

Aus der Klinik für Nephrologie und Intensivmedizin
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Untersuchung zu Gefäßsteifigkeit und
Körperzusammensetzung bei nierentransplantierten
Patient*innen mit verschiedenen immunsuppressiven
Therapieregimen (Tacrolimus, Ciclosporin, Belatacept)

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Sarah Maria Illersperger

aus Innsbruck, Österreich

Datum der Promotion: 04.03.2022

Vorwort

Teile der vorliegenden Arbeit wurden bereits im Rahmen folgender Veröffentlichungen publiziert:

Abstracts (Poster-Präsentation):

[1]: Illersperger S, Bach P, Heleniak Z, Kast K, Staeck O, Budde K, Halleck F, Influence of Belatacept- vs. CNI-based Immunosuppression on Vascular Stiffness and Cell Function, Nephrology Dialysis Transplantation, Volume 34, Issue Supplement_1, June 2019, gfz103.SP781.

[2]: Heleniak Z, Illersperger S, Brakemeier S, Dębska-Ślizień A, Budde K, Halleck F, Assessment of arterial stiffness in renal transplant recipients, Nephrology Dialysis Transplantation, Volume 34, Issue Supplement_1, June 2019, gfz106.FP156.

Volltext-Publikationen:

[3]: Heleniak Z, Illersperger S, Brakemeier S, Dębska-Ślizień A, Bach P, Budde K, Halleck F, Influence of lipid profile and statin administration on arterial stiffness in renal transplant recipients, Cardiology journal, 2020.

[4]: Heleniak Z, Illersperger S, Brakemeier S, Dębska-Ślizień A, Budde K, Halleck F, Obesity, fat tissue parameters and arterial stiffness in renal transplant recipients, Transplantation Proceedings, 2020.

Inhaltsverzeichnis

| | |
|---|-----------|
| Abkürzungsverzeichnis | 5 |
| Tabellenverzeichnis | 9 |
| Abbildungsverzeichnis | 10 |
| 1 Abstract | 11 |
| 1.1 Abstract auf Deutsch..... | 11 |
| 1.2 Abstract in English | 13 |
| 2 Einleitung | 15 |
| 2.1 Kardiovaskuläre Erkrankungen nach Nierentransplantation | 15 |
| 2.2 Arterielle Gefäßsteifigkeit und ihre Relevanz für das kardiovaskuläre Outcome Nierentransplantiertes | 15 |
| 2.2.1 Messung arterieller Gefäßsteifigkeit | 16 |
| 2.3 Volumenüberladung und Ernährungsstatus als Prädiktoren für kardiovaskuläre Mortalität..... | 16 |
| 2.3.1 Messung der Körperzusammensetzung | 17 |
| 2.4 Immunsuppressiva und ihr Einfluss auf die arterielle Gefäßsteifigkeit | 17 |
| 2.5 Immunsuppressiva und ihre Auswirkungen auf die Körperzusammensetzung | 20 |
| 2.6 Zielsetzung dieser Studie..... | 20 |
| 3 Methodik | 21 |
| 3.1 Studienpopulation und Design | 21 |
| 3.2 Pulswellengeschwindigkeitsmessung..... | 21 |
| 3.3 Bioelektrische Impedanzanalyse..... | 22 |
| 3.4 Laborparameter | 23 |
| 3.5 Statistische Analysen | 24 |
| 4 Ergebnisse | 25 |
| 4.1 Baseline-Charakteristika | 25 |
| 4.2 Vergleichbarkeit der Gruppen | 27 |
| 4.3 Deskriptive Statistik..... | 28 |
| 4.3.1 Blutdruck- und Pulswellengeschwindigkeitsmessung..... | 28 |
| 4.3.2 BIA..... | 28 |
| 4.4 Univariate Analysen | 30 |
| 4.4.3 Stetige Variablen: Lineare Regressionsanalyse (PhA)..... | 33 |
| 4.5 ANCOVA und multiple Regressionsanalyse..... | 37 |
| 4.5.1 cfPWV..... | 37 |
| 4.5.2 PhA | 37 |
| 4.6 Propensity Score-Matching | 38 |

| | |
|---|-----------|
| 5 Diskussion | 44 |
| 5.1 Stärken und Limitationen | 50 |
| 5.2 Schlusswort | 51 |
| Literaturverzeichnis | 53 |
| Eidesstattliche Versicherung | 63 |
| Anteilerklärung an etwaigen erfolgten Publikationen..... | 65 |
| Lebenslauf | 67 |
| Komplette Publikationsliste..... | 69 |
| Danksagung..... | 70 |

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|-------------|--|
| Abb. | Abbildung |
| ABI | <i>ankle-brachial-index</i> |
| AGEs | <i>advanced glycation end products</i> |
| AGS | arterielle Gefäßsteifigkeit |
| ANCOVA | <i>analysis of covariance</i> |
| ANOVA | <i>analysis of variance</i> |
| baPWV | <i>brachial-ankle pulse wave velocity</i> |
| BELA | Belatacept |
| BENEFIT | <i>belatacept evaluation of nephroprotection and efficacy as first-line immunosuppression trial</i> |
| BENEFIT-EXT | <i>belatacept evaluation of nephroprotection and efficacy as first-line immunosuppression trial-EXTended criteria donors</i> |
| BIA | bioelektrische Impedanzanalyse |
| BMI | <i>body mass index</i> |
| bzw. | beziehungsweise |
| ca. | circa |
| CD | <i>cluster of differentiation</i> |
| cfPWV | <i>carotid-femoral pulse wave velocity</i> |
| CNI | Calcineurininhibitoren |
| CRP | C-reaktives Protein |
| CsA | Ciclosporin |
| CTLA-4 | <i>cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4</i> |
| diast. | diastolisch |
| ECLIA | Elektrolumineszenz-Immunoassays |
| EDTA | Ethylendiamintetraessigsäure |

| | |
|-------------------|--|
| eGFR | geschätzte Glomeruläre Filtrationsrate |
| EZW | extrazelluläres Wasserkompartiment |
| Fc | <i>fragment crystallizable</i> |
| FMI | <i>fat mass index</i> |
| FSGS | fokal segmentale Glomerulosklerose |
| g | Gramm |
| GFR | Glomeruläre Filtrationsrate |
| GKW | Gesamtkörperwasser |
| HD | Hämodialyse |
| Ig | Immunglobulin |
| IZW | intrazelluläres Wasserkompartiment |
| KF | Körperfett |
| kg | Kilogramm |
| kg/m ² | Kilogramm pro Quadratmeter |
| KHK | Koronare Herzkrankheit |
| KTX | Nierentransplantation |
| LDL | <i>low density lipoprotein</i> |
| li | links |
| log. | logarithmiert |
| m | Meter |
| m ² | Quadratmeter |
| mg/dl | Milligramm pro Deziliter |
| mg/l | Milligramm pro Liter |
| min | Minute |
| ml | Milliliter |

| | |
|----------|--|
| mmHg | Millimeter-Quecksilbersäule |
| m/s | Meter pro Sekunde |
| mTOR | <i>mammalian target of rapamycin</i> |
| n | Anzahl |
| ng/l | Nanogramm pro Liter |
| NODAT | <i>new onset diabetes after transplantation</i> |
| NTproBNP | <i>N-terminal pro-B-type natriuretic peptide</i> |
| Pat. | Patient*innen |
| pAVK | periphere arterielle Verschlusskrankheit |
| PD | Peritonealdialyse |
| PhA | Phasenwinkel |
| PP | Pulsdruck |
| PS | <i>Propensity Score</i> |
| PWV | <i>pulse wave velocity</i> |
| re | rechts |
| reA | rechter Arm |
| RR | Blutdruck |
| s. | siehe |
| SMI | <i>skeletal muscle mass index</i> |
| syst. | Systolisch |
| Tab. | Tabelle |
| Tac | Tacrolimus |
| u.a. | unter anderem |
| vs. | versus |
| Xc | Reaktanz |

| | |
|------|---------------------------------------|
| ZAAD | zentraler aortaler Augmentationsdruck |
| z.B. | zum Beispiel |
| ° | Grad |
| μA | Mikroampere |
| π | Pi |
| % | Prozent |

Tabellenverzeichnis

| | | |
|------------|---|----|
| Tabelle 1: | Baseline-Charakteristika | 26 |
| Tabelle 2: | Ergebnisse der PWV- und BIA-Messung | 29 |
| Tabelle 3: | Lineare Regressionsanalyse: Einfluss der unabhängigen Variablen auf die cfPWV | 31 |
| Tabelle 4: | t-Tests: Gruppenvergleiche der cfPWV – Berechnung der Effektstärke | 32 |
| Tabelle 5: | Lineare Regressionsanalyse: Einfluss der unabhängigen Variablen auf den PhA | 34 |
| Tabelle 6: | t-Tests: Gruppenvergleiche des PhA – Berechnung der Effektstärke | 36 |
| Tabelle 7: | Propensity Score-Matching | 39 |

Abbildungsverzeichnis

| | | |
|---------------|---|----|
| Abbildung 1: | Zusammenhang zwischen der cfPWV und dem Alter | 31 |
| Abbildung 2: | Zusammenhang zwischen dem PhA und dem Alter | 34 |
| Abbildung 3: | Zusammenhang zwischen dem PhA und der cfPWV | 35 |
| Abbildung 4: | Vergleich der cfPWV zwischen den drei Gruppen (Tac, CsA, BELA) <u>vor</u> dem PS-Matching | 40 |
| Abbildung 5: | Vergleich des PhAs zwischen den drei Gruppen (Tac, CsA, BELA) <u>vor</u> dem PS-Matching | 40 |
| Abbildung 6: | Vergleich der cfPWV in der Kohorte Tac-BELA <u>nach</u> dem PS-Matching | 41 |
| Abbildung 7: | Vergleich des PhA in der Kohorte Tac-BELA <u>nach</u> dem PS-Matching | 41 |
| Abbildung 8: | Vergleich der cfPWV in der Kohorte CsA-BELA <u>nach</u> dem PS-Matching | 42 |
| Abbildung 9: | Vergleich des PhAs in der Kohorte CsA-BELA <u>nach</u> dem PS-Matching | 42 |
| Abbildung 10: | Vergleich der cfPWV in der Kohorte CsA-Tac <u>nach</u> dem PS-Matching | 43 |
| Abbildung 11: | Vergleich des PhA in der Kohorte CsA-Tac <u>nach</u> dem PS-Matching | 43 |

1 Abstract

1.1 Abstract auf Deutsch

Hintergrund: Das kardiovaskuläre Risiko nach einer Nierentransplantation ist im Vergleich zur gesunden Bevölkerung drei- bis fünffach erhöht. Die langjährige immunsuppressive Therapie hat großen Einfluss auf das kardiovaskuläre Outcome bei Nierentransplantierten. Calcineurininhibitoren, welche weit verbreitet Einsatz finden, führen zu hyalintischen Veränderungen der Arteriolenwand und werden mit Hypertonie, Diabetes und Dyslipidämie assoziiert. In Studien konnte ein besseres kardiovaskuläres Profil unter Behandlung mit dem Kostimulationsblocker Belatacept (BELA) gezeigt werden. Die arterielle Gefäßsteifigkeit ist ein unabhängiger Prädiktor für kardiovaskuläre Ereignisse. Auch die Erfassung des Volumenhaushalts und der Körperzusammensetzung haben im Rahmen des kardiovaskulären Screenings zunehmend an Bedeutung gewonnen. Wir stellten die Hypothese auf, dass eine Therapie mit BELA, im Vergleich zur Behandlung mit den Calcineurininhibitoren Ciclosporin (CsA) oder Tacrolimus (Tac), mit einer reduzierten arteriellen Gefäßsteifigkeit und einer verbesserten Körperzusammensetzung assoziiert ist.

Methoden: In dieser Querschnittstudie führten wir eine Pulswellengeschwindigkeitsmessung sowie eine Bioelektrische Impedanzanalyse durch, um die cfPWV (*carotid-femoral pulse wave velocity*) und den Phasenwinkel, einen Indikator für Zellmembranintegrität und vaskuläre Kalzifikation, zu erfassen. Es wurden 325 Nierentransplantierte in die Studie eingeschlossen und anhand ihres immunsuppressiven Therapieschemas in drei Gruppen eingeteilt: 211 unter Tac-Therapie, 73 in CsA- und 41 in BELA-Behandlung. Die statistischen Analysen umfassten eine ANCOVA (*analysis of covariance*) sowie ein Propensity Score-Matching.

Ergebnisse: Nach Adjustierung für die Kovariaten Alter, Geschlecht, BMI (*body mass index*), Diabetes, Art der Nierenspende (Lebend-/Totenspende), Dauer der Dialysetherapie, vergangene Zeit seit der Transplantation sowie Kreatinin-Konzentration, konnten keine signifikanten Unterschiede in der cfPWV ($p=0,720$) oder dem Phasenwinkel ($p=0,709$) zwischen den Gruppen festgestellt werden. Nach dem Propensity Score-Matching zeigte sich eine tendenziell niedrigere cfPWV bei Patient*innen mit BELA, jedoch war dies nicht signifikant [in m/s; Tac-BELA: $9,2 \pm 3,1$

versus (vs.) $8,4 \pm 2,4$, $p=0,287$; CsA-BELA: $9,1 \pm 3,2$ vs. $8,4 \pm 2,6$, $p=0,446$; CsA-Tac: $8,6 \pm 2,6$ vs. $8,4 \pm 2,5$, $p=0,697$]. Auch fanden sich keine signifikanten Unterschiede im Phasenwinkel nach Durchführung der Propensity Score-Methode (in Grad; Tac-BELA: $4,8 \pm 0,9$ vs. $4,8 \pm 0,9$, $p=0,931$; CsA-BELA: $4,8 \pm 0,8$ vs. $4,8 \pm 0,9$, $p=0,729$; CsA-Tac: $4,8 \pm 0,9$ vs. $4,9 \pm 0,9$, $p=0,278$).

Schlussfolgerung: In unserer Studie konnten keine signifikanten Unterschiede in der arteriellen Gefäßsteifigkeit oder Körperzusammensetzung zwischen den Therapiegruppen BELA, Tac und CsA festgestellt werden. Eine höhere Prävalenz von Komorbiditäten und Transplantatabstoßungen in der BELA-Gruppe vor Behandlungsbeginn stellte eine relevante Limitation der Studie dar. Weitere Studien mit randomisiertem kontrolliertem Studiendesign und größeren Stichprobenumfängen sind notwendig, um statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Immunsuppressiva nachzuweisen.

1.2 Abstract in English

Background: The cardiovascular risk is three to five times higher among renal transplant recipients, compared to healthy subjects. The long-term immunosuppressive therapy after kidney transplantation has a large impact on the cardiovascular outcome. Calcineurin inhibitors, which are widely used, lead to hyalinotic changes of the arteriole wall and have been associated with hypertension, diabetes and dyslipidemia. Studies showed a superior cardiovascular profile under therapy with the co-stimulation inhibitor Belatacept (BELA). Arterial stiffness is an independent predictor of cardiovascular events. Also, the determination of the volume status and body composition have gained in importance as part of the cardiovascular screening. We hypothesized that BELA-therapy is associated with reduced arterial stiffness and improved body composition, compared to the treatment with Cyclosporine (CsA) or Tacrolimus (Tac).

Methods: In this cross-sectional study, we conducted a pulse wave velocity measurement and a bioelectrical impedance analysis in order to acquire cfPWV (carotid-femoral pulse wave velocity) and phase angle, an indicator of cell membrane integrity and vascular calcification. 325 patients were included in the study and divided into three groups, according to their immunosuppressive therapy scheme: 211 treated with Tac, 73 with CsA and 41 with BELA. The statistical analyses comprised ANCOVA (*analysis of covariance*) and propensity score matching.

Results: When adjusting for the covariates age, sex, BMI (body mass index), diabetes, dialysis time, time since transplantation, donor type and creatinine concentration, no significant difference in cfPWV ($p=0,772$) or phase angle ($p=0,709$) was found between the groups. After propensity score matching, we detected a slightly lower cfPWV among the BELA group, which was, however, not significant [in m/s; Tac-BELA: $9,2 \pm 3,1$ versus (vs.) $8,4 \pm 2,4$, $p=0,287$; CsA-BELA: $9,1 \pm 3,2$ vs. $8,4 \pm 2,6$, $p=0,446$; CsA-Tac: $8,6 \pm 2,6$ vs. $8,4 \pm 2,5$, $p=0,697$]. Also, the groups did not differ in phase angle, after implementation of the propensity score method (in degrees; Tac-BELA: $4,8 \pm 0,9$ vs. $4,8 \pm 0,9$, $p=0,931$; CsA-BELA: $4,8 \pm 0,8$ vs. $4,8 \pm 0,9$, $p=0,729$; CsA-Tac: $4,8 \pm 0,9$ vs. $4,9 \pm 0,9$, $p=0,278$).

Conclusion: In our study, no significant differences in arterial stiffness or body composition could be detected between the therapy groups BELA, Tac and CsA. A high prevalence of comorbidities and transplant rejections in the BELA group at

baseline posed a relevant limitation to the study. Further studies with randomized controlled study designs and bigger sample sizes are needed to demonstrate statistically significant differences between the immunosuppressants.

2 Einleitung

2.1 Kardiovaskuläre Erkrankungen nach Nierentransplantation

Eine Nierentransplantation geht mit einem weitaus besseren kardiovaskulären Outcome für chronisch Nierenkranke einher als andere Nierenersatzverfahren¹. Dennoch stellen kardiovaskuläre Erkrankungen noch immer die Haupttodesursache bei nierentransplantierten Patient*innen (Pat.) dar.² Das kardiovaskuläre Risiko ist im Vergleich zur Normalbevölkerung drei- bis fünffach erhöht.³ Dies kann durch klassische Risikofaktoren, wie Diabetes, Hypertonie, Tabakkonsum und Dyslipidämie, nur unzureichend erklärt werden.⁴ Risikorechner für kardiovaskuläre Erkrankungen, welche ursprünglich für Gesunde entwickelt wurden, eignen sich mäßig für die Berechnung des kardiovaskulären Risikos Nierentransplantierter da sie dieses in der Regel unterschätzen.^{5, 6} Eine Erklärung hierfür könnte im Einfluss der langjährigen immunsuppressiven Therapie auf das kardiovaskuläre System sowie der Relevanz anderer kardiovaskulärer Risikofaktoren, wie zum Beispiel (z.B.) der arteriellen Gefäßsteifigkeit⁷, der Nierenfunktion, des Calcium-Phosphat Haushalts, einer Volumenüberladung und einem mangelhaften Ernährungsstatus, liegen.

2.2 Arterielle Gefäßsteifigkeit und ihre Relevanz für das kardiovaskuläre Outcome Nierentransplantierter

Studien der vergangenen Jahre messen der arteriellen Gefäßsteifigkeit (AGS) in der Diagnostik und Prognose kardiovaskulärer Erkrankungen nach einer Nierentransplantation großen Stellenwert bei. Ihnen zufolge stellt die AGS einen unabhängigen Prädiktor für kardiovaskuläre Ereignisse und die Mortalität nach einer Nierentransplantation dar.^{8, 9}

Die AGS wird als biologischer Prozess verstanden, welcher in Zusammenhang mit dem Alter^{7, 10}, dem Blutdruck^{11, 12}, der Inflammation^{13, 14}, vaskulären Kalzifikation¹⁵ sowie der endothelialen Dysfunktion¹⁶ steht. Ebenso ist eine Assoziation zwischen der AGS und chronischen Nierenerkrankungen bekannt.¹⁷ Auf pathophysiologischer Ebene kann eine erhöhte AGS durch eine Dysbalance kollagener und elastischer Fasern in der dreischichtigen Arterienwand erklärt werden.⁷ Sowohl Matrixmetalloproteasen¹⁸⁻²⁰, welche elastische Fasern und deren Verbindungen abbauen, als auch Kalziumablagerungen in der Tunica media und Kollagen-

Glykosylierung durch AGEs (*advanced glycation end products*) spielen in diesem Zusammenhang möglicherweise eine Rolle.²¹

2.2.1 Messung arterieller Gefäßsteifigkeit

Es gibt unterschiedliche Methoden die AGS zu quantifizieren. Eine von ihnen ist die intraaortale Blutdruckmessung. Diese ist invasiv und erfordert eine arterielle Katheterisierung²², weshalb sie im klinischen Alltag nur selten angewandt wird. Eine nicht-invasive und weit verbreitete Methode stellt die Messung der Pulswellengeschwindigkeit (PWV) dar. Die PWV entspricht der Ausbreitungsgeschwindigkeit einer sogenannten Vorwärtswelle, welche durch den Druck, der mit jeder Systole über die aortale Wand und ihre Abgänge fortgeleitet wird, generiert wird. Diese Ausbreitungsgeschwindigkeit ist abhängig von der Wandelastizität der arteriellen Gefäße.²³ Dementsprechend ist die PWV bei verminderter Elastizität beziehungsweise (bzw.) vermehrter Gefäßsteifigkeit erhöht. Die PWV kann vom Arm zum Knöchel (*brachial-ankle pulse wave velocity*, baPWV) oder von der Arteria carotis zur Arteria femoralis (*carotid-femoral pulse wave velocity*, cfPWV) gemessen bzw. berechnet werden. Die Erhebung der cfPWV gilt als Goldstandard²⁴ und eine erhöhte cfPWV wird von der European Society of Hypertension- European Society of Cardiology in ihren Leitlinien zum Blutdruckmanagement als Endorganschaden definiert.²⁵ In einer niederländischen Studie wurde festgestellt, dass die PWV, unabhängig vom Alter, einen Prädiktor für kardiovaskuläre Ereignisse und Überleben darstellt. Pat. mit einer PWV $\geq 7,5$ Meter pro Sekunde (m/s) zeigten signifikant schlechtere Überlebensraten als Pat. mit einer PWV $< 7,5$ m/s ($p=0,047$).²⁶

2.3 Volumenüberladung und Ernährungsstatus als Prädiktoren für kardiovaskuläre Mortalität

Neben der Messung der AGS rückt auch die Erfassung der Körperzusammensetzung, welche unter anderem (u.a.) die Quantifizierung von Volumenüberladung und Ernährungsparametern beinhaltet, in den Fokus des kardiovaskulären Screenings bei Nierenkranken. Die extrazelluläre Volumenüberladung stellt ein großes klinisches Problem bei Pat. mit chronischer Nierenerkrankung dar und kann zu Ödemen der unteren Extremität, Hypertonus, pulmonal-arterieller Stauung und Herzversagen führen.²⁷ Durch eine Nierentransplantation kann die renale Filtration zwar deutlich

verbessert, das Funktionslevel zweier gesunder, angeborener Nieren jedoch nicht erreicht werden.²⁸ Auch nach einer Nierentransplantation weisen viele Pat. eine niedrige Glomeruläre Filtrationsrate (GFR) auf.²⁹ Die katabolen Auswirkungen einer chronischen Urämie sowie Störungen des Wasser- und Elektrolythaushaltes führen zu Veränderungen der Körperzusammensetzung und des Ernährungsstatus und sind mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität assoziiert.^{30, 31}

2.3.1 Messung der Körperzusammensetzung

Eine nicht-invasive, validierte und reproduzierbare Methode zur Messung des Volumen- und Ernährungsstatus stellt die Bioimpedanzanalyse (BIA) dar.³² Neben Muskel- und Fettmasse können u.a. auch das Gesamtkörperwasser (GKW) sowie das extra- (EZW) und intrazelluläre (IZW) Wasserkompartiment bestimmt werden.

Ein Parameter, welcher in den letzten Jahren in der Prognose kardiovaskulärer Ereignisse an Interesse gewonnen hat, ist der Phasenwinkel (PhA).³³ Seine biologische Bedeutung und seine pathogenetische Relevanz sind noch nicht vollkommen verstanden. Er wird bislang als Indikator für Membranintegrität und Volumenverteilung zwischen intra- und extrazellulären Räumen begriffen³⁴ und steht in engem Zusammenhang mit Zelltod und katabolen Prozessen. In einer Studie war ein niedriger PhA ($<4,0^\circ$) signifikant mit einem größeren EZW und kleineren IZW bei Nierentransplantierten assoziiert.²⁹ Zudem fand sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen einem niedrigen PhA und einer hohen Mortalität.^{35, 36}

Der PhA wird außerdem als Indikator für die AGS diskutiert. Es konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem PhA und vaskulärer Kalzifikation sowie AGS bei Peritonealdialyse-Pat. festgestellt werden.³⁷ Für Nierentransplantierte liegen zum heutigen Zeitpunkt noch keine Daten diesbezüglich vor.

2.4 Immunsuppressiva und ihr Einfluss auf die arterielle Gefäßsteifigkeit

Trotz einer Verbesserung der Nierenfunktion (und somit einem möglicherweise positiven Effekt auf die AGS) durch die Transplantation, weisen nierentransplantierte Pat. höhere PWV-Werte auf als Gesunde.³⁸ Der Einfluss verschiedener immunsuppressiver Regime auf die AGS und das kardiovaskuläre Outcome Nierentransplantiert wird in diesem Zusammenhang diskutiert.

Calcineurininhibitoren (CNI), welche seit Beginn der 1980er Jahre Einsatz finden, stellen eine wichtige Komponente der Immunsuppression nach einer Nierentransplantation dar.³⁹ Sie stehen in engem Zusammenhang mit der Verbesserung des Ein-Jahres-Transplantatüberlebens und der Reduktion von akuten Rejektionen.⁴⁰ Eine Langzeittherapie mit CNI geht allerdings mit einem erhöhten Risiko für Hypertonie, Dyslipidämie und Diabetes⁴¹ einher, welche u.a. auf akuter bzw. chronischer Toxizität⁴² beruhen. Akute Toxizität stellt ein funktionelles Ungleichgewicht zwischen Vasokonstriktoren und Vasodilatoren dar, Veränderungen, die durch Dosisreduktion oder CNI-Abstinenz reversibel sind.⁴³ Chronische CNI-Toxizität kann zu einer strukturellen Veränderung der Gefäße (Hyalinose), insbesondere der kleinen Arterien und Arteriolen, führen.⁴⁴ Im Rahmen einer Studie konnten bei dem Großteil der Pat. unter einer Therapie mit den CNI Tacrolimus (Tac) oder Ciclosporin (CsA) nach zehn Jahren hyalinitische Veränderungen in der Arteriolenwand festgestellt werden.⁴⁵ Obwohl beide über einen ähnlichen Wirkmechanismus agieren (Verhinderung der Transkription von Interleukin-2 und anderen Zytokinen), zeigt sich in Studien eine unterschiedlich starke Beeinflussung der AGS durch Tac bzw. CsA. Strózecki et al. z.B. untersuchten 76 Pat. unter Tac-Therapie sowie 76 Pat., die CsA einnahmen, und glichen sie nach klinischen Kriterien ab. Die Gruppe unter CsA-Therapie wies signifikant höhere PWV-Werte auf als die Tac-Gruppe [$9,8 \pm 2,3$ versus (vs.) $8,6 \pm 1,5$ m/s, $p < 0,001$].⁴⁶

Eine Alternative zu den CNI stellen u.a. die mTOR (*mammalian target of rapamycin*)-Inhibitoren Everolimus und Sirolimus dar. In Hinblick auf das Transplantatüberleben und die Verhinderung von Abstoßungen, konnten diese allerdings bislang keine Überlegenheit gegenüber Tac demonstrieren.^{47, 48}

Seit 2011 ist nun auch der Kostimulationsblocker Belatacept (BELA) in Europa zugelassen. BELA ist ein Fusionsprotein, welches das gemeinsame Fc (*fragment crystallizable*)-Fragment des humanen Immunglobulins G und CTLA-4 (*cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4*) beinhaltet. CTLA-4 bindet an die CD (*cluster of differentiation*) 80- und CD86- Rezeptoren auf Antigen-präsentierenden-Zellen und inhibiert so kostimulatorische Signale, welche für eine T-Zell-Aktivierung benötigt werden⁷. Diese ist Voraussetzung für eine Abstoßungsreaktion. In den Phase-III-Studien BENEFIT (*belatacept evaluation of nephroprotection and efficacy as first-line immunosuppression trial*) und BENEFIT-EXT (*belatacept evaluation of*

nephroprotection and efficacy as first-line immunosuppression trial-EXTended criteria donors) wurden Pat. unter BELA-Therapie mit mehr oder weniger intensiven Therapieschemata mit Pat. unter CsA-Therapie verglichen. Im Drei-Jahres-Verlauf wiesen Pat. unter BELA-Therapie eine signifikant höhere GFR sowie ein mit der CsA-Gruppe vergleichbares Transplantatüberleben auf.^{49, 50} In der BENEFIT- Studie konnte zudem eine geringere renale Fibrose unter BELA-Therapie in Protokollbiopsien gezeigt werden.⁴⁹ Ebenso wurde in beiden Studien ein besseres kardiovaskuläres Profil der BELA-Gruppe, verglichen mit Pat. unter CsA-Therapie, beschrieben, welches sich durch ein geringeres Risiko für Hypertonie, Hyperlipidämie und NODAT (*new onset diabetes after transplantation*) auszeichnete.^{50, 51}

Bislang wurden nur zwei Studien mit kleinen Fallzahlen zu den Auswirkungen von BELA auf die AGS, im Vergleich zu konventionellen Immunsuppressiva, veröffentlicht. Da die T-Zell-Aktivierung einen wesentlichen Part in der Progression atherosklerotischer Plaques einnimmt⁵², wurde 2015 in einer experimentellen Studie an Mäusen untersucht, ob eine CTLA-4-induzierte CD28-CD80/86-Kostimulationshemmung (in diesem Fall durch Abatacept) die Entwicklung von Läsionen in der Intima verhindern kann. Dies konnte in 58,5 Prozent (%) der Fälle bestätigt werden ($p=0,029$).⁵³ In einer Fall-Kontroll-Studie von 2014 verglichen Wahrscheinlichkeit verstanden, mit welcher ein Patient oder eine Patientin eine zu prüfende Therapie erhält et al. die PWV und den zentralen aortalen Augmentationsdruck [ZAAD, in Millimeter-Quecksilbersäule (mmHg)] von 23 Pat. unter BELA-Einnahme mit 23 Pat. unter CsA-Therapie. Während der ZAAD in der CsA-Gruppe im Vergleich zur BELA-Gruppe höher war (12,7 mmHg vs. 7,3 mmHg, $p = 0,048$), konnte durchschnittlich 81 Monate nach der Transplantation kein signifikanter Unterschied in der PWV zwischen den Gruppen gefunden werden.⁵⁴ In einer weiteren retrospektiven Studie untersuchten Melilli et al. die cfPWV von Pat. unter BELA-Therapie ($n=20$), im Vergleich zu einer CNI-Kontrollgruppe ($n=20$). Fünf Jahre nach der Nierentransplantation konnte eine geringere Prävalenz von Pat. mit einer cfPWV $>8,1$ m/s in der BELA-Gruppe festgestellt werden (50% in BELA vs. 25% in CNI, $p=0,08$). Die mittlere cfPWV unterschied sich jedoch nicht signifikant ($7,9\pm 3,4$ m/s vs. $7,4\pm 4$ m/s, $p=0,4$).⁵⁵

2.5 Immunsuppressiva und ihre Auswirkungen auf die Körperzusammensetzung

Während Glukokortikoid-assoziierte Veränderungen der Fettverteilung und der Verlust von Muskelmasse nach einer Nierentransplantation gut beschrieben sind^{56, 57}, wurden bisher nur wenige Daten hinsichtlich der Auswirkungen von CNI auf die Körperzusammensetzung veröffentlicht. 2016 konnte eine signifikante Zunahme des FMI (*fat mass index*) bei lebertransplantierten Pat. mit CsA-Einnahme im Vergleich zu Pat. unter Tac-Therapie festgestellt werden.⁵⁸ Eine kleine Studie von Mathieu et al. demonstrierte eine Zunahme an Fettmasse sowie eine Abnahme an Muskelmasse bei Nierentransplantierten unter CsA-Therapie.⁵⁶ Eine Studie, welche sich mit den Veränderungen der Körperzusammensetzung unter der Einnahme von BELA befasst, wurde nach aktuellem Wissensstand noch nicht veröffentlicht (Oktober 2020).

2.6 Zielsetzung dieser Studie

Im Rahmen dieser Studie möchten wir die Beeinflussung der AGS und der Körperzusammensetzung durch verschiedene immunsuppressive Regime bei Nierentransplantierten untersuchen. Basierend auf ihrem immunsuppressiven Therapieschema, werden die untersuchten Pat. in drei Gruppen (Tac, CsA, BELA) eingeteilt. Zur Bestimmung der AGS wird eine PWV-Messung mit Erfassung der cfPWV durchgeführt. Mittels BIA und Erhebung des PhAs sollen die Auswirkungen der jeweiligen Therapie auf die Zellfunktion sowie den Volumen- und Ernährungsstatus analysiert werden. Wie sich u.a. aus den Ergebnissen der BENEFIT- Studien ableiten lässt, wird ein superiores kardiovaskuläres Profil bei Pat. mit BELA-Einnahme vermutet, welches sich auch in einer niedrigeren cfPWV sowie einem höheren PhA im Vergleich zu Pat. unter Tac- oder CsA-Therapie äußern könnte.

3 Methodik

3.1 Studienpopulation und Design

Es wurden 325 Pat., welche im Rahmen ihrer Routineuntersuchung zwischen Februar und Juli 2018 die nephrologische Ambulanz der Charité am Campus Mitte aufsuchten, in die Studie eingeschlossen. Von 376 untersuchten Pat. wurden 32 ausgeschlossen, da sie noch kein Nierentransplantat erhalten hatten und unter Dialysetherapie standen. 19 weitere, transplantierte Pat. wurden exkludiert, da sie zum Zeitpunkt der Messung keines der drei Immunsuppressiva (Tac, CsA, BELA) einnahmen. Als weitere Ausschlusskriterien galten akute Infektionen, die Unfähigkeit zu stehen (z.B. bei Zustand nach Amputation), Ulzera an Armen oder Beinen sowie implantierte Defibrillatoren oder Herzschrittmacher.

Bei den Pat. wurden eine PWV und eine BIA durchgeführt. Demographische Daten sowie Daten zu Transplantation, Spender, Vorerkrankungen, Medikationen und Laborwerten der Pat. wurden aus der Datenbank „TBase“ extrahiert.

Es wurde die Zustimmung der lokalen Ethikkommission eingeholt und alle Untersuchungen gemäß der Deklaration von Helsinki durchgeführt. Nach ausführlicher Aufklärung über die Zielsetzung, den Umfang und den Ablauf der Studie, gaben alle Pat. ihr Einverständnis.

3.2 Pulswellengeschwindigkeitsmessung

Zur Bestimmung der arteriellen Gefäßsteifigkeit wurde eine oszillometrische PWV-Messung mit dem Knöchel-Arm-Index (*ankle-brachial index*, ABI)-Gerät der Firma *boso®* durchgeführt. Vor der Untersuchung lagen die Pat. mindestens 5 Minuten (min) in Ruhe auf einer flachen Liege. In korrekter Ausrichtung wurden anschließend vier Blutdruckmanschetten jeweils an Armen [circa (ca.) 2-3cm über der Ellenbeuge, die Markierung zeigte auf die Arteria brachialis] und Beinen (ca. 1-2cm oberhalb des Knöchels, die Markierung zeigte auf die Arteria tibialis posterior) angelegt. Die Pat. wurden angewiesen während der Messung flach auf dem Rücken zu liegen, mit parallel zum Körper ausgestreckten Armen, sowie Bewegungen und Sprechen zu vermeiden. Über die Gerätesoftware wurde die ca. einminütige Messung gestartet, bei welcher sich die Manschetten zwei Mal hintereinander auf bis zu 300mmHg aufpumpten.

Die Untersuchung beinhaltete eine Blutdruck (RR)-Messung [systolischer (syst.) und diastolischer (diast.) RR an beiden Armen, syst. RR an den Beinen sowie die jeweilige Differenz der Drücke], die Berechnung des ABI rechts und links (= syst. RR des rechten oder linken Beines dividiert durch den höheren syst. RR der Oberarme) sowie die Messung der baPWV (in m/s) rechts und links und Kalkulation der cfPWV (in m/s). Zusätzlich wurde der Pulsdruck (PP) durch die Gerätesoftware berechnet und gegebenenfalls Hinweis auf Herzrhythmusstörungen gegeben. Als physiologische Grenzwerte wurden ein RR $\leq 130/80$ mmHg, ein PP < 50 mmHg, ein ABI $> 0,9$ sowie eine baPWV < 12 m/s und eine cfPWV < 10 m/s⁵⁹ definiert.

3.3 Bioelektrische Impedanzanalyse

Die Erfassung der Körperzusammensetzung erfolgte mittels direkter segmentaler Mehrfrequenzen-BIA durch das Gerät InBody770® (InBody Deutschland/ JP Global Markets GmbH, Eschborn, Deutschland). Bei einer Wechselstromstärke von 80 Mikroampere (μA) $\pm 10\mu\text{A}$ wurden 30 Impedanzmessungen mit sechs unterschiedlichen Frequenzen (zwischen einem und 1000 Kilohertz) an jedem der fünf Segmente (rechter und linker Arm, beide Beine, Rumpf) durchgeführt, um die bioelektrische Impedanz zu ermitteln. Die Erhebung der Reaktanz (X_c) erfolgte respektive mit 15 Impedanzmessungen à drei Frequenzen. Die Größe der Impedanzen ist abhängig vom Volumen der extra- und intrazellulären Kompartimente und der Leitfähigkeit von Geweben und Organen. Dies erlaubt wiederum Rückschluss auf die Volumina bzw. die Masse von Gewebeanteilen, wie z.B. die Fettmasse.

Bei dieser Messung handelte es sich um eine tetrapolare 8-Elektroden-Messung. Die Untersuchung dauerte ca. eine Minute und wurde in aufrechter Position durchgeführt. Die Pat. sollten barfuß auf den beiden Fußelektroden stehen und zwei Griffe mit Daumenelektroden in die Hand nehmen. Während der Messung wurden sie angeleitet die Arme zu abduzieren, sich nicht zu bewegen oder zu sprechen.

Im Rahmen der BIA wurden eine Körperzusammensetzungsmessung sowie eine (segmentale) Körperwasser-, Mager- und Fettanalyse durchgeführt. Neben dem Gewicht [in Kilogramm (kg)], dem *body mass index* [BMI, in Kilogramm pro Quadratmetern (kg/m^2)], der Muskel- (in kg) und Fettmasse (in kg) wurden auch die freie Fettmasse (in kg) und weiche Magermasse sowie der Protein- und Mineralgehalt [in Gramm (g)] durch das Gerät kalkuliert. Aus der Skelettalen Muskelmasse (in kg)

und der Größe [in Metern (m)] wurde der *skeletal muscle mass index* (SMI, in kg/m²) errechnet. Die Angabe des PhAs erfolgte in Grad (°) und errechnete sich aus folgender Formel: $\text{PhA } (^\circ) = \text{Arktangens } (Xc / \text{Widerstand}) \times [180^\circ / \text{Pi } (\pi)]$. Die Körperwasseranalyse umfasste die Messung des GKW sowie des EZW und IZW [in Litern (l)]. Zusätzlich wurde das EZW ins Verhältnis zum GKW (EZW/GKW) gesetzt und für jedes Segment (rechter Arm, linker Arm, rechtes Bein, linkes Bein, Rumpf) berechnet.

Folgende Referenzwerte wurden festgelegt: EZW/GKW: 0,36-0,39, SMI: $\geq 5,45\text{kg/m}^2$ (Frauen), $\geq 7,26\text{kg/m}^2$ (Männer)⁶⁰, PhA: $\geq 5,5^\circ$ (Frauen), $\geq 6,0^\circ$ (Männer), Körperfett (KF) in %: 18-28% (Frauen), 10-20% (Männer).

3.4 Laborparameter

Alle Pat. erschienen nüchtern zur Blutentnahme am Untersuchungstag. Die Analyse der Laborwerte wurde durch das Labor Berlin gestellt.

Mittels Hochleistungsflüssigkeitschromatographie wurde der HbA1c (in %) im EDTA (Ethyldiamintetraessigsäure)-Blut bestimmt. Zusätzlich erfolgte die Messung des C-reaktiven Proteins [CRP, in Milligramm pro Liter (mg/l)] im Serum via turbidimetrischen Immunoassays sowie die Erhebung des LDL (*low density lipoprotein*)-Cholesterols [in Milligramm pro Deziliter (mg/dl)] mittels homogenem enzymatischen Farbttests. Das Kreatinin im Serum (in mg/dl) wurde enzymatisch-photometrisch bestimmt; die geschätzte Glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) errechnete sich aus der CKD-EPI-Formel und wurde in Milliliter pro Minute pro 1,73 Quadratmeter (ml/min/1,73m²) angegeben. Mittels Elektrochemilumineszenz-Immunoassays (ECLIA) wurden die kardialen Marker Troponin T [in Nanogramm pro Liter (ng/l)] und NTproBNP (*N-terminal pro-B-type natriuretic peptide*, in ng/l) im Serum oder Heparin-Plasma erfasst. Orientierend an den offiziellen Richtwerten des Labor Berlins wurden folgende Referenzbereiche festgelegt: HbA1c: <6%, CRP: <5 mg/dl, LDL-Cholesterol: <130 mg/dl, Kreatinin: $\geq 0,51$ - $\leq 0,95$ mg/dl (Frauen), $\geq 0,67$ - $\leq 1,17$ mg/dl (Männer), eGFR: 95-160 ml/min/1,73m² (Frauen), 98-156 ml/min/1,73m² (Männer), Troponin T: <50 ng/l, NTproBNP: je nach Alter zwischen <94 ng/l (bis 44 Jahre) und <526 ng/l (>74 Jahre).

3.5 Statistische Analysen

Die Ergebnisse wurden als Mittelwert \pm Standardabweichung für normalverteilte bzw. als Median und Interquartilbereich (25. – 75. Perzentile) oder Logarithmus zur Basis 10 für nicht normalverteilte stetige Variablen angegeben. Häufigkeiten für kategoriale Größen wurden in Prozent (%) ausgedrückt und mittels Chi-Quadrat-Test verglichen. Um die Unterschiede zwischen Mittelwerten zu analysieren, wurden ungepaarte t-Tests bzw. ANOVAs (*analysis of variance*) durchgeführt. Ein Vergleich von Medianen erfolgte unter Zuhilfenahme des Kruskal-Wallis-Tests. Mittels linearer Regressionsanalyse konnten Zusammenhänge zwischen abhängigen und unabhängigen stetigen Variablen ermittelt werden. Zur Messung des Einflusses der Variablen in der Regressionsgleichung wurde der Standardisierte Regressionskoeffizient errechnet. Die Erfassung der Effektstärke der t-Tests erfolgte durch Kalkulation von *Cohen's d* sowie dem Korrelationskoeffizienten *r*. Eine multiple lineare Regressionsanalyse erlaubte für die Effekte bestimmter Einflussgrößen zu adjustieren und diejenigen Variablen, welche einen unabhängigen Zusammenhang mit der endogenen Variable aufwiesen, zu erfassen. Die Identifikation von Confoundern orientierte sich am 3-Kriterien-Modell sowie den sogenannten „*directed acyclic graphs*“^{61, 62}. Zusätzlich wurde ein Matching nach der Propensity Score (PS)-Methode durchgeführt. Der PS wird als die Wahrscheinlichkeit verstanden, mit welcher ein*e Pat. eine zu beurteilende Therapie erhält. Zunächst wurde der PS aus den vorliegenden Daten mittels multipler Regressionsanalyse geschätzt, wobei die zugeteilte Therapie in diesem Fall die abhängige Variable und vorbestehende Pat.-Merkmale die unabhängigen Variablen darstellten. Aus diesen Werten konnte anschließend der PS für jede*n Pat. errechnet werden. In einem zweiten Schritt erfolgte das PS-Matching und die Schätzung des eigentlich interessierenden Therapieerfolgs. Hierbei wurde jedem*jeder Pat. aus einer Gruppe (z.B. BELA) ein*e Pat. aus einer anderen Gruppe (z.B. Tac) mit einem ähnlichen PS zugeteilt („1:1-Matching“).⁶³ Im gematchten Kollektiv wurde nun die Über- bzw. Unterlegenheit einer Therapie gegenüber einer anderen untersucht. Das PS-Matching wurde in dieser Studie insgesamt drei Mal durchgeführt (Tac-BELA, CsA-BELA, Tac-CsA). Alle statistischen Analysen wurden mit dem Programm *IBM SPSS Statistics 25®* (*IBM Corp.®, NY, USA; IBM Deutschland GmbH®, Ehningen*) durchgeführt. Wahrscheinlichkeitswerte $<0,05$ galten als statistisch signifikant.

4 Ergebnisse

4.1 Baseline-Charakteristika

Von den 325 eingeschlossenen Pat. waren 122 (37,5%) weiblich und 203 (62,5%) männlich [siehe (s.) Tabelle (Tab.) 1]. Das durchschnittliche Alter betrug $52,2 \pm 13,7$ Jahre. 134 (41,9%) Pat. hatten eine Lebendspende erhalten und die durchschnittliche Zeit seit der Transplantation betrug 6 (2,4-11) Jahre. Bei 56 (17,2%) Pat. stellte eine Immunglobulin (Ig)-A-Nephropathie die zugrundeliegende Nierenerkrankung dar, 52 (16%) litten an Polyzystischer Nierenerkrankung und 39 (12%) Pat. waren an einer sonstigen (nicht näher klassifizierten) Glomerulonephritis erkrankt. Die Dialysedauer betrug im Durchschnitt 4,2 (0,8-7,7) Jahre. Bei 285 (87,7%) der untersuchten Pat. war eine komorbide Hypertonie und bei 68 (20,9%) eine arterielle Gefäßerkrankung [Koronare Herzkrankheit (KHK) oder periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK)] bekannt. 62 (19,1%) waren Diabetiker*innen und 96 (29,5%) litten an einer Hyperlipoproteinämie. Ungefähr die Hälfte der Pat. (163; 50,2%) wurden mit Steroiden therapiert und die durchschnittliche Anzahl an eingenommenen Antihypertensiva betrug 2 ± 1 .

Am Untersuchungstag lag die Kreatinin-Konzentration der Pat. im Mittel bei $1,7 \pm 0,8$ mg/dl und die eGFR der Pat. betrug $50,2 \pm 20$ ml/min/1,73m². Die Pat. wiesen einen mittleren HbA1c von $5,5 \pm 0,6$ % und eine LDL-Cholesteroll-Konzentration von $123,2 \pm 37,9$ mg/dl auf. Die kardialen Marker Troponin T und NTproBNP lagen bei 12 (7-22) bzw. 288 (112-731) ng/l.

| Tab. 1. Baseline-Charakteristika | | | | | |
|--|---------------------------|---------------|-----------------|----------------|-----------|
| | Gesamte Studienpopulation | Tac | CsA | BELA | p-Wert |
| <i>Epidemiologische und nephrologische Daten</i> | | | | | |
| Gesamt, n | 325 | 211 | 73 | 41 | |
| Alter, Jahre | 52,2 ± 13,7 | 50,9 ± 13,5 | 54,3 ± 13 | 55,3 ± 15 | 0,056 (A) |
| Weiblich, n (%) | 122 (37,5) | 79 (37,4) | 27 (37) | 16 (39) | 0,976 (C) |
| Männlich, n (%) | 203 (62,5) | 132 (62,6) | 46 (63) | 25 (61) | |
| BMI, kg/m ² | 25,5 ± 4,7 | 25,4 ± 4,9 | 26,2 ± 4,7 | 25,1 ± 4 | 0,402 (A) |
| Tabakkonsum, n (%) | 130 (40,8) | 80 (38,3) | 33 (46,5) | 17 (43,6) | 0,444 (C) |
| Lebendspende, n (%) | 134 (41,9) | 97 (46,6) | 21 (29,2) | 16 (40) | 0,034 (C) |
| HD, n (%) | 200 (73,8) | 126 (73,7) | 49 (74,2) | 25 (73,5) | 0,680 (C) |
| PD, n (%) | 38 (14) | 24 (14) | 10 (15,2) | 4 (11,8) | |
| HD und PD, n (%) | 32 (11,8) | 21 (12,3) | 1 (1,5) | 5 (14,7) | |
| Dialysedauer, Jahre | 4,2 (0,8-7,7) | 4,2 (0,8-8,2) | 4,2 (1,7-7,1) | 3,3 (0,8-6,1) | 0,349 (B) |
| Zeit seit Transplantation, Jahre | 6 (2,4-11) | 4,6 (1,3-7,7) | 10,5 (7,8-16,2) | 7,8 (5,8-11,5) | <0,01 (B) |
| <i>Grunderkrankung</i> | | | | | |
| IgA-Nephropathie, n (%) | 56 (17,2) | 38 (18) | 15 (20,5) | 3 (7,3) | 0,230 (C) |
| Polyzystische Nierenerkrankung, n (%) | 52 (16) | 29 (13,7) | 13 (17,8) | 10 (24,4) | |
| Chronische Glomerulonephritis, n (%) | 39 (12) | 25 (11,8) | 11 (15,1) | 3 (7,3) | |
| FSGS, n (%) | 20 (6,2) | 16 (7,6) | 3 (4,1) | 1 (2,4) | |
| Membranöse Glomerulosklerose, n (%) | 17 (5,2) | 8 (3,8) | 6 (8,2) | 3 (7,3) | |
| Hypertensive Nierenerkrankung, n (%) | 17 (5,2) | 9 (4,3) | 3 (4,1) | 5 (12,2) | |
| Sonstige, n (%) | 124 (38,2) | 86 (40,8) | 22 (30,1) | 16 (39) | |
| <i>Komorbiditäten</i> | | | | | |
| Hypertonie, n (%) | 285 (87,7) | 184 (87,2) | 68 (93,2) | 33 (80,5) | 0,133 (C) |
| KHK/ pAVK, n (%) | 68 (20,9) | 41 (19,4) | 13 (17,8) | 14 (34,1) | 0,08 (C) |
| Myokardinfarkt, n (%) | 12 (3,7) | 5 (2,4) | 5 (6,9) | 2 (4,9) | 0,197 (C) |
| Diabetes, n (%) | 62 (19,1) | 45 (21,3) | 14 (19,2) | 3 (7,3) | 0,113 (C) |
| NODAT, n (%) | 19 (5,8) | 14 (6,6) | 5 (6,9) | 0 (0) | 0,232 (C) |
| Hyperlipoproteinämie, n (%) | 96 (29,5) | 60 (28,4) | 22 (30,1) | 14 (34,1) | 0,758 (C) |
| <i>Medikamente</i> | | | | | |
| Antihypertensiva, n | 2 ± 1 | 2 ± 1 | 2 ± 2 | 2 ± 2 | 0,015 (A) |
| Steroide, n (%) | 163 (50,2) | 117 (55,5) | 22 (30,1) | 24 (58,5) | <0,01 (C) |
| <i>Laborparameter</i> | | | | | |
| eGFR, ml/min/1,73m ² | 50,2 ± 20 | 54,1 ± 19 | 45,3 ± 18,5 | 38,6 ± 21,2 | <0,01 (A) |
| Kreatinin, mg/dL | 1,7 ± 0,8 | 1,5 ± 0,6 | 1,8 ± 0,7 | 2,4 ± 1,4 | <0,01 (A) |
| HbA1c, % | 5,5 ± 0,6 | 5,5 ± 0,6 | 5,6 ± 0,5 | 5,4 ± 0,4 | 0,306 (C) |
| LDL-Cholesterol, mg/dL | 123,2 ± 37,9 | 123 ± 38,5 | 123,7 ± 39,1 | 123,1 ± 33,4 | 0,991 (A) |
| CRP, mg/L | 1,6 (0,7-5,5) | 1,7 (0,7-5,2) | 1,9 (0,9-6,7) | 1,3 (0,5-5,6) | 0,619 (B) |
| NTproBNP, ng/L | 288 (112-731) | 286 (113-723) | 315 (100-704) | 269 (120-900) | 1 (B) |
| Troponin T, ng/L | 12 (7-22) | 12 (7-21) | 10 (6-16) | 17 (7-31) | 0,112 (B) |

Angaben für kontinuierliche Variablen als Mittelwert ± Standardabweichung oder Median (25. - 75. Perzentile), für kategorielle Variablen in Prozent (%). Berechnung der p-Werte mittels ANOVA (A; normalverteilte, kontinuierliche Variablen), Kruskal-Wallis-Test (B; Vergleich von Medianen) oder Chi-Quadrat-Test (C; kategorielle Variablen). Abkürzungen: Tac, Tacrolimus; CsA, Ciclosporin; BELA, Belatacept; n, Anzahl; BMI, *body mass index*; HD, Hämodialyse; PD, Peritonealdialyse; FSGS, fokal segmentale Glomerulosklerose; KHK, koronare Herzkrankheit; pAVK, periphere arterielle Verschlusskrankheit; NODAT, *new onset diabetes after transplantation*; eGFR, geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; LDL, *low density lipoprotein*; CRP, C-reaktives Protein; NTproBNP, *N-terminal pro-B-type natriuretic peptide*;

4.2 Vergleichbarkeit der Gruppen

Zum Untersuchungszeitpunkt standen 211 (64,9%) Pat. unter Tac-Therapie, während 73 (22,5%) Pat. CsA und 41 (12,6%) BELA erhielten. Die BELA-Pat. waren vor ihrer Konversion zu BELA im Durchschnitt 3,4 (1,8-6) Jahre mit CNi therapiert worden und standen zum Messzeitpunkt 3,4 (2,2-4,3) Jahre unter BELA-Therapie. Die drei Gruppen waren vergleichbar hinsichtlich ihrer Geschlechterverteilung, ihres BMIs, Tabakkonsums, der Art der Dialysetherapie [Hämodialyse (HD)/ Peritonealdialyse (PD)], der Dialysedauer sowie der Ursache der Nierenerkrankung und ihrer Komorbiditäten (Hypertonie, Diabetes, NODAT, Myokardinfarkt, Hyperlipoproteinämie). Außerdem zeigten sich keine signifikanten oder klinisch relevanten Unterschiede im Hinblick auf die Laborparameter HbA1c, LDL-Cholesterol, CRP, NTproBNP oder Troponin T. Die Gruppen unterschieden sich hinsichtlich ihres Alters ($p=0,056$), der durchschnittlichen Zeit seit der Transplantation ($p<0,01$), der Art der Nierenspende (Lebend-/Totenspende) ($p=0,034$) sowie der Anzahl an Antihypertensiva ($p=0,015$). Des Weiteren bestand ein Unterschied im Vorliegen einer diagnostizierten KHK oder pAVK, welcher allerdings nicht von statistischer Signifikanz war ($p=0,08$). Pat. mit CsA-Einnahme wurden seltener mit Steroiden therapiert ($p<0,01$) und Pat. mit BELA wiesen eine signifikant schlechtere Nierenfunktion auf als Pat. mit Tac oder CsA (eGFR: $p<0,01$; Kreatinin: $p<0,01$).

Weitere Angaben zu den Baseline-Charakteristika und der Vergleichbarkeit der Gruppen sind Tab. 1 zu entnehmen.

4.3 Deskriptive Statistik

4.3.1 Blutdruck- und Pulswellengeschwindigkeitsmessung

Der systolische Blutdruck der Pat. betrug im Mittel $140,8 \pm 17,6$ mmHg der diastolische $85,8 \pm 10,2$ m/s. Die Pat. hatten einen durchschnittlichen ABI von $1,08 \pm 0,1$ rechts und $1,12 \pm 0,5$ links sowie eine baPWV von $12,3 \pm 2,3$ m/s (rechts) bzw. $12,3 \pm 2,5$ m/s (links). Die Messung der cfPWV konnte bei 294 Pat. durchgeführt werden. Im Mittel wiesen die Pat. eine cfPWV von $8,3 \pm 2,3$ m/s auf. In der ANOVA unterschieden sich die Gruppen in keinem der oben genannten Ergebnisse signifikant (s. Tab. 2).

4.3.2 BIA

Der mittlere BMI der Pat. betrug $25,5 \pm 4,7$ kg/m² und der Anteil des KFs am Gesamtgewicht $27,1 \pm 9,5$ %. Das EZW/GKW-Verhältnis lag bei $0,39 \pm 0,01$ und der SMI maß $7,67 \pm 1,3$ kg/m². Der PhA konnte bei 321 Pat. gemessen werden und betrug im Mittel $4,9 \pm 0,9^\circ$. Die Mittelwerte der drei Gruppen waren in allen beschriebenen BIA-Parametern vergleichbar und wiesen lediglich im EZW/GKW-Verhältnis ($p=0,084$) geringe Unterschiede auf (s. Tab. 2).

| Tab. 2. Ergebnisse der PWV- und BIA-Messung | | | | | |
|--|---------------------------|--------------|--------------|--------------|--------|
| | Gesamte Studienpopulation | Tac | CsA | BELA | p-Wert |
| <i>Pulswellengeschwindigkeitsmessung</i> | | | | | |
| RR reA syst., mmHg | 140,8 ± 17,6 | 139,4 ± 17,3 | 144,5 ± 17,1 | 141,5 ± 19,7 | 0,140 |
| RR reA diast., mmHg | 85,8 ± 10,2 | 85,3 ± 9,4 | 88,1 ± 11,3 | 84,3 ± 11,7 | 0,120 |
| ABI re | 1,08 ± 0,1 | 1,09 ± 0,1 | 1,07 ± 0,1 | 1,06 ± 0,1 | 0,168 |
| ABI li | 1,12 ± 0,5 | 1,15 ± 0,7 | 1,06 ± 0,1 | 1,1 ± 0,1 | 0,516 |
| baPWV re, m/s | 12,3 ± 2,3 | 12,1 ± 2,2 | 12,8 ± 2,8 | 12,2 ± 2 | 0,170 |
| baPWV li, m/s | 12,3 ± 2,5 | 12,2 ± 2,3 | 12,6 ± 2,8 | 12,4 ± 3 | 0,633 |
| cfPWV, m/s | 8,3 ± 2,3 | 8,2 ± 2,1 | 8,6 ± 2,6 | 8,4 ± 2,4 | 0,410 |
| <i>Bioelektrische Impedanzanalyse</i> | | | | | |
| BMI, kg/m ² | 25,5 ± 4,7 | 25,4 ± 4,9 | 26,2 ± 4,7 | 25,1 ± 4 | 0,402 |
| KF, % | 27,1 ± 9,5 | 26,8 ± 9,7 | 28,7 ± 8,9 | 25,4 ± 9 | 0,160 |
| EZW/GKW | 0,39 ± 0,01 | 0,389 ± 0,01 | 0,39 ± 0,01 | 0,393 ± 0,01 | 0,084 |
| SMI, kg/m ² | 7,67 ± 1,3 | 7,62 ± 1,3 | 7,67 ± 1,3 | 7,91 ± 1,2 | 0,407 |
| PhA, ° | 4,9 ± 0,9 | 4,9 ± 0,8 | 4,8 ± 0,9 | 4,7 ± 0,9 | 0,268 |

Angaben für alle Variablen als Mittelwert ± Standardabweichung. Berechnung der p-Werte mittels ANOVA (normalverteilte, kontinuierliche Variablen). Abkürzungen: Tac, Tacrolimus; CsA, Ciclosporin; BELA, Belatacept; RR reA syst., am rechten Arm gemessener systolischer Blutdruck; RR reA diast., am rechten Arm gemessener diastolischer Blutdruck; ABI re/li, *ankle-brachial-index*, auf rechter/ linker Körperseite gemessen; baPWV re/li, *brachial-ankle pulse wave velocity*, auf rechter/ linker Körperseite gemessen; cfPWV, *carotid-femoral pulse wave velocity*; BMI, *body mass index*; KF, Körperfett; EZW/GKW, Quotient aus extrazellulärem Wasseranteil und Gesamtkörperwasser; SMI, *skeletal muscle index*; PhA, Phasenwinkel.

4.4 Univariate Analysen

4.4.1 Stetige Variablen: Lineare Regressionsanalyse (cfPWV)

In der linearen Regressionsanalyse wurde der Einfluss verschiedener unabhängiger stetiger Variablen auf die abhängige Variable (z.B. die cfPWV) untersucht. Es zeigte sich ein signifikanter positiver Zusammenhang zwischen der cfPWV und dem Alter [$p < 0,01$; s. Abbildung (Abb.) 1]. Pro Lebensjahr steigt die cfPWV um 0,09 m/s an. Zudem konnte eine signifikante Assoziation zwischen der Dauer der Dialysetherapie ($p = 0,017$) sowie dem HbA1c ($p < 0,01$) und der cfPWV festgestellt werden. Der Anstieg des HbA1c um 1% ging mit einem Anstieg der cfPWV um 1,27 m/s einher. Ebenso war ein Anstieg der Kreatinin-Konzentration um 1 mg/dl mit einer Zunahme der cfPWV um 0,34 m/s assoziiert ($p = 0,05$). Auch das logarithmierte (log.) CRP ($p = 0,019$) stand in signifikantem Zusammenhang mit der cfPWV und die eGFR war signifikant invers mit der cfPWV assoziiert ($p < 0,01$).

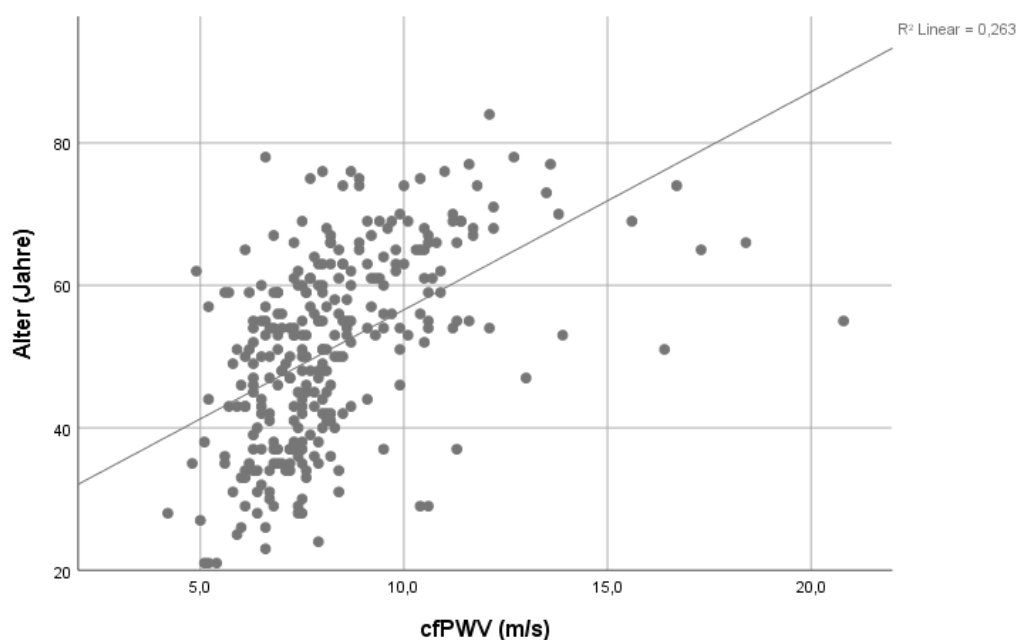
Zwischen der cfPWV und dem BMI ($p = 0,969$), der vergangenen Zeit seit der Nierentransplantation ($p = 0,397$), der Konzentration des LDLs ($p = 0,24$) sowie des log. NTproBNPs ($p = 0,057$) und Troponins ($p = 0,115$) konnte kein signifikanter oder klinisch relevanter Zusammenhang festgestellt werden. Es ließ sich eine Tendenz erkennen, wonach die cfPWV mit der Dauer der BELA-Therapie sank, allerdings ohne statistische Signifikanz ($p = 0,524$).

Der Einfluss aller unabhängigen Variablen auf die cfPWV, unter Angabe der standardisierten Regressionskoeffizienten, kann Tab. 3 entnommen werden.

| Tab. 3. Lineare Regressionsanalyse: Einfluss der unabhängigen Variablen auf die cfPWV | | |
|--|--------|---|
| Unabhängige Variable | p-Wert | Standardisierter Regressionskoeffizient |
| Alter | <0,01 | 0,513 |
| HbA1c | <0,01 | 0,314 |
| eGFR | <0,01 | -0,229 |
| Dialysedauer | 0,017 | 0,144 |
| log. CRP | 0,019 | 0,138 |
| Kreatinin | 0,05 | 0,115 |
| NTproBNP | 0,057 | 0,114 |
| Troponin T | 0,115 | 0,095 |
| LDL-Cholesterol | 0,24 | 0,07 |
| log. Zeit seit KTX | 0,397 | -0,05 |
| Dauer der BELA-Therapie | 0,524 | -0,111 |
| BMI | 0,969 | 0,004 |

Berechnung aller p-Werte mittels linearer Regressionsanalyse. Abkürzungen: cfPWV, *carotid-femoral pulse wave velocity*; eGFR, geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; log., logarithmiert; CRP, C-reaktives Protein; NTproBNP, *N-terminal pro-B-type natriuretic peptide*; LDL, *low density lipoprotein*; KTX, Nierentransplantation; BELA, Belatacept; BMI, *body mass index*;

Abb. 1: Zusammenhang zwischen der cfPWV und dem Alter



4.4.2 Kategorielle Variablen: Gruppenvergleiche mittels t-Tests (cfPWV)

Der Vergleich kategorieller Variablen zeigte eine signifikant geringere cfPWV bei Pat., welche eine Lebendspende empfangen hatten ($p < 0,01$), im Vergleich zu Pat. mit Erhalt einer Totenspende. Des Weiteren war die Prävalenz eines Diabetes ($p < 0,01$) oder einer KHK/ pAVK ($p < 0,01$) mit einer höheren cfPWV assoziiert, im Vergleich zu Pat. ohne diese Vorerkrankungen.

Es konnte kein signifikanter Unterschied in der cfPWV zwischen den folgenden Gruppen gefunden werden: Geschlecht (weiblich vs. männlich; $p = 0,264$), Tabakkonsum in der Vorgeschichte (ja vs. nein; $p = 0,914$), Art der Dialysetherapie (HD vs. PD; $p = 0,313$), Einnahme von Steroiden (ja vs. nein; $p = 0,837$), bekannte Hypertonie (ja vs. nein; $p = 0,272$). Auch die Einnahme von Tac ($p = 0,201$) bzw. CsA ($p = 0,225$) hatte keinen signifikanten Einfluss auf die cfPWV. Pat. welche unter einer Behandlung mit BELA standen, wiesen im Durchschnitt eine höhere cfPWV auf als Pat. ohne BELA-Therapie, jedoch war dies nicht signifikant ($p = 0,756$).

Die Effektstärken der Gruppenvergleiche der cfPWV sind in Tab. 4 dargestellt.

| Tab. 4. t-Tests: Gruppenvergleiche der cfPWV - Berechnung der Effektstärke | | | |
|---|--------|-----------|---------------------------|
| Kategorielle Variable | p-Wert | Cohen's d | Korrelationskoeffizient r |
| KHK/pAVK / keine KHK/pAVK | <0,01 | 0,956 | 0,431 |
| Toten- / Lebendspende | <0,01 | 0,552 | 0,266 |
| Diabetes / kein Diabetes | <0,01 | 0,475 | 0,231 |
| Tac-Therapie / keine Tac-Therapie | 0,201 | -0,152 | -0,076 |
| CsA-Therapie / keine CsA-Therapie | 0,225 | 0,160 | 0,08 |
| Geschlecht: Weiblich / männlich | 0,264 | 0,136 | 0,068 |
| Hypertonie / keine Hypertonie | 0,272 | 0,189 | 0,094 |
| Dialysetherapie: HD / PD | 0,313 | 0,184 | 0,092 |
| BELA-Therapie / keine BELA-Therapie | 0,756 | 0,054 | 0,027 |
| Steroideinnahme / keine Steroideinnahme | 0,837 | 0,024 | 0,012 |
| Tabakkonsum / kein Tabakkonsum | 0,914 | 0,013 | 0,007 |

Berechnung aller p-Werte mittels t-Test für unabhängige Stichproben. Abkürzungen: cfPWV, *carotid-femoral pulse wave velocity*; KHK, koronare Herzkrankheit; pAVK, periphere arterielle Verschlusskrankheit; Tac, Tacrolimus; CsA, Ciclosporin; HD, Hämodialyse; PD, Peritonealdialyse; BELA, Belatacept;

4.4.3 Stetige Variablen: Lineare Regressionsanalyse (PhA)

In der linearen Regressionsanalyse war der PhA signifikant invers mit dem Alter ($p < 0,01$; s. Abb. 2) assoziiert. Pro Lebensjahr konnte eine Abnahme des PhAs um $0,03^\circ$ verzeichnet werden. Auch zwischen der Dauer der Dialysetherapie ($p < 0,01$), der Kreatinin-Konzentration im Serum ($p = 0,045$), dem HbA1c ($p < 0,01$) sowie dem log. CRP ($p < 0,01$) und dem PhA konnte ein signifikanter Zusammenhang festgestellt werden. Eine Zunahme der Kreatinin-Konzentration um 1 mg/dl war mit einer Abnahme des PhAs um $0,13^\circ$ assoziiert. Auch das Troponin T ($p = 0,043$) stand in signifikantem Zusammenhang mit dem PhA. Ein Anstieg der cfPWV um 1 m/s ging mit einer signifikanten Abnahme des PhAs um $0,14^\circ$ einher ($p < 0,01$; s. Abb. 3). Zwischen dem PhA und dem BMI ($p = 0,01$) sowie dem PhA und der eGFR ($p < 0,01$) wurde ein signifikanter, positiver Zusammenhang festgestellt. Bei einer Zunahme des BMIs um 1 kg/m^2 steigt der PhA um $0,03^\circ$ an. Eine Erhöhung der eGFR um 1 ml/min/m^2 bedeutet eine Zunahme des PhAs um $0,01^\circ$.

Es konnte kein linearer Zusammenhang zwischen dem PhA und der vergangenen Zeit seit der Nierentransplantation ($p = 0,108$), der Konzentration des LDL-Cholesterols ($p = 0,507$) sowie des log. NTproBNPs ($p = 0,481$) im Serum gefunden werden. Mit der Dauer der BELA-Therapie stieg der Phasenwinkel an. Dies erreichte jedoch keine statistische Signifikanz ($p = 0,054$).

Alle Angaben zur Beeinflussung des PhAs durch die oben genannten unabhängigen Variablen, inklusive der standardisierten Regressionskoeffizienten, sind Tab. 5 zu entnehmen.

**Tab. 5. Lineare Regressionsanalyse:
Einfluss der unabhängigen Variablen auf den PhA**

| Unabhängige Variable | p-Wert | Standardisierter Regressionskoeffizient |
|-------------------------|--------|---|
| Alter | <0,01 | -0,541 |
| cfPWV | <0,01 | -0,376 |
| eGFR | <0,01 | 0,247 |
| Dialysedauer | <0,01 | -0,194 |
| BMI | <0,01 | 0,178 |
| HbA1c | <0,01 | -0,168 |
| log. CRP | <0,01 | -0,138 |
| log. Troponin T | 0,043 | -0,117 |
| Kreatinin | 0,045 | -0,124 |
| Dauer der BELA-Therapie | 0,054 | 0,311 |
| log. Zeit seit KTX | 0,108 | 0,09 |
| log. NTproBNP | 0,481 | -0,04 |
| LDL-Cholesterol | 0,507 | 0,038 |

Berechnung aller p-Werte mittels linearer Regressionsanalyse. Abkürzungen: PhA, Phasenwinkel; cfPWV, *carotid-femoral pulse wave velocity*; eGFR, geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; BMI, *body mass index*; log., logarithmiert; CRP, C-reaktives Protein; BELA, Belatacept; KTX, Nierentransplantation; NTproBNP, *N-terminal pro-B-type natriuretic peptide*; LDL, *low density lipoprotein*;

Abb. 2: Zusammenhang zwischen dem PhA und dem Alter

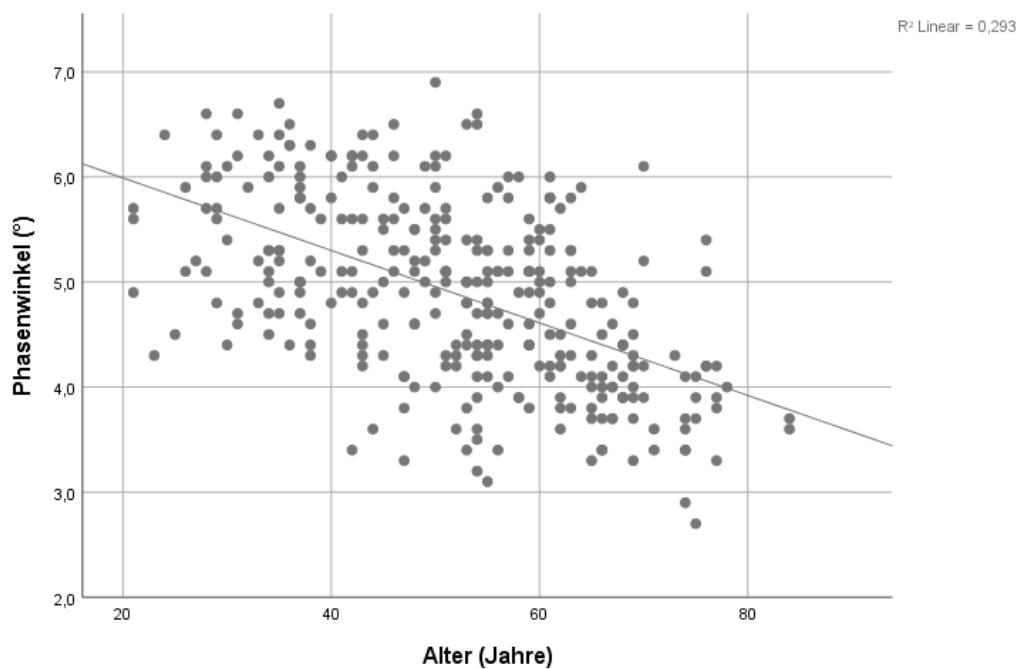
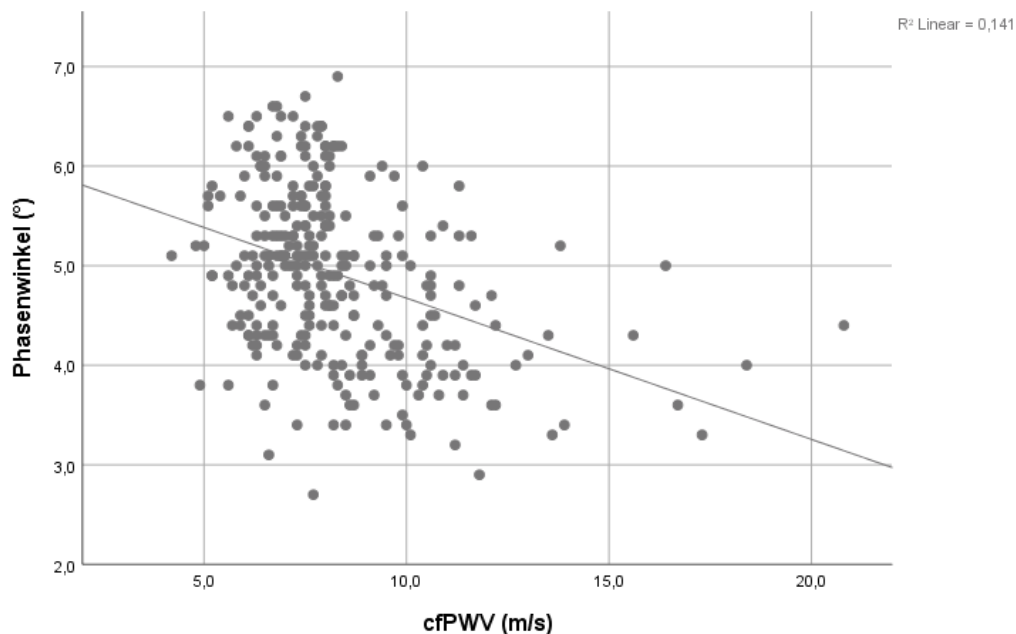


Abb. 3: Zusammenhang zwischen dem PhA und der cfPWV



4.4.4 Kategorielle Variablen: Gruppenvergleiche mittels t-Tests (PhA)

Beim Vergleich kategorialer Variablen zeigte sich, unter Zuhilfenahme des t-Tests, ein signifikant höherer PhA nach Erhalt einer Lebendspende im Vergleich zur Patientengruppe, welche eine Totenspende empfangen hatte ($p < 0,01$). Patienten männlichen Geschlechts wiesen im Vergleich zu Frauen einen höheren PhA auf ($p < 0,01$). Die Einnahme von Steroiden ($p < 0,01$) und die Prävalenz eines Diabetes mellitus ($p < 0,01$) bzw. einer diagnostizierten KHK oder pAVK ($p < 0,01$) waren mit einem signifikant niedrigeren PhA assoziiert.

Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied im PhA zwischen folgenden Gruppen: Tabakkonsum in der Vorgeschichte (ja vs. nein; $p = 0,991$), Art der Dialysetherapie (HD vs. PD; $p = 0,581$), Vorliegen einer Hypertonie (ja vs. nein; $p = 0,618$). Auch die Einnahme des Immunsuppressivums zeigte in der univariaten Analyse keine signifikanten Unterschiede im PhA (Tac vs. kein Tac, $p = 0,152$; CsA vs. kein CsA, $p = 0,583$; BELA vs. kein BELA, $p = 0,166$).

Die Effektstärken der oben genannten Gruppenvergleiche für den PhA sind in Tab. 6 dargestellt.

| Tab. 6. t-Tests: Gruppenvergleiche des PhA - Berechnung der Effektstärke | | | |
|---|--------|-----------|---------------------------|
| Kategorielle Variable | p-Wert | Cohen's d | Korrelationskoeffizient r |
| Geschlecht: Weiblich / männlich | <0,01 | 0,841 | 0,387 |
| KHK/pAVK / keine KHK/pAVK | <0,01 | -0,590 | -0,283 |
| Diabetes / kein Diabetes | <0,01 | -0,466 | -0,227 |
| Toten- / Lebendspende | <0,01 | -0,433 | -0,211 |
| Tac-Therapie / keine Tac-Therapie | 0,152 | 0,167 | 0,083 |
| BELA-Therapie / keine BELA-Therapie | 0,166 | -0,230 | -0,114 |
| Dialysetherapie: HD / PD | 0,581 | 0,093 | 0,048 |
| CsA-Therapie / keine CsA-Therapie | 0,583 | -0,073 | -0,036 |
| Hypertonie / keine Hypertonie | 0,618 | 0,091 | 0,046 |
| Steroideinnahme / keine Steroideinnahme | 0,837 | 0,024 | 0,012 |
| Tabakkonsum / kein Tabakkonsum | 0,991 | -0,001 | -0,001 |

Berechnung aller p-Werte mittels t-Test für unabhängige Stichproben. Abkürzungen: PhA, Phasenwinkel; KHK, koronare Herzkrankheit; pAVK, periphere arterielle Verschlusskrankheit; Tac, Tacrolimus; BELA, Belatacept; HD, Hämodialyse; PD, Peritonealdialyse; CsA, Ciclosporin;

Die univariaten Analysen dieser Studie basieren auf einer explorativen Herangehensweise. Es sollte an dieser Stelle auf das Problem des multiplen Testens hingewiesen werden. Die Ergebnisse könnten zufälliger Natur sein und sollten in weiteren gezielten Studien bestätigt werden.

4.5 ANCOVA und multiple Regressionsanalyse

4.5.1 cfPWV

Unter Berücksichtigung der Kovariaten Alter, Geschlecht, BMI, log. Dauer der Nierenersatztherapie, log. Zeit seit der Nierentransplantation, der Art der Nierenspende (Lebend-/ Totenspende), dem Vorliegen eines Diabetes sowie der Kreatinin-Konzentration konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den drei Therapiegruppen (Tac, CsA, BELA) in Hinblick auf die cfPWV festgestellt werden ($p=0,720$). Pat., welche mit BELA behandelt wurden, wiesen im Mittel jedoch eine um ca. 0,3 bzw. 0,4 m/s geringere cfPWV auf als Pat. unter Tac bzw. CsA.

Einen signifikanten, unabhängigen Zusammenhang mit der cfPWV in der ANCOVA wiesen lediglich das Alter ($p<0,01$) und die Art der Nierenspende (Lebend-/ Totenspende, $p=0,036$) auf. Alle weiteren, als Kovariaten betitelten, Variablen standen nicht in signifikantem Zusammenhang mit der cfPWV. Nur 28,5% der Varianz können durch dieses Modell erklärt werden ($r^2=0,285$).

4.5.2 PhA

Nach Adjustierung für das Alter, das Geschlecht, den BMI, die log. Dauer der Nierenersatztherapie, die log. Zeit seit der Nierentransplantation, die Art der Nierenspende (Lebend-/Totenspende), die Prävalenz eines Diabetes und die Kreatinin-Konzentration, konnte kein signifikanter oder relevanter Unterschied im PhA zwischen den Gruppen festgestellt werden ($p=0,709$).

Es fand sich ein unabhängiger, signifikanter Zusammenhang des PhAs mit dem Alter ($p<0,01$), dem Geschlecht ($p<0,01$), dem BMI ($p<0,01$) der Dauer der Nierenersatztherapie ($p=0,01$) und der Kreatinin-Konzentration ($p<0,01$). Bei allen weiteren, unter Kovariaten angeführten Variablen konnte in der ANCOVA keine unabhängige Assoziation mit dem PhA festgestellt werden. Durch dieses Modell können 50,1% der Varianz erklärt werden ($r^2=0,501$).

4.6 Propensity Score-Matching

Das PS-Modell wurde durch ein logistisches Regressionsmodell unter Einbezug der Pat.-Charakteristika (Alter, Geschlecht, BMI, Dauer der Nierenersatztherapie, vergangene Zeit seit der Transplantation, Art der Nierenspende, Diabetes, Kreatinin-Konzentration) geschätzt und der PS wurde für jede*n einzelne*n Pat. berechnet. Anschließend wurden die Gruppen insgesamt drei Mal gematcht (Tac-BELA, CsA-BELA und CsA-Tac). Es handelte sich hierbei um ein „1:1 *nearest neighbour matching*“.⁶⁴ Um ungenaue bzw. schlechte Matches zu vermeiden wurde der maximalen Entfernung zwischen zwei PSs ein Toleranzlevel von 0,05 auferlegt. Pat., die nicht gematcht werden konnten, wurden aus dem Modell ausgeschlossen. In den gematchten Kohorten wurden die cfPWV und der PhA noch einmal mittels t-Test verglichen (s. Abb.6-11; im Vergleich die Ergebnisse vor dem PS-Matching in Abb. 4 und 5). Es konnte kein signifikanter Unterschied im PhA zwischen den Gruppen gefunden werden. Der Vergleich der cfPWV zeigte eine im Mittel um ca. 0,8 (Tac-BELA) bzw. 0,7 m/s (CsA-BELA) verminderte cfPWV bei Pat. unter BELA-Therapie, wobei dies nicht signifikant war (Tac-BELA: $p=0,287$; CsA-BELA: $p=0,446$). Auch zwischen den Gruppen CsA und Tac konnte hingegen kein signifikanter Unterschied in der cfPWV gefunden werden ($8,6 \pm 2,6$ vs. $8,4 \pm 2,5$ m/s, $p=0,697$).

Alle Ergebnisse des PS-Matchings können Tab. 7 entnommen werden.

| Tab. 7. Propensity Score-Matching | | | | | | | | | |
|-----------------------------------|---------------|----------------|-----------|---------------|----------------|-----------|----------------|-----------------|-----------|
| | Tac | BELA | p-Wert | CsA | BELA | p-Wert | CsA | Tac | p-Wert |
| Gematchte Pat., n | 30 | 30 | | 29 | 29 | | 57 | 57 | |
| Alter, Jahre | 53,4 ± 11,4 | 55,8 ± 14,4 | 0,472 (A) | 56,2 ± 12,8 | 54,6 ± 14,3 | 0,651 (A) | 54,5 ± 13,7 | 52 ± 12,7 | 0,302 (A) |
| Weiblich, n (%) | 10 (33,3) | 9 (30) | 0,781 (C) | 10 (34,5) | 9 (31) | 0,780 (C) | 21 (36,8) | 13 (22,8) | 0,101 (C) |
| Männlich, n (%) | 20 (66,6) | 21 (70) | | 19 (65,5) | 20 (69) | | 36 (62,2) | 44 (77,2) | |
| BMI, kg/m ² | 25,6 ± 4,3 | 25,1 ± 3,7 | 0,629 (A) | 25,7 ± 4,1 | 25 ± 3,8 | 0,446 (A) | 25,7 ± 4 | 25,9 ± 4,7 | 0,772 (A) |
| Dialyse-dauer, Jahre | 3,8 (0,2-7,3) | 2,8 (0,8-6,1) | 0,824 (B) | 3,9 (1,2-5,8) | 3 (0,7-6,3) | 0,994 (B) | 4,8 (1,7-6,8) | 5,3 (1,5-7,8) | 0,713 (B) |
| Zeit seit KTX, Jahre | 8,7 (4,3-16) | 6,2 (5,8-10,4) | 0,947 (B) | 9 (7,6-12,3) | 8,3 (5,9-12,3) | 0,969 (B) | 9,1 (7,3-19,7) | 10,4 (5,8-18,6) | 0,986 (B) |
| Lebenspende, n (%) | 10 (33,3) | 12 (40) | 0,592 (C) | 8 (27,6) | 10 (34,5) | 0,57 (C) | 17 (29,8) | 21 (36,8) | 0,427 (C) |
| Diabetes, n (%) | 1 (3,3%) | 2 (6,7) | 0,554 (C) | 4 (13,8) | 2 (6,9) | 0,389 (C) | 12 (21,1) | 12 (21,1) | 1 (C) |
| Kreatinin, mg/dl | 1,91 ± 0,91 | 1,95 ± 0,86 | 0,848 (A) | 2,03 ± 0,8 | 2,06 ± 1,04 | 0,722 (A) | 1,72 ± 0,6 | 1,76 ± 0,8 | 0,783 (A) |
| PhA, ° | 4,8 ± 0,9 | 4,8 ± 0,9 | 0,931 (A) | 4,8 ± 0,8 | 4,8 ± 0,9 | 0,729 (A) | 4,8 ± 0,9 | 4,9 ± 0,9 | 0,278 (A) |
| cfPWV, m/s | 9,2 ± 3,1 | 8,4 ± 2,4 | 0,287 (A) | 9,1 ± 3,2 | 8,4 ± 2,6 | 0,446 (A) | 8,6 ± 2,6 | 8,4 ± 2,5 | 0,697 (A) |

Angaben für kontinuierliche Variablen als Mittelwert ± Standardabweichung oder Median (1.-3. Perzentile); Angaben für kategorielle Variablen in Prozent (%). Berechnung der p-Werte mittels ANOVA (A; normalverteilte, kontinuierliche Variablen), Kruskal-Wallis-Test (B; Vergleich von Medianen) oder Chi-Quadrat-Test (C; kategorielle Variablen). Abkürzungen: Tac, Tacrolimus; BELA, Belatacept; CsA, Ciclosporin; n, Anzahl; BMI, *body mass index*; KTX, Nierentransplantation; PhA, Phasenwinkel; cfPWV, *carotid-femoral pulse wave velocity*.

Abb. 4: Vergleich der cfPWV zwischen den drei Gruppen (Tac, CsA, Bela) vor dem PS-Matching

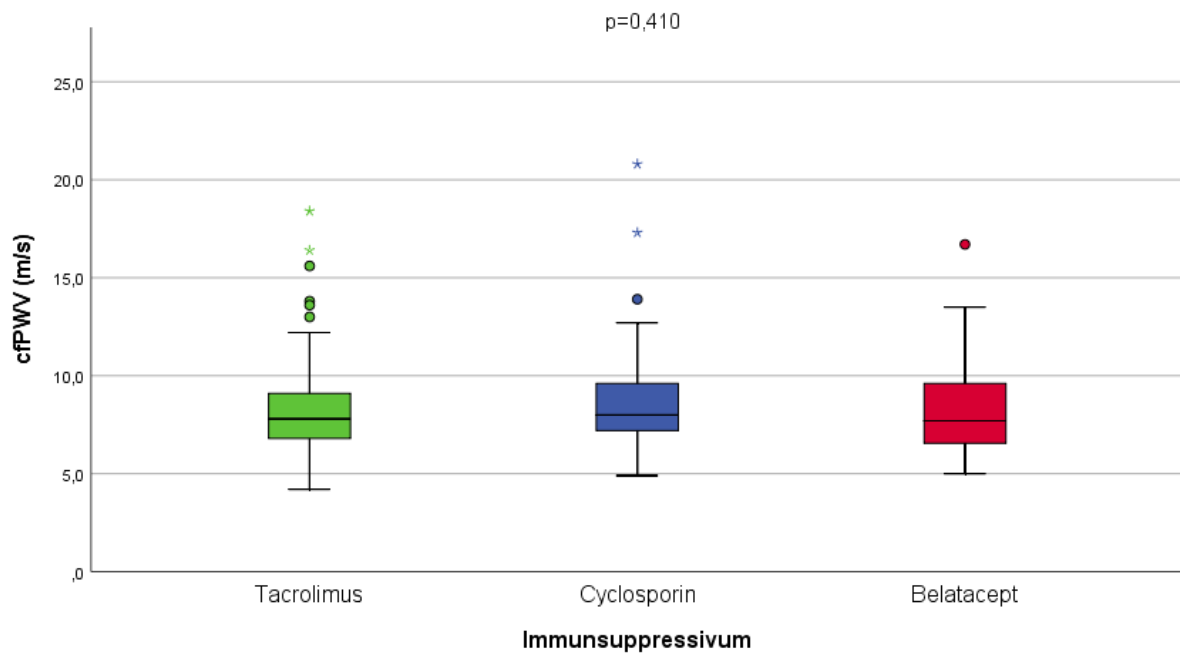


Abb. 5: Vergleich des PhAs zwischen den drei Gruppen (Tac, CsA, Bela) vor dem PS-Matching

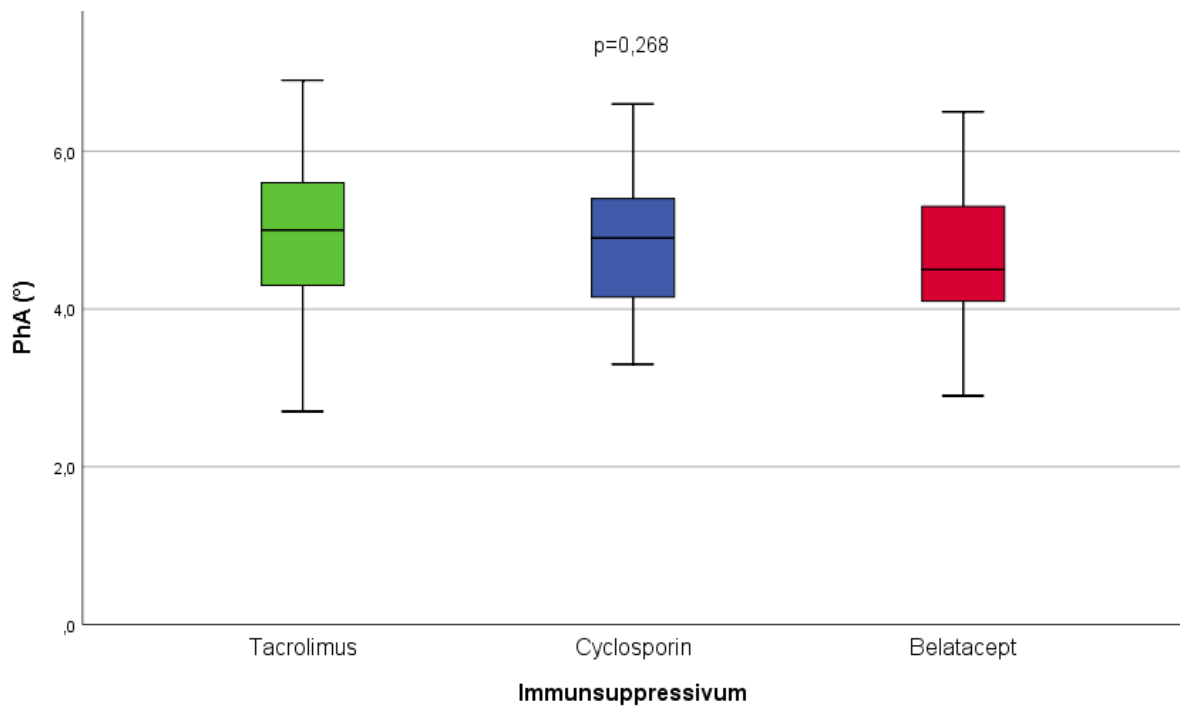


Abb. 6: Vergleich der cfPWV in der Kohorte Tac-Bela nach dem PS-Matching

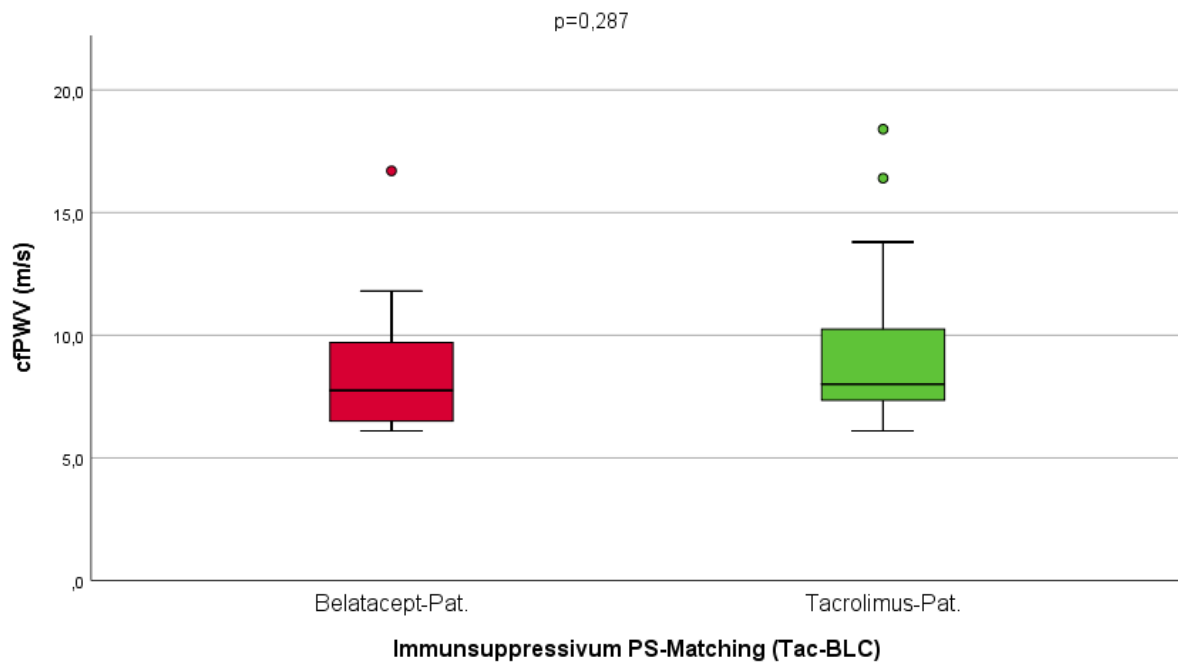


Abb. 7: Vergleich des Pha in der Kohorte Tac-Bela nach dem PS-Matching

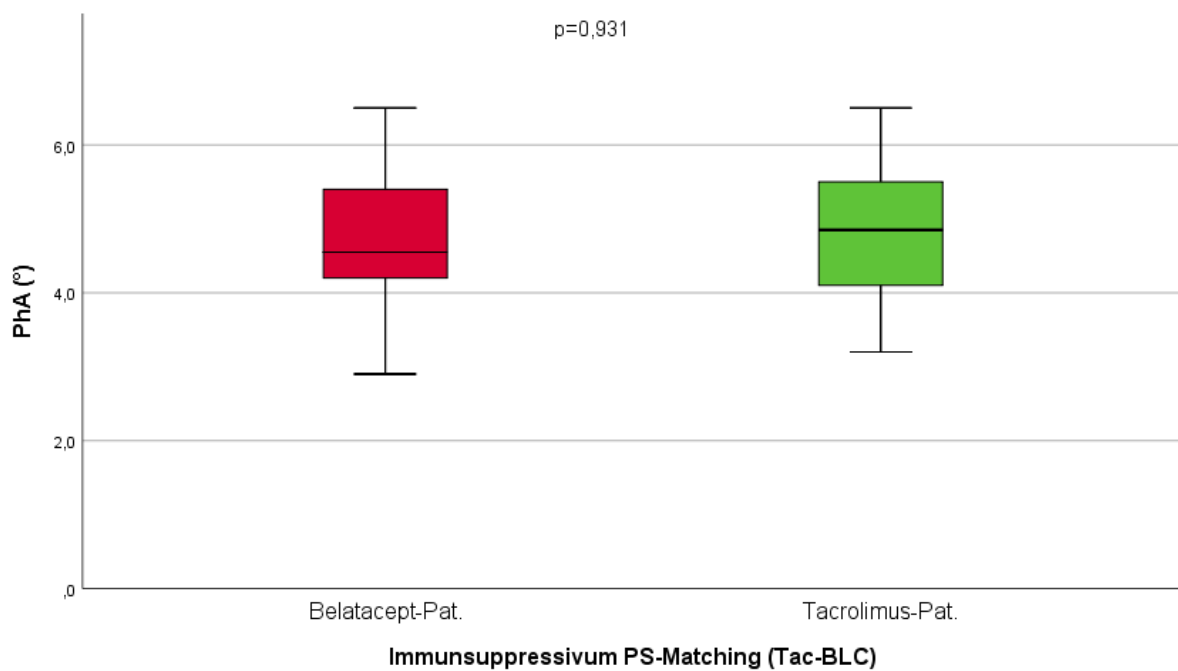


Abb. 8: Vergleich der cfPWV in der Kohorte CsA-Bela nach dem PS-Matching

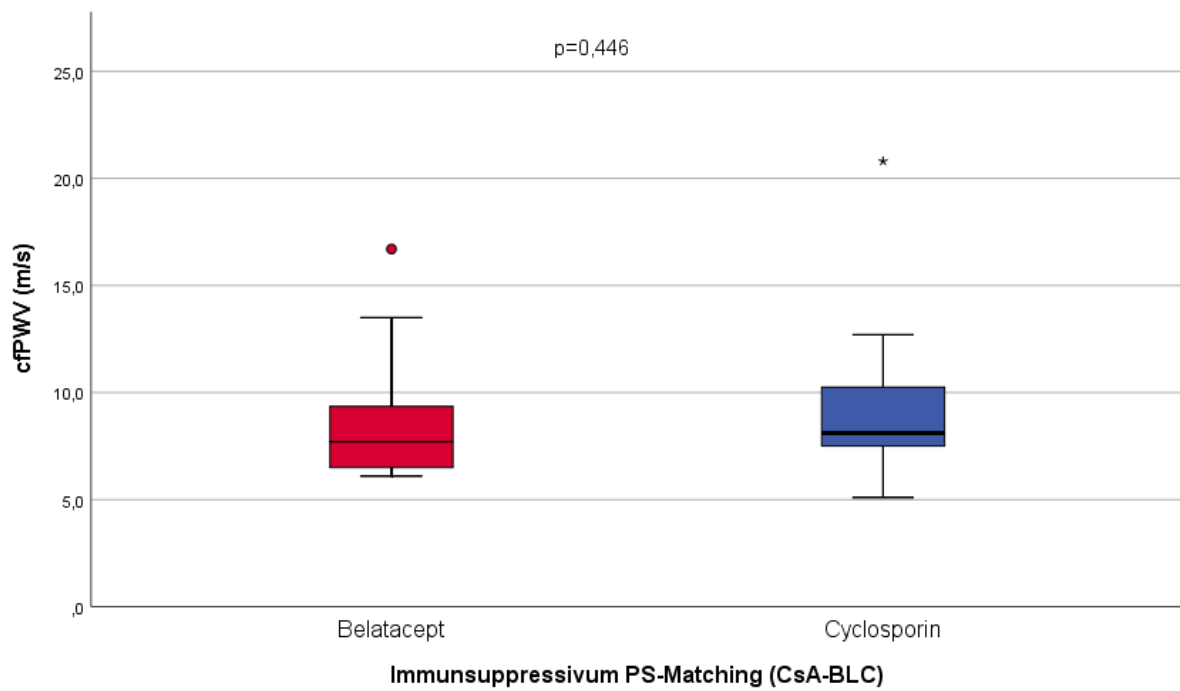


Abb. 9: Vergleich des PhAs in der Kohorte CsA-Bela nach dem PS-Matching

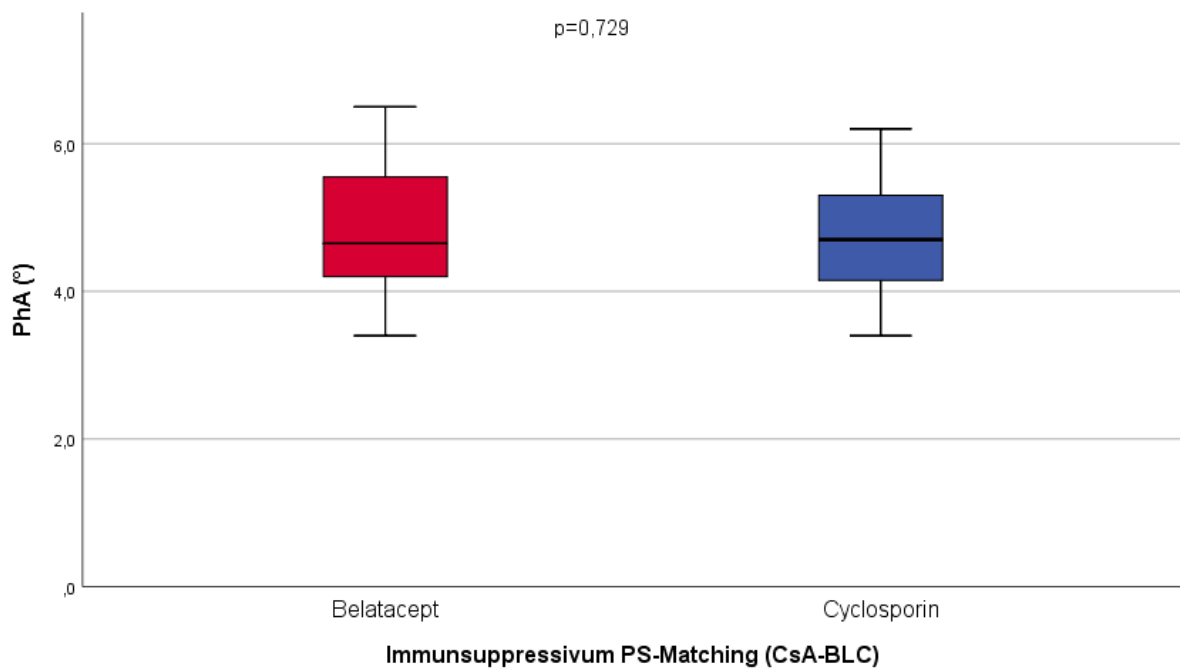


Abb. 10: Vergleich der cfPWV in der Kohorte CsA-Tac nach dem PS-Matching

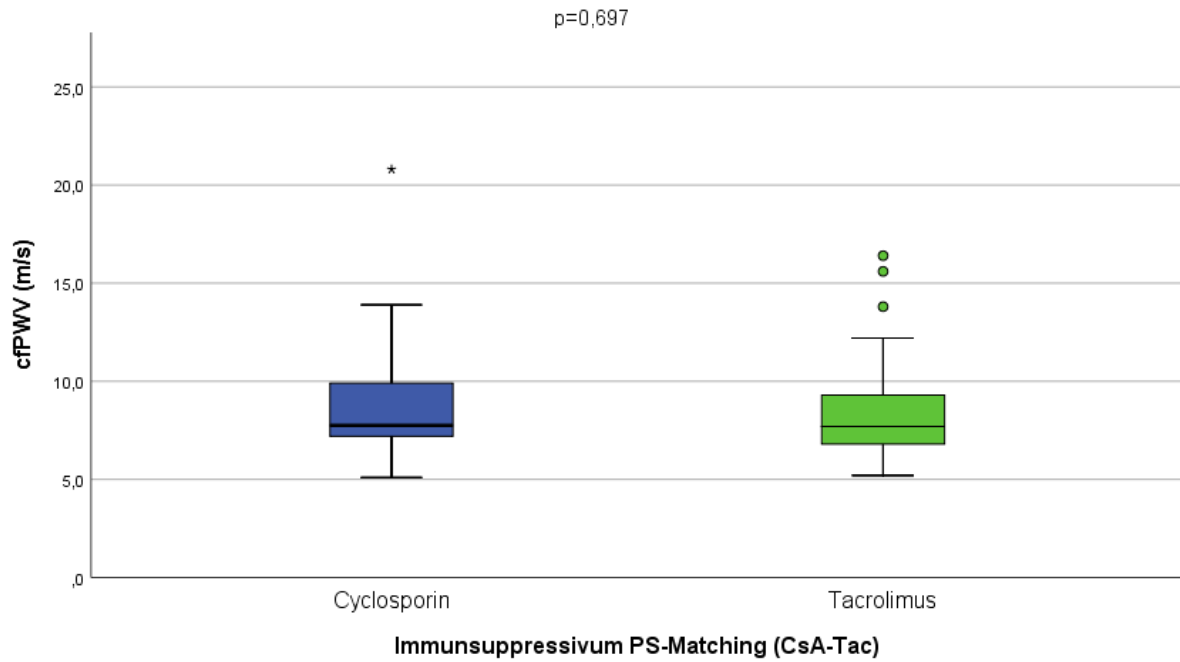
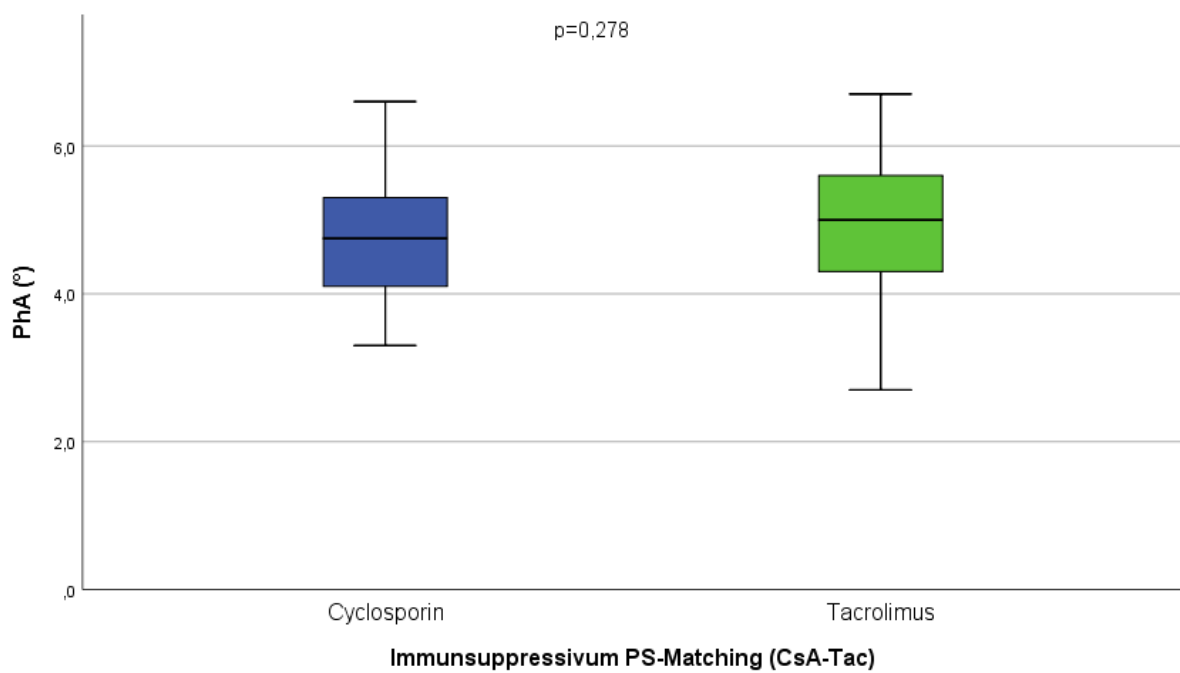


Abb. 11: Vergleich des PhA in der Kohorte CsA-Tac nach dem PS-Matching



5 Diskussion

Kardiovaskuläre Erkrankungen stellen immer noch die Haupttodesursache Nierentransplantierte dar², wobei neben anderen Faktoren, wie z.B. der Nierenfunktion und dem Diabetes, die immunsuppressive Therapie das kardiovaskuläre Risiko nach der Transplantation beeinflusst.^{7, 65} Die AGS gilt als unabhängiger Prädiktor für kardiovaskuläre Ereignisse^{8, 9} und wird weit verbreitet mittels PWV-Messung erfasst.⁷ Auch der PhA, ein Indikator für Zellmembranintegrität und Volumenverteilung, wird als Marker für die AGS diskutiert.³⁷

In dieser Studie wurde die cfPWV sowie der PhA bei Nierentransplantierten gemessen. Die Pat. wurden in drei Gruppen eingeteilt, abhängig von dem immunsuppressiven Regime, unter dessen Therapie sie zum Untersuchungszeitpunkt standen (Tac, CsA, BELA). Die Ergebnisse dieser Studie zeigen keine signifikanten oder klinisch relevanten Unterschiede zwischen den drei Gruppen in den Markern cfPWV und PhA. Weder in der univariaten Analyse noch in der ANCOVA oder dem PS-Matching konnte die Überlegenheit eines der Immunsuppressiva in Hinblick auf die AGS festgestellt werden.

Die BENEFIT- und BENEFIT-EXT-Studien demonstrierten signifikant bessere Nierenfunktionsparameter sowie ein besseres kardiovaskuläres Profil bei Pat. unter de-novo-BELA-Therapie im Vergleich zu Pat. unter CsA-Therapie.^{49, 50} Pat. in Behandlung mit BELA zeigten in diesen Studien einen niedrigeren systolischen und diastolischen Blutdruck sowie ein überlegenes Serum-Lipid-Profil.⁵¹ In einer anderen Studie von Melilli et al. konnte bei einer Kohorte, welche von Beginn an mit BELA behandelt worden war, eine signifikante Reduktion der Prävalenz von Pat. mit einer cfPWV $>8,1\text{m/s}$ im Fünf-Jahres-Verlauf festgestellt werden.⁵⁵ Die Ergebnisse genannter Studien ließen ein besseres kardiovaskuläres Profil und eine geringere Ausprägung der AGS unter BELA-Therapie vermuten, welche sich durch eine niedrigere cfPWV und einen höheren PhA im Vergleich zu Pat. unter CNI-Therapie äußern könnten. Dies wirft die Frage auf, warum in unserer Studie keine messbaren Unterschiede zwischen den immunsuppressiven Gruppen festgestellt werden konnten.

Die Pat. aus der BELA-Gruppe standen im Durchschnitt 3,4 (1,8-6) Jahre unter CNI-Therapie, bevor sie auf das Immunsuppressivum BELA umgestellt wurden. Aufgrund von Unverträglichkeiten und Abstoßungsreaktionen gingen der Konversion zu BELA oft zahlreiche Therapieversuche mit verschiedenen immunsuppressiven Regimen voraus. Zum Zeitpunkt der Umstellung befanden sich die meisten BELA-Pat. in reduziertem Allgemeinzustand und ihre GFR war niedrig. Dies könnte die Vergleichbarkeit der Gruppen in unserer Studie maßgeblich beeinträchtigt haben. Laut einer Studie von Schulte et al. hat auch eine späte Konversion von CNI zu BELA einen positiven Einfluss auf den Säure-Base-Haushalt sowie den Protein- und Mineralmetabolismus.⁶⁶ Dennoch kann vermutet werden, dass es sich bei den eingeschlossenen 41 BELA-Pat. um eine deutlich „kränkere“ Kohorte handelte, verglichen mit den Pat. unter Tac- oder CsA-Therapie, welche meist seit der Transplantation mit einem CNI behandelt worden waren und folglich besser auf die immunsuppressive Therapie angesprochen hatten. Durch das Adjustieren für Confounder (z.B. Alter, Geschlecht, Diabetes, Kreatinin-Konzentration) wurde in der ANCOVA versucht für diese Effekte zu korrigieren. Es bleibt zu diskutieren, ob man dieser Asymmetrie zwischen den Gruppen, welcher komplexe pathophysiologische Prozesse zugrunde liegen, nachträglich durch statistische Verfahren gerecht werden konnte.

Da das Vorliegen einer Urämie die Progredienz der Arteriosklerose entscheidend beschleunigt, könnte eine erfolgreiche Nierentransplantation zu einer Verbesserung der AGS beitragen. Dennoch ist die Arteriosklerose eine chronisch-progrediente Erkrankung, welche sich über mehrere Jahre hinweg entwickelt.⁵⁴ Die relativ kurze immunsuppressive Therapiedauer in unserer Studie könnte das Ausbleiben signifikanter Unterschiede in der cfPWV und dem PhA zwischen den Gruppen (Tac, CsA, BELA) erklären. Eine mittlere Behandlungszeit mit BELA von 3,4 (2,2-4,3) Jahren könnte unzureichend sein um einen potentiell vorteilhaften Effekt des Medikaments auf die AGS zu detektieren [die Therapiedauer mit BELA entspricht im Übrigen der mittleren Behandlungszeit mit CNI vor der Konversion zu BELA (siehe oben)]. Ähnliches stellten auch Seibert et al. in ihrer Studie fest. Sie hatten die PWV zwischen den Gruppen BELA (23 Pat.) und CsA (23 Pat.) verglichen und postulierten, dass eine mittlere Behandlungszeit von sechs (BELA) bzw. sieben (CsA) Jahren zu kurz wäre, um messbare Unterschiede zwischen den Gruppen zu ermitteln.⁵⁴

Aufgrund der relativ geringen Anzahl an Pat., die in Europa mit BELA therapiert werden, stellte zudem ihre Rekrutierung eine Herausforderung dar. Obwohl unsere BELA-Gruppe mit 41 eingeschlossenen Pat. zum heutigen Zeitpunkt (Oktober 2020) eine der größten untersuchten BELA-Kohorten repräsentiert, könnte sie immer noch zu klein sein, um signifikante Auswirkungen des Medikaments auf die cfPWV und den PhA zu erfassen.

Auch andere Studien konnten die in den BENEFIT- und BENEFIT-EXT-Studien beschriebenen positiven Effekte BELAs auf das kardiovaskuläre Risikoprofil nicht bestätigen. In einer Phase-II-Studie untersuchten Rostaing et al. die Nierenfunktion, akute Abstoßungen sowie das metabolische Risikoprofil von Pat., welche 6 bis 36 Monate nach Nierentransplantation in eine CNI- bzw. BELA-Gruppe randomisiert worden waren. Ein Jahr nach der Randomisierung konnten keine signifikanten Unterschiede im Auftreten eines NODAT, im Gebrauch antidiabetischer oder antihypertensiver Medikamente oder im Serum-Lipid-Profil der Pat. gefunden werden. Lediglich eine größere Reduktion des systolischen und diastolischen Blutdrucks konnte in der BELA-Gruppe (4,0/ 3,5 mmHg), im Vergleich zur CNI-Gruppe (1,6/ 1,7 mmHg), gezeigt werden.⁶⁷

Analog zu unserer Studie, konnten auch Seibert et al. in ihrer Studie keinen Unterschied in der PWV zwischen der BELA- und der CsA-Gruppe feststellen. Zusätzlich zur PWV-Messung, erfassten sie noch den ZAAD sowie den zentralen aortalen Blutdruck, welchen in der Prädiktion der AGS eine wichtige Rolle zukommt.⁵⁴ Der zentrale aortale Blutdruck setzt sich aus der anterograden Druckwelle, die durch die Ejektion des Blutvolumens entsteht, und der retrograden Druckwelle, welche durch die Reflektion an den peripheren Arterien induziert wird, zusammen.⁶⁸ Der ZAAD stellt die Zunahme des zentralen systolischen Blutdrucks, induziert durch die Reflexion der Welle, dar. Er war in der zitierten Studie in der BELA-Gruppe signifikant niedriger im Vergleich zur CsA-Gruppe.⁵⁴ Bei gesunden, jungen Menschen ist der ZAAD sehr gering, während er bei älteren Menschen stark mit der Ausprägung von Arteriosklerose korreliert.⁶⁹ Eine Studie von Choi et al. ließ vermuten, dass Alterungsprozesse sich stärker auf die zentrale als die periphere Hämodynamik auswirken.²² Folglich könnte in einer zukünftigen Studie die Erfassung des ZAADs zusätzlich zur PWV-Messung zum besseren Verständnis der AGS und ihrer zentralen Komponenten sowie den

Unterschieden zwischen den immunsuppressiven Gruppen (Tac, CsA, BELA) beitragen.

Neben den fehlenden Unterschieden zwischen der BELA- und den CNI-Gruppen, überrascht die Tatsache, dass sich in unserer Studie keine Differenzen in der AGS oder Körperzusammensetzung zwischen der Tac- und der CsA-Gruppe fanden. Eine Studie von Czyzewski et al. demonstrierte signifikant höhere PWV-Werte bei Pat. unter CsA-Therapie, verglichen mit Pat. in Behandlung mit Tac (9.1 ± 2.8 vs. 7.0 ± 1.8 m/s, $p < 0,01$).⁷⁰ Auch Strózecki et al. konnten einen signifikanten Unterschied in der PWV zwischen den von ihnen untersuchten 76 Pat. unter Tac-Therapie und den 76 CsA-Pat. finden.⁴⁶ Die Ergebnisse dieser Studien ließen eine Überlegenheit Tacs CsA gegenüber vermuten. In einer kleinen niederländischen Studie wurde zudem untersucht, ob eine späte Konversion von CsA zu Tac (nach mehr als zehn Jahren) bei 34 Pat. zu einer Reduktion der PWV führt. Dies konnte jedoch drei Monate nach der Konversion nicht bestätigt werden. Die kurze Zeitspanne zwischen der Konversion und der erneuten PWV-Messung sowie die kleine Stichprobengröße stellten hierbei eine ausdrückliche Limitation der Studie dar.⁷¹

Alle Pat., die in unsere Studie eingeschlossen wurden, standen entweder unter CNI- oder unter BELA-Therapie. Eine Alternative zu diesen immunsuppressiven Regimen stellen die mTOR-Inhibitoren Sirolimus und Everolimus dar. Sie zeigen pleiotrope Wirkungen auf Atherogenese^{72, 73} und Fibrose⁷⁴, welche eine positive Beeinflussung der vaskulären Elastizität bei Nierentransplantierten vermuten lassen.⁷ In einer klinisch-randomisierten Studie wiesen Pat., welche 12 Wochen nach ihrer Nierentransplantation von CsA auf Sirolimus umgestellt worden waren, im Vergleich zu Pat., welche kontinuierlich mit CsA behandelt wurden, eine signifikant niedrigere PWV nach 52 Wochen auf.⁷⁵ In einer anderen Studie von Gungor et al. konnten keine signifikanten Unterschiede in der PWV zwischen Pat. mit Sirolimus im Vergleich zu Pat. unter CsA-Therapie gefunden werden.⁷⁶ Zum aktuellen Zeitpunkt (Oktober 2020) sind keine Studien bekannt, welche sich mit den Auswirkungen der mTOR-Inhibitor-Therapie auf den PhA befassen. Eine zukünftige Studie könnte sich mit den Unterschieden in der AGS zwischen Pat. unter mTOR-Inhibitor-Therapie und Pat. unter BELA- und/ oder CNI-Behandlung auseinandersetzen.

Neben der Assoziation zwischen den immunsuppressiven Gruppen und der cfPWV bzw. dem PhA, wurde auch der Einfluss anderer Parameter auf die AGS-Marker untersucht. Wir konnten einen unabhängigen Zusammenhang zwischen dem Alter und der PWV feststellen. Diese Assoziation wurde bereits in zahlreichen Studien beobachtet.^{77, 78} Die Gefäßwände der großen Arterien, insbesondere der Aorta, gewinnen über die Zeit an Dicke, während ihre Elastizität abnimmt. Dies resultiert in einer Zunahme der AGS, welche sich u.a. in einem Anstieg der PWV äußert.⁷⁹ Auch der PhA war in unserer Studie signifikant mit dem Alter assoziiert. Er steht in direktem Zusammenhang mit der Anzahl und Funktion von Zellmembranen.⁸⁰ Da sich im Alter eine starke Zunahme an katabolen Prozessen verzeichnen lässt, erscheint eine Abnahme der Körperzellmasse und folglich eine Abnahme des PhAs plausibel. Dies deckt sich mit den Ergebnissen anderer Studien.^{80, 81}

Während sich die cfPWV in unserer Studie nicht maßgeblich zwischen den Geschlechtern unterschied, fand sich ein signifikant höherer PhA bei Männern im Vergleich zu Frauen. In einer großen Studie von Bosy-Westphal et al., welche 214.732 gesunde Erwachsene und 15.605 Kinder einschloss, wurden das Geschlecht und das Alter als Hauptdeterminanten des PhAs benannt.⁸² Andere Studien wiederum, konnten keine signifikanten Einflüsse des Alters oder des Geschlechts auf den PhA feststellen.^{83, 84} Dies könnte auf die kleinen Stichprobengrößen in diesen Studien zurückzuführen sein.

Die Ergebnisse diverser Studien ließen zudem einen unabhängigen Zusammenhang zwischen dem BMI und dem PhA vermuten.^{80, 81} Da der PhA sich proportional zur Körperzellmasse verhält, erscheint eine Assoziation zwischen einem hohen BMI und einem hohen PhA nachvollziehbar. Auch in unserer Studie konnte, nach Adjustierung für die Kovariaten, ein schwacher Zusammenhang zwischen dem BMI und dem PhA bestätigt werden. Die Erfassung des Ernährungsstatus, welche nach wie vor durch die Berechnung des BMIs determiniert wird, könnte zukünftig durch die Erhebung des PhAs und anderer BIA-Parameter ergänzt werden.⁸⁵

Im Rahmen einer chronischen Nierenerkrankung akkumulieren urämische Toxine, wie z.B. Harnsäure, Phosphat, Endothelin-1 und AGEs, und beeinflussen, entweder direkt oder indirekt durch chronische Inflammation und oxidativen Stress, verschiedene Komponenten der arteriellen Gefäßwand. Dies führt zu vermehrter AGS und einer herabgesetzten vaskulären Compliance.⁸⁶ Durch die Dialysetherapie können

urämische Toxine nur zum Teil eliminiert werden. Zusätzlich kann das Dialyseverfahren selbst eine Aktivierung des Immunsystems bewirken und chronische Inflammation fördern. Die Katheter, welche für die Hämö- bzw. Peritonealdialyse verwendet werden, stellen eine potentielle Infektionsquelle dar. Auch der hohe Glucosegehalt des Dialysats bei der Peritonealdialyse kann die Produktion von AGEs und die Entwicklung chronischer Inflammation begünstigen.⁸⁶ Wenige bislang veröffentlichte Studien beschreiben die Auswirkungen einer langjährigen Dialysetherapie auf den PhA. In einer koreanischen Studie wurde eine signifikante Assoziation zwischen einem niedrigen PhA und einer erhöhten Inzidenz von Infektionen bei Pat. unter Hämodialyse, unabhängig von Alter, Geschlecht und Komorbiditäten, beschrieben.⁸¹ Auch in unserer Studie konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Dauer der Dialysetherapie und dem PhA bei Nierentransplantierten in der ANCOVA gefunden werden.

Eine Assoziation zwischen der PWV und der Dauer der Dialysetherapie wurde hingegen bereits von Czyzewski et al. beschrieben.⁷⁰ Dies konnte in unserer Studie, nach Adjustierung für die Kovariaten, nicht bestätigt werden.

Neben den Zusammenhängen zwischen der Nierenersatztherapie und den Markern cfPWV und PhA, untersuchten wir zudem den Einfluss der Art der Nierenspende (Lebend- /Totenspende) auf diese. Pat., die eine Lebendspende empfangen hatten, wiesen im Vergleich zu Pat. mit Erhalt einer Totenspende signifikant niedrigere cfPWV-Werte auf. Eine Studie von Karras et al. bekräftigt diese Ergebnisse. Drei bzw. 12 Monate nach Nierentransplantation konnte eine signifikant größere Reduktion der PWV bei Pat. nach Lebendspende, verglichen mit Pat. nach Totenspende, gemessen werden.⁸⁷ Andere Studien stellten zudem eine Erhöhung der PWV mit zunehmendem Alter der Nierenspender sowie eine signifikante Assoziation der PWV der Spender mit der Nierenfunktion der Transplantatempfänger fest.⁸⁸

Obwohl chronisch Nierenkranke stark von einer Nierentransplantation profitieren¹, kann die Nierenfunktion auch mit einer Spenderniere deutlich herabgesetzt sein²⁹ (die mittlere eGFR der nierentransplantierten Pat. in dieser Studie betrug $50,2 \pm 20$ ml/min/1,73m²). Neben immunogenen Prozessen, könnte dies auf eine verminderte Nephron-Masse zurückgeführt werden, welche durch den Verlust von Nephronen während der Organbeschaffung und der Transplantation erklärt wird.⁸⁹ Eine stark

verminderte Nierenfunktion führt wiederum zur Ansammlung urämischer Toxine, einer Veränderung der intra- und extrazellulären Volumenverteilung⁹⁰ sowie zur Progression chronischer Inflammation. In einer Studie von Saxena et al. war eine GFR <40 ml/min/m² signifikant mit einem schlechten Ernährungs- und Volumenstatus assoziiert.²⁹ Demgemäß, konnte in unserer Studie ein unabhängiger Zusammenhang zwischen einem niedrigen PhA und einer hohen Kreatinin-Konzentration festgestellt werden. Eine Assoziation zwischen der PWV und der Nierenfunktion bei Transplantierten wurde bereits in zahlreichen Studien beschrieben.^{70, 91} In unserer Studie zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen der cfPWV und der Kreatinin-Konzentration.

Es existieren bisher nur wenige Studien, die sich mit der Rolle des PhAs als Marker für die AGS befassen. In einer Studie von Sarmiento-Diaz et al. wurde eine signifikante Assoziation zwischen dem PhA und dem Augmentationsindex bei Peritonealdialyse-Pat. beschrieben. Der Augmentationsindex wird, neben der cfPWV, auch als Indikator für die AGS diskutiert.⁹² Er entspricht dem Quotienten aus ZAAD und PP, welcher die Differenz zwischen systolischem und diastolischem Blutdruck darstellt.³⁷ Wir haben in unserer Studie den Zusammenhang zwischen dem PhA und der cfPWV bei Nierentransplantierten untersucht. In der linearen Regressionsanalyse konnte eine signifikante Assoziation zwischen den beiden Markern beobachtet werden. Die Bedeutung des PhAs in der Erfassung der AGS ist weitgehend ungeklärt und es bedarf weiterer Studien, die den Zusammenhang zwischen verschiedenen etablierten AGS-Markern und dem PhA untersuchen.

5.1 Stärken und Limitationen

Diese Studie stellt die bislang einzige Studie dar, welche die cfPWV und den PhA als Marker für die AGS, Zellfunktion und Körperzusammensetzung bei nierentransplantierten Pat. untersucht. Außerdem vergleicht sie als Erste die Unterschiede in diesen Parametern zwischen den immunsuppressiven Gruppen BELA, Tac und CsA. Die Rekrutierung von Pat. unter BELA-Therapie stellt in Europa eine Herausforderung dar. Nach aktuellem Wissensstand (Oktober 2020) umfasst unsere Studie, neben den Phase-III-Studien BENEFIT- und BENEFIT-EXT, eine der größten BELA-Kohorten, welche im Rahmen einer prospektiven Studie untersucht wurden.

Dennoch weist diese Studie multiple Limitationen auf. Es handelt sich um eine Querschnittsstudie, welche an einem einzigen Zentrum durchgeführt wurde. Wie bereits beschrieben, wurden die Pat. vor Beginn der Einnahme der Immunsuppressiva nicht randomisiert und die BELA-Pat. standen teils Jahre unter anderen immunsuppressiven Therapieschemata, bevor sie zu BELA konvertiert wurden. Häufige Wechsel zwischen Immunsuppressiva sowie eine deutlich eingeschränkte Nierenfunktion zum Untersuchungszeitpunkt lassen vermuten, dass es sich bei den 41 BELA-Pat. im Vergleich um eine „morbidere“ Pat.-Kohorte handelte. Die immunsuppressiven Gruppen unterschieden sich zudem maßgeblich hinsichtlich ihrer Gruppengröße. Ihre Vergleichbarkeit ist somit anfechtbar. Im Übrigen kann diskutiert werden, ob die Stichprobengrößen insgesamt zu klein und die durchschnittliche Behandlungsdauer mit dem jeweiligen Immunsuppressivum zu kurz waren, um messbare Unterschiede zwischen den Gruppen zu finden. Auch ein Informationsbias aufgrund von mangel- bzw. fehlerhaften Aufzeichnungen in der Datenbank „TBase“ lässt sich nicht ausschließen. Obwohl die PWV-Messung hinsichtlich ihrer Reproduzierbarkeit durchaus validiert ist^{93, 94}, existieren nur unzureichend Daten zur Intra- und Interobserver-Variabilität.⁷ Dies erschwert die Beurteilung der Qualität der erhobenen Daten und könnte zu einer Fehlinterpretation unserer Studien-Ergebnisse beigetragen haben.

Des Weiteren kann diskutiert werden, inwieweit Confounder, wie z.B. der arterielle Blutdruck, das Ausmaß des Einflusses der unterschiedlichen Immunsuppressiva auf die AGS maskiert haben.⁷ Der Blutdruck wurde in unserer Studie nur ein einziges Mal im Rahmen der PWV-Messung erfasst. Um einen möglichen, vom Blutdruck unabhängigen, Einfluss der Immunsuppression auf die AGS zu bestätigen, wären regelmäßige ambulante Blutdruckkontrollen sowie häufigere PWV-Messungen notwendig.⁷

5.2 Schlusswort

In dieser klinischen Beobachtungsstudie untersuchten wir die Unterschiede in der AGS und der Körperzusammensetzung zwischen drei nierentransplantierten Pat.-Gruppen, welche anhand ihres immunsuppressiven Therapieschemas eingeteilt worden waren (Tac, CsA, BELA). Wir führten eine PWV-Messung sowie eine BIA durch, um die Marker cfPWV und PhA zu erfassen. In den statistischen Analysen konnten keine

signifikanten Unterschiede in der cfPWV und dem PhA zwischen den drei immunsuppressiven Gruppen gefunden werden.

Angesichts der beschriebenen Einschränkungen unserer Studie, erscheint es plausibel, dass die statistischen Tests keine Überlegenheit der BELA-Gruppe in Hinblick auf die AGS und Körperzellfunktion gegenüber den Pat. unter Tac- oder CsA-Therapie demonstrieren konnten. Es gilt zu betonen, dass der Allgemeinzustand der Pat. unter BELA-Behandlung u.a. durch häufige Abstoßungsreaktionen und eine eingeschränkte Nierenfunktion deutlich beeinträchtigt war.

Zukünftige Studien mit größeren Stichprobenumfängen sowie einem prospektiven, randomisiert-kontrollierten Studiendesign und längeren Beobachtungszeiträumen könnten weiteren Aufschluss über die möglichen Vor- oder Nachteile der unterschiedlichen Immunsuppressiva in Hinblick auf das kardiovaskuläre Risiko und die Entwicklung der AGS geben. Bei Einschluss von Pat. mit weniger Komorbiditäten, welche bereits de novo mit BELA therapiert werden, könnte möglicherweise eine verzögerte AGS-Entwicklung in der BELA-Kohorte beobachtet werden. Neben der Messung der PWV, könnte zudem die Erhebung des ZAADs, welcher als Indikator insbesondere die zentralen Komponenten der AGS erfasst, zum besseren Verständnis der Erkrankung bei Nierentransplantierten beitragen.

Literaturverzeichnis

1. Meier-Kriesche HU, Schold JD, Srinivas TR, Reed A and Kaplan B. Kidney transplantation halts cardiovascular disease progression in patients with end-stage renal disease. *Am J Transplant.* 2004;4:1662-8.
2. Hernandez D, Sanchez-Fructuoso A, Gonzalez-Posada JM, Arias M, Campistol JM, Rufino M, Morales JM, Moreso F, Perez G, Torres A and Seron D. A novel risk score for mortality in renal transplant recipients beyond the first posttransplant year. *Transplantation.* 2009;88:803-9.
3. Jardine AG, Gaston RS, Fellstrom BC and Holdaas H. Prevention of cardiovascular disease in adult recipients of kidney transplants. *Lancet.* 2011;378:1419-27.
4. Mansell H, Stewart SA and Shoker A. Validity of cardiovascular risk prediction models in kidney transplant recipients. *ScientificWorldJournal.* 2014;2014:750579.
5. Morales JM, Marcen R, Andres A, Molina MG, Castillo DD, Cabello M, Capdevila L, Campistol JM, Oppenheimer F, Seron D, Vernet SG, Lampreave I, Valdes F, Anaya F, Escuin F, Arias M, Pallardo L and Bustamante J. Renal transplantation in the modern immunosuppressive era in Spain: four-year results from a multicenter database focus on post-transplant cardiovascular disease. *Kidney Int Suppl.* 2008:S94-9.
6. Soveri I, Holme I, Holdaas H, Budde K, Jardine AG and Fellström B. A cardiovascular risk calculator for renal transplant recipients. *Transplantation.* 2012;94:57-62.
7. Melilli E, Manonelles A, Montero N, Grinyo J, Martinez-Castelao A, Bestard O and Cruzado J. Impact of immunosuppressive therapy on arterial stiffness in kidney transplantation: are all treatments the same? *Clin Kidney J.* 2018;11:413-421.
8. Verbeke F, Marechal C, Van Laecke S, Van Biesen W, Devuyst O, Van Bortel LM, Jadoul M and Vanholder R. Aortic stiffness and central wave reflections predict outcome in renal transplant recipients. *Hypertension.* 2011;58:833-8.
9. Dahle DO, Eide IA, Asberg A, Leivestad T, Holdaas H, Jenssen TG, Fagerland MW, Pihlstrom H, Mjoen G and Hartmann A. Aortic Stiffness in a Mortality Risk Calculator for Kidney Transplant Recipients. *Transplantation.* 2015;99:1730-7.

10. Fhayli W, Boete Q, Harki O, Briancon-Marjollet A, Jacob MP and Faury G. Rise and fall of elastic fibers from development to aging. Consequences on arterial structure-function and therapeutical perspectives. *Matrix Biol.* 2019.
11. Reddy AK, Jogendra MR and Rosendorff C. Blood pressure measurement in the geriatric population. *Blood Press Monit.* 2014;19:59-63.
12. Itoga NK, Tawfik DS, Lee CK, Maruyama S, Leeper NJ and Chang TI. Association of Blood Pressure Measurements With Peripheral Artery Disease Events. *Circulation.* 2018;138:1805-1814.
13. Pant S, Deshmukh A, Gurumurthy GS, Pothineni NV, Watts TE, Romeo F and Mehta JL. Inflammation and atherosclerosis--revisited. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2014;19:170-8.
14. Fredman G and Tabas I. Boosting Inflammation Resolution in Atherosclerosis: The Next Frontier for Therapy. *Am J Pathol.* 2017;187:1211-1221.
15. Laszlo A, Reusz G and Nemcsik J. Ambulatory arterial stiffness in chronic kidney disease: a methodological review. *Hypertens Res.* 2016;39:192-8.
16. Gimbrone MA, Jr. and Garcia-Cardena G. Endothelial Cell Dysfunction and the Pathobiology of Atherosclerosis. *Circ Res.* 2016;118:620-36.
17. Peyster E, Chen J, Feldman HI, Go AS, Gupta J, Mitra N, Pan Q, Porter A, Rahman M, Raj D, Reilly M, Wing MR, Yang W and Townsend RR. Inflammation and Arterial Stiffness in Chronic Kidney Disease: Findings From the CRIC Study. *Am J Hypertens.* 2017;30:400-408.
18. Wang M, Takagi G, Asai K, Resuello RG, Natividad FF, Vatner DE, Vatner SF and Lakatta EG. Aging increases aortic MMP-2 activity and angiotensin II in nonhuman primates. *Hypertension.* 2003;41:1308-16.
19. Chung AW, Yang HH, Sigrist MK, Brin G, Chum E, Gourlay WA and Levin A. Matrix metalloproteinase-2 and -9 exacerbate arterial stiffening and angiogenesis in diabetes and chronic kidney disease. *Cardiovasc Res.* 2009;84:494-504.
20. Yasmin, McEniery CM, Wallace S, Dakham Z, Pulsalkar P, Maki-Petaja K, Ashby MJ, Cockcroft JR and Wilkinson IB. Matrix metalloproteinase-9 (MMP-9), MMP-2, and serum elastase activity are associated with systolic hypertension and arterial stiffness. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2005;25:372.
21. Xu B, Ji Y, Yao K, Cao YX and Ferro A. Inhibition of human endothelial cell nitric oxide synthesis by advanced glycation end-products but not glucose: relevance to diabetes. *Clin Sci (Lond).* 2005;109:439-46.

22. Choi CU, Kim EJ, Kim SH, Shin SY, Choi UJ, Kim JW, Lim HE, Rha SW, Park CG, Seo HS and Oh DJ. Differing effects of aging on central and peripheral blood pressures and pulse wave velocity: a direct intraarterial study. *J Hypertens.* 2010;28:1252-60.
23. Sethi S, Rivera O, Oliveros R and Chilton R. Aortic stiffness: pathophysiology, clinical implications, and approach to treatment. *Integr Blood Press Control.* 2014;7:29-34.
24. Van Bortel LM, Laurent S, Boutouyrie P, Chowienczyk P, Cruickshank JK, De Backer T, Filipovsky J, Huybrechts S, Mattace-Raso FU, Protogerou AD, Schillaci G, Segers P, Vermeersch S and Weber T. Expert consensus document on the measurement of aortic stiffness in daily practice using carotid-femoral pulse wave velocity. *J Hypertens.* 2012;30:445-8.
25. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Bohm M, Christiaens T, Cifkova R, De Backer G, Dominiczak A, Galderisi M, Grobbee DE, Jaarsma T, Kirchhof P, Kjeldsen SE, Laurent S, Manolis AJ, Nilsson PM, Ruilope LM, Schmieder RE, Sirnes PA, Sleight P, Viigimaa M, Waeber B and Zannad F. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens.* 2013;31:1281-357.
26. Mitchell A, Opazo Saez A, Kos M, Witzke O, Kribben A and Nurnberger J. Pulse wave velocity predicts mortality in renal transplant patients. *Eur J Med Res.* 2010;15:452-5.
27. Tai R, Ohashi Y, Mizuiri S, Aikawa A and Sakai K. Association between ratio of measured extracellular volume to expected body fluid volume and renal outcomes in patients with chronic kidney disease: a retrospective single-center cohort study. *BMC Nephrol.* 2014;15:189.
28. Coroas A, de Oliveira JGG, Sampaio S, Borges C, Tavares I, Pestana M and Almeida MDVd. Bioimpedance analysis highlights changes in body composition at the early stages of impairment of kidney transplant function. *Journal of Renal Nutrition.* 2004;14:157-163.
29. Saxena A, Sharma RK and Gupta A. Graft function and nutritional parameters in stable postrenal transplant patients. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2016;27:356-61.

30. Ishimura E, Okuno S, Kim M, Yamamoto T, Izumotani T, Otoshi T, Shoji T, Inaba M and Nishizawa Y. Increasing body fat mass in the first year of hemodialysis. *J Am Soc Nephrol.* 2001;12:1921-6.
31. Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD, Kent GM, Murray DC and Barre PE. Hypoalbuminemia, cardiac morbidity, and mortality in end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol.* 1996;7:728-36.
32. Robert S, Zarowitz BJ, Hyzy R, Eichenhorn M, Peterson EL and Popovich J, Jr. Bioelectrical impedance assessment of nutritional status in critically ill patients. *Am J Clin Nutr.* 1993;57:840-4.
33. de Araujo Antunes A, Vannini FD, de Arruda Silveira LV, Barretti P, Martin LC and Caramori JC. Associations between bioelectrical impedance parameters and cardiovascular events in chronic dialysis patients. *Int Urol Nephrol.* 2013;45:1397-403.
34. Schwenk A, Beisenherz A, Romer K, Kremer G, Salzberger B and Elia M. Phase angle from bioelectrical impedance analysis remains an independent predictive marker in HIV-infected patients in the era of highly active antiretroviral treatment. *Am J Clin Nutr.* 2000;72:496-501.
35. Garlini LM, Alves FD, Ceretta LB, Perry IS, Souza GC and Clausell NO. Phase angle and mortality: a systematic review. *Eur J Clin Nutr.* 2019;73:495-508.
36. Genton L, Norman K, Spoerri A, Pichard C, Karsegard VL, Herrmann FR and Graf CE. Bioimpedance-Derived Phase Angle and Mortality Among Older People. *Rejuvenation Res.* 2017;20:118-124.
37. Sarmiento-Dias M, Santos-Araujo C, Poinhos R, Oliveira B, Sousa M, Simoes-Silva L, Soares-Silva I, Correia F and Pestana M. Phase Angle Predicts Arterial Stiffness and Vascular Calcification in Peritoneal Dialysis Patients. *Perit Dial Int.* 2017;37:451-457.
38. Li Z, Qin Y, Du L and Luo X. An improvement of carotid intima-media thickness and pulse wave velocity in renal transplant recipients. *BMC Med Imaging.* 2018;18:23.
39. Rostaing L, Vincenti F, Grinyó J, Rice KM, Bresnahan B, Steinberg S, Gang S, Gaithe LE, Moal MC, Mondragón-Ramirez GA, Kothari J, Pupim L and Larsen CP. Long-term belatacept exposure maintains efficacy and safety at 5 years: results from the long-term extension of the BENEFIT study. *Am J Transplant.* 2013;13:2875-83.
40. Chopra B and Sureshkumar KK. Co-stimulatory blockade with belatacept in kidney transplantation. *Expert Opin Biol Ther.* 2014;14:563-7.

41. Webber A, Hirose R and Vincenti F. Novel strategies in immunosuppression: issues in perspective. *Transplantation*. 2011;91:1057-64.
42. Rodrigues-Diez R, Gonzalez-Guerrero C, Ocana-Salceda C, Rodrigues-Diez RR, Egido J, Ortiz A, Ruiz-Ortega M and Ramos AM. Calcineurin inhibitors cyclosporine A and tacrolimus induce vascular inflammation and endothelial activation through TLR4 signaling. *Sci Rep*. 2016;6:27915.
43. Cattaneo D, Perico N, Gaspari F and Remuzzi G. Nephrotoxic aspects of cyclosporine. *Transplant Proc*. 2004;36:234s-239s.
44. Campistol JM and Sacks SH. Mechanisms of nephrotoxicity. *Transplantation*. 2000;69:Ss5-10.
45. Nankivell BJ, P'Ng CH, O'Connell PJ and Chapman JR. Calcineurin Inhibitor Nephrotoxicity Through the Lens of Longitudinal Histology: Comparison of Cyclosporine and Tacrolimus Eras. *Transplantation*. 2016;100:1723-31.
46. Strozecki P, Adamowicz A, Wlodarczyk Z and Manitius J. Factors associated with increased arterial stiffness in renal transplant recipients. *Med Sci Monit*. 2010;16:Cr301-6.
47. Ekberg H, Tedesco-Silva H, Demirbas A, Vitko S, Nashan B, Gurkan A, Margreiter R, Hugo C, Grinyo JM, Frei U, Vanrenterghem Y, Daloz P and Halloran PF. Reduced exposure to calcineurin inhibitors in renal transplantation. *N Engl J Med*. 2007;357:2562-75.
48. de Fijter JW, Holdaas H, Oyen O, Sanders JS, Sundar S, Bemelman FJ, Sommerer C, Pascual J, Avihingsanon Y, Pongskul C, Oppenheimer F, Toselli L, Russ G, Wang Z, Lopez P, Kochuparampil J, Cruzado JM and van der Giet M. Early Conversion From Calcineurin Inhibitor- to Everolimus-Based Therapy Following Kidney Transplantation: Results of the Randomized ELEVATE Trial. *Am J Transplant*. 2017;17:1853-1867.
49. Durrbach A, Pestana JM, Pearson T, Vincenti F, Garcia VD, Campistol J, Rial Mdel C, Florman S, Block A, Di Russo G, Xing J, Garg P and Grinyó J. A phase III study of belatacept versus cyclosporine in kidney transplants from extended criteria donors (BENEFIT-EXT study). *Am J Transplant*. 2010;10:547-57.
50. Vincenti F, Charpentier B, Vanrenterghem Y, Rostaing L, Bresnahan B, Darji P, Massari P, Mondragon-Ramirez GA, Agarwal M, Di Russo G, Lin CS, Garg P and Larsen CP. A phase III study of belatacept-based immunosuppression regimens

versus cyclosporine in renal transplant recipients (BENEFIT study). *Am J Transplant.* 2010;10:535-46.

51. Vanrenterghem Y, Bresnahan B, Campistol J, Durrbach A, Grinyo J, Neumayer HH, Lang P, Larsen CP, Mancilla-Urrea E, Pestana JM, Block A, Duan T, Glicklich A, Gujrathi S and Vincenti F. Belatacept-based regimens are associated with improved cardiovascular and metabolic risk factors compared with cyclosporine in kidney transplant recipients (BENEFIT and BENEFIT-EXT studies). *Transplantation.* 2011;91:976-83.

52. Tabas I and Lichtman AH. Monocyte-Macrophages and T Cells in Atherosclerosis. *Immunity.* 2017;47:621-634.

53. Ewing MM, Karper JC, Abdul S, de Jong RC, Peters HA, de Vries MR, Redeker A, Kuiper J, Toes RE, Arens R, Jukema JW and Quax PH. T-cell co-stimulation by CD28-CD80/86 and its negative regulator CTLA-4 strongly influence accelerated atherosclerosis development. *Int J Cardiol.* 2013;168:1965-74.

54. Seibert FS, Steltzer J, Melilli E, Grannas G, Pagonas N, Bauer F, Zidek W, Grinyó J and Westhoff TH. Differential impact of belatacept and cyclosporine A on central aortic blood pressure and arterial stiffness after renal transplantation. *Clin Transplant.* 2014;28:1004-9.

55. Melilli E, Bestard-Matamoros O, Manonelles-Montero A, Sala-Bassa N, Mast R, Grinyo-Boira JM and Cruzado JM. Arterial stiffness in kidney transplantation: a single center case-control study comparing belatacept versus calcineurin inhibitor immunosuppressive based regimen. *Nefrologia.* 2015;35:58-65.

56. Mathieu RL, Casez JP, Jaeger P, Montandon A, Peheim E and Horber FF. Altered body composition and fuel metabolism in stable kidney transplant patients on immuno-suppressive monotherapy with cyclosporine A. *Eur J Clin Invest.* 1994;24:195-200.

57. El Haggan W, Hurault de Ligny B, Partiu A, Sabatier JP, Lobbedez T, Levaltier B and Ryckelynck JP. The evolution of weight and body composition in renal transplant recipients: Two-year longitudinal study. *Transplant Proc.* 2006;38:3517-9.

58. Brito-Costa A, Pereira-da-Silva L, Papoila AL, Alves M, Mateus E, Nolasco F and Barroso E. Factors Associated With Changes in Body Composition Shortly After Orthotopic Liver Transplantation: The Potential Influence of Immunosuppressive Agents. *Transplantation.* 2016;100:1714-22.

59. Van Bortel LM, Laurent S, Boutouyrie P, Chowienczyk P, Cruickshank JK, De Backer T, Filipovsky J, Huybrechts S, Mattace-Raso FU, Protogerou AD, Schillaci G, Segers P, Vermeersch S, Weber T, Society A, Function ESoHWGoVSa and Arteries ENfNIoL. Expert consensus document on the measurement of aortic stiffness in daily practice using carotid-femoral pulse wave velocity. *J Hypertens*. 2012;30:445-8.
60. Baumgartner RN, Koehler KM, Gallagher D, Romero L, Heymsfield SB, Ross RR, Garry PJ and Lindeman RD. Epidemiology of sarcopenia among the elderly in New Mexico. *Am J Epidemiol*. 1998;147:755-63.
61. Jager KJ, Zoccali C, Macleod A and Dekker FW. Confounding: what it is and how to deal with it. *Kidney Int*. 2008;73:256-60.
62. Suttorp MM, Siegerink B, Jager KJ, Zoccali C and Dekker FW. Graphical presentation of confounding in directed acyclic graphs. *Nephrol Dial Transplant*. 2015;30:1418-23.
63. Kuss O, Blettner M and Börgermann J. Propensity Score: an Alternative Method of Analyzing Treatment Effects. *Dtsch Arztebl International*. 2016;113:597-603.
64. Stuart EA. Matching methods for causal inference: A review and a look forward. *Statistical science : a review journal of the Institute of Mathematical Statistics*. 2010;25:1-21.
65. Liefeldt L and Budde K. Risk factors for cardiovascular disease in renal transplant recipients and strategies to minimize risk. *Transpl Int*. 2010;23:1191-204.
66. Schulte K, Vollmer C, Klasen V, Brasen JH, Puchel J, Borzikowsky C, Kunzendorf U and Feldkamp T. Late conversion from tacrolimus to a belatacept-based immuno-suppression regime in kidney transplant recipients improves renal function, acid-base derangement and mineral-bone metabolism. *J Nephrol*. 2017;30:607-615.
67. Rostaing L, Massari P, Garcia VD, Mancilla-Urrea E, Nainan G, del Carmen Rial M, Steinberg S, Vincenti F, Shi R, Di Russo G, Thomas D and Grinyó J. Switching from calcineurin inhibitor-based regimens to a belatacept-based regimen in renal transplant recipients: a randomized phase II study. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6:430-9.
68. Wojciechowska W, Staessen JA, Stolarz K, Nawrot T, Filipovsky J, Ticha M, Bianchi G, Brand E, Cwynar M, Grodzicki T, Kuznetsova T, Struijker-Boudier HA, Svobodova V, Thijs L, Van Bortel LM and Kawecka-Jaszcz K. Association of peripheral and central arterial wave reflections with the CYP11B2 -344C allele and sodium excretion. *J Hypertens*. 2004;22:2311-9.

69. McEniery CM, Yasmin, Hall IR, Qasem A, Wilkinson IB and Cockcroft JR. Normal vascular aging: differential effects on wave reflection and aortic pulse wave velocity: the Anglo-Cardiff Collaborative Trial (ACCT). *J Am Coll Cardiol.* 2005;46:1753-60.
70. Czyzewski L, Wyzgal J, Czyzewska E, Kurowski A, Sierdzinski J, Truszewski Z and Szarpak L. Assessment of Arterial Stiffness, Volume, and Nutritional Status in Stable Renal Transplant Recipients. *Medicine (Baltimore).* 2016;95:e2819.
71. Gelens MA, Christiaans MH and v Hooff JP. Do blood pressure and arterial wall properties change after conversion from cyclosporine to tacrolimus? *Transplant Proc.* 2005;37:1900-1.
72. Martinet W, De Loof H and De Meyer GR. mTOR inhibition: a promising strategy for stabilization of atherosclerotic plaques. *Atherosclerosis.* 2014;233:601-7.
73. Mueller MA, Beutner F, Teupser D, Ceglarek U and Thiery J. Prevention of atherosclerosis by the mTOR inhibitor everolimus in LDLR^{-/-} mice despite severe hypercholesterolemia. *Atherosclerosis.* 2008;198:39-48.
74. Haller ST, Yan Y, Drummond CA, Xie J, Tian J, Kennedy DJ, Shilova VY, Xie Z, Liu J, Cooper CJ, Malhotra D, Shapiro JI, Fedorova OV and Bagrov AY. Rapamycin Attenuates Cardiac Fibrosis in Experimental Uremic Cardiomyopathy by Reducing Marinobufagenin Levels and Inhibiting Downstream Pro-Fibrotic Signaling. *J Am Heart Assoc.* 2016;5.
75. Joannides R, Monteil C, de Ligny BH, Westeel PF, Iacob M, Thervet E, Barbier S, Bellien J, Lebranchu Y, Seguin SG, Thuillez C, Godin M and Etienne I. Immunosuppressant regimen based on sirolimus decreases aortic stiffness in renal transplant recipients in comparison to cyclosporine. *Am J Transplant.* 2011;11:2414-22.
76. Gungor O, Kircelli F, Carrero JJ, Hur E, Demirci MS, Asci G and Toz H. The effect of immunosuppressive treatment on arterial stiffness and matrix Gla protein levels in renal transplant recipients. *Clin Nephrol.* 2011;75:491-6.
77. Birdwell KA, Jaffe G, Bian A, Wu P and Ikizler TA. Assessment of arterial stiffness using pulse wave velocity in tacrolimus users the first year post kidney transplantation: a prospective cohort study. *BMC Nephrol.* 2015;16:93.
78. Kovacs D, Szabo L, Fedor R, Laczik R, Soltesz P, Locsey L and Asztalos L. Prospective study of changes in arterial stiffness among kidney-transplanted patients. *Transplant Proc.* 2011;43:1252-3.

79. Sun Z. Aging, arterial stiffness, and hypertension. *Hypertension*. 2015;65:252-6.
80. Barbosa-Silva MC, Barros AJ, Wang J, Heymsfield SB and Pierson RN. Bioelectrical impedance analysis: population reference values for phase angle by age and sex. *Am J Clin Nutr*. 2005;82:49-52.
81. Shin JH, Kim CR, Park KH, Hwang JH and Kim SH. Predicting clinical outcomes #using phase angle as assessed by bioelectrical impedance analysis in maintenance hemodialysis patients. *Nutrition*. 2017;41:7-13.
82. Bopsy-Westphal A, Danielzik S, Dorhofer RP, Later W, Wiese S and Muller MJ. Phase angle from bioelectrical impedance analysis: population reference values by age, sex, and body mass index. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2006;30:309-16.
83. Baumgartner RN, Chumlea WC and Roche AF. Bioelectric impedance phase angle and body composition. *Am J Clin Nutr*. 1988;48:16-23.
84. Selberg O and Selberg D. Norms and correlates of bioimpedance phase angle in healthy human subjects, hospitalized patients, and patients with liver cirrhosis. *Eur J Appl Physiol*. 2002;86:509-16.
85. Popiolek J, Teter M, Kozak G, Powrozek T, Mlak R, Karakula-Juchnowicz H and Malecka-Massalska T. Anthropometrical and Bioelectrical Impedance Analysis Parameters in Anorexia Nervosa Patients' Nutritional Status Assessment. *Medicina (Kaunas)*. 2019;55.
86. Zanolli L, Lentini P, Briet M, Castellino P, House AA, London GM, Malatino L, McCullough PA, Mikhailidis DP and Boutouyrie P. Arterial Stiffness in the Heart Disease of CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2019;30:918-928.
87. Karras A, Boutouyrie P, Briet M, Bozec E, Haymann JP, Legendre C, McMahon LP and Delahousse M. Reversal of Arterial Stiffness and Maladaptative Arterial Remodeling After Kidney Transplantation. *J Am Heart Assoc*. 2017;6.
88. Korogiannou M, Xagas E, Marinaki S, Sarafidis P and Boletis JN. Arterial Stiffness in Patients With Renal Transplantation; Associations With Co-morbid Conditions, Evolution, and Prognostic Importance for Cardiovascular and Renal Outcomes. *Frontiers in cardiovascular medicine*. 2019;6:67-67.
89. Bahous SA, Khairallah M, Al Danaf J, Halaby R, Korjian S, Daaboul Y, Salameh P, Stephan A, Blacher J and Safar ME. Renal function decline in recipients and donors of kidney grafts: role of aortic stiffness. *Am J Nephrol*. 2015;41:57-65.

90. Lee SW, Ngoh CLY, Chua HR, Haroon S, Wong WK, Lee EJ, Lau TW, Sethi S and Teo BW. Evaluation of different bioimpedance methods for assessing body composition in Asian non-dialysis chronic kidney disease patients. *Kidney Res Clin Pract.* 2019;38:71-80.
91. Ayub M, Ullah K, Masroor I and Butt GU. Predictive factors for increased aortic pulse wave velocity in renal transplant recipients and its relation to graft outcome. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2015;26:1130-4.
92. Sahebkar A, Pecin I, Tedeschi-Reiner E, Derosa G, Maffioli P and Reiner Z. Effects of statin therapy on augmentation index as a measure of arterial stiffness: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol.* 2016;212:160-8.
93. Rodriguez RA, Cronin V, Ramsay T, Zimmerman D, Ruzicka M and Burns KD. Reproducibility of carotid-femoral pulse wave velocity in end-stage renal disease patients: methodological considerations. *Can J Kidney Health Dis.* 2016;3:20.
94. Asmar R, Benetos A, Topouchian J, Laurent P, Pannier B, Brisac AM, Target R and Levy BI. Assessment of arterial distensibility by automatic pulse wave velocity measurement. Validation and clinical application studies. *Hypertension.* 1995;26:485-90.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Sarah Illersperger, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Untersuchung zu Gefäßsteifigkeit und Körperzusammensetzung bei nierentransplantierten Patient*innen mit verschiedenen immunsuppressiven Therapieregimen (Tacrolimus, Ciclosporin, Belatacept) / Study of arterial stiffness and body composition among kidney transplant patients with different immunosuppressive therapy regimes (tacrolimus, cyclosporine, belatacept)“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

Anteilserklärung an etwaigen erfolgten Publikationen

Sarah Illersperger hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Abstracts (Poster-Präsentation):

[1]: Illersperger S, Bach P, Heleniak Z, Kast K, Staeck O, Budde K, Halleck F, Influence of Belatacept- vs. CNI-based Immunosuppression on Vascular Stiffness and Cell Function, Nephrology Dialysis Transplantation, Volume 34, Issue Supplement_1, June 2019, gzf103.SP781.

Beitrag im Einzelnen:

- Erhebung der klinischen Daten (Durchführung der Pulswellengeschwindigkeitsmessung und Bioimpedanzanalyse bei 241 Pat.)
- Erfassung der erhobenen und aus „TBase“ extrahierten Daten in einer Excel-Tabelle
- eigenständige Durchführung der statistischen Tests und Auswertung der Ergebnisse
- Gestaltung des Posters (Text und Grafik)

[2]: Heleniak Z, Illersperger S, Brakemeier S, Dębska-Ślizień A, Budde K, Halleck F, Assessment of arterial stiffness in renal transplant recipients, Nephrology Dialysis Transplantation, Volume 34, Issue Supplement_1, June 2019, gzf106.FP156.

Beitrag im Einzelnen:

- Erhebung der klinischen Daten (Durchführung der Pulswellengeschwindigkeitsmessung und Bioimpedanzanalyse bei 241 Pat.)
- Erfassung der erhobenen und aus „TBase“ extrahierten Daten in einer Excel-Tabelle

Volltext-Publikationen:

[3]: Heleniak Z, Illersperger S, Brakemeier S, Dębska-Ślizień A, Bach P, Budde K, Halleck F, Influence of lipid profile and statin administration on arterial stiffness in renal transplant recipients, Cardiology journal, 2020.

Beitrag im Einzelnen:

- Erhebung der klinischen Daten (Durchführung der Pulswellengeschwindigkeitsmessung und Bioimpedanzanalyse bei 241 Pat.)
- Erfassung der erhobenen und aus „TBase“ extrahierten Daten in einer Excel-Tabelle

[4]: Heleniak Z, Illersperger S, Brakemeier S, Dębska-Ślizień A, Budde K, Halleck F, Obesity, fat tissue parameters and arterial stiffness in renal transplant recipients, Transplantation Proceedings, 2020.

Beitrag im Einzelnen:

- Erhebung der klinischen Daten (Durchführung der Pulswellengeschwindigkeitsmessung und Bioimpedanzanalyse bei 241 Pat.)
- Erfassung der erhobenen und aus „TBase“ extrahierten Daten in einer Excel-Tabelle

Unterschrift, Datum und Stempel des/der erstbetreuenden Hochschullehrers/in

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Komplette Publikationsliste

Abstracts (Poster-Präsentation):

[1]: Illersperger S, Bach P, Heleniak Z, Kast K, Staeck O, Budde K, Halleck F, Influence of Belatacept- vs. CNI-based Immunosuppression on Vascular Stiffness and Cell Function, Nephrology Dialysis Transplantation, Volume 34, Issue Supplement_1, June 2019, gfz103.SP781.

[2]: Heleniak Z, Illersperger S, Brakemeier S, Dębska-Ślizień A, Budde K, Halleck F, Assessment of arterial stiffness in renal transplant recipients, Nephrology Dialysis Transplantation, Volume 34, Issue Supplement_1, June 2019, gfz106.FP156.

Volltext-Publikationen:

[3]: Heleniak Z, Illersperger S, Brakemeier S, Dębska-Ślizień A, Bach P, Budde K, Halleck F, Influence of lipid profile and statin administration on arterial stiffness in renal transplant recipients, Cardiology journal, 2020.

[4]: Heleniak Z, Illersperger S, Brakemeier S, Dębska-Ślizień A, Budde K, Halleck F, Obesity, fat tissue parameters and arterial stiffness in renal transplant recipients, Transplantation Proceedings, 2020.

Danksagung

Ich möchte mich herzlich bei meinem Betreuer Dr. med. Fabian Halleck für die Unterstützung in allen Phasen des Planens, Auswertens und Verfassens meiner Monographie bedanken. Er hat sich zudem für meine Anstellung als studentische Hilfskraft in der Studienabteilung eingesetzt und mich dazu ermutigt ein Poster für den ERA/EDTA-Kongress in Budapest zu gestalten, was für mich ein besonderes Erfolgserlebnis darstellte.

Mein ausdrücklicher Dank gilt außerdem meinem Doktorvater, Prof. Dr. med. Klemens Budde, der mich initial mit der Idee eine Studie in dieser Form durchzuführen kontaktiert und ein erstes Treffen organisiert hat. Er hat es mir ermöglicht mein Poster beim ERA/EDTA-Kongress 2019 zu präsentieren und hat mich insbesondere bei der Überarbeitung der Monographie unterstützt.

Des Weiteren möchte ich mich bei Dr. med. Zbigniew Heleniak bedanken, der die Daten von 84 der eingeschlossenen Patient*innen erhob und mich mit viel Geduld in die Untersuchungsmethoden eingewiesen hat. Er hat mich stets in den Prozess und die Fortschritte seiner Publikationen miteinbezogen und war für Fragen aller Art jederzeit erreichbar.

Die statistische Auswertung der Ergebnisse dieser Studie hat mich in besonderer Weise gefordert und ich möchte mich herzlich bei Paul Bach bedanken, der mich in allen Schritten des Analysierens begleitet hat. Auch seiner Nachfolgerin, Mareen Pigorsch, möchte ich für den letzten „statistischen Feinschliff“ danken.

Für besonders wertvolle, fachliche sowie formale, Rückmeldung möchte ich mich bei Dr. med. vet. Regine Seesko und Dr. med. Hinrich Seesko bedanken, die mit viel Mühe und Geduld die erste Rohfassung meiner Monographie überarbeitet haben.

Neben dem medizinisch-theoretischen Feedback, möchte ich mich für den emotionalen Beistand durch meine geduldigen Freund*innen und meine Familie bedanken, deren interessierte Nachfragen und motivierenden Worte mich immer wieder aufgebaut haben. Meinen Eltern Brigitte und Andreas Illersperger sowie meiner Schwester Lea danke ich im Besonderen für ihre fortwährende Unterstützung und ihr Vertrauen in mich.

Zu guter Letzt und vor allem möchte ich meinem Verlobten Laurenz Seesko danken, der mit seiner fachlichen Kompetenz und grenzenlosem emotionalen Rückhalt immer an meiner Seite stand.