

## Belatacept: Ein neues Immunsuppressivum nach Nierentransplantation wirkt durch selektive T-Zell-Costimulations-Hemmung.

Steinmaßl M

### ZUSAMMENFASSUNG

Seit kurzem steht mit Belatacept eine neue Behandlungsoption zur Prävention akuter Abstoßungsreaktionen bei Nierentransplantierten zur Verfügung. Belatacept hat einen völlig anderen Wirkmechanismus als bisherige Therapien. Die Substanz ist ein selektiver Hemmer von T-Zellen, die in aktiviertem Zustand Hauptvermittler einer immunologischen Abstoßungsreaktion sind.

**WIRKSAMKEIT:** Wirksamkeit und Verträglichkeit wurden unter anderem in zwei Phase-III-Studien (BENEFIT und BENEFIT-EXT) an mehr als 1.200 Patienten mit Nierentransplantation geprüft. Verglichen wurden zwei Dosisregime von Belatacept mit Ciclosporin A. Alle Patienten erhielten in der ersten Woche nach der Operation zusätzlich Kortikosteroide, Mycophenolsäure und Basiliximab.

In der BENEFIT-Studie überlebten 97 % der Patienten unter Belatacept mit funktionierender Niere, verglichen mit 93 % unter Ciclosporin. Belatacept senkte die Zahl der Patienten mit beeinträchtigter Nierenfunktion auf 54 % im Vergleich zu 78 % unter Ciclosporin A. Der Patientenanteil mit Organabstoßung innerhalb eines Jahres betrug 17 % für Belatacept versus 7 % für Ciclosporin A.

In der BENEFIT-EXT-Studie überlebten mit Belatacept 89 versus 85 % (Ciclosporin) der Patienten mit funktionierenden Nieren. Eine beeinträchtigte Nierenfunktion hatten 77 versus 85 %. Die Abstoßungsraten waren mit 18 und 14 % ähnlich.

**SICHERHEIT:** Die häufigsten schweren Nebenwirkungen waren Harnwegsinfektion, Infektion mit Cytomegalieviren, Fieber, erhöhte Blutwerte von Kreatinin, Nierenbeckenentzündung, Durchfall und Erbrechen, schlecht funktionierendes Transplantat, Leukopenie, Lungenentzündung, Basalzellkarzinom, Anämie und Dehydratation.

Nach einjähriger Behandlungszeit war Belatacept im Vergleich zu Ciclosporin mit besseren kardiovaskulären und metabolischen Risikoprofilen, niedrigeren Blutdruck- und Serumlipidwerten sowie einer geringeren Häufigkeit von nach Transplantation neu aufgetretenem Diabetes mellitus (NODAT) assoziiert.

Die Inzidenz einer Post-Transplantations-Lymphoproliferationsstörung (PTLD) war bei Belatacept-behandelten Patienten höher als unter Ciclosporin. Belatacept-behandelte Transplantatempfänger, die seronegativ bezüglich Epstein-Barr-Virus (EBV) sind, haben ein höheres PTL-D-Risiko als EBV-positive Patienten.

**SCHLUSSFOLGERUNGEN:** Belatacept ist ein neues, selektiv wirkendes Immunsuppressivum für die Kombination mit herkömmlichen Immunsuppressiva zur Verhinderung akuter Abstoßungsreaktionen bei nierentransplantierten Erwachsenen. Es verbessert im Vergleich zu Ciclosporin das Überleben von Patienten und Organ und besitzt eine geringere toxische Wirkung auf die Nieren im Vergleich zu anderen üblicherweise angewendeten Immunsuppressiva.

**Schlüsselwörter:** Belatacept · T-Zell-Costimulations-Hemmung · Immunsuppressiva · Nierentransplantation · Organabstoßung · BENEFIT · BENEFIT-EXT

## EINLEITUNG

Eine Nierentransplantation stellt bei terminaler Niereninsuffizienz die Therapie der Wahl dar. Aktuelle medikamentöse Strategien zur Verhinderung von Abstoßungsreaktionen beruhen primär auf einem Induktionsregime mit einem mono- oder polyklonalen Antikörper, gefolgt von einer Erhaltungs-Immunsuppression, bestehend aus Calcineurininhibitoren (CNI) (Ciclosporin oder Tacrolimus), einer antiproliferativ wirkenden Substanz (Mycophenolat-Mofetil) und niedrigdosierten Kortikosteroiden (Prednison).<sup>1</sup>

Die Verfügbarkeit dieser immunsuppressiven Medikamente hat zu einem signifikanten Anstieg des Kurzzeit-Organ-Überlebens geführt. Dieses liegt nach einem Jahr bei rund 90 %.<sup>2</sup> Der guten Wirksamkeit stehen jedoch gravierende potenzielle Nebenwirkungen wie Nierentoxizität, erhöhte kardiovaskuläre Risikofaktoren, Infektionen und maligne Erkrankungen gegenüber. Nicht zuletzt deshalb weisen Nierentransplantierte eine vierfach erhöhte Langzeitmortalität auf<sup>3</sup> und beträgt das geschätzte Fünf-Jahres-Organüberleben nur mehr etwa 72 %.<sup>4</sup> Hauptursache für späten Organverlust ist eine chronische Transplantatnephropathie, resultierend u.a. aus chronischer immun-medierter Schädigung, interstitieller Fibrose und Tubulusatrophie sowie chronischen nierentoxischen Effekten der Calcineurininhibitoren. Letztere sind histologisch nach zwei Jahren bei der Hälfte und nach zehn Jahren bei allen Nierentransplantierten nachweisbar.<sup>5</sup>

Der aktuelle Trend der pharmazeutischen Forschung ist auf die Erhaltung der Langzeitfunktion sowie auf die Minimierung von Nebenwirkungen immunsuppressiver Substanzen fokussiert. Angesichts der dargestellten Problematik besteht großer Bedarf an neuen wirksamen Substanzen, die sich durch eine verbesserte Sicherheit und Verträglichkeit auszeichnen.

Belatacept wurde Mitte Juni 2011 von der Europäischen Arzneimittelbehörde (EMA) zur Prävention akuter Abstoßungsreaktionen bei erwachsenen Nierentransplantierten zugelassen.<sup>6</sup> Belatacept wird als intravenöse Infusion in Kombination mit Kortikosteroiden und Mycophenolsäure angewendet. Als Induktionstherapie wird in der ersten Woche nach Transplantation die Zugabe eines Interleukin-2-Rezeptorantagonisten empfohlen. Belatacept ist bei Transplantatempfängern kontraindiziert, die seronegativ bezüglich des Epstein-Barr-Virus (EBV) sind oder deren Serostatus unbekannt ist. Belatacept ist nicht zugelassen für Patienten nach Lebertransplantation.

Basis für die Zulassung waren zwei große Phase-III-Studien (BENEFIT, BENEFIT-EXT), die gezeigt haben, dass Belatacept das Überleben der Patienten und des Organs nach Nierentransplantation verlängert. Der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) der EMA stellte fest, dass Belatacept nicht die toxischen Wirkungen auf die Nieren hat, die bei anderen üblicherweise bei Transplantationen angewendeten Immunsuppressiva beobachtet werden.<sup>7</sup>

Belatacept verfügt über einen völlig anderen Wirkmechanis-

mus als herkömmliche immunsuppressive Substanzen. Belatacept ist ein selektiver T-Zell-Costimulationsblocker, der an die Rezeptormoleküle CD80 und CD86 auf Antigen-präsentierenden Zellen (Monozyten/Makrophagen, dendritische Zellen, B-Zellen) bindet. Als Resultat wird die CD28-vermittelte Costimulation von T-Zellen blockiert, die in aktiviertem Zustand Hauptvermittler einer immunologischen Abstoßungsreaktion sind. Durch Verhinderung der T-Zell-Aktivierung trägt Belatacept zur Vorbeugung einer Transplantatabstoßung bei. In vitro inhibiert Belatacept die T-Lymphozytenproliferation und die Synthese der Zytokine Interleukin-2 und -4, Interferon- $\gamma$  und TNF- $\alpha$ .<sup>8</sup>

## 1. Pharmakologie<sup>8</sup>

### Pharmakodynamische Wirkungen

In einer klinischen Studie wurde nach der ersten Gabe von Belatacept eine etwa 90%ige Sättigung des CD86-Rezeptors auf der Oberfläche von Antigen-präsentierenden Zellen im peripheren Blut beobachtet. Während des ersten Monats nach der Transplantation blieb eine 85%ige Sättigung von CD86 erhalten. Unter dem empfohlenen Dosisregime blieb der Grad der CD86-Sättigung bis zu Monat 3 nach der Transplantation bei etwa 70 % und im Monat 12 bei etwa 65 % erhalten.

### Pharmakokinetik

Die Pharmakokinetik von Belatacept scheint bei Patienten mit einer Nierentransplantation und gesunden Personen vergleichbar zu sein. Sie war linear und die Exposition von Belatacept stieg bei gesunden Personen nach einer einzelnen intravenösen Infusionsdosis von 1 bis 20 mg/kg proportional an.

Die mittleren pharmakokinetischen Parameter nach mehreren intravenösen Infusionen von Belatacept mit Dosen von 5 und 10 mg/kg bei Nierentransplantationspatienten waren: terminale Halbwertszeit 8,2 bzw. 9,8 Tage; systemische Clearance 0,51 bzw. 0,49 ml/h/kg; Distributionsvolumen im Steady-State 0,12 bzw. 0,11 l/kg. Unter dem empfohlenen Dosisregime erreichte die Serumkonzentration im Allgemeinen ein Steady-State-Level in der Woche 8 der Einleitungsphase nach Transplantation und bis zum Ende des sechsten Behandlungsmonats während der Erhaltungsphase. In den Monaten 1, 4 und 6 nach der Transplantation betragen die mittleren Trough-Konzentrationen von Belatacept 22,7 bzw. 7,6 und 4,0  $\mu\text{g/ml}$ .

Basierend auf einer populationspharmakokinetischen Untersuchung von 944 Nierentransplantierten bis zu einem Jahr nach Transplantation, war die Pharmakokinetik von Belatacept zu verschiedenen Zeiten nach der Transplantation vergleichbar. Die Trough-Konzentration von Belatacept wurde durchgehend bis zu fünf Jahre nach der Transplantation aufrechterhalten. Eine minimale systemische Akkumulation trat nach mehreren Infusionen von Dosen mit 5 oder 10 mg/kg alle 4 Wochen auf. Der Akkumulationsindex für Belatacept im Steady-State-Level beträgt 1,1.

Populationspharmakokinetische Untersuchungen bei Nierentransplantierten zeigten eine Tendenz zu einer höheren Belatacept-Clearance mit steigendem Körpergewicht. Es wurden keine klinisch relevanten Auswirkungen von Alter, Geschlecht, ethnischer Herkunft, Nierenfunktion (berechneter GFR), Diabetes oder gleichzeitiger Dialyse auf die Clearance von Belatacept festgestellt.

Für Patienten mit Leberschäden sind keine Daten verfügbar.

## 2. Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

### 2.1 Phase-II-Studien

#### Belatacept versus Ciclosporin

Bereits 2005 wurde der Nachweis erbracht, dass Belatacept die akute Abstoßung kontrollieren und ein exzellentes Transplantat- und Patientenüberleben ermöglichen kann.<sup>9</sup> In der multizentrischen, randomisierten, teilverblindeten Parallelgruppen-Studie wurde die Wirksamkeit von Belatacept mit Ciclosporin (CsA) in der Prävention der akuten Abstoßung sechs Monate nach Nierentransplantation verglichen. 218 Patienten erhielten entweder Ciclosporin oder Belatacept in zwei Dosierungsschemata (more intensive = MI: 11 Infusionen zu 10 mg/kg in den ersten sechs Monaten, gefolgt von 5 mg/kg alle 4 – 8 Wochen; less intensive = LI: fünf Infusionen von 10 mg/kg über die ersten drei Monate, gefolgt von 5 mg/kg alle 4 – 8 Wochen).

Alle Patienten bekamen zusätzlich Mycophenolat-Mofetil (MMF) und Kortikosteroide als Erhaltungstherapie und Basiliximab zur Induktion. Nach sechs Monaten war die Inzidenz akuter Abstoßungsreaktion in allen drei Gruppen vergleichbar

(7 % im MI-Arm, 6 % im LI-Arm und 8 % im CsA-Arm). Die Schweregrade waren ebenfalls vergleichbar, wobei im Belatacept-LI-Arm vermehrt subklinische Abstoßungen (20 %) sowie behandelte Episoden subklinischer Abstoßung (15 %) auftraten (Belatacept-MI: 9 % und 8 %; CsA: 11 % und 7 %).

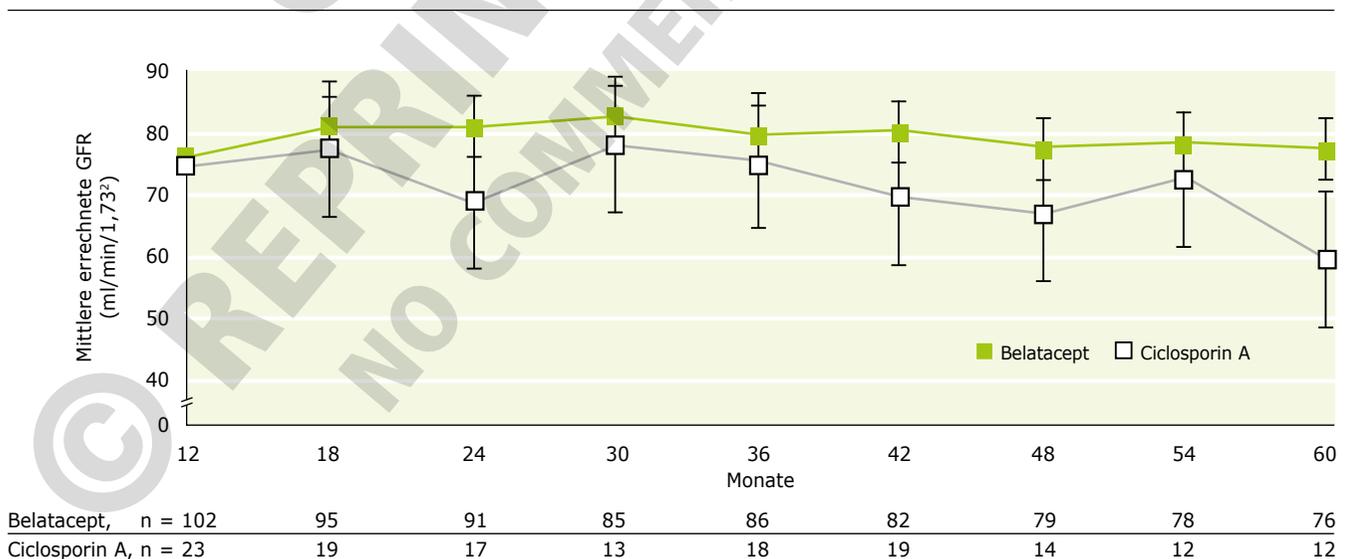
Unter Belatacept war die Glomeruläre Filtrationsrate (GFR) signifikant höher. Analog dazu zeigten sich bioptisch um 15 – 24 % weniger chronische Transplantatnephropathien. Das Risiko für die Entwicklung von Diabetes, behandlungsbedürftiger Hyperlipidämie und Bluthochdruck war signifikant niedriger.

#### 5-Jahresdaten zu Wirksamkeit und Sicherheit<sup>10</sup>

Über einen Beobachtungszeitraum von insgesamt fünf Jahren wurden hohe Patientenpersistenz, stabile Nierenfunktion, vorhersehbare Pharmakokinetik und hervorragende Sicherheit verzeichnet. Unter Belatacept blieb die GFR über fünf Jahre stabil, die Raten an Tod/Organverlust oder akuter Abstoßung waren gering. Schwere Infektionen wurden bei 16 % unter Belatacept und bei 27 % unter Ciclosporin registriert. Neoplasmen traten bei jeweils 12 % auf. Unter Belatacept entwickelte kein einziger Patient eine Posttransplantations-lymphoproliferative Erkrankung (vs. ein Patient unter Ciclosporin). Kardiovaskuläre Erkrankungen traten deutlich seltener auf (2 % Belatacept versus 12 % CsA).

#### Belatacept versus Tacrolimus

In einer weiteren Phase-II-Studie<sup>11</sup> wurden 89 Epstein-Barr-Virus (EBV)-seropositive erwachsene Nierenempfänger in drei Arme randomisiert: Belatacept + Mycophenolat-Mofetil (n = 33), Belatacept + Sirolimus (n = 26), Tacrolimus +



**Abbildung 1.** Über den gesamten Beobachtungszeitraum blieb die Nierenfunktion bei Belatacept-behandelten Patienten stabil. Die errechnete Glomeruläre Filtrationsrate (GFR) wurde in 6-Monats-Intervallen erhoben, die die jeweiligen Zeitpunkte erreichten.

Mycophenolat-Mofetil (n = 30). Alle Patienten erhielten eine Thymoglobulin-Induktion. Obwohl die Gesamt-GFR in den Belatacept-Gruppen besser war, traten unter Belatacept + Mycophenolat-Mofetil häufiger akute Abstoßungen auf. Nach zwölf Monaten hatten je zwei Patienten in den Belatacept-Armen einen Organverlust, im Tacrolimus-Arm hingegen keiner. Die Autoren schlussfolgern, die Anwendung von Belatacept bei Nierentransplantat-Empfängern könne den Verzicht auf CNI und Kortikosteroide ermöglichen.

## 2.2 Phase-III-Studien

Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von Belatacept als Teil eines immunsupprimierenden Regimes nach Nierentransplantation wurden in zwei randomisierten, teilverblindeten, multizentrischen Phase-III-Studien mit insgesamt 1.209 Patienten über einen Zeitraum von drei Jahren untersucht, wobei

der primäre Endpunkt bei Jahr 1 lag. Verglichen wurden zwei Dosisregime von Belatacept („more intense“ = MI und „less intense“ = LI) mit Ciclosporin bei Empfängern von Spenderorganen mit Standardkriterien (Studie 1 = BENEFIT<sup>12</sup>) oder erweiterten Kriterien (Studie 2 = BENEFIT-EXT<sup>13</sup>). Alle Patienten erhielten Basiliximab, Mycophenolat-Mofetil und Kortikosteroide. Das MI-Regime, das während der ersten sechs Monate nach der Transplantation eine höhere und häufigere Dosierung vorsah, führte zu einer doppelt so hohen Exposition von Belatacept wie das weniger intensive (LI) Regime während der Monate 2 bis 7 nach der Transplantation. Die Wirksamkeit beider Belatacept-Regime war vergleichbar, das Sicherheitsprofil des LI-Regimes war insgesamt günstiger. Daher entspricht die empfohlene Dosis von Belatacept dem LI-Dosisregime. Die Ergebnisse der beiden Studien führten zur Zulassung von Belatacept.

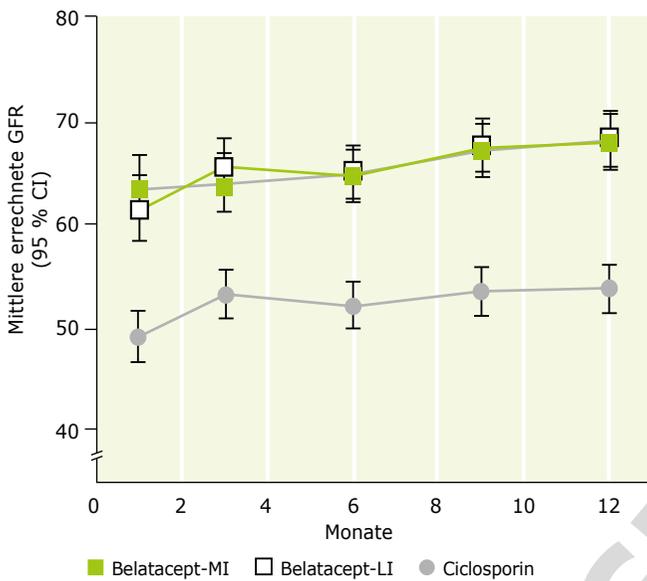
**Tabelle 1: Kernergebnisse zur Wirksamkeit bis zum Jahr 1 bzw. Jahr 3<sup>a</sup>**

Parameter	Studie 1 lebende Spender und verstorbene Spender mit Standardkriterien		Studie 2 Spender mit erweiterten Kriterien	
	Belatacept-LI n = 226	Ciclosporin n = 221	Belatacept-LI n = 175	Ciclosporin n = 184
<b>Überleben von Patient und Transplantat (%)</b>				
Jahr 1 [95 % CI]	96,5 [94,1 – 98,9]	93,2 [89,9 – 96,5]	88,6 [83,9 – 93,3]	85,3 [80,2 – 90,4]
Jahr 3 [95 % CI]	92,0 [88,5 – 95,6]	88,7 [84,5 – 92,9]	82,3 [76,6 – 87,9]	79,9 [74,1 – 85,7]
<b>Tod (%)</b>				
Jahr 1	1,8	3,2	2,9	4,3
Jahr 3	4,4	6,8	8,6	9,2
<b>Transplantatverlust (%)</b>				
Jahr 1	2,2	3,6	9,1	10,9
Jahr 3	4,0	4,5	12,0	12,5
<b>% Patienten, die den kombinierten Endpunkt „Beeinträchtigung der Nierenfunktion“ bis Jahr 1 erreichten<sup>a</sup></b>	54,2	77,9	76,6	84,8
P-Wert	< 0,0001	-	< 0,07	-
<b>Akute Abstoßungsreaktion (%)</b>				
Jahr 1 (%) [95 % CI]	17,3 [12,3 - 22,2]	7,2 [3,8 - 10,7]	17,7 [12,1 - 23,4]	14,1 [9,1 - 19,2]
Jahr 3 (%) [95 % CI]	17,3 [12,3 - 22,2]	9,5 [5,6 - 13,4]	18,9 [13,1 - 24,7]	15,8 [10,5 - 21,0]
<b>Mittlere gemessene GFR<sup>b</sup> (ml/min/1,73 m<sup>2</sup>)</b>				
Jahr 1	63,4	50,4	49,6	45,2
Jahr 2	67,9	50,5	49,7	45,0
<b>Mittlere berechnete GFR<sup>c</sup> (ml/min/1,73 m<sup>2</sup>)</b>				
Monat 1	61,5	48,1	39,6	31,8
Jahr 1	65,4	50,1	44,5	36,5
Jahr 2	65,4	47,9	42,8	34,9
Jahr 3	65,8	44,4	42,2	31,5

<sup>a</sup> Anteil der Patienten mit gemessener GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> oder mit einer Abnahme der gemessenen GFR ≥ 10 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> von Monat 3 bis Monat 12.

<sup>b</sup> Die gemessene GFR wurde nur in Jahr 1 und Jahr 2 durch Iothalamat bestimmt.

<sup>c</sup> Die berechnete GFR wurde in Monat 1 und den Jahren 1, 2 und 3 nach der MDRD-Formel (Modification of Diet in Renal Disease) bestimmt.



**Abbildung 2.** Nach MDRD (Modification of Diet in Renal Disease)-Formel berechnete Glomeruläre Filtrationsrate im Zeitverlauf.

**BENEFIT-Studie (1): Empfänger von Spenderorganen mit Standardkriterien**

Spenderorgane mit Standardkriterien waren definiert als Organe von lebenden Spendern oder von verstorbenen Spendern mit einer erwarteten kalten Ischämiezeit von < 24 Stunden und die nicht die Definition von Spenderorganen mit erweiterten Kriterien erfüllten. In diese Studie wurden 666 Patienten eingeschlossen, randomisiert und transplantiert: 219 Patienten erhielten Belatacept-MI, 226 Belatacept-LI und 221 CsA.

**BENEFIT-EXT-Studie (2): Empfänger von Spenderorganen mit erweiterten Kriterien**

Spender mit erweiterten Kriterien waren definiert als verstorbene Spender, auf die mindestens einer der folgenden Punkte zutraf: (1) Alter des Spenders ≥ 60 Jahre; (2) Alter des Spenders ≥ 50 Jahre und andere Komorbiditäten (≥ 2 der folgenden Kriterien: Schlaganfall, Hypertonie, Serum-Kreatinin > 1,5 mg/dl); (3) Spende nach Herztod oder (4) erwartete kalte Ischämiezeit von ≥ 24 Stunden. Transplantate von Spendern mit erweiterten Kriterien besitzen gegenüber optimalen Spenderorganen eine höhere Suszeptibilität gegenüber Transplantations-assoziierten Schädigungsmechanismen und lassen damit eine geringere Transplantationsüberlebensdauer erwarten. Die Rationale für diese Studie war, dass Empfänger von Spenderorganen mit erweiterten Kriterien ein erhöhtes Risiko für Organverlust oder -dysfunktion haben und daher einen signifikanten Vorteil von einer Therapie mit dem nicht-nephrotoxischen Belatacept haben könnten.<sup>14</sup> In diese Studie wurden 543 Patienten eingeschlossen,

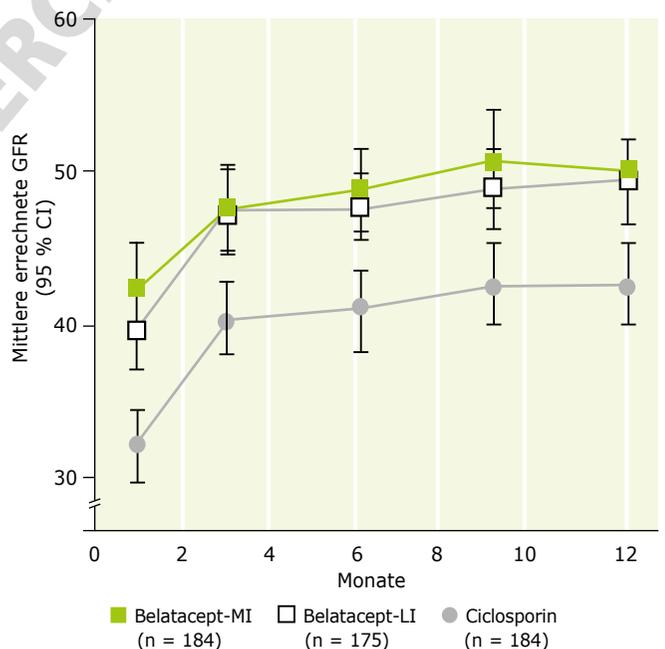
randomisiert und transplantiert: 184 Patienten erhielten Belatacept-MI, 175 Belatacept-LI und 184 CsA.

**Ergebnisse:**

**2.2.1 Wirksamkeit**

Hauptindikatoren für die Wirksamkeit waren der Anteil der Patienten, die mit funktionsfähiger transplantierte Niere überlebten, und wie gut ihre Nieren funktionierten. Außerdem wurde die Anzahl der Abstoßungsreaktionen innerhalb eines Jahres nach der Transplantation erhoben. Tabelle 1 fasst die Ergebnisse von Studie 1 und 2 für das Belatacept-LI-Regime im Vergleich zu CsA zusammen, und zwar in Bezug auf die gemeinsamen primären Wirksamkeitseindpunkte Tod und Verlust des Transplantats, kombinierter Parameter „Beeinträchtigung der Nierenfunktion“ und akute Abstoßung (definiert als durch klinischen Verdacht und Biopsie nachgewiesene akute Abstoßung).<sup>8</sup> Das Überleben der Patienten und des Transplantats war unter Belatacept und Ciclosporin vergleichbar.

**Studie 1:** Ein Jahr nach Transplantation überlebten mit funktionierenden Nieren 97 % (218 von 226 Patienten) unter Belatacept (MI und LI) versus 93 % unter CsA (206 von 221 Patienten); während unter Belatacept 54 % der Patienten eine beeinträchtigte Nierenfunktion hatten, waren es unter CsA 78 % (Abbildung 2). Der Anteil der Patienten mit einer Organabstoßung innerhalb eines Jahres betrug 17 % für Belatacept und 7 % für CsA.<sup>12</sup> Zwei Jahre nach Transplantation überlebten mit funktio-



**Abbildung 3.** Die nach MDRD-Formel berechnete GFR (18, 19) wurde in der ITT-Population zu Monat 1, 3, 6, 9 und 12 erhoben.

nierenden Nieren 94 bzw. 95 % (Belatacept-MI bzw. -LI) versus 91 % (Ciclosporin).<sup>15</sup>

**Studie 2:** Ein Jahr nach Transplantation überlebten 89 % mit Belatacept (155 von 175) und 85 % (157 von 184) unter Ciclosporin A mit funktionierenden Nieren. Der Anteil der Patienten mit beeinträchtigter Nierenfunktion betrug 77 % unter Belatacept versus 85 % unter CsA. Die Nierenfunktion war unter Belatacept-MI besser als unter Ciclosporin (52 ml/min versus 45 ml/min), nicht jedoch im Belatacept-LI-Arm (50 ml/min). Die Inzidenz chronischer Transplantat-Nephropathien betrug 45 bzw. 46 % unter Belatacept versus 52 % unter CsA. Rund 18 % der Patienten unter Belatacept und 14 % der Patienten unter CsA erlitten innerhalb eines Jahres eine Organabstoßung.<sup>13</sup> Diese Ergebnisse werden von den mittlerweile vorliegenden Zwei-Jahres-Daten bestätigt (Abbildung 3).<sup>16</sup>

## 2.2.2 Sicherheit

### **Progression der Chronischen Nierenerkrankung (CKD-Staging)<sup>8</sup>**

In Studie 1 war die mittlere GFR unter Belatacept bis zum Jahr 3 um 21 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> höher. 10 % der Belatacept-Patienten versus 20 % der Ciclosporin-Patienten erreichten ein CKD-Stadium 4/5 (GFR < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). In Studie 2 war die mittlere GFR unter Belatacept bis zum Jahr 3 um 11 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> höher. 27 % der Belatacept-Patienten versus 44 % der Ciclosporin-Patienten erreichten ein CKD-Stadium 4/5 (GFR < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).

### **Chronische Allotransplantat-Nephropathie (CAN)/ Interstitielle Fibrose und Tubuläre Atrophie (IFTA)<sup>8</sup>**

Die Prävalenz einer CAN/IFTA bis zum Jahr 1 war in den Studien 1 und 2 unter Belatacept numerisch niedriger als unter CsA (~ 9,4 % bzw. 5 %).

### **Neuentstehung eines Diabetes mellitus und Blutdruck/Metabolische und kardiovaskuläre Risikofaktoren<sup>8</sup>**

Kardiovaskuläre Erkrankungen sind die häufigste Todesursache für Nierentransplantierte mit einem funktionsfähigen Nierentransplantat. Sie können durch immunsuppressive Medikamente, v.a. CNI, verschlechtert werden.

In einer präspezifizierten gepoolten Analyse beider Studien zum Jahr 1 lag die Inzidenz einer Neuentstehung von Diabetes mellitus (New Onset Diabetes mellitus = NODAT) – definiert als die Verwendung von antidiabetischen Mitteln für ≥ 30 Tage oder ≥ 2 Nüchtern-Glukosewerte > 126 mg/dl (7,0 mmol/l) nach der Transplantation – bei 5 % unter Belatacept und bei 10 % unter CsA (p = 0,05).

Im Jahr 3 betrug die Inzidenz einer Neuentstehung von Diabetes mellitus 8 % unter Belatacept und 10 % unter Ciclosporin.

In den Studien 1 und 2 war Belatacept im Jahr 1 und Jahr 3 im Vergleich zu Ciclosporin mit einem 6 – 9 mmHg niedrigeren mittleren systolischen Blutdruck sowie einem ungefähr 2 – 4 mmHg niedrigeren mittleren diastolischen Blutdruck (p = 0,002) und mit einer selteneren Verwendung von Antihypertensiva assoziiert. Nicht-HDL-Cholesterin war ebenfalls niedriger (p = 0,01), ebenso die Serumtriglyzeride (p = 0,02).

### **Ältere Patienten<sup>8</sup>**

Die Ergebnisse für die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit bei älteren Patienten – ermittelt durch das Überleben von Patient und Transplantat, die Nierenfunktion und die akute Abstoßung – stimmten mit denen der gesamten Studienpopulation überein.

## 3. Nebenwirkungsprofil<sup>8</sup>

Das Nebenwirkungsprofil von Immunsuppressiva lässt sich wegen der Grunderkrankung des Patienten und der gleichzeitigen Behandlung mit einer Vielzahl anderer Arzneimittel oft nicht genau feststellen.

Die häufigsten schwerwiegenden Nebenwirkungen (≥ 2 %), die im Rahmen der beiden dargestellten Phase-III-Studien mit kumulierter Häufigkeit bis zum Ende des dritten Behandlungsjahres beobachtet wurden, waren Harnwegsinfektion, CMV-Infektionen, Pyrexie, erhöhte Blut-Kreatinin-Werte, Pyelonephritis, Diarrhö, Gastroenteritis, Dysfunktion des Transplantats, Leukopenie, Pneumonie, Basalzellkarzinom, Anämie und Dehydratation.

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen (≥ 20 %) bei Patienten, die mit Belatacept-basierenden Regimen bis zum Jahr 3 behandelt wurden, waren Diarrhö, Anämie, Harnwegsinfektion, periphere Ödeme, Obstipation, Hypertonie, Pyrexie, Übelkeit, Dysfunktion des Transplantats, Husten, Erbrechen, Leukopenie, Hypophosphatämie und Kopfschmerzen.

Nebenwirkungen, die bei ≥ 1 % der Patienten bis zu Jahr 3 zur Unterbrechung oder zum Abbruch von Belatacept führten, waren Nierenvenenthrombose und CMV-Infektion.

Die Inzidenz einer Post-Transplantations-Lymphoproliferationsstörung (PTLD) bei Belatacept-behandelten Patienten war höher (Belatacept-LI: 1,3 %; Belatacept-MI: 1,7 %) als bei Ciclosporin-behandelten Patienten (0,6 %). Belatacept-behandelte Transplantatempfänger, die seronegativ bezüglich EBV sind, haben ein höheres PTL-D-Risiko als EBV-positive Patienten. Zusätzlich zum negativen EBV-Serostatus umfassen andere bekannte Risikofaktoren für eine PTL-D eine Cytomegalie-Virus-Infektion (CMV) und eine T-Zell-depletierende Therapie, welche in Phase-III-Studien bei Belatacept-behandelten Patienten häufiger angewendet wurde, um eine akute Abstoßung zu therapieren. Eine PTL-D trat bei Belatacept-behandelten Patienten am häufigsten im Zentralnervensystem (ZNS) auf.

## DISKUSSION

Die BENEFIT-Studie zeigt für Belatacept versus CsA ein ver-

gleichbares Transplantat- und Patientenüberleben, insgesamt eine bessere Nierenfunktion, aber eine höhere Rate an schweren Abstoßungsreaktionen. Trotz der höheren Abstoßungsfrequenz war die Nierenfunktion im Belatacept-Arm deutlich besser als im konventionell behandelten Arm. Zudem fanden sich bei jenen Patienten, bei denen eine Kontrollbiopsie möglich war, weniger Hinweise auf unspezifische Organschäden wie Atrophie und Fibrose, eventuell als Folge der geringeren CNI-Exposition.

Belatacept besitzt geringere toxische Wirkungen auf die Nieren im Vergleich zu anderen üblicherweise angewendeten Immunsuppressiva.

Die BENEFIT-EXT-Studie zeigt prinzipiell ähnlich positive Ergebnisse, wobei der Nierenfunktionsunterschied nach zwölf Monaten nicht so ausgeprägt war wie in der BENEFIT-Studie, vermutlich aufgrund der ohnehin schon schlechten Spenderorganqualität, die zumindest durch CNI nicht weiter massiv beeinträchtigt wurde. Bemerkenswert war in beiden Studien das Auftreten von mehr Posttransplantationslymphomen (PTLD) im Belatacept-Studienarm. Ungewöhnlich war das Auftreten von ZNS-Lymphomen v.a. bei EBV-negativen Empfängern von EBV-positiven Organen. Bei EBV-negativen oder Patienten mit unbekanntem EBV-Serostatus ist Belatacept daher kontraindiziert. Die vermehrten Abstoßungen traten überwiegend in den ersten drei Monaten nach Transplantation auf, wobei das Fehlen einer Steroidresistenz vermutlich zum guten Ergebnis von Belatacept beitrug. Die offenbar schwächere immunsuppressive

Potenz der Costimulationsblockade könnte unter anderem durch die vor allem globale Unterdrückung der naiven, aber nicht der Gedächtnis-T-Zellen bedingt sein.

Insgesamt stimmen bisher präsentierte Daten aus Phase-II- und Phase-III-Studien darin überein, dass Belatacept, in herkömmlichen immunsuppressiven Regimen anstelle von CNI eingesetzt, ein vergleichbares Transplantat- und Patientenüberleben bei deutlich besserer Langzeitverträglichkeit gewährleistet. Die intravenöse Infusion von Belatacept sichert eine hohe Compliance und ein verlässliches Monitoring des Patienten.

### SCHLUSSFOLGERUNGEN

Mit dem selektiven T-Zell-Costimulationsblocker Belatacept steht eine völlig neuartige Wirksubstanz als Kombinationspartner einer immunsuppressiven Therapie bei Erwachsenen mit Nierentransplantat zur Verfügung. Aufgrund seiner in mehreren Phase-II- und in zwei großen Phase-III-Studien nachgewiesenen Wirksamkeit und seinem vergleichsweise günstigeren Verträglichkeitsprofil erscheint Belatacept geeignet, die Langzeitprognose nach Nierentransplantation insofern maßgeblich zu verbessern, als es eine Einsparung von Calcineurininhibitoren ermöglichen kann, die aufgrund ihres breiten Nebenwirkungsspektrums das kardiometabolische Risiko erhöhen und darüber hinaus nierentoxisch wirken. Obwohl unter Belatacept akute Abstoßungsreaktionen häufiger gesehen werden, zeigen alle bislang präsentierte Daten keine Verkürzung des Langzeit-Organ-Überlebens.

### Expertenkommentar

von Prof. Dr. Hans-H. Neumayer, Klinikdirektor Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Nephrologie, Charité Berlin

Seit Mitte 2011 ist Belatacept eine neue Alternative unter den zugelassenen Immunsuppressiva nach Nierentransplantation. Das neue Wirkprinzip ist einzigartig und unterscheidet sich auch deutlich von den Wirkprinzipien bekannter Immunsuppressiva wie Calcineurininhibitoren (CNI), mTOR-Inhibitoren oder der Mycophenolsäure. Belatacept hemmt den sogenannten 2. Signalweg und blockiert so die CD28-vermittelte Costimulation von T-Zellen (Costimulations-Blockade).

Die neue Substanz hat in großen Studien ganz ohne Zweifel ihre Überlegenheit bewiesen. Im Vergleich mit CNI ist Belatacept nicht nephrotoxisch und könnte wegen weiterer Vorteile die Langlebigkeit eines Nierentransplantats verbessern. Zwei große Phase-III-Studien über einen Zeitraum von 36 Monaten belegen diese Vorteile bei Spendernieren mit Standardkriterien und auch bei Spendernieren mit erweiterten Kriterien, also größerem Risiko.

Fünf Vorteile sind dabei besonders hervorzuheben: Patienten unter Behandlung mit Belatacept haben drei Jahre nach Nierentransplantation (1) eine signifikant bessere GFR, (2) einen niedrigeren Blutdruck, (3) weniger Fettstoffwechselstörungen, (4) weniger Diabetes (NODAT) und (5) weniger HLA-spezifische Antikörperbildung. Die bessere Nierenfunktion und ein geringeres kardiovaskuläres Risikoprofil sind klare Indikatoren für ein langes Transplantatüberleben.

Aber es gibt auch Einschränkungen: Die Rejektionsfrequenz war im Vergleich zur Kontrollgruppe nicht geringer oder sogar erhöht. Das PTLD-Risiko ist bei EBV-negativen Empfängern inakzeptabel hoch. Deshalb dürfen nur EBV-positive Patienten behandelt werden. Neu ist auch die parenterale Applikation mittels intravenöser Infusion, die zu einer Verbesserung der Adhärenz führen wird. Unter Kostengesichtspunkten ist die Substanz eine Herausforderung. Dringend notwendig sind Konversionsstudien bei Patienten mit länger zurückliegender Transplantation und Problemen mit den bisherigen immunsuppressiven Protokollen.

## Fazit für die Praxis

- Belatacept ist ein neues Immunsuppressivum zur Prävention von akuten Abstoßungsreaktionen bei erwachsenen Nierentransplantierten.
- Belatacept hat einen völlig neuen Wirkmechanismus. Es wirkt als selektiver T-Zell-Costimulationsblocker. Durch Verhinderung der T-Zell-Aktivierung trägt Belatacept zur Vorbeugung einer Transplantatabstoßung bei.
- Belatacept gewährleistet im Vergleich zu Ciclosporin ein vergleichbares Transplantat- und Patientenüberleben bei deutlich besserer Langzeitverträglichkeit.
- Belatacept hat nicht die toxischen Wirkungen auf die Nieren, die bei anderen üblicherweise bei Transplantationen angewendeten CNI beobachtet werden.
- Unter Belatacept ist eine deutlich bessere Nierenfunktion feststellbar als unter Ciclosporin.
- Obwohl unter Belatacept akute Abstoßungsreaktionen häufiger gesehen werden, zeigen alle bislang präsentierten Daten keine Verkürzung des Langzeit-Organ-Überlebens.
- Belatacept hat im Vergleich zu Calcineurininhibitoren geringere negative Auswirkungen auf kardiometabolische Risikofaktoren wie Bluthochdruck, Serumlipide und NODAT.
- 5-Jahres-Sicherheitsdaten lassen darauf schließen, dass sich dadurch die Langzeitprognose von Nierentransplantierten verbessern könnte.
- Die Inzidenz einer Post-Transplantations-Lymphoproliferationsstörung (PTLD) ist bei Transplantatempfängern unter Belatacept erhöht, Das Risiko ist bei EBV-negativen Patienten höher als bei EBV-positiven.

## Literatur

- 1 Samaniego M, Becker BN, Djamali A. Drug insight: Maintenance immunosuppression in kidney transplant recipients. *Nat Clin Pract Nephrol* 2006;2(12):688–699
- 2 Cecka JM. The OPTN/UNOS Renal Transplant Registry. *Clin Transpl* 2005;1–16
- 3 Arend SM, Mallat MJ, Westendorp RJ et al., Patient survival after renal transplantation; more than 25 years follow-up. *Nephrol Dial Transplant* 1997;12(8):1672–1679.
- 4 Organ Procurement and Transplantation Network, based on OPTN data as of September 24, 2010. Available at: <http://optn.transplant.hrsa.gov/latestData>; Accessed 2010 Nov 10.
- 5 Nankivell BJ, Borrows RJ, Fung CL et al., The natural history of chronic allograft nephropathy. *N Engl J Med* 2003;349(24):2326–2333
- 6 [ema.europa.eu/Find medicine/Human medicines/European Public Assessment Reports](http://ema.europa.eu/Find medicine/Human medicines/European Public Assessment Reports).
- 7 EMA/329806/2011
- 8 Fachkurzinformation Nulojix®
- 9 Vincenti F, Larsen C, Durrbach A et al., Costimulation blockade with belatacept in renal transplantation. *N Engl J Med* 2005;353(8):770–781
- 10 Vincenti F, Blanco G, Durrbach A et al., Five-year safety and efficacy of belatacept in renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 21: 1587–1596, 2010; doi: 10.1681/ASN.2009111109
- 11 Ferguson R, Vincenti F, Kaufman D et al., Immunosuppression with belatacept-based, CNI-avoiding and steroid-avoiding regimens vs a tacrolimus-based, steroid-avoid regimen in kidney transplant patients: Results of a 1-year, randomized study. *Transplantation* 2010;90 Suppl:156
- 12 Vincenti F, Charpentier B, Vanrenterghem Y et al., A phase III study of belatacept-based immunosuppression regimens versus cyclosporine in renal transplant recipients (BENEFIT study). *Am J Transplant* 2008;10(3):535–546
- 13 Durrbach A, Pestana JM, Pearson T et al., A phase III study of belatacept versus cyclosporine in kidney transplants from extended criteria donors (BENEFIT-EXT study). *Am J Transplant* 2010;10(3):547–557
- 14 Port FK, Wolfe RA, Mauer EA et al., Comparison of survival probabilities for dialysis patients vs cadaveric renal transplant recipients. *JAMA*. 1993;270:1339–1343
- 15 Larsen C, Grinyo JM, Charpentier B et al., Belatacept vs cyclosporine in kidney transplant recipients: Two-year outcomes from the BENEFIT study. *Transplantation* 2010;90 Suppl:158
- 16 Durrbach A, Larsen C, Pestana JOM et al., Belatacept vs cyclosporine in ECD kidney transplants: Two-year outcomes from the BENEFIT-EXT study. *Transplantation* 2010;90 Suppl:157