

Aus der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Nephrologie und
Internistische Intensivmedizin
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Der klinische Verlauf von Patienten und Patientinnen mit
Systemischem Lupus Erythematoses oder ANCA-assoziiertes
Vaskulitis nach Nierentransplantation

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von Alexandra Blaschitz
aus Deutschlandsberg

Datum der Promotion: 25.11.2022

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	4
ABBILDUNGSVERZEICHNIS	5
TABELLENVERZEICHNIS	6
ZUSAMMENFASSUNG	7
ABSTRACT	8
1. EINLEITUNG	10
1.1. SYSTEMISCHER LUPUS ERYTHEMATODES	10
1.1.1. Epidemiologie	10
1.1.2. Ätiologie und Pathogenese	10
1.1.3. Klinik.....	11
1.1.4. Diagnostik	11
1.1.5. Therapie.....	12
1.1.6. Lupusnephritis	13
1.1.7. Nierentransplantation bei SLE	13
1.2. ANCA-ASSOZIIERTE VASKULITIS	14
1.2.1. Epidemiologie	15
1.2.2. Ätiologie und Pathogenese	15
1.2.3. Klinik.....	15
1.2.4. Diagnostik	16
1.2.5. Therapie.....	16
1.2.6. Nierentransplantation bei AAV	17
1.3. AUTOIMMUNERKRANKUNG UND NIERENTRANSPLANTATION	17
1.4. FRAGESTELLUNG	18
2. MATERIAL UND METHODIK.....	18
2.1. PATIENTENKOLLEKTIV	18
2.2. DATENERHEBUNG UND DOKUMENTATION	19
2.3. BERECHNETE VARIABLEN UND STATISTISCHE ANALYSEMETHODE.....	23
3. ERGEBNISSE.....	24

3.1. PATIENTENCHARAKTERISTIKA	24
3.2. PATIENTENÜBERLEBEN.....	26
3.3. TODESURSACHEN	28
3.4. TRANSPLANTATÜBERLEBEN.....	30
3.5. NIERENFUNKTIONSPARAMETER	34
3.6. REZIDIV DER GRUNDERKRANKUNG	37
3.7. HOSPITALISIERUNGEN.....	38
3.8. INFESTIONEN	41
3.9. IMMUNSUPPRESSION BEI NIERENTRANSPLANTATION.....	44
3.10. IMMUNSUPPRESSION BEI CUT-OFF	46
4. DISKUSSION.....	49
4.1. PATIENTENÜBERLEBEN.....	49
4.2. TRANSPLANTATÜBERLEBEN.....	52
4.3. HOSPITALISIERUNGEN	56
4.4. IMMUNSUPPRESSION	59
4.5. REZIDIVE	60
LITERATURVERZEICHNIS	62
EIDESSTÄTTLICHE VERSICHERUNG	70
LEBENS LAUF.....	72
DANKSAGUNG	75

In der vorliegenden Arbeit inkludiert die maskuline Form der personenbezogenen Substantive und Personalpronomen sowohl die feminine Form als auch Personen, die sich durch keines der beiden Geschlechter definieren.

Abkürzungsverzeichnis

AAV	<i>ANCA-associated vasculitis</i> (ANCA-assozierte Vaskulitis)
ACR	<i>American College of Rheumatology</i>
AK	Antikörper
AKIN	<i>Acute Kidney Injury Network</i>
ANA	Antinukleäre Antikörper
ANCA	<i>Antineutrophil cytoplasmatic antibodies</i> antineutrophile zytoplasmatische Antikörper)
APS	Antiphospholipidsyndrom
ATG	Antithymozytenglobulin
AZA	Azathioprin
CI	<i>Confidence Interval</i> (Konfidenzintervall)
CKD	<i>Chronic kidney disease</i> (chronische Nierenerkrankung)
CNI	Calcineurin-Inhibitoren
CRP	C-reaktives Protein
DSA	Donor-spezifische Antikörper, Donor-spezifische Antikörper
dsDNA	<i>double stranded desoxyribonucleic acid</i> (Doppelstrang-Desoxyribonukleinsäure)
EGPA	Eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis
ESRD	<i>End-stage renal disease</i>
EULAR	<i>European League Against Rheumatism</i>
FU-Zeit	<i>Follow-Up Zeit</i> Beobachtungszeitraum
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GPA	Granulomatose mit Polyangiitis
Hb	Hämoglobingehalt
IgG	Immunglobulin der Klasse G
IR	<i>Incidence Rate</i> (Inzidenzrate)
IRR	<i>Incidence Rate Ratio</i> (Inzidenzratenverhältnis)
LN	Lupusnephritis
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease
mL/kgKG	Milliliter pro Kilogramm Körpergewicht
MMF	Mycophenolat-Mofetil
MPA	Mikroskopische Polyangiitis
mTD	<i>mittlere Tagesdosis</i>
mTOR	Mammalian Target of Rapamycin
MTX	Methotrexat
NCGN	<i>necrotizing and crescentic glomerulonephritis</i> (nekrotisierende halbmondförmige Glomerulonephritis)
NSAR	Nicht-steroidale Antirheumatika
NTX	Nierentransplantation
PRA	Panel-reaktive Antikörper
PTLD	<i>Post Transplant Lymphoproliferative Disorder</i> (Posttransplantations-Lymphoproliferative Erkrankung)
RPGN	<i>Rapid progressive glomerulonephritis</i> (rasch progressive Glomerulonephritis)
SD	<i>Standard Deviation</i> (Standardabweichung)
SLE	Systemischer Lupus Erythematoses
SLICC	<i>Systemic Lupus International Collaborating Clinics</i>
U-Stix	Urinteststreifen

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Kaplan-Meier Kurve Überleben SLE	26
Abbildung 2: Kaplan-Meier Kurve Überleben AAV	27
Abbildung 3: Todesursachen der SLE-Kohorte und der SLE-Kontrollgruppe	29
Abbildung 4: Todesursachen der AAV-Kohorte und der AAV-Kontrollgruppe	29
Abbildung 5: Kaplan-Meier Kurve Transplantatüberleben.....	30
Abbildung 6: Ursachen der Transplantatverluste der SLE-Kohorte und der SLE-Kontrollgruppe.....	32
Abbildung 7: Kaplan-Meier Kurve Transplantatüberleben	32
Abbildung 8: Ursachen der Transplantatverluste der SLE-Kohorte und der SLE-Kontrollgruppe.....	33
Abbildung 9: Mittlere GFR der SLE-Kohorte und Kontrollgruppe im Verlauf.....	34
Abbildung 10: Mediane der Proteinurie der SLE-Kohorte und Kontrollgruppe im Verlauf	35
Abbildung 11: Mittlere GFR der AAV-Kohorte und Kontrollgruppe im Verlauf	36
Abbildung 12: Mediane der Proteinurie der AAV-Kohorte und Kontrollgruppe im Verlauf	36
Abbildung 13: Immunsuppression der AAV-Kohorte und Kontrollgruppe zum Zeitpunkt der NTX (mTD=mittlere Tagesdosis)	44
Abbildung 14: Immunsuppression der AAV-Kohorte und Kontrollgruppe zum Zeitpunkt der NTX (mTD=mittlere Tagesdosis)	46
Abbildung 15: Immunsuppression der SLE-Kohorte und Kontrollgruppe zum Zeitpunkt des Cut-Off (mTD=mittlere Tagesdosis)	47
Abbildung 16: Immunsuppression der AAV-Kohorte und Kontrollgruppe zum Zeitpunkt des Cut-Off (mTD=mittlere Tagesdosis)	48

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Kategorien Infektionen.....	20
Tabelle 2: Stadieneinteilung Infektionen	21
Tabelle 3: AKIN-Stadien der akuten Niereninsuffizienz (62) (mL/kgKG = Milliliter pro Kilogramm Körpergewicht)	22
Tabelle 4: Stadieneinteilung Anämie (Hb=Hämoglobingehalt).....	22
Tabelle 5: Stadieneinteilung kardiovaskulärer Ereignisse	22
Tabelle 6: Patientencharakteristika der SLE-Kohorte und -Kontrollgruppe	24
Tabelle 7: Patientencharakteristika der AAV-Kohorte und -Kontrollgruppe.....	25
Tabelle 8: 5- und 10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von SLE-Kohorte und Kontrollgruppe.....	27
Tabelle 9: 5- und 10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von AAV-Kohorte und Kontrollgruppe.....	28
Tabelle 10: 1-, 5- und 10-Jahres-Transplantatüberlebenswahrscheinlichkeit von SLE-Kohorte und Kontrollgruppe.....	31
Tabelle 11: 1-, 5- und 10-Jahres-Transplantatüberlebenswahrscheinlichkeit von AAV-Kohorte und Kontrollgruppe.....	33
Tabelle 12: Hospitalisierungen SLE-Kohorte und Kontrollgruppe.....	39
Tabelle 13 Klassifikation Hospitalisierungen SLE-Kohorte und Kontrollgruppe	40
Tabelle 14: Infektionen SLE-Kohorte und Kontrollgruppe	42
Tabelle 15: Infektionen AAV-Kohorte und Kontrollgruppe.....	43

Zusammenfassung

Einleitung: Der Systemische Lupus Erythematodes (SLE) und die ANCA-assoziierten Vaskulitiden (AAV) stellen zwei systemische Autoimmunerkrankungen dar, die aufgrund einer Nierenbeteiligung zu einem terminalen Nierenversagen führen können. Nach Nierentransplantation (NTX) kommt es bei einigen Patienten zu einer Rekurrenz der Erkrankung.

Die vorliegende Arbeit untersucht, ob sich Patienten mit SLE oder AAV im Verlauf nach Nierentransplantation von einer Kontrollgruppe unterscheiden.

Material und Methoden: Mittels retrospektiver Datenanalyse wurden 53 Patienten mit SLE und 56 Patienten mit AAV nach NTX mit einer matched-pair NTX Kontrollgruppe ohne Autoimmunerkrankungen verglichen.

Es wurden Patientenüberleben, Transplantatüberleben, Rezidive, Hospitalisierungen, Rejektionen, Infektionsraten und Immunsuppressionsregime evaluiert.

Ergebnisse: Das Patientenüberleben war in der SLE-Kohorte im Vergleich zu der Kontrollgruppe tendenziell schlechter ($p=0,05$). In der SLE-Kohorte verstarben 50% der Patienten an einer Infektion, in der Kontrollgruppe nur 8,33 % ($p=0,008$). Auch im Vergleich des Transplantatüberlebens zeigte die SLE-Kohorte ein signifikant schlechteres Ergebnis ($p=0,014$). Die rezidivierende Lupusnephritis trat nur bei einem der 53 Patienten auf, führte in diesem Fall jedoch zum Transplantatverlust. Zum Zeitpunkt des Cut-Off erhielten 87% der Patienten der SLE-Kohorte Corticosteroide zur Immunsuppression gegenüber 45,3% der Patienten der Kontrollgruppe ($p>0,001$). Im Bezug auf Rejektionen und Hospitalisierungen ergaben sich keine signifikanten Unterschiede.

Zwischen AAV-Kohorte und Kontrollgruppe ergab sich beim Patientenüberleben, Transplantatüberleben, Rejektionen, den Gesamthospitalisierungen und bei den Infektionsraten kein signifikanter Unterschied. Das Problem der rezidivierenden Grunderkrankung im Transplantat wurde in der AAV-Kohorte bei einem Patienten beobachtet. Dieser Patient zeigte allerdings drei Rezidive. Keines führte zum Transplantatverlust. Auch in der AAV-Kohorte wurden zum Zeitpunkt des Cut-Offs signifikant häufiger Corticosteroide eingesetzt (83% versus 53,7%, $p=0,0001$).

Diskussion: Schlussfolgernd lässt sich in der SLE-Kohorte ein schlechteres Outcome als in der Kontrollgruppe beobachten, während die AAV kein prädiktiver Faktor für ein schlechteres Outcome nach NTX zu sein scheint. Limitation der Studie sind die kleinen Patientenzahlen in den Gruppen.

Abstract

Introduction: Systemic Lupus Erythematosus (SLE) and ANCA-Associated Vasculitis (AAV) represent two autoimmune diseases, which can affect the kidneys and lead to end-stage renal disease. Following kidney transplantation (KT) some patients suffer from a recurrence of their primary disease.

This study evaluates the differences between SLE- or AAV-patients and a control group after KT.

Material and methods: Through a retrospective data analysis we compared 53 patients with SLE and 56 patients with AAV after KT with a matched-pair control group after KT without autoimmune disease.

We evaluated the overall patient survival, graft survival, recurrences of the primary disease, hospitalizations, rejections, infection rates and immunosuppressive regimes.

Results: The overall patient survival in the SLE-cohort showed a tendency to worse survival rates compared to the control group ($p=0,05$). In the SLE-cohort 50% died due to an infection while 8,33% in the control group died of infectious causes ($p=0,008$). Comparing the graft survival, the SLE-cohort also showed a worse outcome ($p=0,014$). Only one patient out of 53 developed a recurrent lupus nephritis, however it did lead to graft loss. At the time of cut-off 87% of the SLE-patients received steroids, while only 45,3% of the control group received them ($p>0,001$). Concerning rejections and hospitalizations no significant differences were found.

There was no significant difference between the AAV-cohort and the control group concerning the overall patient survival, graft survival, rejections, overall hospitalizations and infection rates. One patient out of 56 suffered from recurrent primary disease in the transplant. This patient developed three recurrences in the transplant, however none of them led to graft loss. At the time of cut-off more AAV-patients than patients of the control group received steroids (83% versus 53,7%, $p=0,001$).

Conclusion: In conclusion we observed a worse outcome in the SLE-cohort in comparison with the control group while AAV doesn't seem to be a predictive factor for worse outcome after KT. The limitation of this study is the small number of patients in the different groups.

1. Einleitung

1.1. Systemischer Lupus erythematodes

Der zu den Kollagenosen zählende systemische Lupus erythematodes (SLE) ist eine immunologische Multisystemerkrankung, die durch eine typische Klinik und Laborveränderungen charakterisiert ist (1). Die Erkrankung ist gekennzeichnet durch eine Vaskulitis und Perivaskulitis der kleinen Arterien und Arteriolen mit Immunkomplexablagerungen. Daraus resultierend zeigen sich Veränderungen des Gefäßbindegewebes zahlreicher Organe, die sich unter anderem als Arthritis, Lupusnephritis, neurologische Störungen und hämatologische Veränderungen manifestieren können. (2, 3)

1.1.1. Epidemiologie

Die Prävalenzangaben des SLE in Deutschland variieren zwischen 20 bis 50 Erkrankten pro 100.000, die Inzidenz liegt bei 5/100.000 Neuerkrankungen pro Jahr. Dabei liegt eine Frauen- zu Männer-Ratio von 4:1 vor. Diese verändert sich jedoch stark, abhängig von der untersuchten Altersgruppe mit einer Bandbreite von Männern zu Frauen von 1:1 bis 1:5, wobei das Verhältnis mit dem Alter ansteigt. (4-6)

1.1.2. Ätiologie und Pathogenese

Die Ätiologie des SLE ist über weite Strecken unbekannt. Es wird vermutet, dass externe Trigger (UV-Exposition, Rauchen, Infektionen, Medikamente, Stress) bei genetisch prädisponierten Individuen zur Manifestation der Erkrankung führen. (6-8)

In den meisten Fällen wird die Prädisposition für SLE von einer Kombination aus unterschiedlichen Gendefekten verursacht. Hier sind vor allem jene Gene von Bedeutung, die die Immunantwort regulieren (9). Durch hyperreaktive B-Zellen kommt es zu einer Bildung von Antikörpern gegen körpereigene Antigene, die sich in unterschiedlichen Geweben ablagern und Organschädigungen verursachen (5, 6).

Die Annahme einer genetischen Prädisposition wird außerdem dadurch unterstützt, dass diese Kollagenose familiär gehäuft auftritt und es eine 25-prozentige Konkordanz bei monozygoten Zwillingen gibt (8, 10).

Abgesehen von der genetischen Prädisposition gibt es Hinweise darauf, dass Östrogen und ein XX-Chromosomensatz die Suszeptibilität für die Entwicklung eines SLE erhöhen. (10-12).

Pathogenetisch charakterisiert eine Produktion von Antikörpern gegen verschiedene körpereigene Antigene die Erkrankung (13). Diese Autoantikörper sind größtenteils den Immunglobulinen der Klasse G (IgG) zuzuteilen (14, 15). Die relevantesten sind hier die dsDNA-Antikörper (AK) und die ANA (8).

1.1.3.Klinik

Der SLE ist eine Multisystemerkrankung, die in nahezu allen Endorganen symptomatisch werden kann und schubhaft verläuft (16). Der Konsens beschreibt einen Schub als einen messbaren Anstieg der Krankheitsaktivität, der zu einer Veränderung der bisher durchgeführten Therapie führt. (1)

Klinisch unterscheidet man zwischen Allgemeinsymptomen, einer Gelenksbeteiligung und viszerale Manifestationen (10). Zu den Allgemeinsymptomen zählen Fieber, Schwäche, Gewichtsverlust und die Lymphadenopathie (2). Die Gelenksbeteiligung kann sich in Form von Arthralgien, Arthritiden, Myalgien und Polymyositis manifestieren (6).

Als häufigster Manifestationsort der viszerale Komplikationen sind die Haut mit dem Schmetterlingserythem und die Schleimhäute mit Erosionen und Ulzerationen zu nennen (17). Weitere viszerale Manifestationen können sich am Herzen, der Lunge und der Niere bemerkbar machen (6, 18). Die Nierenbeteiligung in Form der Lupusnephritis (LN) wird unter Punkt 1.1.6. „Lupusnephritis“ besprochen. Zusätzliche Merkmale der Erkrankung sind hämatologische Veränderungen (Anämie, Lymphopenie), neuropsychiatrische Veränderungen und das Vorhandensein von Antiphospholipid-AK oder einem Lupus-Antikoagulans und dem damit in Verbindung stehendem Antiphospholipidsyndrom (APS). (6, 18)

1.1.4.Diagnostik

Die Diagnose SLE wird anhand einer Kombination aus typischen klinischen Symptomen und Laborwerten gestellt, wobei sich die Diagnose aufgrund der unterschiedlichen Erscheinungsbilder der Erkrankung häufig als schwierig herausstellt (19, 20).

Es gibt kein einheitliches Protokoll zur Diagnostikstellung des SLE, jedoch gibt es zwei unterschiedliche Klassifikationssysteme. Zum einen die 1982 entwickelten und 2019 zuletzt erneuerten Kriterien des American College of Rheumatology (ACR-Kriterien) und zum anderen die 2012 erschienen Kriterien der Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC). Diese beiden Klassifikationssysteme wurden primär nicht zur Diagnosestellung entwickelt, werden jedoch häufig zur Hilfestellung bei der Diagnostik herangezogen. (19, 20) Beide Systeme teilen den unterschiedlichen SLE-typischen Symptomen einen Zahlenwert zu und berechnen so die Wahrscheinlichkeit, dass der Patient an einem SLE leidet (19, 21).

1.1.5. Therapie

Wie die Erkrankung an sich, ist auch die Therapie des SLE multidisziplinär. Sie setzt sich zum Ziel, die Erkrankung in eine Remission zu führen oder eine geringe Krankheitsaktivität zu erreichen und erneute Schübe zu vermeiden. Dabei steht das Langzeitüberleben der Patienten, die Prävention von Endorganschäden und eine Optimierung der krankheitsspezifischen Lebensqualität im Vordergrund. (1) Die Schwierigkeit besteht darin, eine Balance zwischen ausreichender medikamentöser Kontrolle der Erkrankung und geringer Medikamentendosis zur Nebenwirkungsreduktion zu finden (22).

Als Richtlinie zur Therapie des SLE gelten die Therapieempfehlungen der European League Against Rheumatism (EULAR). Hier werden zur Therapie des SLE ohne schwerwiegende Organmanifestation Corticosteroide, Antimalariamittel (Hydroxychloroquin), nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR) und in therapierefraktären Fällen neben Corticosteroiden weitere Immunsuppressiva wie Methotrexat (MTX), Azathioprin (AZA), Mycophenolat-Mofetil (MMF), Calcineurin-Inhibitoren (CNI) und Cyclophosphamid empfohlen.

Die häufigsten Wirkstoffe unter den CNI sind Tacrolimus und Cyclosporin. Bei akuten Schüben kommen hochdosierte Corticosteroide und/oder Rituximab als monoklonaler Anti-CD20 AK zum Einsatz. Die weitere Therapie richtet sich dann nach den zusätzlichen Manifestationen. (23, 24)

1.1.6.Lupusnephritis

Die Lupusnephritis betrifft etwa die Hälfte aller Patienten mit SLE und stellt damit die häufigste viszerale Manifestation dar (25, 26). Mit Auftreten dieser Komplikation erhöht sich die Wahrscheinlichkeit von kardiovaskulären Erkrankungen, Nierenversagen und Tod. (27)

Diagnostiziert wird die LN mittels Laboruntersuchungen (Nierenfunktionsparameter, Urinuntersuchung) und Nierenbiopsie (27). In der Niere können alle Kompartimente – Gefäße, Tubulointerstitium und Glomeruli – betroffen sein, wobei die glomeruläre Schädigung hier meistens im Vordergrund steht (26). Dabei lassen sich für Autoimmun- und Immunkomplexerkrankungen typische glomeruläre Schädigungsmuster erkennen (28).

Die Therapie der LN besteht aus einer hochdosierten immunsuppressiven Induktionstherapie und einer dosisreduzierten Erhaltungstherapie (23). Dazu werden Corticosteroide in Kombination mit Cyclophosphamid, MMF und/oder CNIs eingesetzt (29, 30). Das Ziel der Therapie ist, die Entstehung einer sogenannten chronic kidney disease (CKD) und/oder einer end-stage renal disease (ESRD) zu verhindern (31). Sollte die ESRD aufgrund zu später Diagnosestellung und/oder ineffektiver Therapie nicht verhindert werden können, gilt als Ultima Ratio die Dialyse und in weiterer Folge die Nierentransplantation (NTX) (23, 32).

1.1.7.Nierentransplantation bei SLE

Die Lupusnephritis führt bei 10 - 20 Prozent der Betroffenen zu ESRD (31, 33, 34). Ist dieses Stadium erreicht, gibt es zwei Therapieoptionen: unterschiedliche Dialyseverfahren und die NTX. Die Nierentransplantation zeigt hier gegenüber den anderen Nierenersatzverfahren signifikant bessere Ergebnisse bei Lebensqualität und Überlebensdauer der Patienten. Zusätzlich ist bei transplantierten Patienten ein niedrigeres Niveau der Krankheitsaktivität des Lupus zu erwarten (35).

SLE Patienten stellen in der Gesamtpopulation aller nierentransplantierten Patienten eine besondere Gruppe dar. Ihr Verlauf nach NTX wird von vielen Faktoren beeinflusst. Dazu zählen Rezidive der Grunderkrankung, der Langzeitgebrauch von Immunsuppressiva vor NTX und ein von der Norm abweichendes immunologisches Profil aufgrund der systemischen Autoimmunerkrankung. So weisen SLE Patienten vor NTX höhere Level sogenannter Panel-reaktiven Antikörper (PRA) auf als non-SLE Patienten. Dies ist mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für eine Abstoßung des Transplantats verbunden. Im Unterschied zu non-SLE Patienten ist außerdem zu beobachten, dass SLE Patienten in jüngeren Jahren transplantiert werden und eine Geschlechterverteilung mit Favorisierung des weiblichen Geschlechts besteht. (36)

Außerdem einzigartig für diese Patientengruppe ist das APS und die thrombotische Mikroangiopathie. Sie können den Verlauf nach NTX beeinflussen und aufgrund vaskulärer Komplikationen zu einer erhöhten Rate an Transplantatverlusten führen. (37) Für SLE-Patienten ohne allgemeine Kontraindikation für eine Transplantation stellt die Nierentransplantation nichts desto trotz die beste Behandlungsoption bei ESRD dar. Die Grunderkrankung muss jedoch in der Behandlung nach NTX bedacht und die oben genannten Faktoren berücksichtigt werden. (36, 37)

1.2. ANCA-assoziierte Vaskulitis

ANCA-assoziierte Vaskulitiden (AAV) beschreiben eine Gruppe von Erkrankungen, die durch Entzündung und Destruktion der kleinen Gefäße, vor allem der Arteriolen, Venolen, Kapillaren und kleinen Arterien, gekennzeichnet ist. Charakteristisch für die AAV sind zirkulierende zytoplasmatische Antikörper (ANCA). (38)

Zu dieser Gruppe von Erkrankungen gehört die Granulomatose mit Polyangiitis (GPA), die mikroskopische Polyangiitis (MPA) und die eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA) (39).

Die AAV sind chronische, schubhaft verlaufende Erkrankungen (40). Die Ausprägung der Erkrankung reicht von leichter Sinusitis und Beteiligung der Atemwege bis zu schwerer Schädigung von Lunge, Nieren und dem Nervensystem und damit verbundenen lebensbedrohlichen Komplikationen (41).

1.2.1.Epidemiologie

Die Prävalenz in Deutschland liegt bei ungefähr 300 Erkrankten pro einer Million Einwohner, wobei eine leichte männliche Prädominanz erkennbar ist (42). Die Inzidenz verändert sich mit dem Alter mit einem deutlichen Peak bei 60- bis 70-Jährigen (38).

1.2.2.Ätiologie und Pathogenese

An der Ätiologie der AAVs sind unterschiedliche Faktoren beteiligt. Diese lassen sich in Umwelt- und genetische Faktoren einteilen.

Pathogenetisch sind die ANCA ursächlich für die Entstehung der Vaskulitis, die von einer nekrotisierenden Granulomatose und/oder Glomerulonephritis begleitet werden kann (43). ANCA aktivieren neutrophile Granulozyten, die dann in die Endothelschicht der Gefäße einwandern und dort Schädigungen in Form von Inflammation und Mikroabszessbildung verursachen (44).

Bekannte Umweltfaktoren sind die Exposition gegenüber Quarzstaub und gegenüber Substanzen, wie Propylthiouracil, Hydralazin und Kokain. (45, 46)

1.2.3.Klinik

Klinisch können sich die drei Formen der AAV unterschiedlich präsentieren. Die Verläufe reichen von leichten Symptomen bis hin zu fulminanten Verläufen mit dem Befall vitaler Organe. Gemein sind allen AAV Allgemeinsymptome wie Müdigkeit, Fieber und Athralgien. Außerdem sind sie gekennzeichnet durch Beteiligungen von Nieren und Lunge. Die häufigste Erkrankungsform der Nieren stellt hier die rapid progressive Glomerulonephritis (RPGN) durch eine pauci-immune nekrotisierende halbmondförmige Glomerulonephritis (NCGN) dar. (47) Der renale Befall ist besonders typisch für die GPA und MPA und bei der EGPA seltener vorhanden (20 bis 25 Prozent aller Patienten) (47, 48). Der Befall der Lunge zeigt sich in Form von Infiltraten, Rundherden, Pleuritis, alveolären Blutungen oder Lungenfibrose (47, 49). Weiters können noch die Haut, die Augen, das Nervensystem, das Herz und der obere Respirationstrakt (besonders bei der GPA) betroffen sein (48, 50).

1.2.4. Diagnostik

Die AAV gehören zu den seltenen Erkrankungen. Dementsprechend wird die Diagnose meist erst mit Verzögerung zur ersten Symptomatik diagnostiziert (50). Bei dem Verdacht auf eine AAV stellt die Bestimmung der p- und c-ANCA den ersten diagnostischen Schritt dar, wobei ein negatives Ergebnis die Erkrankung nicht ausschließt (51). Eine frühe Diagnose der Nierenbeteiligung ist essentiell für die Prognose, zur Diagnosesicherung ist neben den Laboruntersuchungen die Nierenbiopsie wegweisend und gilt als Goldstandard (52).

1.2.5. Therapie

Um die Therapie der AAV zu standardisieren, hat das Canadian Vasculitis Research Network Leitlinien zur Therapie dieser Erkrankungen erstellt. Die Therapie der AAV unterteilt sich in die Induktions- und die Erhaltungstherapie. Die Induktionstherapie ist durch hohe Dosen von Immunsuppressiva gekennzeichnet und hat zum Ziel, die Erkrankung in eine Remission zu führen. Danach folgt die Erhaltungstherapie, deren Ziel es ist, Rezidive zu vermeiden und die Toxizität und Nebenwirkungen der Therapie so gering wie möglich zu halten. (53) Da die AAV eine sehr heterogene Gruppe an Erkrankungen darstellen, ist es wichtig, die Therapie an jeden Patienten einzeln anzupassen. (52)

In der Induktionstherapie kommen Cyclophosphamid, hochdosierte Corticosteroide, MTX und bei Kontraindikationen für Cyclophosphamid Rituximab zum Einsatz. (52)

Hat die Induktionstherapie ihren Zweck erfüllt und zu einer Remission geführt, sollte auf die Erhaltungstherapie umgestellt werden. Die Remission ist definiert als die komplette Abwesenheit von Krankheitsaktivität, die auf eine aktive Vaskulitis zurückzuführen ist. (52)

Die Erhaltungstherapie basiert auf der kontinuierlichen Gabe von niedrig dosierten Immunsuppressiva. Hierfür werden AZA, MTX, Corticosteroide und bei Kontraindikationen gegen AZA oder MTX, Leflunomide oder MMF eingesetzt. (52)

1.2.6. Nierentransplantation bei AAV

Eine Nierenbeteiligung bei AAV ist typisch und führt bei 20 bis 40 Prozent der Patienten in den ersten fünf Jahren zu einer ESRD. In diesem Stadium stehen noch zwei Behandlungsoptionen zur Verfügung, nämlich die Dialyse als Nierenersatzverfahren und die Nierentransplantation. (54) Nach NTX stellen Rezidive der Grunderkrankung bei AAV-Patienten, im Unterschied zu NTX-Patienten ohne immunologische Erkrankung, eine besondere Herausforderung dar. (55) Um die Rezidivrate zu senken, empfiehlt sich eine Transplantation erst bei klinischer Remission der Grunderkrankung. Gleichzeitig sollte die Dauer der Dialyse vor der Transplantation möglichst kurzgehalten werden. (56)

Eine große Rolle für das Patientenüberleben und das Transplantatüberleben nach NTX, besonders bei AAV-Patienten, spielt das immunsuppressive Regime, da dieses dem Hauptrisikofaktor „Rezidiv“ vorbeugt. Mittels der neuen Immunsuppressiva hat sich hier das Outcome in den letzten Jahren deutlich verbessert. (54)

1.3. Autoimmunerkrankung und Nierentransplantation

Wie schon erwähnt, stellen Patienten mit autoimmunen Erkrankungen im Kollektiv der transplantierten Patienten eine spezielle Kohorte dar. Aufgrund der zum Teil jahrelangen Einnahme von unter anderem hochdosierten Immunsuppressiva gilt es, die Nebenwirkungen dieser Medikamente unter Kontrolle zu halten.

Allgemein erhöht die dauerhafte Einnahme von Immunsuppressiva das Risiko für Infektionskrankheiten und das Risiko für das Auftreten von Malignomen. Die Inzidenz dieser Nebenwirkungen korreliert dabei mit der Dauer und der Intensität der Immunsuppression. (57)

Außerdem speziell für Nierentransplantationen relevant sind die Nebenwirkungen von Cyclophosphamid. Dazu gehören hämorrhagische Zystitiden, eine eingeschränkte Nierenfunktion und Infertilität. Des Weiteren ist bei der Gabe von Cyclophosphamid und Rituximab an das erhöhte Risiko einer *Pneumocystis jirovecii*-Infektion zu denken und gegebenenfalls eine antibiotische Prophylaxe durchzuführen. (52)

Einen weiteren Unterschied zu „nicht-immunologischen“ Nierentransplantatempfängern stellt die Tatsache dar, dass es sich bei den behandelten Autoimmunerkrankungen um Multisystemerkrankungen handelt. Es entstehen Komorbiditäten und im Zuge der Krankheit auch Schäden an unterschiedlichen Organsystemen, die, abgesehen von der Immunsuppression, in der Medikation berücksichtigt werden müssen. (4)

Zusätzlich sind noch nicht alle Mechanismen der Pathogenese von Autoimmunerkrankungen in letzter Konsequenz verstanden und es ist anzunehmen, dass einige der zugrunde liegenden Vorgänge auch eine Rolle in der Transplantatabstoßung spielen. (58)

1.4. Fragestellung

Aufgrund des aktuellen wissenschaftlichen Standes ergibt sich nun folgende Fragestellung:

Unterscheidet sich das Outcome nach NTX von Patienten mit SLE oder AAV von dem von Patienten, die aufgrund anderer Grunderkrankungen ein Nierentransplantat erhalten haben?

2. Material und Methodik

Bei der folgenden Studie handelt es sich um eine retrospektive Fall-Kontroll-Studie. Die Daten stammen aus der elektronischen Patientendatenbank (T-base) der medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Nephrologie und Internistische Intensivmedizin der medizinischen Fakultät Charité Universitätsmedizin Berlin, Campus Mitte (59).

Die Studie wurde von der Ethikkommission und dem Ethikausschuss am Campus Charité – Mitte unter der Antragsnummer EA1/027/18 geprüft und bewilligt.

Die Arbeit wurde unter Beachtung der Satzung der Charité zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis erstellt.

2.1. Patientenkollektiv

Aus retrospektiven Daten wurden zwei Patientenkollektive und zwei Kontrollgruppen erstellt. Die Patientenkollektive der Kohorten wurden aus allen Patienten, die von 01.01.1989 bis zum 31.07.2017 an der medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Nephrologie und internistische Intensivmedizin an der Charité Berlin Campus Mitte und Campus Virchow nach einer Nierentransplantation in ambulanter Betreuung waren, erstellt. Die erste Kohorte umfasste alle Patienten mit der Diagnose SLE. Die zweite Kohorte alle Patienten mit der Diagnose AAV („granulomatöse Polyangiitis“, „mikroskopische Polyangiitis“, „eosinophile granulomatöse Polyangiitis“).

Nach der Zusammenstellung der Patientenkollektive wurde für jede der beiden Kohorten eine Kontrollgruppe erstellt. Diese setzte sich jeweils aus Patienten zusammen, die bis zum 31.07.2017 an der medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Nephrologie und internistische Intensivmedizin an der Charité Berlin Campus Mitte und Campus Virchow nach einer Nierentransplantation in ambulanter Betreuung waren und nicht die Diagnose eines SLE oder einer AAV hatten. Als Matching-Kriterien wurden das Geschlecht sowie das Alter zum Zeitpunkt der NTX verwendet. Beim Alter zum Zeitpunkt der NTX wurde ein Abweichen von +/- 2,5 Jahren toleriert. Zu jedem Patienten aus den beiden Kohorten wurde ein matched-Pair generiert, sodass die SLE-Kontrollgruppe am Ende aus 53 Patienten bestand und die AAV-Kontrollgruppe aus 56 Patienten.

2.2. Datenerhebung und Dokumentation

Die Datenerhebung erfolgte mittels den Programmen T-base und SAP aus den elektronischen Krankenakten. Der Beobachtungszeitraum endete entweder mit dem Cut-Off-Tag (31.10.2017), bei Transplantatverlust oder bei Tod des Patienten. In den Kontrollgruppen führten dieselben Ereignisse zum Ende des Beobachtungszeitraumes. Um das Outcome zu bewerten wurden unter anderem Transplantatüberleben, Überlebensdauer nach NTX, Infektionsraten, Hospitalisierungen und Abstoßungsreaktionen betrachtet.

Das Patientenüberleben wurde für jene Patienten errechnet, die in der dokumentierten Follow Up-Zeit (FU-Zeit) verstarben. Dabei wurde der Zeitraum zwischen dem Datum der NTX und des in den elektronischen Krankenakten dokumentierten Sterbedatums ermittelt.

Die Todesursachen wurden in die Kategorien „infektiöse Genese“, „Neoplasie“, „kardiovaskuläre Ursachen“ und „unbekannt/andere“ eingeteilt.

Das Transplantatüberleben wurde für jene Patienten berechnet, die in der FU-Zeit einen dokumentierten Transplantatverlust erlitten. Dafür wurde die Differenz zwischen des in der elektronischen Krankenakte dokumentierten Datums des Transplantatverlustes und des Datums der NTX berechnet.

Rezidive wurden in beiden Kohorten nach klinischen und histologischen Kriterien als solche dokumentiert. Speziell wurde in der SLE-Kohorte ein Rezidiv als solches definiert, wenn eine akute Verschlechterung der bekannten Symptomatik auftrat oder ein neues Organsystem Symptome zeigte und/oder eine Umstellung oder Erhöhung der Therapie vorgenommen wurde. In der AAV-Kohorte wurde ein Rezidiv als solches definiert, wenn eine Verschlechterung der bekannten Symptomatik auftrat oder neues Organsystem Symptome zeigte und/oder eine Stoßtherapie mit Methylprednisolon und/oder Rituximab und/oder eine Plasmapherese durchgeführt wurde.

Laborwerte wie Thrombozytenanzahl, Leukozytenanzahl, Hämoglobingehalt und C-reaktives Protein (CRP), sowie eine Mikrohämaturie mittels U-Stix wurden systematisch einen, drei und sechs Monate sowie danach alle weiteren sechs Monate recherchiert und falls vorhanden, dokumentiert. Dasselbe gilt für den Kreatininwert und die Quantifizierung der Proteinurie in mg/dl. Die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) wurde geschlechts- und gewichtsadaptiert unter Zuhilfenahme der MDRD-Formel berechnet (60).

Um die Transplantatrejektionen standardisiert zu dokumentieren wurde die Banff-Klassifikation der Histologie für Nierentransplantate verwendet (61). Die akute Rejektion wurde dann anhand unterschiedlicher histologischer Merkmale in Borderline-Rejektion, Typ I (leichte akute Rejektion), Typ II (moderate akute Rejektion) und Typ III (schwere akute Rejektion) unterteilt (61).

Es wurden alle Infektionen ausgewertet, die in den elektronischen Datenbanken dokumentiert wurden. Die Infektionen wurden dann in sechs Kategorien eingeteilt. Diese Kategorien lauteten:

Tabelle 1: Kategorien Infektionen

Kategorie 1	Harnwegsinfekte
Kategorie 2	Respiratorische Infekte
Kategorie 3	Virusinfekte
Kategorie 4	Gastrointestinale Infekte
Kategorie 5	Wundinfektionen/Mykosen/Erysipele
Kategorie 6	Andere

In diesen sechs Kategorien wurden die Infektionen erneut unterteilt und zwar anhand des Schweregrades in weitere fünf Kategorien, wobei Infektionen der Kategorie eins zu vernachlässigen sind, da sie häufig nicht in der elektronischen Krankenakte dokumentiert sind. Die fünf Schweregrade sind folgendermaßen definiert:

Tabelle 2: Stadieneinteilung Infektionen

Grad 1	Keine Therapie notwendig
Grad 2	Orale Therapie notwendig
Grad 3	Intravenöse Therapie und stationärer Aufenthalt notwendig
Grad 4	Lebensbedrohliche Infektion mit Aufenthalt auf der Intensivstation
Grad 5	Tod durch Infektion

In der SLE-Kohorte wurde außerdem dokumentiert, ob ein APS auftrat oder nicht. Dieses wurde als solches gewertet, wenn es zu einer nicht anderwärtig erklärbaren Thrombose oder einem Abort kam und Anti-Cardiolipin-AK und/oder Phospholipin-AK IgG und/oder Lupusantikoagulans laborchemisch detektiert wurde.

Die Hospitalisierungen und die Stadieneinteilung der Anämie und der kardiovaskulären Ereignisse wurden in Anlehnung an den MedDRA Version 12.1. eingeteilt.

In beiden Kohorten wurde die Klassifizierung der Hospitalisierungen aufgrund der Aufnahmeursache in zwölf Kategorien unternommen. Nicht dokumentiert wurde der Aufenthalt nach NTX und elektive Eingriffe. Die Kategorien lauten wie folgt:

1. Rejektion / Rejektionstherapie
2. Rezidiv der Grunderkrankung / Rezidivtherapie
3. Akute Niereninsuffizienz
4. Infektionen
5. Anämie
6. Kardiovaskuläre Ursachen
7. Apoplex
8. Gastrointestinale Ursachen
9. Malignome
10. Muskuloskeletale Ursachen / Frakturen
11. Andere
12. Unbekannt

Als „Andere“ wurden Hospitalisierungen klassifiziert, die in keine der anderen Gruppen eingeteilt werden konnten. Unter „Unbekannte“ wurden Hospitalisierungen klassifiziert, bei denen aus den vorliegenden Daten nicht ersichtlich war, aus welchem Grund die Patienten stationär im Krankenhaus waren.

Nach der ersten Klassifikation wurden einige Kategorien noch in Subgruppen unterteilt. Die Hospitalisierungen aufgrund von akutem Transplantatversagen wurden noch weiter unterteilt in die Stadien des Acute Kidney Injury Networks (AKIN), welche in Tabelle 3 zu sehen sind (62). Die Infektionen wurden in die in Tabelle 1 und 2 dargestellten Kategorien und Grade eingeteilt. Die Anämie wurde in vier Grade unterteilt, die in Tabelle 4 zu sehen sind. Die kardiovaskulären Ursachen wurden in die in Tabelle 5 sichtbaren Grade unterteilt. Die Hospitalisierungen aufgrund von Malignomen wurden anhand der Malignomart, nämlich in nicht-Melanom-Hautkrebs, solide Tumore und die sogenannte Postransplantations-Lymphoproliferative Erkrankung (PTLD) unterteilt.

Tabelle 3: AKIN-Stadien der akuten Niereninsuffizienz (62) (mL/kgKG = Milliliter pro Kilogramm Körpergewicht)

AKIN-Stadien	Kreatininanstieg	Urinausscheidung
I	1,5- bis 2-facher Anstieg oder Anstieg um 0,3 mg/dl	< 0,5 mL/kgKG für 6h
II	2- bis 3-facher Anstieg	< 0,5 mL/kgKG für 12h
III	> 3-facher Anstieg oder Serum-Kreatinin > 4 mg/dl mit akutem Anstieg von > 0,5 mg/dl	< 0,3 mL/kgKG für 24h oder Anurie für 12h

Tabelle 4: Stadieneinteilung Anämie (Hb=Hämoglobingehalt)

Grad 1	Hb < 13 g/dl, asymptomatisch
Grad 2	Hb < 10 g/dl oder Erhöhung oder Start von Epo-Therapie
Grad 3	Hb < 8 g/dl, Transfusion indiziert
Grad 4	Lebensbedrohliche Anämie, sofortige Intervention notwendig

Tabelle 5: Stadieneinteilung kardiovaskulärer Ereignisse

Grad 1	Asymptomatisch
Grad 2	Symptomatisch, stabile AP, hämodynamisch stabil
Grad 3	Symptomatisch, instabile AP oder akuter MI, hämodynamisch stabil
Grad 4	Symptomatisch, instabile AP und/oder akuter MI, hämodynamisch instabil
Grad 5	Tod durch kardiovaskuläres Ereignis

2.3. Berechnete Variablen und statistische Analysemethode

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte mit dem Programm IBM SPSS Statistics Version 27. Die grafische Darstellung der Daten erfolgte mit IBM SPSS Statistics und mit Microsoft Excel Version 16.16.3. Für die Beschreibung der Patientencharakteristika der beiden Kohorten und der beiden Kontrollgruppen wurden als Mittel der deskriptiven Statistik der Mittelwert und die Standardabweichung errechnet. Normal verteilte Daten wurden dann mittels des T-Tests für unabhängige Stichproben analysiert. Die Normalverteilung wurde mittels der Gauß'schen Glockenkurve nachgewiesen. (63)

Nicht normalverteilte nominale Variablen wurden mittels des Chi-Quadrat Tests nach Pearson ausgewertet. Nicht normalverteilte metrische Variablen wurden mittels des Mann-Whitney U-Tests ausgewertet. Das Signifikanzniveau wurde als $p < 0,05$ festgelegt. (64)

Das Überleben nach NTX und das Transplantatüberleben nach NTX wurde mittels der Überlebenszeitanalyse nach Kaplan-Meier und dem Log-Rank Test ausgewertet (65). Bei der Kaplan-Meier Analyse der Überlebenszeit nach NTX wurden die Daten zensiert, wenn bis zum Cut-Off, in diesem Fall als Transplantatverlust oder als der 31.10.2017 definiert, der Tod nicht eingetreten war (65).

Bei der Kaplan-Meier Analyse des Transplantatüberlebens nach NTX wurden die Daten zensiert, wenn bis zum Cut-Off, in diesem Fall als Tod oder als der 31.10.2017 definiert, der Transplantatverlust nicht eingetreten war (65). In keiner der Gruppen mussten Patienten aufgrund fehlender Daten bis zum Cut-Off zensiert werden. Im Zuge der Kaplan-Meier Analyse wurden außerdem die Konfidenzintervalle (CI) der Mittelwerte (Konfidenzniveau = 95 Prozent) und die Standardabweichung (SD) angegeben.

Hospitalisierungen und Infektionen wurden mittels Inzidenzraten (IR) und des Inzidenzratenverhältnisses (IRR) statistisch dargestellt. Die IRR wurde mit $IR_{\text{Kohorte}} / IR_{\text{Kontrollgruppe}}$ berechnet. (66)

Bei der Analyse der immunsuppressiven Medikation, beziehungsweise der Dosis der Medikamente, wurde eine Dosierung von 500 mg CellCept mit 360 mg Myfortic gleichgesetzt.

3. Ergebnisse

3.1. Patientencharakteristika

Zum Zeitpunkt der Datenerhebung bestand die SLE-Kohorte aus 53 Patienten und die AAV-Kohorte aus 56 Patienten. „DSA“ beschreiben hierbei die Donor-spezifischen Antikörper. Es wurden keine Patienten ausgeschlossen. Ihre Eigenschaften werden einander in Tabelle 6 gegenübergestellt.

Tabelle 6: Patientencharakteristika der SLE-Kohorte und -Kontrollgruppe

Patientencharakteristika	SLE-Kohorte	Kontrollgruppe	p-Wert
Anzahl der Patienten	53	53	
Mittlere FU-Zeit in Monaten \pm SD	84,75 \pm 67,58	114,40 \pm 77,92	0,034
Mittleres Alter bei Cut-Off in Jahren \pm SD	49,4 \pm 11,8	52,0 \pm 13,4	0,401
Männlich, n=Patienten (%)	15 (28,3)	15 (28,3)	
Weiblich, n=Patienten (%)	41 (71,7)	41 (71,7)	
Mittlere Wartezeit auf NTX in Monaten \pm SD	59,6 \pm 40,3	76,1 \pm 37,5	0,100
Tod, n=Patienten (%)	20 (37,7)	12 (22,6)	0,059
Mittlere Zeit zwischen NTX und Tod in Monaten \pm SD	94,05 \pm 70,74	121,33 \pm 63,17	0,122
Verlust des Transplantats, n=Patienten (%)	17 (32,1)	9 (17,0)	0,071
DSA positiv, n=Patienten (%)	13 (24,5)	11 (20,8)	0,643
Mittlere Zeit zwischen NTX und DSA-positiv in Monaten \pm SD	71,92 \pm 72,25	89,55 \pm 90,68	0,651
Mittleres Spenderalter in Jahren \pm SD	46,4 \pm 15,8	44,6 \pm 15,1	0,542
Diabetes, n=Patienten (%)	10 (18,9)	8 (15,1)	0,543
Lebendspende, n=Patienten (%)	17 (32,1)	19 (35,8)	0,964
AB0-inkompatible Spende, n=Patienten (%)	3 (5,7)	5 (9,4)	0,535
Patienten mit Rejektionen, n=Patienten (%)	18 (33,96)	15 (28,3)	0,531

Die FU-Zeit variierte zwischen 0 und 284 Monaten. Die mittlere FU-Zeit belief sich in der SLE-Kohorte auf 84,75 Monate (SD=67,58) und in der Kontrollgruppe auf 114,40 Monate (SD=77,92). Damit zeigte die Kontrollgruppe eine signifikant höhere FU-Zeit als die SLE-Kohorte (p=0,034).

Bei den SLE-Patienten ließ sich ein Trend zur kürzeren mittleren Wartezeit auf ein Nierentransplantat dokumentieren (59,6 Monate).

Ein knapp nicht signifikanter Unterschied lässt sich in der Anzahl der Todesfälle erkennen. In der Kohorte starben 37,7 Prozent der Patienten bis zum Cut-Off, während in der Kontrollgruppe nur 22,6 Prozent starben ($p=0,059$). Hier ist außerdem zu bemerken, dass die Patienten mit SLE nach 94,05 Monaten nach NTX tendenziell früher starben als die Patienten der Kontrollgruppe mit 121,33 Monaten ($p=0,122$).

Die AAV-Kohorte und -Kontrollgruppe setzte sich aus jeweils 56 Patienten zusammen. Ihre Eigenschaften wurden einander in Tabelle 7 gegenübergestellt.

Tabelle 7: Patientencharakteristika der AAV-Kohorte und -Kontrollgruppe

Patientencharakteristika	AAV-Kohorte	Kontrollgruppe	p-Wert
Anzahl der Patienten	56	56	
Mittlere Follow-Up Zeit in Monaten \pm SD	98,41 \pm 75,54	95,59 \pm 68,31	0,972
Mittleres Alter bei Cut-Off in Jahren \pm SD	63,2 \pm 15,9	62,9 \pm 14,8	0,789
Männlich, n=Patienten (%)	36 (64,29)	36 (64,29)	
Weiblich, n=Patienten (%)	20 (35,71)	20 (35,71)	
Mittlere Wartezeit auf NTX in Monaten \pm SD	51,4 \pm 36,6	51,9 \pm 32,9	0,807
Tod, n=Patienten (%)	12 (21,4)	14 (25)	0,654
Mittlere Zeit zwischen NTX und Tod in Monaten \pm SD	54,67 \pm 51,4	81,43 \pm 75,24	0,494
Verlust des Transplantats, n=Patienten (%)	11 (19,6)	12 (21,4)	0,815
DSA positiv, n=Patienten (%)	6 (10,7)	14 (25)	0,048
Mittlere Zeit zwischen NTX und DSA-positiv in Monaten \pm SD	73,2 \pm 73,08	52,86 \pm 51,16	0,687
Mittleres Spenderalter in Jahren \pm SD	57,4 \pm 16,8	58,9 \pm 15,0	0,721
Diabetes, n=Patienten (%)	11 (19,6)	9 (16,1)	0,590
Lebendspende, n=Patienten (%)	18 (32,1)	10 (17,9)	0,070
AB0-inkompatible Spende, n=Patienten (%)	2 (3,6)	0 (0)	0,150
Patienten mit Rejektionen, n=Patienten (%)	12 (21,43)	19 (33,93)	0,125

Kohorte und Kontrolle unterschieden sich nur in der Anzahl der DSA-positiven Patienten signifikant. In der Kohorte wiesen 10,7 Prozent der Patienten DSA auf, während in der Kontrollgruppe 25 Prozent der Patienten DSA aufwiesen ($p=0,048$). Die Dauer zwischen NTX und Auftreten der DSA zeigte keinen signifikanten Unterschied ($p=0,687$).

Die mittlere Wartezeit auf ein Nierentransplantat unterschied sich, im Gegensatz zu der SLE-Kohorte und -Kontrollgruppe, bei AAV mit 51,4 Monaten bei der Kohorte und 51,9 Monaten bei der Kontrollgruppe nur minimal ($p=0,807$).

Die AAV-Kohorte zeigte mit 12 Todesfällen (21,4 Prozent) eine leicht bessere Überlebensrate als die Kontrollgruppe mit 14 Todesfällen (25 Prozent), der Unterschied erwies sich jedoch nicht als signifikant. Auch die mittleren Überlebenszeiten nach NTX und die Raten an Transplantatverlusten wiesen keine signifikanten Differenzen zwischen den beiden Gruppen auf.

3.2. Patientenüberleben

Das Patientenüberleben der beiden Kohorten und Kontrollgruppen wurde zusätzlich mittels Kaplan-Meier Kurve (Überlebenszeitanalyse) dargestellt und die Signifikanz mit Hilfe des Log-Rank Tests berechnet. Patientendaten wurden zensiert, wenn das Ereignis „Tod“ in dem definierten FU-Zeitraum nicht eingetreten war.

Die Überlebenszeitanalyse der SLE-Kohorte und der dazugehörigen Kontrollgruppe ist in Abbildung 1 zu sehen.

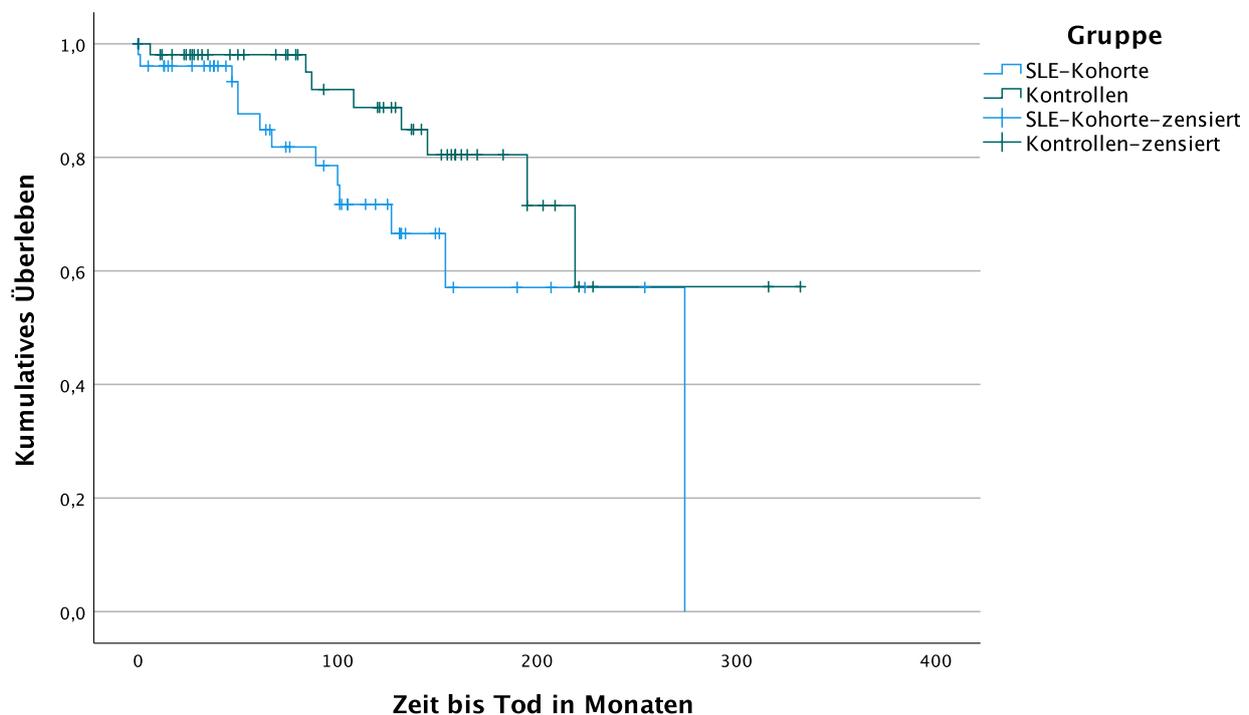


Abbildung 1: Kaplan-Meier Kurve Überleben SLE

In der SLE-Kohorte wurden 75,5 Prozent der Daten zensiert, in der Kontrollgruppe 84,9 Prozent. Das mittlere Überleben in der SLE-Kohorte betrug 195,21 Monate (CI: 156,71 – 233,7, SD=19,641) und in der Kontrollgruppe 259,04 Monate (CI: 215,3 – 302,76, SD=22,31). Der Unterschied der beiden Überlebenskurven war mit einem p-Wert von 0,05 nur knapp nicht signifikant. Die 1-, 5- und 10-Jahres Überlebenswahrscheinlichkeiten sind in Tabelle 8 abzulesen.

Tabelle 8: 5- und 10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von SLE-Kohorte und Kontrollgruppe

	SLE-Kohorte	Kontrollgruppe
1-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit	96,1 %	98,1 %
5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit	84,8 %	98,1 %
10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit	71,7 %	88,8 %

Die Überlebenszeit Analyse der AAV-Kohorte und die dazugehörige Kontrollgruppe ist in Abbildung 2 zu sehen.

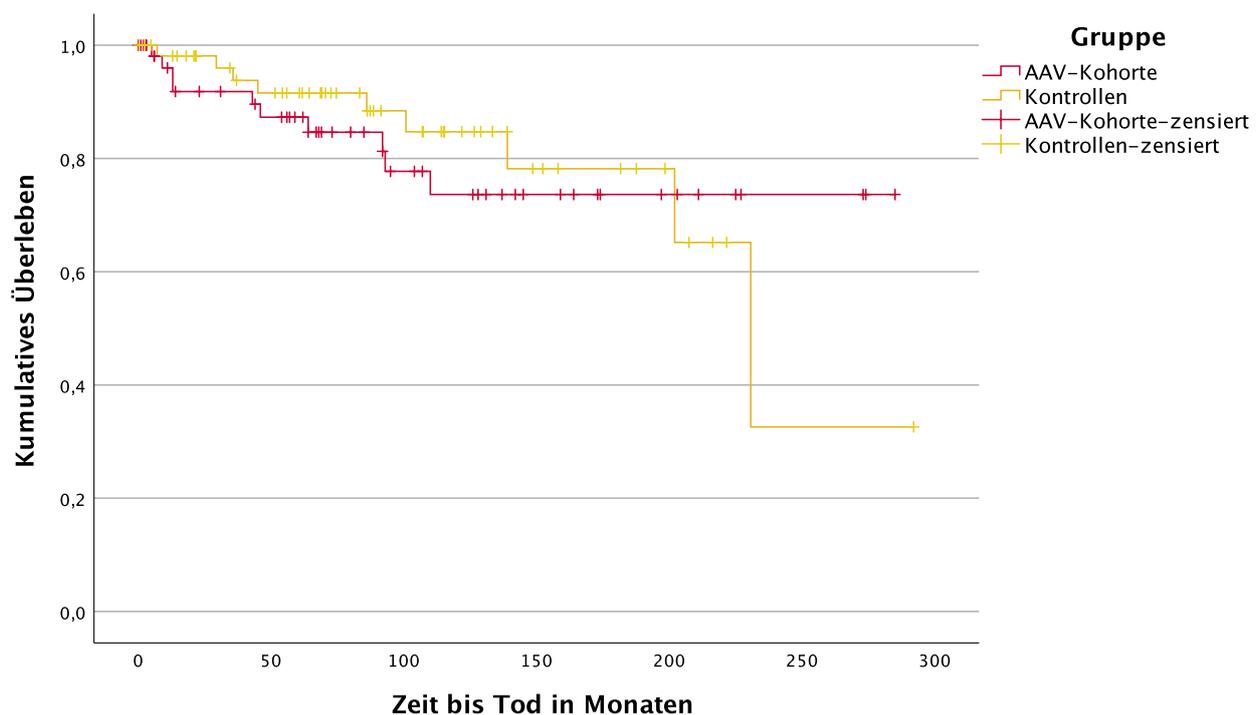


Abbildung 2: Kaplan-Meier Kurve Überleben AAV

In der AAV-Kohorte wurden 82,1 Prozent der Daten zensiert, in der Kontrollgruppe 83,9 Prozent. Das mittlere Überleben in der AAV-Kohorte beträgt 225,29 Monate (CI: 192,7 – 257,88, SD=16,63) und in der Kontrollgruppe 214,69 Monate (CI: 174,83 – 254,54, SD=20,34). Der Unterschied der beiden Überlebenskurven ist mit einem p-Wert von 0,767 nicht signifikant. Die 1-, 5- und 10-Jahres Überlebenswahrscheinlichkeiten sind in Tabelle 9 abzulesen.

Tabelle 9: 5- und 10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von AAV-Kohorte und Kontrollgruppe

	AAV-Kohorte	Kontrollgruppe
1-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit	96,0 %	98,1 %
5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit	87,3 %	91,6 %
10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit	73,6 %	84,7 %

3.3. Todesursachen

Die Todesursachen wurden in die Kategorien „infektiöse Genese“, „Neoplasie“, „kardiovaskuläre Ursachen“ und „unbekannt/andere“ eingeteilt.

In der SLE-Kohorte verstarben über die gesamte FU-Zeit 20 Patienten. Zehn davon verstarben an den Folgen einer infektiösen Genese (50 Prozent), fünf durch kardiovaskuläre Ursachen (25 Prozent) und drei an den Folgen einer Neoplasie (15 Prozent). Die Todesursachen zweier Patienten wurden als „unbekannt/andere“ klassifiziert (10 Prozent).

In der SLE-Kontrollgruppe verstarben bis zum Cut-Off zwölf Patienten. Dabei konnte sechs Todesfällen keine direkte Ursache zugeordnet werden (50 Prozent). Ein Patient verstarb aufgrund infektiöser Ursachen (8,3 Prozent), ein weiterer an den Folgen einer Neoplasie (8,3 Prozent) und vier Patienten verstarben aufgrund kardiovaskulärer Ursachen (33,3 Prozent).

Der Unterschied in Bezug auf die infektiösen Ursachen zwischen den beiden Gruppen erwies sich mit einem p-Wert von 0,008 als hoch signifikant.

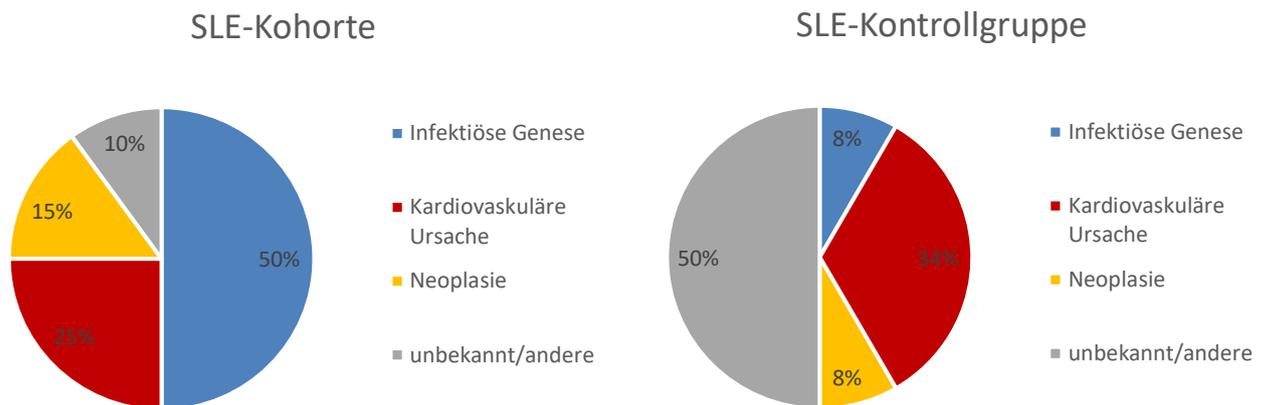


Abbildung 3: Todesursachen der SLE-Kohorte und der SLE-Kontrollgruppe

In der AAV-Kohorte verstarben über den gesamten Beobachtungszeitraum insgesamt zwölf Patienten. Drei davon verstarben an einer Neoplasie (25 Prozent), zwei aufgrund kardiovaskulärer Ursachen (16,7 Prozent), vier an einer Erkrankung infektiöser Genese (33,3 Prozent) und drei aufgrund unbekannter und/oder anderer Ursachen (25 Prozent). Hier erwies sich keine Todesursache im Vergleich zwischen den beiden Gruppen als signifikant.

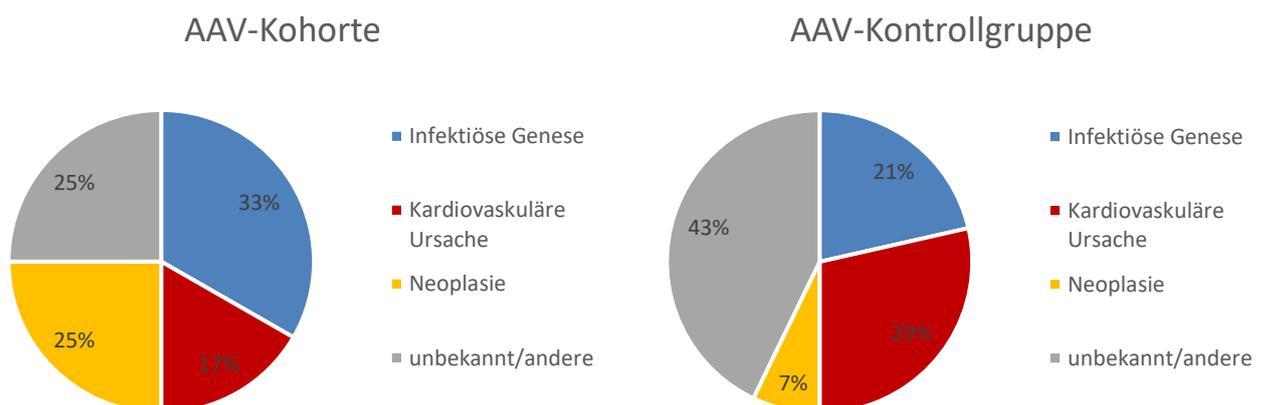


Abbildung 4: Todesursachen der AAV-Kohorte und der AAV-Kontrollgruppe

3.4. Transplantatüberleben

Die mittlere Zeit bis zum Transplantatverlust wurde ebenfalls mittels einer Überlebenszeitanalyse nach Kaplan-Meier betrachtet und die Signifikanz mit Hilfe des Log-Rank Tests berechnet. Patientendaten wurden zensiert, wenn das Ereignis „Transplantatverlust“ in dem definierten FU-Zeitraum nicht eingetreten war.

Im Falle der vorliegenden Kohorten waren vor allem die chronische Rejektion und die akute Rejektion von Bedeutung.

In Abbildung 5 ist das mittlere Transplantatüberleben der SLE-Kohorte mit zugehöriger Kontrollgruppe zu sehen.

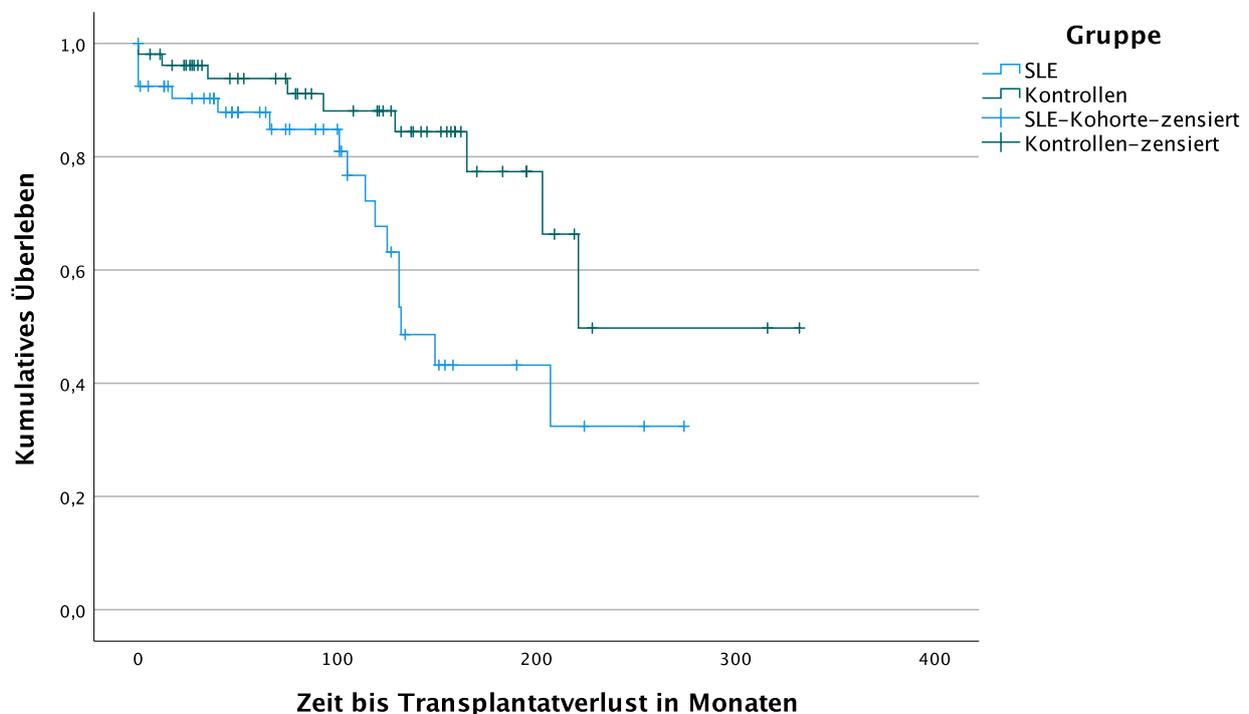


Abbildung 5: Kaplan-Meier Kurve Transplantatüberleben

In der SLE-Kohorte wurden 67,9 Prozent der Daten zensiert, in der Kontrollgruppe waren es 81,1 Prozent. Das mittlere Transplantatüberleben in der SLE-Kohorte betrug 166,19 Monate (CI: 132,18 – 200,19, SD: 17,35) und in der Kontrollgruppe 240,68 Monate (CI: 193,97 – 287,39, SD: 23,83). Das Transplantatüberleben in der Kohorte und der Kontrollgruppe unterschied sich signifikant ($p=0,014$). Die Wahrscheinlichkeiten, dass das Transplantat nach 1, 5 und 10 Jahren noch funktionstüchtig war, sind in Tabelle 10 abgebildet.

Insgesamt erlitten in der SLE-Kohorte 17 Patienten einen Transplantatverlust, wobei der überwiegende Teil der Transplantate (52,9 Prozent) der chronischen Rejektion zum Opfer gefallen sind. Als andere Ursachen wurden noch eine akute Rejektion, Thrombosen, ein Kinking der Nierenarterie, eine rekurrierte LN und eine eitrige Nephritis identifiziert. Bei zwei Patienten konnte keine Ursache für den Transplantatverlust eruiert werden.

In der Kontrollgruppe verloren 9 Patienten ihr Transplantat, wobei auch hier der Großteil (6 Patienten, 66,7 Prozent) der chronischen Rejektion geschuldet waren. Die drei übrigen Patienten verloren ihr Transplantat aufgrund einer rekurrierten Glomerulonephritis bei mesangioproliferativer Glomerulonephritis und einer Blutung. Bei einem Patienten konnte kein Grund für den Transplantatverlust ausgemacht werden.

Tabelle 10: 1-, 5- und 10-Jahres-Transplantatüberlebenswahrscheinlichkeit von SLE-Kohorte und Kontrollgruppe

	SLE-Kohorte	Kontrollgruppe
1-Jahres-Transplantatüberleben	92,5 %	96,2 %
5-Jahres-Transplantatüberleben	87,9 %	93,8 %
10-Jahres-Transplantatüberleben	67,7 %	88,1 %

Die Überlebenszeitanalyse des Transplantatüberlebens der AAV-Kohorte mit dazugehöriger Kontrollgruppe ist in Abbildung 7 zu sehen.

In der AAV-Kohorte wurden mit 78,6 Prozent gleich viele Fälle zensiert wie in der Kontrollgruppe. Das mittlere Transplantatüberleben in der AAV-Kohorte betrug 213,9 Monate (CI: 179,63 – 248,18, SD: 17,35) und in der Kontrollgruppe 218,07 Monate (CI: 182,69 – 253,44 SD: 18,05). Das Transplantatüberleben in der Kohorte und der Kontrollgruppe unterschied sich nicht signifikant ($p=0,869$). Die Wahrscheinlichkeiten, dass das Transplantat nach 1, 5 und 10 Jahren noch funktionstüchtig war, sind in Tabelle 11 abgebildet.

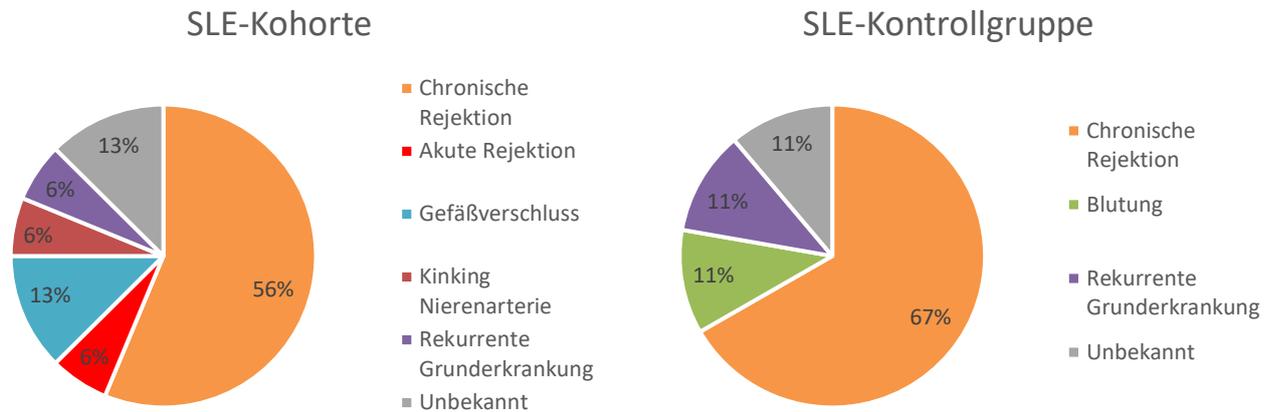


Abbildung 6: Ursachen der Transplantatverluste der SLE-Kohorte und der SLE-Kontrollgruppe

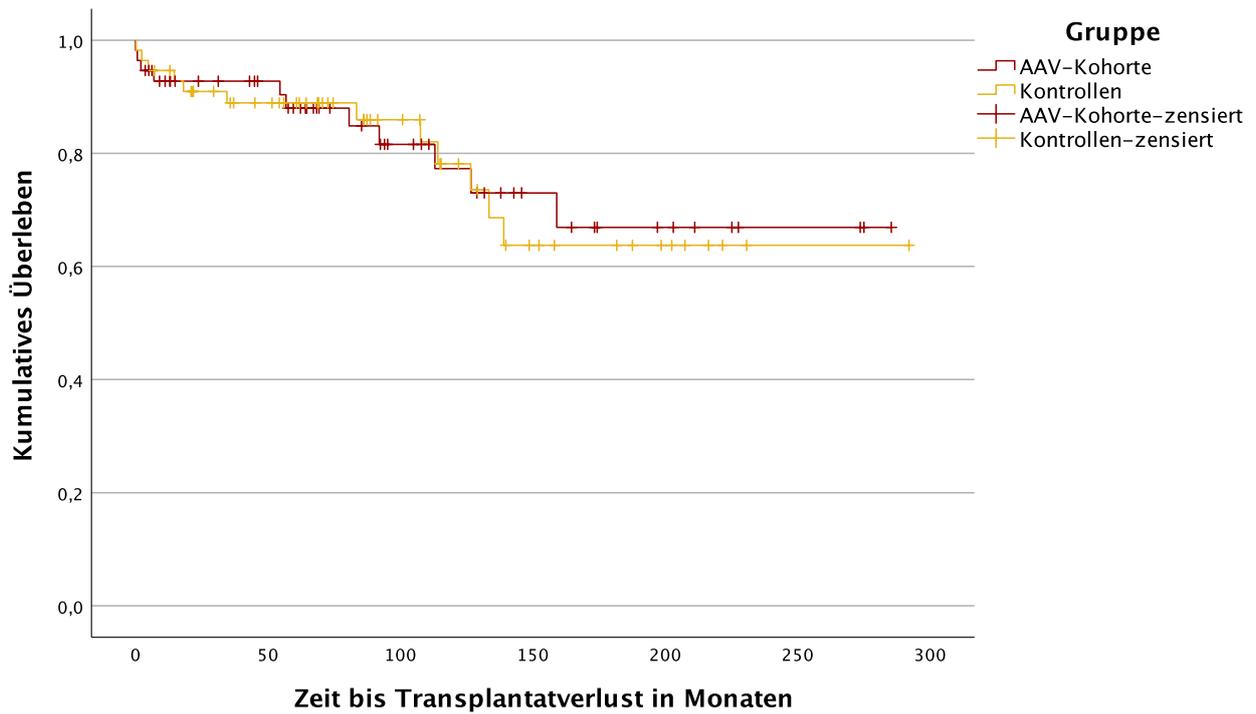


Abbildung 7: Kaplan-Meier Kurve Transplantatüberleben

Insgesamt erlitten in der AAV-Kohorte 11 Patienten einen Transplantatverlust, wobei 36,4 Prozent das Transplantat aufgrund einer chronischen Rejektion verloren. Die anderen Transplantatverluste waren einem Trauma, einer Aspergillensepsis, einer akuten Rejektion, einer arteriellen Embolie und einem Kinking der Nierenarterie geschuldet. Bei zwei Patienten konnte keine Ursache für das Transplantatversagen ausgemacht werden. In der Kontrollgruppe verloren 12 Patienten ihr Transplantat, wobei der häufigste Grund hierfür wieder die chronische Rejektion war (33,3 Prozent). Die übrigen Patienten verloren ihr Transplantat aufgrund eines arteriellen Verschlusses, spenderbedingter Gefäßschäden, einer Sepsis mit Multiorganversagen und einer Vaskulopathie. Ein Patient verlor das Transplantat durch ein kardio-renales Syndrom, das auch schon die primäre ESRD verursachte. Dementsprechend gilt es hier als rekurrenzierte Grunderkrankung im Transplantat. Bei zwei Patienten konnte keine Ursache für den Transplantatverlust eruiert werden. Keiner der Patienten verlor sein Transplantat aufgrund eines Rezidivs der AAV im Transplantat.

Tabelle 11: 1-, 5- und 10-Jahres-Transplantatüberlebenswahrscheinlichkeit von AAV-Kohorte und Kontrollgruppe

	AAV-Kohorte	Kontrollgruppe
1-Jahres-Transplantatüberleben	91,0 %	94,6 %
5-Jahres-Transplantatüberleben	86,2 %	88,9 %
10-Jahres-Transplantatüberleben	75,3 %	78,1 %

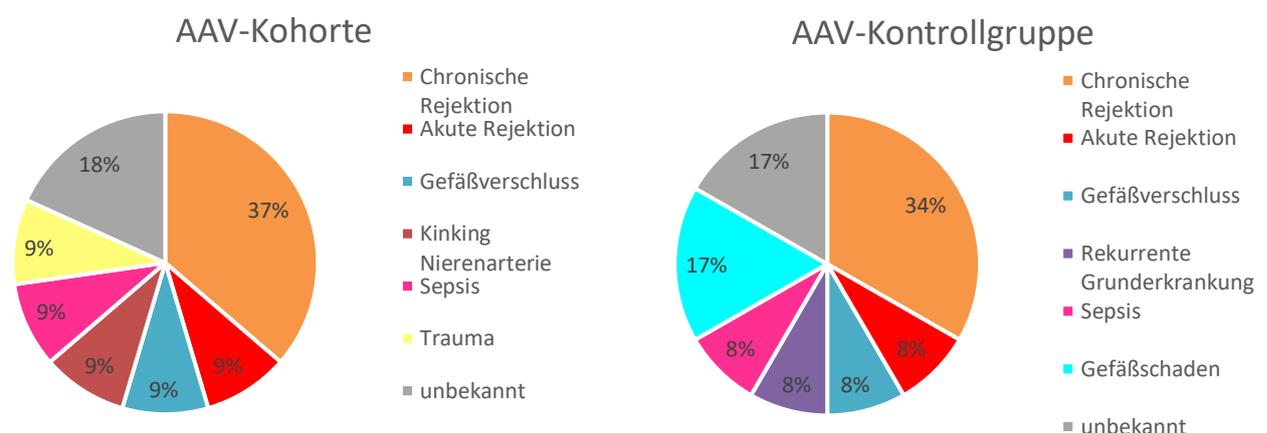


Abbildung 8: Ursachen der Transplantatverluste der AAV-Kohorte und der AAV-Kontrollgruppe

3.5. Nierenfunktionsparameter

Um die Nierenfunktion zu quantifizieren, wurde die GFR und die Proteinurie erhoben. Die beiden Parameter wurden regelmäßig nach der NTX erhoben, nämlich nach 1, 3, 6 und 12 Monaten und weiters einmal pro Halbjahr bis 60 Monate nach der NTX.

Die Mittelwerte der GFR und die Mediane der Proteinurie für die SLE-Kohorte und die Kontrollgruppe sind in den oben genannten Zeiträumen in Abbildung 9 und 10 zu sehen.

Bezüglich der GFR und der Proteinurie zeigten sich zu keinem Zeitraum signifikante Unterschiede zwischen der SLE-Kohorte und der Kontrollgruppe.

Die mittlere Proteinurie und die Standardabweichungen sind bei der Proteinurie nicht repräsentativ, da es eine sehr hohe Varianz der Werte gibt, wobei die meisten sich zwischen 50 und 300 mg/L befanden, es jedoch Ausreißer bis 3.000 mg/L gab. Aus diesem Grund werden in der folgenden Abbildung nicht die Mittelwerte, sondern die Mediane dargestellt.

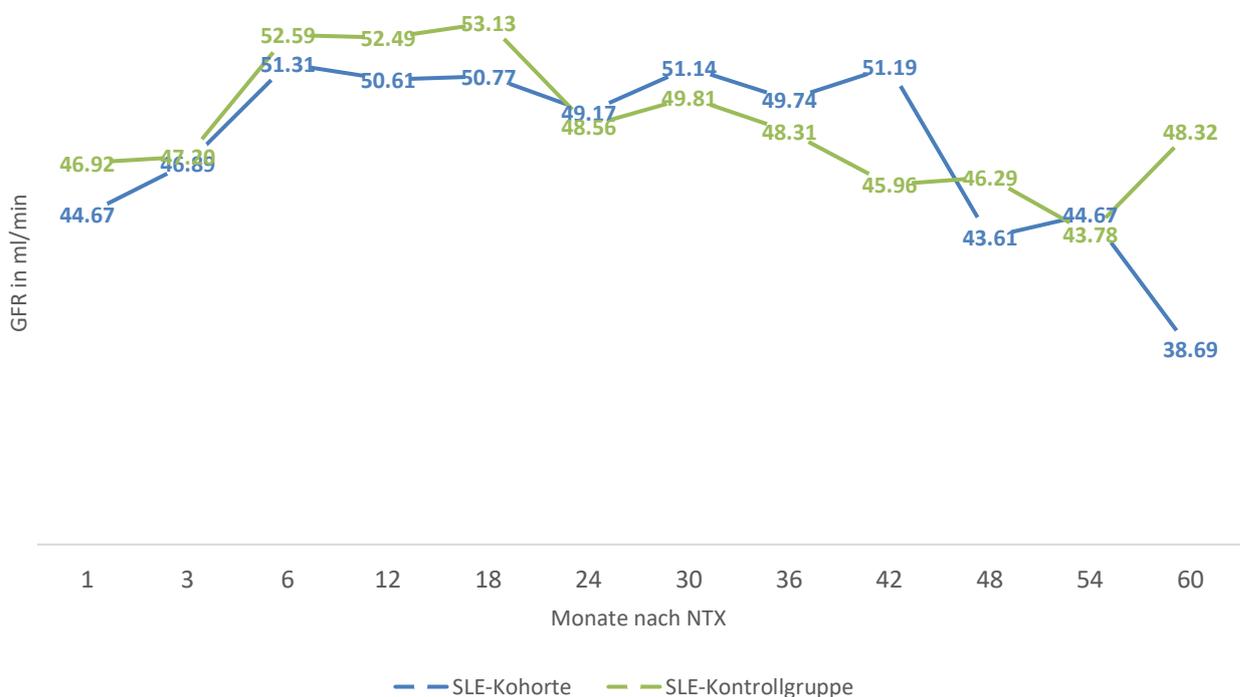


Abbildung 9: Mittlere GFR der SLE-Kohorte und Kontrollgruppe im Verlauf

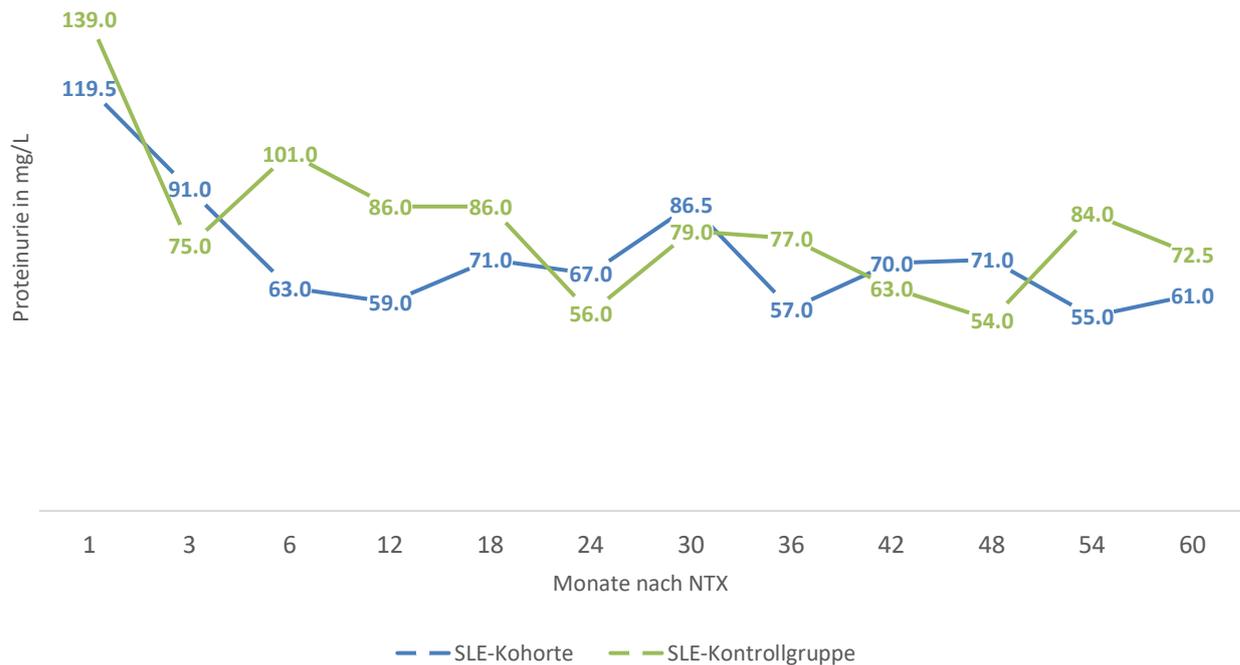


Abbildung 10: Mediane der Proteinurie der SLE-Kohorte und Kontrollgruppe im Verlauf

In Abbildung 11 und 12 sind die Mittelwerte der GFR und die Mediane der Proteinurie der AAV-Kohorte und der Kontrollgruppe im Verlauf zu sehen.

Bezogen auf die GFR zeigte die AAV-Kohorte in Monat 3, 12 und 30 ein signifikant besseres Ergebnis als die Kontrollgruppe. Auch in den anderen Monaten war die mittlere GFR immer höher als in der Kontrollgruppe, jedoch erwies sich der Unterschied als nicht signifikant.

Auch in der AAV-Kohorte und der dazugehörigen Kontrollgruppe wurde die Proteinurie mittels der Mediane dargestellt, da der Großteil der Werte zwischen 50 und 200 mg/L lag, es jedoch einige Ausreißer mit über 3.400 mg/L gab und die Mittelwerte sowie die Standardabweichungen damit nur wenig aussagekräftig sind.

Das Ausmaß der Proteinurie war in Monat 1, 3, 6 und 24 in der AAV-Kohorte signifikant geringer als in der dazugehörigen Kontrollgruppe.

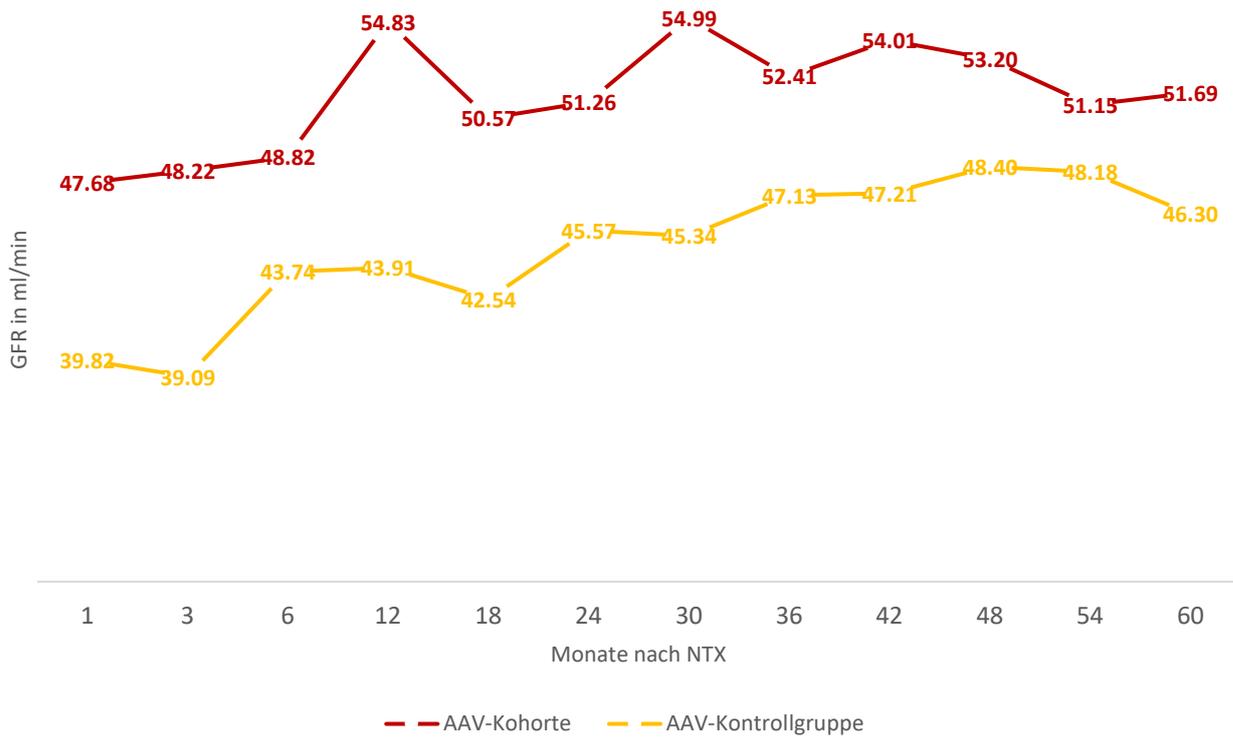


Abbildung 11: Mittlere GFR der AAV-Kohorte und Kontrollgruppe im Verlauf

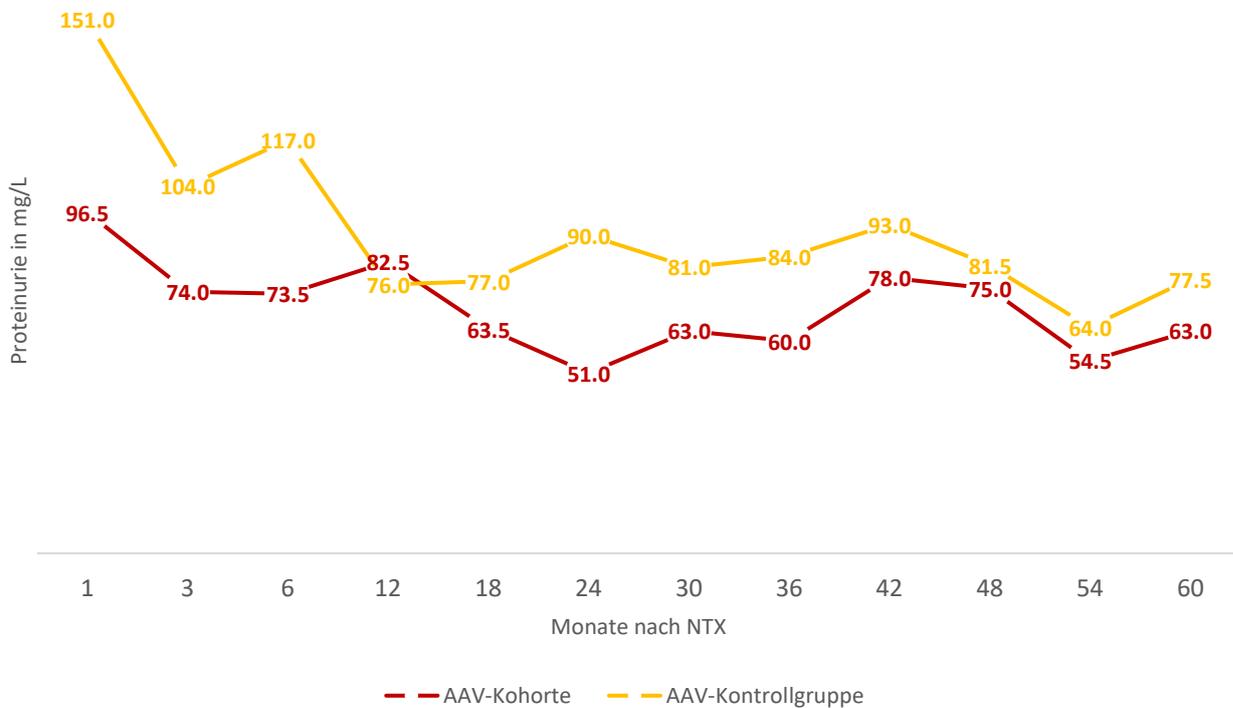


Abbildung 12: Mediane der Proteinurie der AAV-Kohorte und Kontrollgruppe im Verlauf

3.6. Rezidiv der Grunderkrankung

In der SLE-Kohorte, bestehend aus 53 Patienten, erlitten fünf Patienten (9,4 Prozent) ein bis mehrere Rezidive. Drei Patienten erlitten jeweils ein Rezidiv, ein Patient erlitt in der gesamten FU-Zeit zwei Rezidive und ein Patient erlitt drei Rezidive. Von den acht registrierten Rezidiven wurde nur eines (12,25 Prozent) als rekurrenzierte Lupusnephritis klinisch auffällig, die übrigen betrafen andere Organsysteme wie Haut, Gelenke oder das Auge. Folglich erlitten 1,9 Prozent ($n=1$) aller Patienten mit SLE, die eine NTX erhielten ein Rezidiv der Grunderkrankung in der Niere. Die Rezidive fanden in einem Zeitraum zwischen 14 und 100 Monaten nach NTX statt (Mittelwert=70,5 Monate, SE=27,99). In den ersten 40 Monaten fand hierbei nur ein Rezidiv statt und zwar nach 14 Monaten. Alle anderen ereigneten sich zwischen 40 und 100 Monaten.

In dem Fall der rekurrenzierten Lupusnephritis, die als zweites Rezidiv bei dem Patienten auftrat, führte dieses auch in weiterer Folge zum Transplantatverlust.

In der AAV-Kohorte erlitten ebenfalls fünf Patienten (8,9 Prozent) zwischen ein und drei Rezidive. Insgesamt wurden zehn Rezidive registriert, wobei ein Patient ein Rezidiv, drei Patienten zwei Rezidive und ein Patient drei Rezidive erlitt. Drei der zehn Rezidive manifestierten sich im Nierentransplantat (30 Prozent), wobei diese drei Rezidive alle denselben Patienten betrafen und im Zuge der Rezidive nicht nur das Transplantat, sondern auch die Lunge und die Gelenke in Mitleidenschaft gezogen wurden. Daraus folgt, dass 1,8 Prozent aller Patienten ($n=1$) mit AAV, die eine NTX erhielten, ein Rezidiv der Grunderkrankung im Nierentransplantat erlitten. Die rekurrenzierte AAV im Transplantat konnte jedoch in allen drei Fällen medikamentös kontrolliert werden und führte nicht zum Transplantatverlust.

Die übrigen sieben Rezidive manifestierten sich in anderen Organsystemen wie der Lunge, dem HNO-Bereich, den Gelenken und dem Gastrointestinal-Trakt. Bei den betroffenen Patienten trat das erste Rezidiv zwischen 0 und 113 Monate nach der NTX auf (Mittelwert=53,36, SD=40,51). Im Unterschied zu SLE traten hier im ersten Jahr schon drei der Rezidive auf, nämlich nach null, sechs und elf Monaten.

3.7. Hospitalisierungen

Nach vorhergehend beschriebenen Methoden wurden die Hospitalisierungen der vier unterschiedlichen Gruppen registriert und klassifiziert.

Dabei kam es bei der SLE-Kohorte in der gesamten betrachteten Zeit bei 53 Patienten zu 232 Hospitalisierungen und in der Kontrollgruppe, bei ebenfalls 53 Patienten, zu 298 Hospitalisierungen ($p=0,230$). Ein Überblick über die Klassifizierung der Krankenhausaufenthalte dieser Gruppen ist in Tabelle 12 zu sehen.

Tabelle 12: Hospitalisierungen SLE-Kohorte und Kontrollgruppe

	SLE-Kohorte	IR (pro Monat)	Kontrollgruppe	IR (pro Monat)	IRR
Gruppengröße n	53		53		
Gesamthospitalisierungen	232	2,729	298	2,614	1,04
Rezidiv/Rezidivtherapie, n (%)	1 (0,4)	0,012	0 (0)	0	
Rejektion/Rejektionstherapie, n (%)	26 (11,2)	0,306	12 (4,0)	0,105	2,91
Niereninsuffizienz, n (%)	25 (10,8)	0,294	32 (10,7)	0,281	1,04
AKIN I, n (%)	15 (60,0)		23 (71,9)		
AKIN II, n (%)	1 (4,0)		1 (3,1)		
AKIN III, n (%)	9 (36,0)		8 (25,0)		
Infektionen, n(%)	48 (20,7)	0,565	86 (28,9)	0,754	0,75
Viral Grad 3, n (%)	2 (4,2)		7 (8,1)		
Viral Grad 4, n (%)	0 (0)		1 (1,2)		
Bakteriell Grad 3, n (%)	30 (62,5)		63 (73,3)		
Bakteriell Grad 4, n (%)	13 (27,1)		14 (16,3)		
Pilzinfektion, n (%)	3 (6,3)		1 (1,2)		
Anämie, n (%)	2 (0,9)	0,024	0 (0)	0	
Grad 1, n (%)	0 (0)		0 (0)		
Grad 2, n (%)	2 (100)		0 (0)		
Grad 3, n (%)	0 (0)		0 (0)		
Kardiovaskuläre Ursachen, n (%)	9 (3,9)	0,106	4 (1,3)	0,035	3,03
Grad 2, n (%)	8 (88,9)		4 (100)		
Grad 3, n (%)	1 (11,1)		0 (0)		
Grad 4, n (%)	0 (0)		0 (0)		
Grad 5, n (%)	0 (0)		0 (0)		
Apoplex, n (%)	1 (0,4)	0,012	1 (0,3)	0,009	1,33
Gastrointestinale Ursachen, n (%)	23 (9,9)	0,271	23 (7,7)	0,202	1,34
Malignom, n (%)	20 (8,6)	0,235	27 (9,1)	0,237	0,99
Nicht-Melanom Hautkrebs, n (%)	0 (0)		12 (44,4)		
Solide Tumore, n (%)	20 (100)		15 (55,5)		
PTLD, n (%)	0 (0)		0 (0)		
Muskoskeletale Ursachen/Frakturen, n (%)	4 (1,7)	0,047	16 (5,4)	0,140	0,34
Andere, n (%)	56 (24,1)	0,659	73 (24,5)	0,640	1,03
Unbekannt, n (%)	17 (7,3)	0,200	24 (8,1)	0,211	0,95

Zwischen SLE-Kohorte und Kontrollgruppe waren bei den Hospitalisierungen keine signifikanten Unterschiede zu bemerken. Der größte Anteil der Hospitalisierungen war in beiden Gruppen mit 20,7 Prozent in der Kohorte und 28,9 Prozent in der Kontrollgruppe den Infektionen zuzuschreiben ($p=0,081$).

In der AAV-Kohorte wurden 288 und in der Kontrollgruppe 318 Hospitalisierungen dokumentiert ($p=0,720$). Die Klassifizierung dieser Hospitalisierungen ist in Tabelle 13 zu sehen.

Tabelle 13: Klassifikation Hospitalisierungen AAV-Kohorte und Kontrollgruppe

	AAV-Kohorte	IR (pro Monat)	Kontrollgruppe	IR (pro Monat)	IRR
Gruppengröße n	56		56		
Gesamthospitalisierungen	288	3,200	318	3,674	0,87
Rezidiv/Rezidivtherapie, n (%)	26 (9,0)	0,289	3 (0,9)	0,035	8,26
Rejektion/Rejektionstherapie, n (%)	3 (1,0)	0,033	13 (4,1)	0,151	0,22
Niereninsuffizienz, n (%)	16 (5,5)	0,178	34 (10,7)	0,395	0,45
AKIN I, n (%)	10 (62,5)		22 (64,7)		
AKIN II, n (%)	1 (6,25)		4 (11,8)		
AKIN III, n (%)	5 (31,25)		8 (3,5)		
Infektionen, n (%)	66 (22,9)	0,733	67 (21,1)	0,779	0,94
Viral Grad 3, n (%)	2 (3,0)		8 (11,9)		
Viral Grad 4, n (%)	0 (0)		1 (1,5)		
Bakteriell Grad 3, n (%)	39 (59,1)		35 (52,2)		
Bakteriell Grad 4, n (%)	23 (34,8)		18 (26,9)		
Pilzinfektion, n (%)	2 (3,0)		5 (7,5)		
Anämie, n (%)	2 (0,7)	0,022	0 (0)	0	
Grad 1, n (%)	0 (0)		0 (0)		
Grad 2, n (%)	2 (100)		0 (0)		
Grad 3, n (%)	0 (0)		0 (0)		
Kardiovaskuläre Ursachen, n (%)	15 (5,2)	0,167	20 (6,3)	0,233	0,72
Grad 2, n (%)	12 (80)		15 (75)		
Grad 3, n (%)	3 (20)		1 (5)		
Grad 4, n (%)	0 (0)		2 (10)		
Grad 5, n (%)	0 (0)		2 (10)		
Apoplex, n (%)	0 (0)	0	2 (0,6)	0,023	
Gastrointestinale Ursachen, n (%)	14 (4,9)	0,156	27 (8,5)		
Malignom, n (%)	22 (7,6)	0,244	26 (8,2)	0,302	0,81
Nicht-Melanom Hautkrebs, n (%)	16 (72,7)		17 (65,4)		
Solide Tumore, n (%)	7 (31,8)		9 (34,6)		
PTLD, n (%)	2 (9,09)		0 (0)		
Muskoskeletale Ursachen/Frakturen, n (%)	14 (4,9)	0,156	10 (3,1)	0,116	1,34
Andere, n (%)	33 (11,5)	0,367	43 (13,5)	0,500	0,73
Unbekannt, n (%)	77 (26,7)	0,856	73 (23,0)	0,849	1,01

Auch bei der AAV-Kohorte und der Kontrollgruppe wurden keine signifikanten Unterschiede bei den Hospitalisierungen detektiert. Bei beiden Gruppen machen den größten Anteil der Hospitalisierungen „Unbekannte“ aus. Abgesehen von dieser Kategorie waren ebenfalls die Infektionen mit 22,9 Prozent in der Kohorte und 21,1 Prozent in der Kontrollgruppe die häufigste Ursache für Krankenhausaufenthalte.

3.8. Infektionen

In dem beobachteten Zeitraum traten in der SLE-Kohorte 242 und in der Kontrollgruppe 518 Infektionen auf ($p=0,006$). Es zeigte sich also ein signifikanter Unterschied in der Anzahl der Infektionen, die ambulant erfasst wurden. Die Aufschlüsselung und Klassifizierung der Infektionen ist in Tabelle 14 zu sehen.

Mit 46,7 Prozent in der SLE-Kohorte und 54,1 Prozent in der Kontrollgruppe stellten die Harnwegsinfektionen in beiden Gruppen den größten Anteil der Infektionen dar. Ein signifikanter Unterschied zeigte sich bei den Grad 3 respiratorischen Infekten. Davon wurden 9 in der SLE-Kohorte und 19 in der Kontrollgruppe registriert ($p=0,045$).

Weiters konnte ein signifikanter Unterschied bei den Infektionen, die als „Andere“ klassifiziert wurden, berechnet werden. In der SLE-Kohorte waren hierunter 22 Infektionen eingeordnet, in der Kontrollgruppe 56 ($p=0,02$).

Tabelle 14: Infektionen SLE-Kohorte und Kontrollgruppe

	SLE-Kohorte	IR (pro Monat)	Kontrollgruppe	IR	IRR
Gruppengröße n	53		53		
Infektionen gesamt	242	2,847	518	4,544	0,63
Harnwegsinfekte, n (%)	113 (46,7)	1,329	280 (54,1)	2,456	0,54
Grad 2, n (%)	91 (80,5)		231 (82,5)		
Grad 3, n (%)	14 (12,4)		39 (13,9)		
Grad 4, n (%)	8 (7,1)		10 (3,6)		
Grad 5, n (%)	0 (0)		0 (0)		
Respiratorische Infekte, n (%)	62 (25,6)	0,965	100 (19,3)	0,877	1,10
Grad 2, n (%)	50 (80,6)		79 (79,0)		
Grad 3, n (%)	9 (14,5)		19 (19,0)		
Grad 4, n (%)	1 (1,6)		1 (1,0)		
Grad 5, n (%)	2 (3,2)		1 (1,0)		
Virusinfekte, n (%)	16 (6,6)	0,188	32 (6,2)	0,281	0,67
Grad 2, n (%)	14 (87,5)		27 (84,4)		
Grad 3, n (%)	2 (12,5)		5 (15,6)		
Grad 4, n (%)	0 (0)		0 (0)		
Grad 5, n (%)	0 (0)		0 (0)		
Gastrointestinale Infekte, n (%)	10 (4,1)	0,118	24 (4,6)	0,211	0,56
Grad 2, n (%)	7 (70)		11 (45,8)		
Grad 3, n (%)	3 (30)		12 (50,0)		
Grad 4, n (%)	0 (0)		1 (4,2)		
Grad 5, n (%)	0 (0)		0 (0)		
Wundinfektionen/Mykosen/Erysipele, n (%)	19 (7,9)	0,224	26 (5,0)	0,228	0,98
Grad 2, n (%)	13 (68,4)		19 (73,1)		
Grad 3, n (%)	6 (31,6)		7 (26,9)		
Grad 4, n (%)	0 (0)		0 (0)		
Grad 5, n (%)	0 (0)		0 (0)		
Andere, n (%)	22 (9,1)	0,259	56 (10,8)	0,491	0,53
Grad 2, n (%)	5 (22,7)		42 (75,0)		
Grad 3, n (%)	6 (27,3)		12 (21,4)		
Grad 4, n (%)	4 (18,2)		2 (3,6)		
Grad 5, n (%)	7 (31,8)		0 (0)		

In der AAV-Kohorte traten im Beobachtungszeitraum 260 Infektionen und in der Kontrollgruppe 356 auf ($p=0,153$). Die Aufschlüsselung und Klassifizierung der Infektionen ist in Tabelle 15 zu sehen.

Tabelle 15: Infektionen AAV-Kohorte und Kontrollgruppe

	AAV-Kohorte	IR (pro Monat)	Kontrollgruppe	IR	IRR
Gruppengröße n	56		56		
Infektionen gesamt	260	2,889	356	4,120	0,70
Harnwegsinfekte, n (%)	113 (43,5)	1,256	146 (41,0)	1,698	0,74
Grad 2, n (%)	84 (74,3)		110 (75,3)		
Grad 3, n (%)	17 (15,0)		27 (18,5)		
Grad 4, n (%)	10 (8,8)		9 (6,2)		
Grad 5, n (%)	2 (1,8)		0 (0)		
Respiratorische Infekte, n (%)	72 (27,7)	0,800	84 (23,6)	0,977	0,82
Grad 2, n (%)	47 (65,3)		49 (58,3)		
Grad 3, n (%)	20 (27,8)		31 (36,9)		
Grad 4, n (%)	4 (5,6)		4 (4,8)		
Grad 5, n (%)	1 (1,4)		0 (0)		
Virusinfekte, n (%)	16 (6,2)	0,178	20 (5,6)	0,233	0,76
Grad 2, n (%)	15 (93,8)		13 (65,0)		
Grad 3, n (%)	1 (6,3)		7 (35,0)		
Grad 4, n (%)	0 (0)		0 (0)		
Grad 5, n (%)	0 (0)		0 (0)		
Gastrointestinale Infekte, n (%)	13 (5,0)	0,144	41 (11,5)	0,477	0,30
Grad 2, n (%)	4 (30,8)		17 (41,5)		
Grad 3, n (%)	7 (53,8)		21 (51,2)		
Grad 4, n (%)	2 (15,4)		2 (4,9)		
Grad 5, n (%)	0 (0)		1 (2,4)		
Wundinfektionen/Mykosen/Erysipele, n (%)	20 (7,7)	0,222	31 (8,7)	0,360	0,62
Grad 2, n (%)	15 (75,0)		26 (86,7)		
Grad 3, n (%)	5 (25,0)		5 (16,7)		
Grad 4, n (%)	0 (0)		0 (0)		
Grad 5, n (%)	0 (0)		0 (0)		
Andere, n (%)	26 (10,0)	0,289	34 (9,6)	0,395	0,73
Grad 2, n (%)	16 (61,5)		27 (79,4)		
Grad 3, n (%)	10 (38,5)		3 (8,8)		
Grad 4, n (%)	0 (0)		2 (5,9)		
Grad 5, n (%)	0 (0)		2 (5,9)		

In der AAV-Kohorte mit 43,5 Prozent und in der Kontrollgruppe mit 41,0 Prozent stellen ebenfalls die Harnwegsinfektionen den größten Anteil dar ($p=0,687$). Es gab keine signifikanten Unterschiede in den unterschiedlichen Kategorien zwischen der AAV-Kohorte und der Kontrollgruppe.

3.9. Immunsuppression bei Nierentransplantation

Bei der Datenanalyse wurde zwischen der Immunsuppression bei Nierentransplantation und der Immunsuppression zum Cut-Off differenziert.

In der SLE-Kohorte lagen bei zehn Patienten keine Daten bezüglich der Immunsuppression zum Zeitpunkt der NTX vor. In der Kontrollgruppe fehlte die Dokumentation der Immunsuppression zum Zeitpunkt der NTX bei sieben Patienten.

Bezüglich der zwei häufigsten Immunsuppressiva zum Zeitpunkt der NTX zeigten sich zwischen der Kohorte und der Kontrollgruppe keine großen Unterschiede. Sowohl in der Kohorte als auch in der Kontrollgruppe erhielten 100 Prozent der Patienten Corticosteroide. CNI (Tacrolimus, Cyclosporine) erhielten 97,7 Prozent der Patienten in der Kohorte und 98,0 Prozent in der Kontrollgruppe. Ein Trend zeigte sich nur bei den Mycophenolaten (CellCept, Myfortic). Diese erhielten 83,7 Prozent der Patienten in der SLE-Kohorte, während sie nur bei 74,5 Prozent der Patienten in der Kontrollgruppe angewandt wurden.

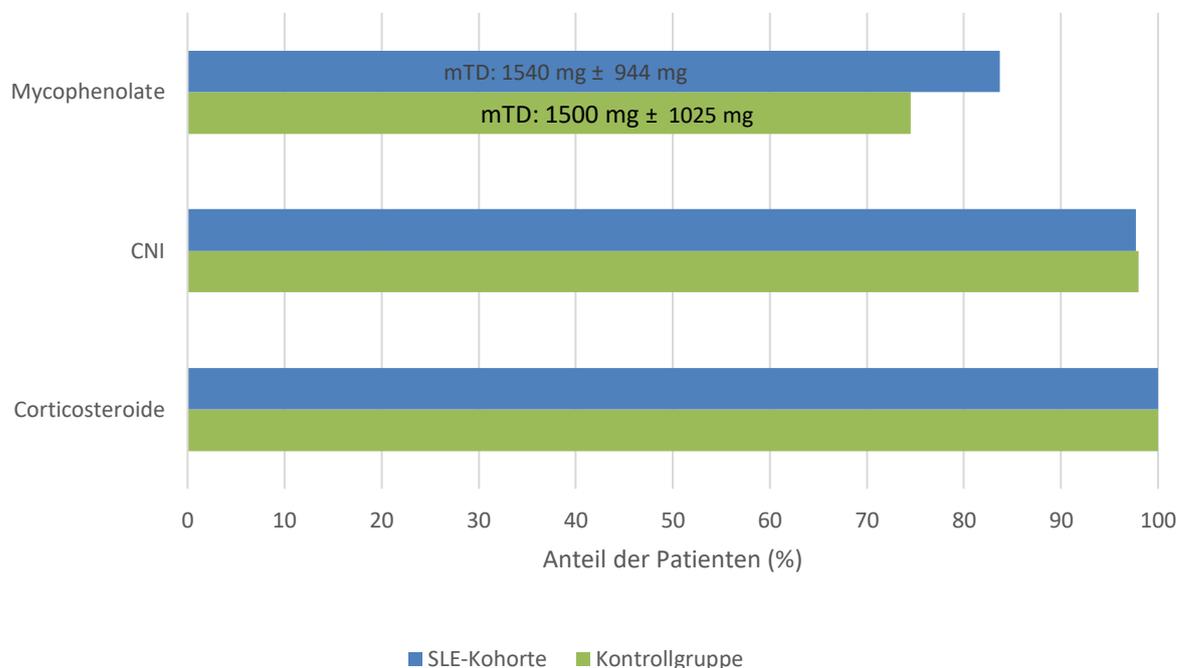


Abbildung 13: Immunsuppression der AAV-Kohorte und Kontrollgruppe zum Zeitpunkt der NTX (mTD=mittlere Tagesdosis)

Die mittlere Tagesdosis (mTD) der Mycophenolate lag in der SLE-Kohorte bei 1540 mg (SD=944) mit einer Tagesdosisspannweite von 500 mg bis 4000 mg. Der größte Anteil dieser Gruppe, nämlich 69,4 Prozent, erhielt eine Tagesdosis von 2000 mg. In der Kontrollgruppe lag die mittlere Tagesdosis bei 1500 mg (SD=1025) mit einer Tagesdosisspannweite von 1000 mg bis 4000 mg. Der größte Anteil in dieser Gruppe, nämlich 78,9 Prozent der Patienten, erhielt eine Tagesdosis von 2000 mg. Der Unterschied der Tagesdosis zwischen den beiden Gruppen erwies sich als nicht signifikant ($p=0,776$).

In der SLE-Kohorte kam außerdem Basiliximab (39,5 Prozent), Daclizumab (4,7 Prozent), Azathioprin (4,7 Prozent), Alemtuzumab (4,7 Prozent), Antithymozytenglobulin (ATG) (7,8 Prozent), Belatacept (2,3 Prozent) und mTOR-Inhibitoren (2,3 Prozent) zum Einsatz. In der Kontrollgruppe wurde zusätzlich Basiliximab (52,9 Prozent), Daclizumab (2,0 Prozent), Azathioprin (13,7 Prozent), ATG (7,5 Prozent), mTOR-Inhibitoren (11,8 Prozent) und unterschiedliche Studienmedikamente (5,9 Prozent) eingesetzt. In der Kontrollgruppe erhielt kein Patient Belatacept. Bei keinem der zusätzlich eingesetzten Immunsuppressiva zeigte sich ein signifikanter Unterschied in der Häufigkeit des Einsatzes zwischen den beiden Gruppen.

In der AAV-Kohorte lagen bei sieben Patienten keine Daten bezüglich der Immunsuppression zum Zeitpunkt der NTX vor. In der Kontrollgruppe fehlte die Dokumentation der Immunsuppression zum Zeitpunkt der NTX bei drei Patienten.

Bei der AAV-Kohorte und Kontrollgruppe zeigte sich bei keinem der drei häufigsten Immunsuppressiva ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen. Corticosteroide erhielten 100 Prozent der Patienten in der Kohorte und 98,1 Prozent in der Kontrollgruppe. Mit CNI wurden 95,9 Prozent zum Zeitpunkt der NTX in der Kohorte behandelt und 92,5 Prozent in der Kontrollgruppe. Die Mycophenolate kamen in der Kohorte bei 81,6 Prozent der Patienten zum Einsatz und in der Kontrollgruppe bei 79,2 Prozent.

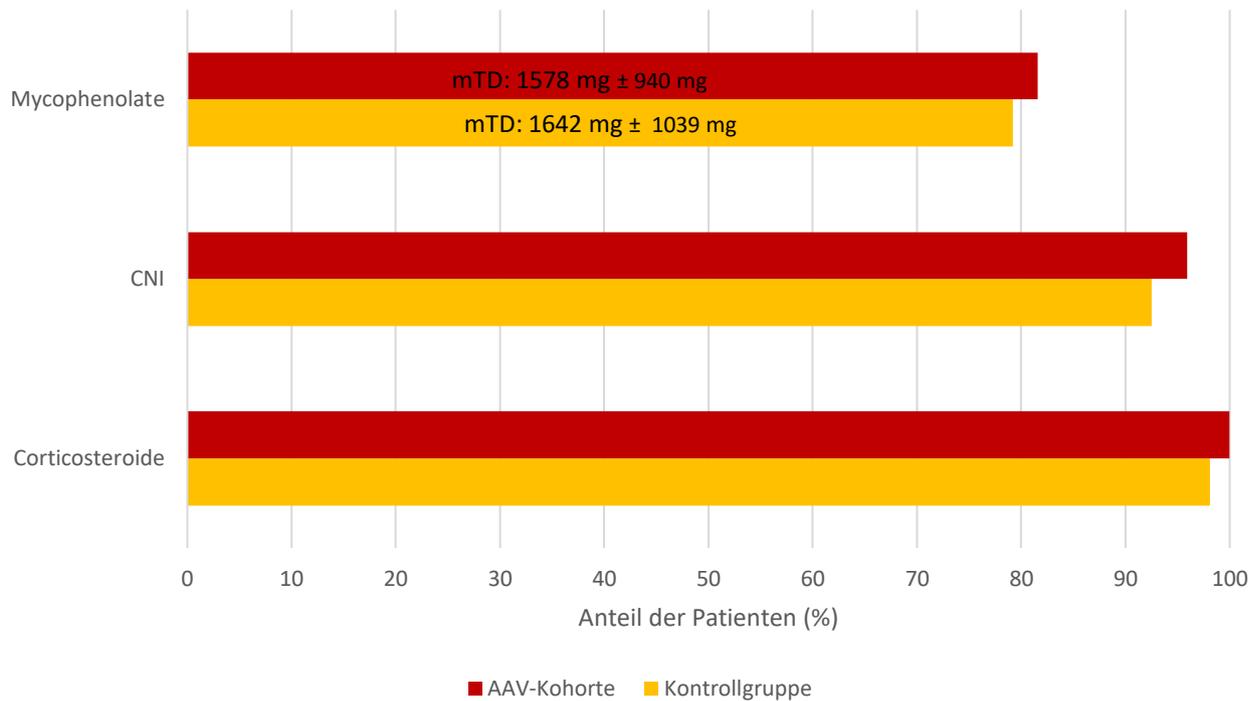


Abbildung 14: Immunsuppression der AAV-Kohorte und Kontrollgruppe zum Zeitpunkt der NTX (mTD=mittlere Tagesdosis)

Auch hier kamen noch zusätzlich andere Immunsuppressiva zum Einsatz. Dies waren in der AAV-Kohorte folgende: Basiliximab (32,7 Prozent), Daclizumab (10,2 Prozent), Azathioprin (10,2 Prozent) und mTOR-Inhibitoren (6,1 Prozent). Keiner der Patienten erhielt zum Zeitpunkt der NTX ATG oder Belatacept.

In der Kontrollgruppe wurde zusätzlich zu den drei oben genannten Medikamentengruppen Basiliximab (58,5 Prozent), Daclizumab, (3,8 Prozent), Azathioprin (5,7 Prozent), ATG (5,7 Prozent, humanes Immunglobulin (1,9 Prozent), mTOR-Inhibitoren (7,5 Prozent) und Studienmedikamente (3,8 Prozent) eingesetzt. In der Kontrollgruppe erhielt kein Patient zum Zeitpunkt der NTX Belatacept.

Der Unterschied im Einsatz von Basiliximab erwies sich als signifikant ($p=0,009$), bei allen anderen Medikamenten zeigte sich kein signifikanter Unterschied.

3.10. Immunsuppression bei Cut-Off

Die immunsuppressiven Medikamente zum Cut-Off, der als Tod, Transplantatverlust oder der 31.09.2017 definiert ist, wurden ebenfalls analysiert.

In der SLE-Kohorte gab es bei sieben Patienten keine Dokumentation bezüglich der Immunsuppression zum Zeitpunkt des Cut-Off. In der Kontrollgruppe war die immunsuppressive Medikation zum Cut-Off bei allen Patienten bekannt.

In der SLE-Kohorte veränderte sich die Reihenfolge der am meisten genutzten Medikamente im Vergleich zur Medikation zum Zeitpunkt der NTX nicht. Am häufigsten wurden Corticosteroide eingesetzt (87 Prozent der Patienten), an zweiter Stelle standen die CNI (84,8 Prozent) und an dritter Stelle die Mycophenolate (76,1 Prozent).

In der Kontrollgruppe veränderte sich die Reihenfolge. An erster Stelle standen zum Zeitpunkt des Cut-Offs die CNI (83 Prozent), an zweiter die Mycophenolate (79,3 Prozent) und erst an dritter Stelle, mit nur 45,3 Prozent, die Corticosteroide. Damit unterschied sich die Häufigkeit des Einsatzes von Corticosteroiden in den beiden Gruppen signifikant voneinander ($p < 0,001$).

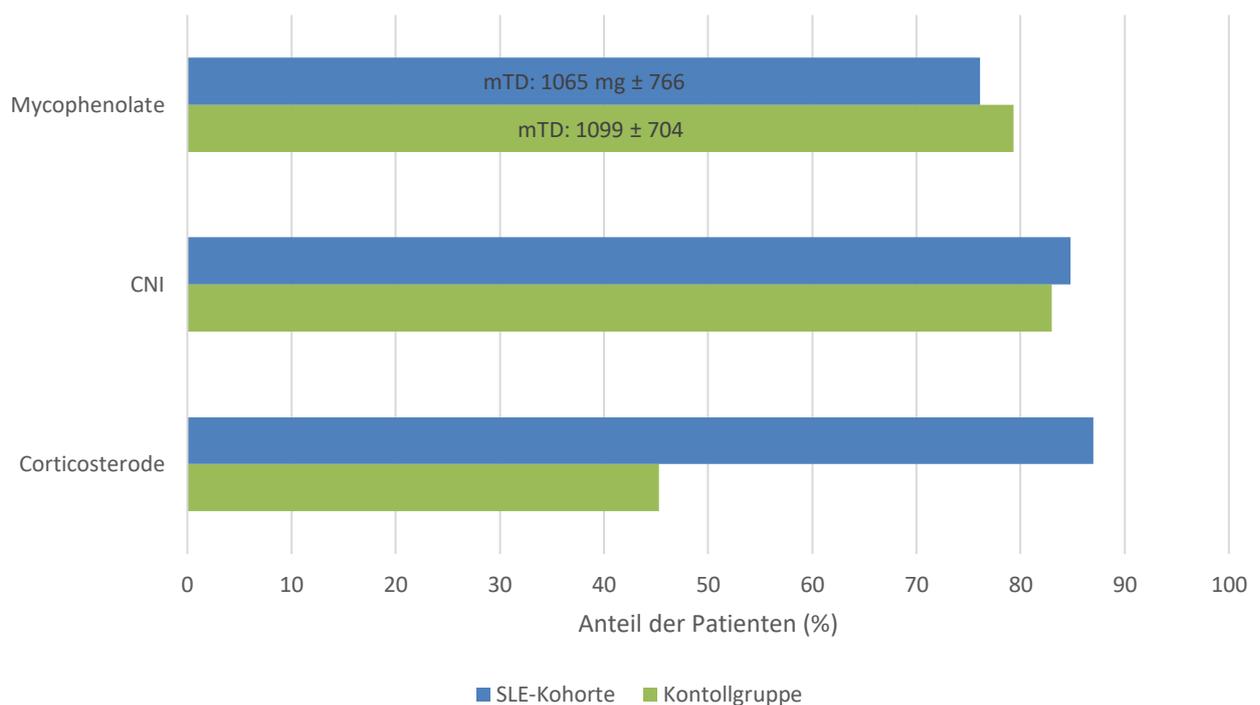


Abbildung 15: Immunsuppression der SLE-Kohorte und Kontrollgruppe zum Zeitpunkt des Cut-Off (mTD=mittlere Tagesdosis)

Abgesehen von den genannten Medikamentengruppen erhielten die Patienten in der SLE-Kohorte zusätzlich Basiliximab (2,2 Prozent), Azathioprin (6,5 Prozent), ATG (2,2 Prozent) und mTOR-Inhibitoren (4,3 Prozent). Keiner der Patienten erhielt Daclizumab oder Belatacept.

In der Kontrollgruppe wurden zusätzlich Azathioprin (5,7 Prozent), Belatacept (7,5 Prozent) und mTOR-Inhibitoren (11,3 Prozent) eingesetzt. Keiner der Patienten erhielt Basiliximab, Daclizumab oder ATG.

Auch in der AAV-Kohorte und Kontrollgruppe veränderte sich die Reihenfolge der am häufigsten eingesetzten Medikamente. In der Kohorte lagen die Corticosteroide an Platz eins (83,0 Prozent der Patienten). Die Mycophenolate wurden am zweit häufigsten eingesetzt (77,4 Prozent der Patienten). An dritter Stelle lagen die CNI, mit 75,5 Prozent der Patienten.

Wie schon bei der SLE-Kontrollgruppe, reduzierte sich auch in der AAV-Kontrollgruppe der Anteil an Patienten, die zum Zeitpunkt der Cut-Off Corticosteroide erhielten, nämlich von 98,1 Prozent zum Zeitpunkt der NTX auf 53,7 Prozent. Am häufigsten wurden Mycophenolate eingesetzt (88,9 Prozent), an zweiter Stelle standen die CNI mit 81,5 Prozent der Patienten. Die Corticosteroide belegten damit Platz drei.

Die Häufigkeit des Einsatzes von Corticosteroiden zum Zeitpunkt des Cut-Off unterschied sich auch zwischen der AAV-Kohorte und Kontrollgruppe signifikant ($p=0,001$).

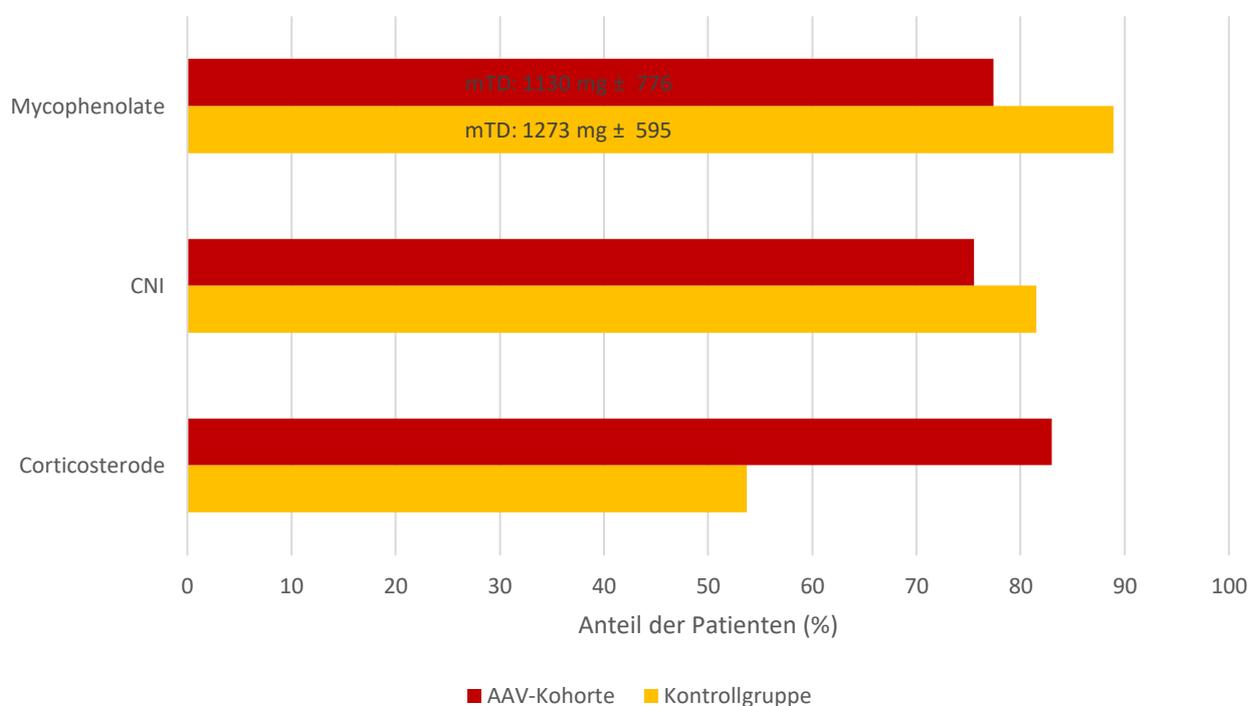


Abbildung 16: Immunsuppression der AAV-Kohorte und Kontrollgruppe zum Zeitpunkt des Cut-Off (mTD=mittlere Tagesdosis)

In der AAV-Kohorte wurden zusätzlich noch andere Immunsuppressiva eingesetzt. Dazu gehörten Azathioprin (1,9 Prozent), Belatacept (5,7 Prozent) und mTOR-Inhibitoren (5,7 Prozent). Bei keinem der Patienten wurde Basiliximab, Daclizumab oder ATG eingesetzt. In der Kontrollgruppe bekamen die Patienten ebenfalls Azathioprin (3,7 Prozent), Belatacept (7,4 Prozent) und mTOR-Inhibitoren (1,9 Prozent). Keiner der Patienten erhielt Basiliximab, Daclizumab oder ATG. Die Unterschiede des Einsatzes dieser Medikamente war zwischen Kohorte und Kontrollgruppe für keines der oben genannten zusätzlichen Medikament signifikant.

4. Diskussion

Ziel dieser Arbeit war es zu evaluieren, ob Patienten mit Autoimmunerkrankungen am Beispiel des SLE und der AAV aufgrund der Grunderkrankung und der damit verbunden Immunsuppression ein anderes Outcome nach einer Nierentransplantation haben als Patienten, die aufgrund anderer Erkrankungen, denen keine autoimmune Genese zu Grunde liegt, nierentransplantiert wurden.

Im Folgenden werden die erhobenen Ergebnisse mit anderen Studien verglichen, die sich ebenfalls SLE- und/oder AAV-Patienten nach NTX gewidmet haben. Die Besonderheit dieser Arbeit besteht darin, dass die Charité Universitätsmedizin Berlin ein Zentrum für sowohl SLE und AAV als auch für Nierentransplantationen darstellt und somit eine große Kohorte und vor allem eine passende Kontrollgruppe erstellt werden konnte. Es gibt nur wenige Studien, die eine vergleichbar große Studienpopulation rekrutieren konnten oder das Outcome nach NTX der genannten Erkrankungen mit einer Kontrollgruppe vergleichen konnten.

4.1. Patientenüberleben

Die SLE-Kohorte zeigte eine 1-, 5- und 10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 96,1 Prozent, 84,8 Prozent und 71,7 Prozent. In der Kontrollgruppe lagen die Überlebenswahrscheinlichkeiten bei 98,1 Prozent, 98,1 Prozent und 88,8 Prozent.

Damit war das Überleben zu jedem Zeitpunkt in der Kontrollgruppe höher als in der SLE-Kohorte. Der Unterschied der Überlebenswahrscheinlichkeit war mit einem p-Wert von 0,05 bei unserer Patientenzahl nur sehr knapp nicht signifikant. Möglicherweise hätte sich der Unterschied hier als signifikant erwiesen, wäre eine größere Anzahl an Patienten beobachtet worden.

Die Überlebenswahrscheinlichkeiten der SLE-Kohorte lagen auch in der Größenordnung der Überlebensraten, die in anderen Studien berechnet wurden (32). Dabei wurden 1-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeiten von 86 bis 100 Prozent, 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeiten von 86 bis 100 Prozent und 10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeiten von 51 bis 92,9 Prozent publiziert. (32, 67-69). Von besagten Publikationen arbeiteten nur zwei mit einer matched-pair Kontrollgruppe, wobei Moronit et al (2005) einer SLE-Kohorte von 33 Patienten eine Kontrollgruppe mit 70 Patienten nach NTX gegenüberstellte und Deegens et al (2003) 23 SLE-Patienten mit einer Kontrollgruppe aus 23 Patienten nach NTX verglich. Hier zeigte sich in beiden kein signifikanter Unterschied in der Überlebenswahrscheinlichkeit zwischen Kohorte und Kontrollgruppe. Zu beachten sei, dass die Fallzahlen in besagten Studien bedeutend geringer waren als in den hier vorliegenden Daten (67, 69).

Der Trend hin zu einer geringeren Überlebenswahrscheinlichkeit in der SLE-Kohorte könnte durch eine erhöhte Rate an kardiovaskulären Ereignissen im Vergleich zur Kontrollgruppe erklärt werden. Hier ließ sich ein Unterschied in der Anzahl an Hospitalisierungen aufgrund kardiovaskulärer Ereignisse beobachten (IRR=3,03). Dieser Faktor wurde schon in anderen Studien als Verursacher des schlechteren Überlebens angenommen. So beschrieben zum Beispiel Chelamcharla et al (2007) eine erhöhte Prävalenz kardiovaskulärer Erkrankungen bei Patienten mit LN im Vergleich zu einer non-SLE Kontrollgruppe. Sie analysierten dafür verschiedene Datenbanken, bestehend aus 2886 SLE Patienten nach NTX. (36)

Deegens et al (2003) beschrieben ebenfalls eine Tendenz hin zu vermehrten kardiovaskulären Ereignissen bei SLE-Patienten im Vergleich zu einer Kontrollgruppe ($p=0,07$) (69).

Darüber hinaus könnten auch Infektionen eine Rolle spielen. 3,7 Prozent aller Infektionen in der SLE-Kohorte endeten tödlich, während in der Kontrollgruppe nur 0,2 Prozent der Infektionen zum Tod führten.

Bei der Analyse der Todesursachen zeigte sich außerdem ein beeindruckender Unterschied im Vergleich der infektiösen Todesursachen zwischen den beiden Gruppen. Während in der SLE-Kohorte 50 Prozent aufgrund einer infektiösen Ursache verstarben, waren es in der Kontrollgruppe nur 8,33 Prozent ($p=0,008$). Die Relevanz dieses Ergebnisses ist jedoch fraglich, da in der Kontrollgruppe 50 Prozent der Todesursachen als „unbekannt/andere“ deklariert wurden. Es ist nicht sicher auszuschließen, dass auch infektiöse Todesursachen als „unbekannt“ dokumentiert wurden.

Eine höhere Infektionsrate bei SLE Patienten im Vergleich zur Normalbevölkerung beschrieben schon Zandman-Goddard und Shoenfeld 2003 und auch Deegens et al beobachtete 2003 eine erhöhte Sterblichkeit bei SLE-Patienten nach NTX aufgrund von Infektionen im Vergleich zu einer Kontrollgruppe (69, 70).

Die Gesamtheit der Daten betrachtend ist dementsprechend anzunehmen, dass Infektionen als möglicher Faktor die Überlebenswahrscheinlichkeit von SLE-Patienten nach NTX beeinflussen.

Die AAV-Kohorte zeigte eine 1-, 5- und 10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 96,0 Prozent, 87,3 Prozent und 73,6 Prozent. In der Kontrollgruppe lagen die Überlebenswahrscheinlichkeiten bei 98,1 Prozent, 91,6 Prozent und 84,7 Prozent. Damit tendierte auch die AAV-Kohorte zu jedem Zeitpunkt zu einer geringeren Überlebenswahrscheinlichkeit als die Kontrollgruppe.

In den vorhandenen Publikationen wurde eine 1-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 100 Prozent, eine 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 77 bis 95 Prozent und eine 10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 65 bis 80 Prozent berechnet (71-78). Bei Marco et al (2013) und Deegens et al (2003) wurde die AAV-Kohorte mit einer matched-pair Kontrollgruppe verglichen und in keiner davon zeigte sich ein signifikanter Unterschied in der Überlebenswahrscheinlichkeit. In die Kohorten waren einmal 49 und einmal 43 AAV-Patienten eingeschlossen worden. (73, 77)

Damit liegen die hier errechneten Werte größtenteils innerhalb der bereits publizierten Werte. Allgemeiner Konsens in der Literatur und auch passend zu den vorliegenden Ergebnissen ist, dass AAV-Patienten keinen signifikanten Unterschied beim Überleben nach NTX im Vergleich zu einer Kontrollgruppe aufweisen (55, 71, 78).

Die AAV-Kohorte wies weniger Hospitalisierungen und weniger Infektionen als die Kontrollgruppe auf. Trotzdem zeigt sich auch in der AAV-Kohorte eine Verschiebung der Todesursachen hin zu den Infektionen. Dies deckt sich nicht mit der Studie von Hruskova et al (2015) an 558 Patienten mit einer matched-pair Kontrollgruppe aus nicht-diabetischen Nierentransplantationspatienten. Hier verstarben AAV-Patienten häufiger an Infektionen. Die Studie besagte jedoch auch, dass AAV-Patienten seltener an kardiovaskulären Ursachen verstarben. (79) Dies lässt sich durch die Analyse der Todesursachen unserer Daten ebenfalls nicht bestätigen. Es ist jedoch auffällig, dass es in der Kontrollgruppe zu insgesamt vier Hospitalisierungen aufgrund kardiovaskulärer Ursachen Grad 4 und Grad 5 kam, während in der Kohorte niemand deswegen an der Charité Campus Mitte oder Campus Virchow behandelt wurde. Wegen der kleinen Fallzahlen lässt sich hier keine Signifikanz errechnen, doch könnte man annehmen, dass sich die AAV bei einer größeren Kohorte und Kontrollgruppe als protektiver Faktor für fatale kardiovaskuläre Ereignisse ergeben würde.

4.2. Transplantatüberleben

Die NTX bei SLE-Patienten war lange Zeit aufgrund der Angst einer rekurrenden LN im Transplantat sehr umstritten (80). Dies begann sich erst 1975 zu ändern, als das Advisory Committee to the Renal Transplant Registry eine Studie veröffentlichte, in der in einem Beobachtungszeitraum von zwei Jahren keine rekurrende LN im Transplantat bei nierentransplantierten SLE-Patienten festgestellt wurde (81). Auch in allen darauffolgenden Studien erwies sich die rekurrende LN nicht als Problem. Es wurden Rezidivraten von 0 bis 3,8 Prozent beobachtet (67). In unserer Kohorte erlitt einer von 53 Patienten ein Rezidiv im Transplantat, also 1,9 Prozent der Kohorte.

Es gibt nur sehr wenige Studien, die das Transplantatüberleben von SLE-Patienten nach NTX über einen Zeitraum von mehr als fünf Jahren betrachten und noch weniger Studien, die diese Ergebnisse mit einer übereinstimmenden Kontrollgruppe vergleichen (67).

Zusätzlich sind die Ergebnisse dieser wenigen Studien sehr unterschiedlich. Der überwiegende Anteil postuliert ein vergleichbares Transplantatüberleben bei SLE-Patienten und einer Kontrollgruppe (23, 67, 80, 82).

Zusammenfassend wird von einem Transplantatüberleben nach einem Jahr von 78 bis 91 Prozent, nach 5 Jahren von 70 bis 89 Prozent und nach 10 Jahren von 40 bis 89 Prozent ausgegangen. In die besagten Studien wurden zwischen 23 und 558 Patienten eingeschlossen. (35, 67, 69, 80).

Die mit den vorliegenden Patientendaten errechneten Werte für das Transplantatüberleben lagen nach einem Jahr bei 92,5 Prozent, nach 5 Jahren bei 87,9 Prozent und nach 10 Jahren bei 67,6 Prozent. Daraus ergab sich eine 5- und 10-Jahres Überlebenswahrscheinlichkeit des Transplantats innerhalb der bereits publizierten Werte. Die 1-Jahres Wahrscheinlichkeit lag sogar über den bisher publizierten Werten. Trotz der Tatsache, dass unsere Werte in das Spektrum der bereits publizierten Werte passten, zeigte sich bei uns ein signifikant schlechteres Transplantatüberleben in der SLE-Kohorte im Vergleich zur entsprechenden Kontrollgruppe ($p=0,014$).

Dies könnte darauf beruhen, dass in der SLE-Kohorte weniger Lebendspenden durchgeführt wurden, mehr Patienten DSA-positiv waren und mehr Patienten an Diabetes litten. Das Geschlecht und das Alter zum Zeitpunkt der NTX sind hier keine möglichen Faktoren, da die Kontrollgruppe nach diesen Faktoren mit der Kohorte gematched erstellt wurde.

Die am häufigsten diagnostizierte Ursache für den Transplantatverlust in den vorliegenden Daten war die chronische Rejektion. Dies wurde schon von Bartosh et al (2001) in einer Studie so veröffentlicht. Dabei wurden bei 94 SLE Patienten 29 Transplantatverluste dokumentiert, wobei 24 (82,8 Prozent) der chronischen Rejektion zuzuschreiben waren. (80)

Für die große Varianz der Überlebenswahrscheinlichkeiten gibt es unterschiedliche Erklärungsansätze. Zum einen wird angenommen, dass diese Varianz durch die unterschiedlichen praktizierten Immunsuppressiva-Regime zu Stande kommt, zum andern scheinen der Zeitpunkt der NTX nach Remissionsinduktion der Grunderkrankung, die Dauer der Dialyse vor der NTX und die Tatsache, ob es sich um eine Lebendspende handelte oder nicht eine Rolle zu spielen (67, 83, 84).

Die Interpretation der bereits publizierten Daten stellt aus drei Gründen eine große Herausforderung dar: Erstens sind die erhobenen Parameter oft sehr unterschiedlich und daher schwer zu vergleichen, zweitens fehlt teilweise eine entsprechende Kontrollgruppe und drittens ist die Anzahl der eingeschlossenen Patienten häufig klein und der Beobachtungszeitraum relativ kurz. Zusätzlich wurden viele Faktoren wie das Alter der Patienten bei Transplantation, Geschlecht, Herkunft und HLA-Ausprägungen nicht in die Interpretation der Transplantat-Überlebenswahrscheinlichkeiten mit einbezogen.

Zwischen AAV-Kohorte und Kontrollgruppe konnten wir bezüglich des Transplantatüberlebens keinen signifikanten Unterschied feststellen.

Die Überlebenswahrscheinlichkeit des Transplantats lag in der AAV-Kohorte nach einem Jahr bei 91,0 Prozent, nach 5 Jahren bei 86,2 Prozent und nach 10 Jahren bei 75,3 Prozent.

Marco et al (2013) berichteten nach 1 Jahr von einer Überlebenswahrscheinlichkeit des Transplantats der AAV-Kohorte versus Kontrollgruppe von circa 93 Prozent versus 93 Prozent und nach 5 Jahren von 75 Prozent zu 80 Prozent. Nach 10 Jahren berichteten sie sogar von einem besserem Transplantatüberleben in der AAV-Kohorte (64 Prozent) als in der Kontrollgruppe (52 Prozent), dieses Ergebnis war jedoch nicht signifikant. Sie analysierte dabei eine Kohorte von 51 Patienten und eine übereinstimmende Kontrollgruppe. (73) Little et al (2009) untersuchten 107 AAV-Patienten post-NTX aus unterschiedlichen Transplantationszentren in Europa. Sie errechneten eine 1-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit des Transplantats von 95 Prozent. Nach 5 Jahren lag diese bei 90 Prozent und nach 10 Jahren bei 80 Prozent. Die Daten wurden nicht mit einer Kontrollgruppe verglichen. (75)

Somit liegen unsere Werte im Bereich der bereits publizierten Werte.

In unserer Studie wiesen Überlebenswahrscheinlichkeiten des Transplantats zu keinem Zeitpunkt einen signifikanten Unterschied zur Kontrollgruppe auf, jedoch lag die Überlebenswahrscheinlichkeit bei der AAV-Kohorte tendenziell immer unter der der Kontrollgruppe. In jener waren nach einem, 5 und 10 Jahren noch jeweils 94,6 Prozent, 88,9 Prozent und 88,1 Prozent der Transplantate funktionstüchtig.

Es gibt nur wenige Studien, die sich mit dem Unterschied zwischen nierentransplantierten AAV-Patienten und nierentransplantierten nicht-AAV-Patienten beschäftigen. In den vorhandenen wird als ein Grund für einen frühen Transplantatverlust die Transplantation kurze Zeit (< 1 Jahr) nach, oder sogar vor der Remissionsinduktion der AAV genannt (56, 72, 75).

Dieser Faktor wurde in unsere Berechnungen nicht mit einbezogen und gilt somit als möglicher Grund für das tendenziell schlechtere Transplantatüberleben der Kohorte. Die Remission ist hier definiert als ein Fehlen klinischer Symptomatik und darf nicht mit negativen ANCA-Titern gleichgesetzt werden (72). Der ANCA-Status scheint nämlich weder einen Einfluss auf das Transplantatüberleben noch auf die Rezidivrate zu haben (75).

Als weiterer Aspekt des Transplantatverlusts bei AAV-Patienten wird häufig die Rezidivrate der Grunderkrankung betrachtet, mit dem Ergebnis, dass ein Rezidiv nur äußerst selten zum Transplantatverlust führt (73-75, 85). 0 – 3,9 Prozent der transplantierten Patienten mit AAV verlieren laut diesen Studien ihr Transplantat aufgrund eines AAV-Rezidivs (73-75). Das wird durch unsere Daten bestätigt. Wir dokumentierten keinen einzigen Patienten, der aufgrund eines Rezidivs der AAV sein Transplantat verlor. Weiters gab es nur einen Patienten von insgesamt 56 (1,8 Prozent), der überhaupt ein Rezidiv im Transplantat erlitt. Dieser erlitt gleich drei Rezidive in der transplantierten Niere über einen Zeitraum von 105 Monaten, wobei der erste Rückfall sechs Monate nach NTX und der zweite weitere fünf Monate danach auftrat. Trotz der immer wiederkehrenden Rezidive im Transplantat führte die rekurrende AAV nicht zu einem Transplantatverlust.

Weitere Faktoren, die ein divergierendes Transplantatüberleben von AAV-Patienten im Vergleich zu einer nicht-AAV-Kontrollgruppe erklären könnten, sind bislang nicht bekannt. Auch durch unsere Daten lässt sich das leicht schlechtere Transplantatüberleben gegenüber der Kontrollgruppe nicht hinreichend erklären.

Die AAV-Patienten wiesen sogar tendenziell weniger Hospitalisierungen und Infektionen auf. Sie wurden außerdem deutlich seltener aufgrund einer Niereninsuffizienz stationär behandelt (n=16 versus n=34, IRR=0,45).

Schlussfolgernd ist aus den vorliegenden Daten also anzunehmen, dass Patienten mit AAV ein vergleichbares Transplantatüberleben haben wie nicht-AAV-Patienten und es, solange man einen Zeitraum von einem Jahr zwischen Remission und Transplantation einhält, keinen Grund gibt, AAV-Patienten mit entsprechenden Schäden an der Niere nicht zu transplantieren (75, 86).

4.3. Hospitalisierungen

Da der SLE eine unheilbare Multisystemerkrankung ist, war anzunehmen, dass sich Patienten mit SLE besonders nach einer NTX öfter in stationäre Behandlung begeben müssen als nicht-SLE Patienten nach einer NTX.

Bei der Analyse der Daten fiel jedoch auf, dass dem nicht so war. Die Anzahl der Hospitalisierungen nach NTX unterschied sich nicht deutlich zwischen der SLE-Kohorte und der Kontrollgruppe (IRR=1,04).

Im gesamten Beobachtungszeitraum kam es bei allen Patienten der Kohorte außerdem nur einmal zu einer Hospitalisierung aufgrund eines Rezidivs der Grunderkrankung. Auch bei Hospitalisierungen aufgrund von Niereninsuffizienz, gastrointestinalen Ursachen, Apoplex und Malignomen zeigten sich keine nennenswerten Unterschiede zwischen der SLE-Kohorte und der Kontrollgruppe.

Was jedoch auffiel war, dass die Patienten der Kohorte häufiger zur Rejektionstherapie in stationärer Behandlung waren (IRR=2,91). Dies ist interessant, da sich die Anzahl der Patienten, die eine Rejektion erlitten zwischen den beiden Gruppen nicht signifikant unterschied ($p=0,531$). In der SLE-Kohorte erlitten 18 Patienten eine Rejektion und in der Kontrollgruppe 15. Den Unterschied machte hier nicht die Anzahl der Patienten aus, die eine Rejektion erlitten, sondern die Anzahl der Rejektionen insgesamt. In der SLE-Kohorte kam es zu 32 Rejektionen, während es in der Kontrollgruppe nur 22 waren. Aufgrund dieser Tatsache lässt sich erklären, warum es in der Kohorte zu mehr Krankenhausaufenthalten aufgrund von Rejektionen kam, sich jedoch die Anzahl der Patienten, die eine Rejektion erlitten, nicht unterschied.

Eine noch größere Prädisposition scheint SLE in Bezug auf kardiovaskuläre Ereignisse zu sein (IRR=3,03).

Nicht konform mit der Neigung von SLE-Patienten zu atherosklerotischen Veränderungen ist, dass die Hospitalisierungen aufgrund eines Apoplex sich zwischen Kohorte und Kontrollgruppe kaum unterschieden (IRR=1,33). Dieses Ergebnis kann jedoch an dieser Stelle nicht als unschlüssig gedeutet werden, da sowohl in der Kohorte als auch in der Kontrollgruppe nur ein Patient einmalig aufgrund eines Apoplex hospitalisiert wurde und die Fallzahl damit zu niedrig ist, um daraus eine Tendenz abzuleiten.

SLE ist außerdem mit einer erhöhten Anfälligkeit für Infektionen jeglicher Art vergesellschaftet (70, 87). Dies ist erstens durch die allgemeine Fehlfunktion des Immunsystems, die auch maßgeblich die Pathogenese der Krankheit beeinflusst, zu erklären und zweitens durch die immunsuppressiven Medikamente, die Patienten mit SLE teils ihr Leben lang einnehmen müssen (70).

Entgegen dieser Tatsache zeigte die Analyse unserer Daten, dass SLE-Patienten seltener stationär behandlungsbedürftige Infektionen erlitten (IRR=0,75).

Aufgrund muskuloskelettaler Beschwerden oder Frakturen wurde die SLE-Kohorte seltener hospitalisiert als die Kontrollgruppe (IRR=0,34). Für diesen Fakt lassen sich in der Literatur keine Erklärungen finden. Eher wäre nahe gelegen, dass SLE-Patienten häufiger mit Frakturen zu kämpfen haben, da sie häufig lange und viele Behandlungsphase mit Corticosteroiden hinter sich haben und dadurch Osteoporose begünstigt wird (88). Hier liegt die Vermutung nahe, dass SLE-Patienten durch ihre chronische Erkrankung besser in das medizinische Versorgungssystem um ihren Lebensraum eingebunden sind und sich dadurch seltener mit orthopädischen Problemen in die Behandlung der Uniklinik begeben.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass SLE-Patienten nach einer NTX einen sehr guten Verlauf mit einer vergleichbaren Anzahl an Hospitalisierungen zeigen, wie eine passende Kontrollgruppe.

AAV-Patienten zeigten nur bei drei der 12 analysierten Gründe für Hospitalisierungen eine höhere Inzidenzrate als die Kontrollgruppe (IRR > 1,0). Bei diesen drei Kategorien handelte es sich um Hospitalisierungen aufgrund eines Rezidivs und/oder zur Rezidivtherapie (IRR=8,26), aufgrund von muskuloskelettalen Erkrankungen und/oder Frakturen (IRR=1,34) und Hospitalisierungen, die unter der Kategorie „unbekannt“ eingeteilt wurden (IRR=1,01). Der Unterschied war in den letzten beiden Fällen jedoch so gering, dass sich daraus keine Tendenz ablesen lässt.

In der Kategorie „Gesamthospitalisierungen“, sowie bei den Ursachen „Rejektion/Rejektionstherapie“, „Niereninsuffizienz“, „Infektionen“, „kardiovaskuläre Ursachen“, „Malignome“ und „Andere“ der Hospitalisierungen zeigten die Patienten der AAV-Kohorte eine zum Teil deutlich verringerte Inzidenzrate gegenüber der Kontrollgruppe (IRR < 1,0). Die IRR der stationären Aufenthalte aufgrund einer Rejektion und/oder zur Rejektionstherapie war mit 0,22 besonders niedrig.

Auch in bereits veröffentlichten Studien schien die Rejektion kein großes Problem bei AAV-Patienten nach NTX zu sein (71, 89). Da es nur sehr wenige Studien gibt, die nierentransplantierte AAV-Patienten mit einer passenden Kontrollgruppe vergleichen, gibt es keine Erklärung für den protektiven Faktor, den die Diagnose „AAV“ für eine Rejektion zu haben scheint. Eventuell hängt dies mit einer stärkeren Immunsuppression zusammen, die AAV-Patienten im Vergleich zu nicht-AAV Patienten nach der Transplantation erhalten, um die Grunderkrankung unter Kontrolle zu behalten.

Auch zeigte sich ein deutlicher Unterschied zwischen den beiden Gruppen bezogen auf die stationären Behandlungen wegen Niereninsuffizienz (IRR=0,45). Dieser Unterschied wurde bis jetzt weder beschrieben, noch gibt es einen Erklärungsansatz dafür.

4.4. Immunsuppression

Zum Zeitpunkt der Transplantation ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen der SLE-Kohorte und der Kontrollgruppe.

Interessant ist jedoch, dass sich das im Langzeitverlauf ändert. Zum Zeitpunkt des Cut-Offs zeigte sich ein hochsignifikanter Unterschied in Bezug auf den Einsatz von Corticosteroiden ($p < 0,001$). Während in der Kohorte noch 87 Prozent der Patienten Corticosteroide erhielten, waren es in der Kontrollgruppe nur noch 45,3 Prozent. Diese Diskrepanz lässt sich aus den vorliegenden Daten nicht erklären. Denkbar wäre, dass in der Nachsorge bei autoimmun erkrankten transplantierten Patienten die Angst eines Rezidivs der Grunderkrankung sehr hoch ist und die Steroide, die bei diesen Patienten meist schon Jahre lang gegeben werden, nicht abgesetzt werden.

Zwischen AAV-Kohorte und Kontrollgruppe unterschied sich zum Zeitpunkt der Transplantation lediglich der Einsatz von Basiliximab signifikant ($p = 0,009$).

Wie bei der SLE-Kohorte konnte jedoch zum Cut-Off ein signifikanter Unterschied beim Einsatz von Corticosteroiden zwischen der AAV-Kohorte und der Kontrollgruppe beobachtet werden ($p = 0,001$). Während in der Kohorte bei 83 Prozent der Patienten die Corticosteroide nicht abgesetzt wurden, waren es in der Kontrollgruppe nur 53,7 Prozent. Auch hier lassen die vorliegenden Daten keine Annahme der Ursache zu, jedoch wäre es auch hier denkbar, dass die Angst des Absetzens der Corticosteroide bei AAV zu hoch ist.

Einen weiteren signifikanten Unterschied zeigte der Einsatz von MMF, wobei hier die Kontrollgruppe vermehrt MMF bekamen ($p = 0,038$). Auch dieser Unterschied lässt sich aus den vorliegenden Daten nicht erklären.

4.5. Rezidive

Zahlen und Statistik über Rezidive bei nierentransplantierten Patienten mit Autoimmunerkrankungen sind interessant und relevant, da das besagte Patientenkollektiv am Beginn der Nierentransplantation nicht als Empfänger in Frage kam. Dies war aufgrund der Angst vor Rezidiven der Grunderkrankung im Nierentransplantat und der Angst vor aggravierten Rejektionen der Fall. (90)

In unserer Studie zeigte sich jedoch, dass nur 9,4 Prozent aller transplantierten SLE-Patienten ein Rezidiv erlitten und dabei nur ein Patient eine rekurrierte LN. In diesem Fall führte sie zwar zu einem Verlust des Transplantats, doch scheinen, die Gesamtheit betrachtenden, die neuen Immunsuppressionsregime sehr erfolgreich zu sein und vor allem das Transplantat im Großteil der Fälle vor der Grunderkrankung zu schützen.

Wie schon López-Morales et al 2019 postulierten, unterscheidet sich das Transplantatüberleben also nicht zwischen SLE- und non-SLE-Patienten und dementsprechend spielen auch Rezidive der Grunderkrankung im Transplantat keine signifikante Rolle (91).

Die übrigen Rezidive präsentierten sich klinisch nie als lebensbedrohlich und betrafen Haut, Gelenke und Augen.

Bemerkenswert war außerdem, dass sich die Rezidive zu einem Großteil nach dem 40. Monat nach Transplantation ereigneten. Eine genaue Ursachenforschung lassen die Daten hier nicht zu, doch wäre es vorstellbar, dass es beim Versuch, die Immunsuppressivadosis über die Zeit zu reduzieren, zu einer Rekurrenz der Grunderkrankung kam.

Bei den AAV-Patienten erlitt ebenfalls nur ein Patient ein Rezidiv der Grunderkrankung im Transplantat. Im Unterschied zu dem SLE-Patienten betraf das Rezidiv jedoch nicht nur das Transplantat, sondern auch die Lunge sowie die Gelenke und der Patient erlitt innerhalb von 10 Jahren gleich drei Rezidive im Transplantat. Trotz dieser Tatsache führte keines der Rezidive zu einem Transplantatverlust.

Die Manifestationsorte der übrigen Rezidive der Kohorte waren im Vergleich zu SLE weiter gestreut (Lunge, HNO-Bereich, Gelenke, GI-Trakt) und führten damit auch zu schwerwiegenderen Komplikationen.

Der Zeitpunkt des ersten Auftretens der Rezidive scheint hier verteilt zwischen 0 Monaten und 10 Jahren zu liegen. Es ließ sich keine Tendenz des Zeitpunktes nah oder fern der NTX ablesen. Zu demselben Ergebnis kamen auch schon Marco et al 2013, die das verteilte Auftreten der Rezidive zwischen 5 Tagen und 13 Jahren beobachteten (73).

Zusammenfassend führte die AAV jedoch zu keinem einzigen Transplantatverlust und mit einer Rezidivrate von 11,2 Prozent aller Patienten scheint die Erkrankung nach NTX mit Immunsuppressiva gut kontrollierbar zu sein. Dies deckt sich mit dem Review von Hruskova et al 2015, der ein allgemein niedriges Risiko der rezidivierenden Grunderkrankung nach Nierentransplantation beschreibt und dies ebenfalls auf neuartige, bessere immunsuppressive Therapien zurückführt (92).

Literaturverzeichnis

1. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Alunno A, Aringer M, Bajema I, Boletis JN, Cervera R, Doria A, Gordon C, Govoni M, Houssiau F, Jayne D, Kouloumas M, Kuhn A, Larsen JL, Lerstrom K, Moroni G, Mosca M, Schneider M, Smolen JS, Svenungsson E, Tesar V, Tincani A, Troldborg A, van Vollenhoven R, Wenzel J, Bertsias G, Boumpas DT. 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2019;78(6):736-45.
2. Herold G. *Innere Medizin 2020. VII RHEUMATOLOGIE: De Gruyter; 2020. p. 1232.*
3. Yu C, Gershwin ME, Chang C. Diagnostic criteria for systemic lupus erythematosus: a critical review. *J Autoimmun.* 2014;48-49:10-3.
4. Kuhn A, Bonsmann G, Anders HJ, Herzer P, Tenbrock K, Schneider M. The Diagnosis and Treatment of Systemic Lupus Erythematosus. *Dtsch Arztebl Int.* 2015;112(25):423-32.
5. Brinks R, Fischer-Betz R, Sander O, Richter JG, Chehab G, Schneider M. Age-specific prevalence of diagnosed systemic lupus erythematosus in Germany 2002 and projection to 2030. *Lupus.* 2014;23(13):1407-11.
6. Puchner R, Sautner J. Kollagenosen. In: Puchner R, editor. *Rheumatologie aus der Praxis: Entzündliche Gelenkerkrankungen – mit Fallbeispielen.* Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2017. p. 75-96.
7. Barbhaiya M, Costenbader KH. Environmental exposures and the development of systemic lupus erythematosus. *Current Opinion in Rheumatology.* 2016;28(5):497-505.
8. Scolding NJ, Joseph FG. The neuropathology and pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2002;28(3):173-89.
9. Alexander T, Radbruch A, Hiepe F. Pathogenese des systemischen Lupus erythematoses. *Zeitschrift für Rheumatologie.* 2015;74(3):183-90.
10. Manger B, Schulze-Koops H, Arbogast M, Dechant C, Grünke M, Haas J-P, Häfner R, Hellmich B, Nigg A, Skapenko A, Tillmann K, Truckenbrodt H. Systemischer Lupus erythematoses (SLE). In: Manger B, Schulze-Koops H, editors. *Checkliste Rheumatologie.* 4. Auflage ed: Georg Thieme Verlag; 2012.
11. Smith-Bouvier DL, Divekar AA, Sasidhar M, Du S, Tiwari-Woodruff SK, King JK, Arnold AP, Singh RR, Voskuhl RR. A role for sex chromosome complement in the female bias in autoimmune disease. *J Exp Med.* 2008;205(5):1099-108.
12. Tsokos GC. Systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med.* 2011;365(22):2110-21.
13. Bai Y, Tong Y, Liu Y, Hu H. Self-dsDNA in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Clinical & Experimental Immunology.* 2018;191(1):1-10.
14. Mason LJ, Isenberg DA. Immunopathogenesis of SLE. *Baillieres Clin Rheumatol.* 1998;12(3):385-403.

15. Gordon C, Salmon M. Update on systemic lupus erythematosus: autoantibodies and apoptosis. *Clin Med (Lond)*. 2001;1(1):10-4.
16. Guidelines for referral and management of systemic lupus erythematosus in adults. American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Systemic Lupus Erythematosus Guidelines. *Arthritis Rheum*. 1999;42(9):1785-96.
17. El Gammal C, Dirschka T, Hartwig R, Niesmann J, Oster-Schmidt C. 8 - Systemische Erkrankungen mit Hautbeteiligung. In: Dirschka T, Hartwig R, Oster-Schmidt C, editors. *Klinikleitfaden Dermatologie (Dritte Ausgabe)*. Munich: Urban & Fischer; 2011. p. 206-17.
18. Di Battista M, Marcucci E, Elefante E, Tripoli A, Governato G, Zucchi D, Tani C, Alunno A. One year in review 2018: systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol*. 2018;36(5):763-77.
19. Petri M, Orbai A-M, Alarcón GS, Gordon C, Merrill JT, Fortin PR, Bruce IN, Isenberg D, Wallace DJ, Nived O, Sturfelt G, Ramsey-Goldman R, Bae S-C, Hanly JG, Sánchez-Guerrero J, Clarke A, Aranow C, Manzi S, Urowitz M, Gladman D, Kalunian K, Costner M, Werth VP, Zoma A, Bernatsky S, Ruiz-Irastorza G, Khamashta MA, Jacobsen S, Buyon JP, Maddison P, Dooley MA, van Vollenhoven RF, Ginzler E, Stoll T, Peschken C, Jorizzo JL, Callen JP, Lim SS, Fessler BJ, Inanc M, Kamen DL, Rahman A, Steinsson K, Franks Jr. AG, Sigler L, Hameed S, Fang H, Pham N, Brey R, Weisman MH, McGwin Jr. G, Magder LS. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis & Rheumatism*. 2012;64(8):2677-86.
20. Tucker L. Review: Making the diagnosis of systemic lupus erythematosus in children and adolescents. *Lupus*. 2007;16(8):546-9.
21. Aringer M, Costenbader K, Daikh D, Brinks R, Mosca M, Ramsey-Goldman R, Smolen JS, Wofsy D, Boumpas DT, Kamen DL, Jayne D, Cervera R, Costedoat-Chalumeau N, Diamond B, Gladman DD, Hahn B, Hiepe F, Jacobsen S, Khanna D, Lerstrøm K, Massarotti E, McCune J, Ruiz-Irastorza G, Sanchez-Guerrero J, Schneider M, Urowitz M, Bertsias G, Hoyer BF, Leuchten N, Tani C, Tedeschi SK, Touma Z, Schmajuk G, Anic B, Assan F, Chan TM, Clarke AE, Crow MK, Czirják L, Doria A, Graninger W, Halda-Kiss B, Hasni S, Izmirly PM, Jung M, Kumánovics G, Mariette X, Padjen I, Pego-Reigosa JM, Romero-Diaz J, Rúa-Figueroa Fernández Í, Seror R, Stummvoll GH, Tanaka Y, Tektonidou MG, Vasconcelos C, Vital EM, Wallace DJ, Yavuz S, Meroni PL, Fritzler MJ, Naden R, Dörner T, Johnson SR. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71(9):1400-12.
22. Dorner T, Furie R. Novel paradigms in systemic lupus erythematosus. *Lancet*. 2019;393(10188):2344-58.
23. Bertsias G, Ioannidis JP, Boletis J, Bombardieri S, Cervera R, Dostal C, Font J, Gilboe IM, Houssiau F, Huizinga T, Isenberg D, Kallenberg CG, Khamashta M, Piette JC, Schneider M, Smolen J, Sturfelt G, Tincani A, van Vollenhoven R, Gordon C, Boumpas DT. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus.

Report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics. *Ann Rheum Dis.* 2008;67(2):195-205.

24. Bertias GK, Salmon JE, Boumpas DT. Therapeutic opportunities in systemic lupus erythematosus: state of the art and prospects for the new decade. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(9):1603-11.

25. Koubar SH, Kort J, Kawtharani S, Chaaya M, Makki M, Uthman I. Characteristics of lupus and lupus nephritis at a tertiary care center in Lebanon. *Lupus.* 2019;961203319877459.

26. Kistler AD. Lupusnephritis. *Ther Umsch.* 2015;72(3):171-7.

27. Bertias GK, Tektonidou M, Amoura Z, Aringer M, Bajema I, Berden JH, Boletis J, Cervera R, Dorner T, Doria A, Ferrario F, Floege J, Houssiau FA, Ioannidis JP, Isenberg DA, Kallenberg CG, Lightstone L, Marks SD, Martini A, Moroni G, Neumann I, Praga M, Schneider M, Starra A, Tesar V, Vasconcelos C, van Vollenhoven RF, Zakharaova H, Haubitz M, Gordon C, Jayne D, Boumpas DT, European League Against R, European Renal Association-European D, Transplant A. Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of adult and paediatric lupus nephritis. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(11):1771-82.

28. Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM, Seshan SV, Alpers CE, Appel GB, Balow JE, Bruijn JA, Cook T, Ferrario F, Fogo AB, Ginzler EM, Hebert L, Hill G, Hill P, Jennette JC, Kong NC, Lesavre P, Lockshin M, Looi LM, Makino H, Moura LA, Nagata M. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *J Am Soc Nephrol.* 2004;15(2):241-50.

29. Tunnicliffe DJ, Palmer SC, Henderson L, Masson P, Craig JC, Tong A, Singh-Grewal D, Flanc RS, Roberts MA, Webster AC, et al. Immunosuppressive treatment for proliferative lupus nephritis. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2018(6).

30. Liu B, Ou Q, Tang Y, Fu S, Liang P, Yu Y, Xu Z, Chen Y, Xu A. Corticosteroids combined with doublet or single-agent immunosuppressive therapy for active proliferative lupus nephritis. *Clin Rheumatol.* 2019;38(9):2519-28.

31. Almaani S, Meara A, Rovin BH. Update on Lupus Nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017;12(5):825-35.

32. Jorge A, Wallace ZS, Lu N, Zhang Y, Choi HK. Renal Transplantation and Survival Among Patients With Lupus Nephritis: A Cohort Study. *Ann Intern Med.* 2019;170(4):240-7.

33. Hanly JG, O'Keefe AG, Su L, Urowitz MB, Romero-Diaz J, Gordon C, Bae SC, Bernatsky S, Clarke AE, Wallace DJ, Merrill JT, Isenberg DA, Rahman A, Ginzler EM, Fortin P, Gladman DD, Sanchez-Guerrero J, Petri M, Bruce IN, Dooley MA, Ramsey-Goldman R, Aranow C, Alarcón GS, Fessler BJ, Steinsson K, Nived O, Sturfelt GK, Manzi S, Khamashta MA, van Vollenhoven RF, Zoma AA, Ramos-Casals M, Ruiz-Irastorza G, Lim SS, Stoll T, Inanc M, Kalunian KC, Kamen DL, Maddison P, Peschken CA, Jacobsen S, Askanase A, Theriault C, Thompson K, Farewell V. The frequency and outcome of

lupus nephritis: results from an international inception cohort study. *Rheumatology (Oxford)*. 2016;55(2):252-62.

34. Naranjo-Escobar J, Manzi E, Posada JG, Mesa L, Echeverri GJ, Duran C, Schweneiberg J, Caicedo LA, Villegas JI, Tobon GJ. Kidney transplantation for end-stage renal disease in lupus nephritis, a very safe procedure: a single Latin American transplant center experience. *Lupus*. 2017;26(11):1157-65.

35. Kang SH, Chung BH, Choi SR, Lee JY, Park HS, Sun IO, Choi BS, Park CW, Kim YS, Yang CW. Comparison of clinical outcomes by different renal replacement therapy in patients with end-stage renal disease secondary to lupus nephritis. *Korean J Intern Med*. 2011;26(1):60-7.

36. Chelamcharla M, Javaid B, Baird BC, Goldfarb-Rumyantzev AS. The outcome of renal transplantation among systemic lupus erythematosus patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2007;22(12):3623-30.

37. Golebiewska J, Debska-Slizien A, Bullo-Piontecka B, Rutkowski B. Outcomes in Renal Transplant Recipients With Lupus Nephritis-A Single-Center Experience and Review of the Literature. *Transplant Proc*. 2016;48(5):1489-93.

38. Geetha D, Jefferson JA. ANCA-Associated Vasculitis: Core Curriculum 2020. *Am J Kidney Dis*. 2020;75(1):124-37.

39. Lally L, Spiera R. Current therapies for ANCA-associated vasculitis. *Annu Rev Med*. 2015;66:227-40.

40. Plumb LA, Oni L, Marks SD, Tullus K. Paediatric anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis: an update on renal management. *Pediatr Nephrol*. 2018;33(1):25-39.

41. Misra DP, Naidu G, Agarwal V, Sharma A. Vasculitis research: Current trends and future perspectives. *Int J Rheum Dis*. 2019;22 Suppl 1:10-20.

42. Herlyn K, Buckert F, Gross WL, Reinhold-Keller E. Doubled prevalence rates of ANCA-associated vasculitides and giant cell arteritis between 1994 and 2006 in northern Germany. *Rheumatology*. 2014;53(5):882-9.

43. Jennette JC, Falk RJ. Pathogenesis of antineutrophil cytoplasmic autoantibody-mediated disease. *Nat Rev Rheumatol*. 2014;10(8):463-73.

44. Ewert BH, Jennette JC, Falk RJ. Anti-myeloperoxidase antibodies stimulate neutrophils to damage human endothelial cells. *Kidney Int*. 1992;41(2):375-83.

45. Nakazawa D, Masuda S, Tomaru U, Ishizu A. Pathogenesis and therapeutic interventions for ANCA-associated vasculitis. *Nat Rev Rheumatol*. 2019;15(2):91-101.

46. Kallenberg CGM, Stegeman CA, Abdulahad WH, Heeringa P. Pathogenesis of ANCA-Associated Vasculitis: New Possibilities for Intervention. *American Journal of Kidney Diseases*. 2013;62(6):1176-87.

47. Koneth I. Pauciimmune Glomerulonephritis, ANCA-Vaskulitis. *Therapeutische Umschau*. 2015;72(3):161-9.
48. Furuta S, Iwamoto T, Nakajima H. Update on eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *Allergology International*. 2019;68(4):430-6.
49. Villiger PM, Guillevin L. Microscopic polyangiitis: Clinical presentation. *Autoimmun Rev*. 2010;9(12):812-9.
50. Abdou NI, Kullman GJ, Hoffman GS, Sharp GC, Specks U, McDonald T, Garrity J, Goeken JA, Allen NB. Wegener's granulomatosis: survey of 701 patients in North America. Changes in outcome in the 1990s. *J Rheumatol*. 2002;29(2):309-16.
51. Sinico RA, Radice A. Antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) testing: detection methods and clinical application. *Clin Exp Rheumatol*. 2014;32(3 Suppl 82):S112-7.
52. McGeoch L, Twilt M, Famorca L, Bakowsky V, Barra L, Benseler SM, Cabral DA, Carette S, Cox GP, Dhindsa N, Dipchand CS, Fifi-Mah A, Goulet M, Khalidi N, Khraishi MM, Liang P, Milman N, Pineau CA, Reich HN, Samadi N, Shojania K, Taylor-Gjevre R, Towheed TE, Trudeau J, Walsh M, Yacyshyn E, Pagnoux C. CanVasc Recommendations for the Management of Antineutrophil Cytoplasm Antibody-associated Vasculitides. *J Rheumatol*. 2016;43(1):97-120.
53. Noone D, Hebert D, Licht C. Pathogenesis and treatment of ANCA-associated vasculitis-a role for complement. *Pediatr Nephrol*. 2018;33(1):1-11.
54. Sagmeister MS, Grigorescu M, Schonermarck U. Kidney transplantation in ANCA-associated vasculitis. *J Nephrol*. 2019.
55. Allen A, Pusey C, Gaskin G. Outcome of renal replacement therapy in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated systemic vasculitis. *J Am Soc Nephrol*. 1998;9(7):1258-63.
56. Geetha D, Kant S. Renal transplantation in anti-neutrophil cytoplasmic antibody vasculitis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2018;14(3):235-40.
57. Paliege A, Bamoulid J, Bachmann F, Staeck O, Halleck F, Khadzhyonov D, Brakemeier S, Durr M, Budde K. [Immunosuppression and its use in kidney transplantation]. *Urologe A*. 2015;54(10):1376-84.
58. Hu M, Wang YM, Wang Y, Zhang GY, Zheng G, Yi S, O'Connell PJ, Harris DC, Alexander SI. Regulatory T cells in kidney disease and transplantation. *Kidney Int*. 2016;90(3):502-14.
59. Schröter K, v.Trzebiatowski GL-, Fritsche L. TBase2 — a Web-Based Electronic Patient Record. *Fundam Inf*. 2000;43(1–4):343–53.
60. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med*. 1999;130(6):461-70.

61. Solez K, Axelsen RA, Benediktsson H, Burdick JF, Cohen AH, Colvin RB, Croker BP, Droz D, Dunnill MS, Halloran PF, et al. International standardization of criteria for the histologic diagnosis of renal allograft rejection: the Banff working classification of kidney transplant pathology. *Kidney Int.* 1993;44(2):411-22.
62. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, Levin A. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care.* 2007;11(2):R31.
63. Bortz J, Schuster C. Multivariate Mittelwertvergleiche. *Statistik für Human- und Sozialwissenschaftler.* Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2010. p. 471-86.
64. Bortz J, Schuster C. Analyse von Häufigkeiten. *Statistik für Human- und Sozialwissenschaftler.* Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2010. p. 137-52.
65. Rich JT, Neely JG, Paniello RC, Voelker CCJ, Nussenbaum B, Wang EW. A practical guide to understanding Kaplan-Meier curves. *Otolaryngology–Head and Neck Surgery.* 2010;143(3):331-6.
66. Wille L, Krämer A. Methoden und Konzepte der Infektionsepidemiologie. In: Krämer A, Reintjes R, editors. *Infektionsepidemiologie: Methoden, moderne Surveillance, mathematische Modelle, Global Public Health.* Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2003. p. 45-55.
67. Moroni G, Tantardini F, Gallelli B, Quaglini S, Banfi G, Poli F, Montagnino G, Meroni P, Messa P, Ponticelli C. The long-term prognosis of renal transplantation in patients with lupus nephritis. *Am J Kidney Dis.* 2005;45(5):903-11.
68. Tsai WT, Chang HC, Wang CT, Chiang BL, Lin YT. Long-term outcomes in lupus patients receiving different renal replacement therapy. *J Microbiol Immunol Infect.* 2019;52(4):648-53.
69. Deegens JK, Artz MA, Hoitsma AJ, Wetzels JF. Outcome of renal transplantation in patients with systemic lupus erythematosus. *Transpl Int.* 2003;16(6):411-8.
70. Zandman-Goddard G, Shoenfeld Y. SLE and infections. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2003;25(1):29-40.
71. Moran S, Little MA. Renal transplantation in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Curr Opin Rheumatol.* 2014;26(1):37-41.
72. Goceroglu A, Rahmattulla C, Berden AE, Reinders ME, Wolterbeek R, Steenbergen EJ, Hilbrands LB, Noorlander I, Berger SP, Peutz-Kootstra CJ, Christiaans MH, van Dijk MC, de Joode AA, Goldschmeding R, van Zuilen AD, Harper L, Little MA, Hagen EC, Buijn JA, Bajema IM. The Dutch Transplantation in Vasculitis (DUTRAVAS) Study: Outcome of Renal Transplantation in Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-associated Glomerulonephritis. *Transplantation.* 2016;100(4):916-24.
73. Marco H, Mirapeix E, Arcos E, Comas J, Ara J, Gil-Vernet S, Puig J, Vinyas O, Perello M, Oppenheimer F, Poveda R, Ibernón M, Diaz M, Ballarin J, Catalan Study Group of Glomerular D. Long-term outcome of antineutrophil cytoplasmic antibody-

associated small vessel vasculitis after renal transplantation. *Clin Transplant*. 2013;27(3):338-47.

74. Geetha D, Eirin A, True K, Valentina Irazabal M, Specks U, Seo P, Nachman P, Fervenza FC. Renal transplantation in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a multicenter experience. *Transplantation*. 2011;91(12):1370-5.

75. Little MA, Hassan B, Jacques S, Game D, Salisbury E, Courtney AE, Brown C, Salama AD, Harper L. Renal transplantation in systemic vasculitis: when is it safe? *Nephrol Dial Transplant*. 2009;24(10):3219-25.

76. Gera M, Griffin MD, Specks U, Leung N, Stegall MD, Fervenza FC. Recurrence of ANCA-associated vasculitis following renal transplantation in the modern era of immunosuppression. *Kidney Int*. 2007;71(12):1296-301.

77. Deegens JK, Artz MA, Hoitsma AJ, Wetzels JF. Outcome of renal transplantation in patients with pauci-immune small vessel vasculitis or anti-GBM disease. *Clin Nephrol*. 2003;59(1):1-9.

78. Geetha D, Seo P. Renal transplantation in the ANCA-associated vasculitides. *Am J Transplant*. 2007;7(12):2657-62.

79. Hruskova Z, Stel VS, Jayne D, Aasarød K, De Meester J, Ekstrand A, Eller K, Heaf JG, Hoitsma A, Martos Jimenéz C, Ravani P, Wanner C, Tesar V, Jager KJ. Characteristics and Outcomes of Granulomatosis With Polyangiitis (Wegener) and Microscopic Polyangiitis Requiring Renal Replacement Therapy: Results From the European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association Registry. *Am J Kidney Dis*. 2015;66(4):613-20.

80. Bartosh SM, Fine RN, Sullivan EK. Outcome after transplantation of young patients with systemic lupus erythematosus: a report of the North American pediatric renal transplant cooperative study. *Transplantation*. 2001;72(5):973-8.

81. JAMA. Renal Transplantation in Congenital and Metabolic Diseases: A Report From the ASC/NIH Renal Transplant Registry. *JAMA*. 1975;232(2):148-53.

82. Mojcik CF, Klippel JH. End-stage renal disease and systemic lupus erythematosus. *Am J Med*. 1996;101(1):100-7.

83. Ward MM. Outcomes of renal transplantation among patients with end-stage renal disease caused by lupus nephritis. *Kidney Int*. 2000;57(5):2136-43.

84. Nyberg G, Karlberg I, Svalander C, Hedman L, Blohmé I. Renal transplantation in patients with systemic lupus erythematosus: increased risk of early graft loss. *Scand J Urol Nephrol*. 1990;24(4):307-13.

85. Nachman PH, Segelmark M, Westman K, Hogan SL, Satterly KK, Jennette JC, Falk R. Recurrent ANCA-associated small vessel vasculitis after transplantation: A pooled analysis. *Kidney International*. 1999;56(4):1544-50.

86. Briganti EM, Russ GR, McNeil JJ, Atkins RC, Chadban SJ. Risk of renal allograft loss from recurrent glomerulonephritis. *N Engl J Med*. 2002;347(2):103-9.

87. Danza A, Ruiz-Irastorza G. Infection risk in systemic lupus erythematosus patients: susceptibility factors and preventive strategies. *Lupus*. 2013;22(12):1286-94.
88. Bultink IE, Lems WF. Lupus and fractures. *Curr Opin Rheumatol*. 2016;28(4):426-32.
89. Wallace ZS, Wallwork R, Zhang Y, Lu N, Cortazar F, Niles JL, Heher E, Stone JH, Choi HK. Improved survival with renal transplantation for end-stage renal disease due to granulomatosis with polyangiitis: data from the United States Renal Data System. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(9):1333-8.
90. Goyal N, Weiner DE, Levey AS. Kidney Transplantation in Lupus Nephritis: Can We Do Even Better? *Ann Intern Med*. 2019;170(4):266-7.
91. Lopez-Morales JM, Quintanilla-Gonzalez L, Ramirez-Sandoval JC, Hinojosa-Azaola A. Early outcomes in kidney transplant recipients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int*. 2019;39(3):479-87.
92. Hruskova Z, Geetha D, Tesar V. Renal transplantation in anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Nephrol Dial Transplant*. 2015;30 Suppl 1:i159-63.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich Alexandra Blaschitz, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: Der klinische Verlauf von Patienten und Patientinnen mit Systemischem Lupus Erythematoses oder ANCA-assoziiertes Vaskulitis nach Nierentransplantation/ The clinical outcome of patients with Systemic Lupus Erythematosus or ANCA-Vasculitis after kidney transplantation 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.

[Für den Fall, dass Sie die Forschung für Ihre Promotion ganz oder teilweise in Gruppenarbeit durchgeführt haben:] 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

Lebenslauf

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

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

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

Danksagung

Ich danke zuallererst meiner Doktormutter Frau PD Dr. Susanne Brakemeier für die dauerhafte Betreuung, Hilfe und Motivation im Prozess der Entstehung dieser Arbeit sowie die Kommunikation bis zum Schluss während der herausfordernden Zeit einer Pandemie.

Des Weiteren danke ich Herrn Prof. Dr. Klemens Budde für seine Unterstützung und für die Bereitstellung meines Promotionsthemas.

Herrn Dipl.-Inf. Danilo Schmidt danke ich vielmals für die Hilfe bei der Erstellung der Kontrollgruppe.

Dem Team der Transplantationsambulanz danke ich für die Unterstützung während der Zeit der Datenerhebung.

Ein großer Dank gilt außerdem meiner jetzigen Kollegin und ehemaligen Kommilitonin Dr. Anna Dornig. Die zahlreichen bereichernden Gespräche und das mehrfache Korrektur-Lesen waren eine sehr wertvolle Unterstützung.

Ich danke auch meinen Kolleginnen Leonie Wieland und Lisa Ruby für zahlreiche motivierende Worte, bereichernden Gespräche, den fachlichen Austausch und die Hilfe bei der Überwindung technischer Schwierigkeiten.

Außerdem danke ich meiner Mutter, Gabriele Blaschitz, für das geduldige und mehrmalige Korrigieren meiner Arbeit.

Zum Schluss möchte ich noch meinen Freundinnen und Freunden, meiner Familie, meinem Partner und seiner Familie und meinen Kommilitonen für die Unterstützung während des gesamten Zeitraumes danken.