

**Hospitalisationen wegen Infektionserkrankungen in  
Abhängigkeit vom immunsuppressiven Regime nach  
Nierentransplantation – eine monozentrische  
retrospektive Studie über einen Zeitraum von 3 Jahren**

**Dissertation**

**zur Erlangung des akademischen Grades  
doctor medicinae (Dr. med.)**

**vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät  
der Friedrich-Schiller-Universität Jena**

von Jan Rogan  
geboren am 10.09.1991 in Langenfeld

## **Gutachter**

1. apl. Prof. Dr. Martin Busch, Jena
2. PD Dr. Undine Ott, Jena
3. PD Dr. Martina Guthoff, Tübingen

**Tag der öffentlichen Verteidigung: 04.04.2022**

## Abkürzungsverzeichnis:

AHR	–	adjusted hazard Ratio
AP-1	–	Activator-Protein 1
APC	–	antigenpräsentierende Zellen
ATG	–	Antithymozytenglobulin
BKV	–	Humanes Polyomavirus vom BK-Typ
CD	–	Cluster of differentiation
CKD	–	Chronische Nierenerkrankung
CMV	–	Cytomegalievirus
CNI	–	Calcineurin-Inhibitors
CyA	–	Ciclosporin A
D (+/-)	–	Spender
DGF	–	Delayed Graft Function
DSO	–	Deutsche Stiftung Organtransplantat
ECD	–	Expanded Criteria Donors
ESP	–	Eurotransplant Senior Programm
ESRD	–	`end-stage renal disease`, terminale Nierenerkrankung
FKBP	–	(Tacrolimus - binding protein
GEE	–	verallgemeinertes Schätzmodell
GFR	–	glomeruläre Filtrationsrate
eGFR	–	geschätzte glomeruläre Filtrationsrate
GLUT- 4	–	Glukosetransporter Typ 4
HpP	–	Hospitalisierungen pro 100 Patientenjahre
HWI	–	Harnwegsinfektion
Ig	–	Immunglobulin
IL	–	Interleukine
IR	–	immunsuppressiven Regimes
IS	–	Immunsuppression
Map	–	mitogen activatad pathway
MHC	–	Haupthistokompatibilitätskomplex
MM	–	Mismatch
MMF	–	Mycophenolat-Mofetil
MPA	–	Mycophenolsäure
mTOR	–	mechanistic target of rapamycin complex 1
mTORi	–	mTOR-Inhibitoren
MW	–	Mittelwert
n.s.	–	nicht signifikant
NF-κB	–	nuclear factor 'kappa-light-chain-enhancer' of activated B-cells
NHBD	–	Non Heart Beating Donors
NODAT	–	New Onset Diabetes after Transplantation
NTx	–	Nierentransplantation
NTZ Jena	–	nephrologisch-urologische Transplantationszentrum des Universitätsklinikum Jena
PNF	–	Primary Non-Function
PNTX	–	kombinierte Pankreas-Nierentransplantation
PRA	–	panel reactive antibodies
R (+ /-)	–	Empfänger
RAS	–	Rat sarcoma
RR	–	relatives Risiko
SD	–	Standardabweichung

- SGLT-1 – Natrium/Glukose-Cotransporter
- TAC – Tacrolimus
- TCR – T-Zell Rezeptor
- USA – `Unites States of America`, Vereinigte Staaten von Amerika

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>Einleitung</b>	<b>3</b>
2.1	Nierentransplantation	3
2.2	Immunsuppressive Medikation	4
2.2.1	Geschichte der Immunsuppressiva	4
2.2.1	Angriffspunkte verschiedener Immunsuppressiva	5
2.2.2	Antikörper	7
2.2.3	Calcineurin-Inhibitoren	8
2.2.4	Kortikosteroide	9
2.2.5	Antimetaboliten	10
2.2.6	mTOR-Inhibitoren	10
2.3	Infektionen unter Immunsuppression	11
2.3.1	Häufigkeit	11
2.3.2	Ätiologie	12
2.3.3	Prävention und Prophylaxe	15
2.3.4	Auswirkungen	16
<b>3</b>	<b>Zielstellung</b>	<b>18</b>
<b>4</b>	<b>Patienten und Methoden</b>	<b>19</b>
4.1	Studiendesign	19
4.2	Patientenkollektiv	19
4.3	Untersuchungsmaterialien	19
4.4	Datenverarbeitung	19
4.5	Immunsuppressive Therapie	21
4.6	Infektionen	22
4.7	Statistische Auswertung	23
<b>5</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>26</b>
5.1	Demographische und klinische Daten	26
5.2	Infektionsbedingte Hospitalisationen	29
5.2.1	Häufigkeit	29
5.2.2	Zeit bis zur ersten Hospitalisation	31
5.2.3	Gründe für infektbedingte Hospitalisationen	32
5.2.4	Zeitliches Auftreten einer Infektion nach Transplantation	33
5.3	Weitere Endpunkte einschließlich Rejektionsraten	35
5.4	GFR-Verlauf	36
5.4.1	GFR-Verlauf im Gruppenvergleich	36
5.4.2	GFR-Verlauf von hospitalisierten mit nicht-hospitalisierten Patienten	38
5.5	Faktoren für das Auftreten infektbedingter Hospitalisationen	39
5.5.1	Gruppenvergleich von hospitalisierten mit nicht-hospitalisierten Patienten	39
5.5.2	Faktoren für das Auftreten einer infektbedingten Hospitalisierung	41
5.5.3	Einflussfaktoren auf die Häufigkeit infektbedingter Hospitalisierungen	42
5.5.4	Faktoren für eine verlängerte infektbedingte Hospitalisierungsdauer	44
5.6	Rejektionen	46
5.7	Transplantatverlust/ Dialyserückkehr/ Tod	48
5.8	Lost to Follow-up	50
<b>6</b>	<b>Diskussion</b>	<b>52</b>

6.1	Häufigkeit und Ätiologie einer infektbedingten Hospitalisierung nach NTX.....	52
6.2	Faktoren für das Eintreten infektbedingter Hospitalisierung nach NTX 56	
6.3	Faktoren für eine verlängerte infektbedingte Hospitalisierung .....	63
6.4	Sekundäre Endpunkte der Studie - GFR, Rejektion, Transplantat- und Patientenüberleben .....	66
6.5	Limitationen der Studie.....	69
7	<b>Schlussfolgerung.....</b>	<b>70</b>
8	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>71</b>
9	<b>Anhang.....</b>	<b>79</b>
9.1	Tabellenverzeichnis.....	79
9.2	Abbildungsverzeichnis .....	80
9.3	Tabellen der univariaten Datenanalyse .....	81
9.4	Eigene Publikationen .....	84
9.5	Danksagung .....	85
9.6	Ehrenwörtliche Erklärung .....	86

# 1 Zusammenfassung

Infektionen stellen eine häufige Komplikation nach Nierentransplantation mit weitreichenden Konsequenzen für den Transplantatempfänger und die Transplantatfunktion dar. Ziel dieser monozentrischen retrospektiven Studie war es Art, Häufigkeit, Risikofaktoren und Outcome von Hospitalisierungen wegen Infektionserkrankungen unter verschiedenen immunsuppressiven Behandlungsregimen (IR) nach Nierentransplantation zu ermitteln.

In die Studie am nephrologisch-urologischen Transplantationszentrum des Universitätsklinikums Jena (NTZ Jena) wurden 314 konsekutive Empfänger (Alter  $55,8 \pm 12,2$  Jahre, 37,3 Prozent weiblich (n=117)) **von Leichennieren**, die zwischen 2010 und 2015 transplantiert wurden, eingeschlossen und über einen Verlauf von 3 Jahren post transplantationem bezüglich des Auftretens hospitalisierungspflichtiger Infektionen untersucht. Hospitalisierungspflichtige Infektionen wurden definiert als jegliche Hospitalisierung aufgrund einer Infektion oder Hospitalisierungen in deren Verlauf es zu behandlungsbedürftigen Infektionen gekommen ist. Es wurden sowohl bakterielle als auch virale und Pilzinfektionen betrachtet.

Insgesamt wurden 3 IR betrachtet: High Risk, Low-Risk und das Eurotransplant-Senior-Programm. Ausgewertet wurden neben Basisdaten, Art, Dauer und Outcome der Infektionen. Die Nierenfunktion (eGFR) wurde nach 0, 12, 24 und 36 Monaten ausgewertet. Mittels univariater und multivariater binärer logistischer Regressionen und verallgemeinerten Schätzgleichungen wurden Faktoren für das Auftreten hospitalisierungspflichtiger Infektionen sowie die Gesamthospitalisierungszeit im Beobachtungszeitraum analysiert.

In 50 % der Fälle (n=157) der Transplantationen traten im Verlauf infektbedingte Hospitalisierungen mit im Durchschnitt 2 ( $\pm 1,6$ ) Hospitalisierungen pro hospitalisiertem Patienten auf. Die durchschnittliche Hospitalisierungsdauer lag bei den Senioren mit 18,3 Tagen ( $\pm 19,9$  in Tagen) im Vergleich zur Low- ( $14,0 \pm 8,2$  in Tagen) und High Risk Gruppe ( $13,7 \pm 12,1$ ) am höchsten. Zwischen den IR konnte kein signifikanter Unterschied zwischen der Anzahl an Hospitalisierungen sowie deren durchschnittlicher Dauer gezeigt werden. Mittels eines High-Risk-Immunsuppressionsschemas therapierte

Patienten wiesen jedoch im Verlauf eine im Mittel stets höhere glomeruläre Filtrationsrate auf ( $p < 0,05$ ).

Unabhängige Faktoren für das Eintreten infektbedingter Hospitalisierung waren das Alter, eine Fortführung der Steroidtherapie und eine im Verlauf auftretende Rejektion ( $p$  jeweils  $< 0,05$ ), die letztlich wieder eine erhöhte Steroiddosis und erneute Intensivierung der Immunsuppression notwendig machte. Verlängerte Hospitalisierungszeiten zeigten sich erwartet bei Pneumonien jeglicher Ursache, bei im Verlauf auftretender Sepsis und Infektionen innerhalb der ersten 3 Monate nach NTX.

Eine infektbedingte Hospitalisierung im Zuge der Immunsuppression nach NTX ist eine häufige Komplikation und betrifft in den ersten 3 Jahren nach Leihennierentransplantation jeden zweiten Transplantatempfänger. Infektionen sind mit einem schlechteren Transplantatüberleben, einer schlechteren GFR und erhöhter Mortalität verbunden. Ziel ist es bei jedem Transplantatempfänger das ideale immunsuppressive Regime in einer jeweils individuell angepassten Dosierung zu finden, um das Risiko für Infektionen, insbesondere infektbedingter Hospitalisierung zu minimieren und gleichzeitig eine ausreichende Immunsuppression zur Prophylaxe von Rejektionen zu gewährleisten.

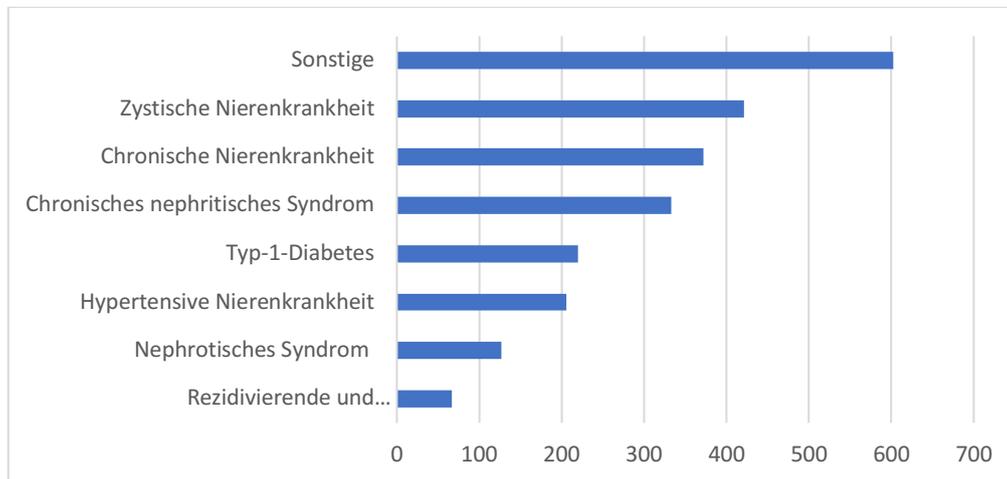
## 2 Einleitung

### 2.1 Nierentransplantation

Seit der ersten Nierentransplantation in Deutschland im Jahre 1963 hat die Bedeutung der Transplantation als Therapie einer terminalen Niereninsuffizienz stetig zugenommen, ist aber durch den Mangel an Spendern auch limitiert. Die genaue Prävalenz an chronischer Nierenerkrankung (`chronic kidney disease`, CKD) in Deutschland ist unbekannt. Es gibt Schätzungen, dass bis zu 10% der deutschen Bevölkerung an einer CKD leiden (Hillienhof 2019). Circa 80.000 Patienten haben eine terminale Nierenerkrankung (`end-stage renal disease`, ESRD) und befinden sich in regelmäßiger Dialysebehandlung (Girndt et al. 2016), mit steigender Tendenz. Im Jahr 2018 standen in Deutschland 12.031 Patienten auf der Warteliste für eine Nierentransplantation (NTX).

Die deutsche Stiftung für Organtransplantation (DSO) verzeichnete im selben Jahr 2.348 Neuanmeldungen für eine NTX. Insgesamt wurden im Jahr 2018 2.291 NTX durchgeführt. Damit konnte der Negativtrend, mit kontinuierlich sinkenden Nierentransplantationen, der letzten Jahre gestoppt werden und eine Zunahme von 370 Transplantationen im Vergleich zum Vorjahr verbucht werden. Die häufigsten Hauptdiagnosen für eine Neuanmeldung zur NTX sind in **Abbildung 1** aufgelistet. Trotz des positiven Trends kann der jährliche Bedarf an Spenderorganen weiterhin nicht gedeckt werden (Deutsche-Stiftung-Organtransplantation 2019). Die Diskrepanz zwischen Anmeldungen und durchgeführten Transplantationen ist vor allem durch einen erhöhten Bedarf an Organen sowie einer mangelnden Bereitschaft zur Organspende zu erklären (Schulte et al. 2018). Um den steigenden Bedarf an Spenderorganen zu decken, wurden die Kontraindikationen für eine Organspende mit der Zeit gelockert. So werden, sofern die Patienten dem zugestimmt haben, auch Organe schlechterer Qualität akzeptiert, die von sogenannten Expanded Criteria Donors (ECD) stammen (Domagala et al. 2009). Das sind alle Spender über 60 Jahre oder Spender über 50 Jahre mit 2 der folgenden Erkrankungen arterielle Hypertonie, Schlaganfall als Todesursache oder ein erhöhtes Serum-Kreatinin über 1,5 mg/dl (Stratta et al. 2004). ECD-Nieren zeigten, im Vergleich zu den normalen Nieren, eine signifikant schlechtere 3-Jahres-Transplantatüberlebensrate (Cecka 2002). Außerdem wurde 1999, zusätzlich zum ECD, das Eurotransplant Senior Programm (ESP) eingeführt, in dem

Nieren älterer Spender ( $\geq 65$  Jahre) Empfängern  $\geq 65$  Jahre zugewiesen werden. Die Vergabe von ESP-Nieren wird primär regional durchgeführt (Giessing et al. 2004). Dies führt zu kürzeren Ischämiezeiten auf Grund kürzerer Transportwege und einer besseren Transplantatversorgung für Senioren, die durch lange Wartezeiten auf ein Organ besonders gefährdet sind.



**Abbildung 1:** Hauptdiagnosen für eine Neuanmeldung zur Nierentransplantation (Deutsche-Stiftung-Organtransplantation 2019)

Transplantatempfänger zeigen im Vergleich zu Dialysepatienten eine im Durchschnitt geringere Mortalität sowie eine niedrigere Inzidenz für kardiovaskuläre Ereignisse (Meier-Kriesche et al. 2004). Zudem steigt mit einer Transplantation die Lebensqualität. Die relativen Vorteile einer Nierentransplantation nehmen vor allem mit der Zeit zu (Tonelli et al. 2011). Somit ist die Nierentransplantation aktuell das beste Nierenersatzverfahren (Ott et al. 2007).

## 2.2 Immunsuppressive Medikation

### 2.2.1 Geschichte der Immunsuppressiva

Die anfänglichen Probleme, die bei den ersten Nierentransplantationen Anfang des 20. Jahrhunderts auftraten und vor allem auf akute Abstoßungsreaktionen zurückzuführen waren, konnten ab den Fünfzigerjahren des 20. Jahrhunderts mit der Entdeckung der Immunreaktion durch Peter Medawar und Thomas Gibson erklärt werden. Der erste Schritt der immunsuppressiven Therapie gelang Billingham und Medawar mit der Entdeckung der verlängerten Transplantatüberlebenszeit unter Cortison. Ein weiterer großer Schritt in

Richtung der modernen Immunsuppression gelang 1959 Robert Schwartz mit der Entdeckung der immunsuppressiven Wirkung von 6-Mercaptopurin, woraus der Antimetabolit Azathioprin abgeleitet wurde.

Diese neugewonnen Kenntnisse legten den Grundstein zur weiteren Forschung (Dangoor et al. 2015). Ende der 70er Jahre konnte mit der Entdeckung des ersten Calcineurin-Inhibitors (CNI) Ciclosporin A ein immenser Fortschritt in der Transplantationsmedizin erreicht werden (Tedesco und Haragsim 2012). Unter Ciclosporin fiel die Rejektionsrate auf unter 50% und es konnte ein Transplantatüberleben von bis zu 85 % erreicht werden. Weitere Fortschritte in der Transplantationsmedizin wurden in den 90er Jahren mit der Entwicklung des CNIs Tacrolimus (Prograf®), dem Purinsynthesehemmer Mycophenolat-Mofetil (CellCept®) und Interleukin-2 (IL-2) Rezeptor-Blockern erreicht. Ein Nachteil der CNI besteht aber in ihrer dosisabhängigen Nephrotoxizität. Daher wurde Anfang des neuen Jahrtausends mit den mechanistic target of rapamycin complex 1 (mTOR)-Inhibitoren eine neue Generation von Immunsuppressiva eingeführt. Doch werden mTOR –Inhibitoren wie Sirolimus (*Rapamune*®) und Everolimus (*Certican*®) weiterhin unter Vorbehalt oder nur in bestimmten Kombinationen genutzt, da sie eine im Vergleich zu CNI geringere immunsuppressive Wirkung besitzen (Lim et al. 2017). Sie verlangsamten jedoch eine potentielle Tumorentstehung unter Immunsuppression, vor allem von Hauttumoren, verlängern aber nicht das Überleben (Knoll et al. 2014), was auch pulmonalen Komplikationen geschuldet sein dürfte. Neue Möglichkeiten einer CNI-freien Immunsuppression hat der Kostimulationshemmer Belatacept (*Nulojix*®) eröffnet, der aber aufgrund der Preisintensität kaum zum Einsatz kommt (James und Mannon 2015)

Die Aufgabe der immunsuppressiven Therapie bei transplantierten Patienten besteht vor allem darin, die bestmögliche Therapie für jeden Patienten individuell vor dem Hintergrund seiner Komorbiditäten und seines immunologischen Risikos zu finden (Kalluri und Hardinger 2012).

### **2.2.1 Angriffspunkte verschiedener Immunsuppressiva**

Die Entwicklung und Nutzung heutiger Immunsuppressiva ist der Schlüssel zu einer guten und möglichst langen Transplantatfunktion. Donorspezifische Antikörper und zelluläre Mechanismen sind für akute Transplantatversagen

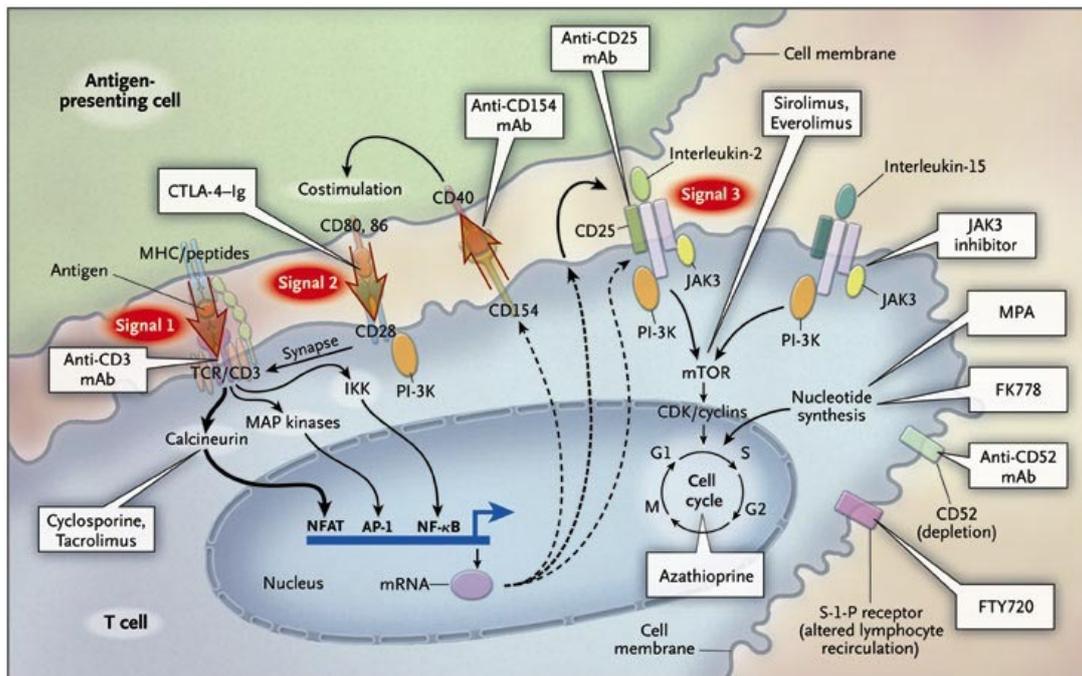
verantwortlich. Insgesamt sind Donor-spezifische Antikörper für zwei Drittel aller Rejektionen verantwortlich (El-Zoghby et al. 2009, Thauat et al. 2016)

Daher ist eine adäquate und konstante Immunsuppression wichtig für eine gute Transplantatfunktion.

Grundsätzlich wirken die meisten heute genutzten Immunsuppressiva in der Transplantationsmedizin über die Modulation der T-Zell vermittelten Immunantwort, gerade in der Interaktion von T- mit B-Zellen. Sie beeinflussen insbesondere die Kostimulation der immunkompetenten Zellen (Lim et al. 2017). Die Antigenpräsentierende Zellen (APC) des Empfängers erkennen fremde Zellen und werden mit APC des Spenders in lymphatische Gewebe transportiert und präsentieren dort die Spenderantigene den T-Zellen (naiven und Gedächtnis-T-Zellen).

Eine T-Zell vermittelte Immunantwort benötigt drei sequentielle Signale (Halloran 2004). Die Aktivierung der T-Zellen erfolgt über die Erkennung der präsentierten Haupthistokompatibilitätskomplexe (MHC) des Spenders mittels des T-Zell Rezeptors (TCR)/CD3 (Cluster of differentiation) Komplex (Ayala García et al. 2012, Wang et al. 2004). Als zweites Signal (Costimulator) dienen die Oberflächenmerkmale CD80 und CD86 der APC und aktivieren über CD28 die T-Zellen (Bromley et al. 2001). Signal 1 und 2 führen innerhalb der T-Zelle über die Calcium-Calcineurin-, RAS-MAP-Kinase- (Rat sarcoma - mitogen activated pathway) und NF- $\kappa$ B- (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B-cells) Signalwege zur Expression vieler Moleküle, unter anderem von Interleukinen. Als drittes Signal bindet IL-2 über CD25 an die T-Zelle und aktiviert über den mTOR Signalweg, die Proliferation der T-Zellen (Lim et al. 2017). Die aktivierten T-Zellen costimulieren die B-Zellen über Zytokine und setzen die humorale Immunreaktion in Gang. Diese aktivierten, reifen B-Zellen können sich entweder in Immunglobulin (Ig) M-Antikörper sezernierende kurzlebige Plasmazellen entwickeln oder weiter ins Lymphfollikel migrieren und dort ein Keimzentrum bilden. Dort kommt es zur weiteren Differenzierung sowie Proliferation der B-Zellen mit Sezernierung Donor-spezifischer IgG-Antikörper (Karahan et al. 2017).

In **Abbildung 2** werden die T-Zell Aktivierung und die diesbezüglichen Angriffspunkte einiger Immunsuppressiva gezeigt (Halloran 2004). Im Weiteren werden die Immunsuppressiva innerhalb der immunsuppressiven Regime (IR) genauer erläutert.



**Abbildung 2:** T-Zell Aktivierung und Angriffspunkte der Immunsuppressiva (Halloran 2004)

## 2.2.2 Antikörper

Die Verwendung von Antikörpern als Induktionstherapie hat vor allem das Ziel, eine frühe und (hyper)akute Rejektion zu vermeiden. Sie ist daher vor allem bei immunologischen Risiko-Patienten für eine Verbesserung der kurzfristigen Transplantationsergebnisse wichtig. Sie verbessert aber auch die langfristige Prognose des Transplantates. Aktuell werden vorrangig die folgenden Antikörper zur Induktionstherapie genutzt: der IL-2-Rezeptor (CD 25)-Antikörper Basiliximab (Simulect®), der T-Zell-Antikörper Antithymozytenglobulin (ATG, Thymoglobulin®) sowie seltener der IgG1κ-Antikörper Alemtuzumab (Lamtrada®) (Gabardi et al. 2011). Der monoklonale Antikörper Basiliximab bindet spezifisch an IL-2-Rezeptoren von aktivierten T-Lymphozyten und verhindert so eine Proliferation aktivierter T-Lymphozyten (Onrust und Wiseman 1999). ATG ist ein rekombinanter polyklonaler Antikörper, der aus Kaninchen gewonnen wird und zu einer direkten Depletion von T-Lymphozyten führt. Auf Grund seiner polyklonalen Eigenschaften wird vermutet, dass die Effekte von ATG noch weitreichender sind. ATG verhindert die T-Zell Proliferation über Anti-CD3 und -CD28 Mechanismen (siehe **Abbildung 2**). Dadurch werden die Aktivierungssignale 1 und 2 gestört und die Produktion zahlreicher Moleküle, wie z.B. IL-2, verhindert. Mit dem Fehlen des IL-2 wird letztendlich auch der

dritte Signalweg über CD25 gestört. Weitere Ziele von ATG sind unter anderem CD-2,-5,-7,-8,-11a,-18 und -38 (Lim et al. 2017, Buszko et al. 2017).

### 2.2.3 Calcineurin-Inhibitoren

Die CNI Ciclosporin A (CyA) und Tacrolimus (TAC) sind die heutzutage am häufigsten verwendeten Immunsuppressiva und sind meist fester Bestandteil einer Basisimmunsuppression (Kalluri und Hardinger 2012). Der Hauptwirkmechanismus beider Medikamente ist die Inhibierung der Synthese von IL-2 in den T-Zellen (siehe **Abbildung 2**) durch Blockade des Calcineurin-Signalwegs. CyA wirkt über die Bindung mit Cyclophilin und TAC über FKBP (Tacrolimus - binding protein) (Hošková et al. 2017).

Beide Präparate zeigen eine dosisabhängige Nephrotoxizität, überwiegend vermittelt durch eine Vasokonstriktion, unter anderem der afferenten Arteriolen der Glomeruli. Dies verstärkt arterielle Hypertension und vermindert die GFR. Diese Nebenwirkungen sind meist durch Senkung der Dosis oder Wechsel der Medikation reversibel (Busauschina et al. 2004). Die Ausprägung hängt auch von der Organqualität ab. Ältere Organe sind dafür anfälliger. Diese Nebenwirkung ist der führende Grund dafür, dass die CNI einer regelmäßigen Serumspiegelbestimmung bedürfen, da ihre therapeutische Breite gering ist. Zudem sind die Plasmaspiegel Schwankungen durch die Komedikation unterworfen, die vor allem auf Interaktionen am Cytochrom P450 3A4 und 3A5 beruhen (Onizuka et al. 2011). Weitere beschriebene Nebenwirkungen von CNI sind Hyperlipidämie, Hyperurikämie sowie Neurotoxizität mit Tremor und Krämpfen. Trotz der ähnlichen Wirkweise gibt es aber auch unterschiedliche Nebenwirkungen von CyA und TAC. Hirsutismus und Gingivahyperplasie sind typisch für CyA und gemeinhin Umstellungsindikationen auf TAC. TAC hingegen ist mit einer erhöhten Rate an New Onset Diabetes after Transplantation (NODAT) assoziiert, da es die Insulinsekretion aus Inselzellen vermindert, die Insulinresistenz im Gewebe steigert sowie die Glukosetransporter Typ 4 (GLUT-4) modifiziert und es so zu einer verminderten Glukoseaufnahme in Adipozyten und Muskelzellen kommt. Weiterhin konnte in Tierstudien eine erhöhte Glukoseaufnahme im Jejunum durch eine gesteigerte Expression des Natrium/Glukose-Cotransporters (SGLT-1) beobachtet werden (Jouve et al. 2019, Hošková et al. 2017).

Die Rejektionsrate sowie das Transplantationsüberleben waren Zielereignisse vieler Studien mit unterschiedlichen Immunsuppressiva. Letztlich konnte gezeigt werden, dass mit Tacrolimus behandelte Patienten im Vergleich zu Patienten unter Ciclosporin eine niedrigere Rejektionsrate sowie eine im Durchschnitt höhere glomeruläre Filtrationsrate (GFR) aufwiesen (Ekberg et al. 2007, Sperschneider 2001).

Neue Retardformulierungen von Tacrolimus (Advagraf® und Envarsus®) müssen auf Grund der verlängerten Pharmakokinetik nur einmal täglich eingenommen werden. Dies fördert vor allem die Patientencompliance und sichert somit ein konstanten Wirkspiegel der Immunsuppression (van Boekel et al. 2013, Staatz und Tett 2015).

#### **2.2.4 Kortikosteroide**

Kortikosteroide wurden Anfang der 60er Jahre erstmals von Goodwin und Mims als Therapie gegen akute Rejektionen nach NTX eingesetzt und deren Wirkung beschrieben (Goodwin et al. 1962, Starzl et al. 1963). Kortikosteroide sind primär Stresshormone, welche eine Vielzahl physiologischer Mechanismen im Körper regulieren. Sie werden in der Nebennierenrinde synthetisiert (Ramamoorthy und Cidlowski 2016). Die langfristige Wirkung beruht hauptsächlich auf der direkten Auswirkung auf die Genexpression. Kortikosteroide hemmen die intrazelluläre Bildung der Transkriptionsfaktoren NF- $\kappa$ B und AP-1 (Activator-Protein 1) (Barnes 1998), wodurch die Produktion multipler Immunmediatoren gehemmt wird (siehe **Abbildung 2**) (Rhen und Cidlowski 2005).

Heutzutage werden Kortikoide zur Induktions- und Erhaltungstherapie eingesetzt. Aufgrund der zahlreichen Nebenwirkungen bei einer Dauertherapie, ist eine langfristige kontinuierliche Reduzierung der Dosis angebracht, ohne das Transplantat zu gefährden. Dies muss individuell und abhängig vom IR evaluiert werden (Haller et al. 2017, Steiner und Awdishu 2011). Eine steroidfreie Immunsuppression ist möglich, war aber mit erhöhten Raten an Rejektionen, auch humoralen Spätreaktionen assoziiert (Haller et al. 2016), weshalb die euphorische Aufnahme dieses Therapiekonzeptes in der Nierentransplantation verfliegen ist und viele Transplantationszentren in Deutschland gänzlich darauf verzichten.

### 2.2.5 Antimetaboliten

Antiproliferative Medikamente werden meist als dritte Komponente, zusätzlich zu CNI und Kortikosteroiden, zur Erhaltungstherapie nach NTX eingesetzt. Zu dieser Gruppe gehören Azathioprin (Imurek®), Mycophenolat-Mofetil (MMF, CellCept®) sowie Mycophenolsäure (MPA, Myfortic®) (Kalluri und Hardinger 2012). MMF ist ein Prodrug der aktiven Substanz MPA, einem Inhibitor der Inosinmonophosphat-Dehydrogenase. Dadurch wird die Synthese von Guanosin, einem Nucleosid, gehemmt. B- und T-Lymphozyten sind von Guanosin in ihrem Teilungsprozess abhängig und dieses kann deren Proliferation während der Immunantwort effektiv hemmen (siehe **Abbildung 2**) (Allison und Eugui 2000).

### 2.2.6 mTOR-Inhibitoren

MTOR ist eine Serin/Threonin-Kinase und Angriffspunkt der mTOR-Inhibitoren (mTORi) Everolimus (Certican®) und Sirolimus (Rapamune®). Durch Inhibierung des mTOR-Signalwegs werden T-Lymphozyten in ihrem Zellzyklus zwischen der G1- und S-Phase und zahlreiche regulatorische Zytokine, unter anderem IL-1,-2,-3,-4,-6, gehemmt. Dies führt letztlich zu einer verminderten Proliferation von T-Lymphozyten und ihrer immunologischen Antwort und somit dem gewünschten immunsuppressiven Effekt (siehe **Abbildung 2**) (Faivre et al. 2006, Moes et al. 2015). MTORi können anstelle von MMF als dritte Komponente oder als Ersatz der CNI zur immunsuppressiven Therapie eingesetzt werden. Zwar zeigen mTORi im Vergleich zu MMF ein erhöhtes immunsuppressives Potential, bergen aber andererseits ein erhöhtes nephrotoxisches Risiko in der Kombination mit CNI, was vor allem von der CNI-Dosis abhängt. Insgesamt sollte auf Grund einer erhöhten Nephrotoxizität eine permanente Kombination aus CNI und mTORi nur in Ausnahmefällen genutzt werden (Mayer et al. 2014). Kombinationsstrategien mit dem neueren mTORi Everolimus nutzen aber relativ erfolgreich eine strikte Dosislimitierung der CNI in Kombination mit ebenfalls geringer dosierten mTORi. Die Effektivität dieser Kombination ist vergleichbar zu einer Kombination aus CNI mit MMF/MPA, das Sicherheitsprofil unterscheidet sich aber (Montero et al. 2019). Weitere Nebenwirkungen sind Anämie, Thrombozytopenie sowie Erhöhung der Triglycerid- und Cholesterin-Spiegel (Moes et al. 2015).

## **2.3 Infektionen unter Immunsuppression**

Durch die modernen, potenten Immunsuppressiva sank die Rate an Rejektionen und das Transplantatüberleben konnte deutlich verlängert werden. Jedoch zeigten Patienten einen starken Anstieg an infektiösen und malignen Erkrankungen (Fishman 2007). Infektionserkrankungen stellen eine häufige Komplikation nach Nierentransplantation mit weitreichenden Konsequenzen für die Transplantatfunktion dar (Vanichanan et al. 2018). Insgesamt sind Infektionen der häufigste Grund einer Hospitalisierung nach NTX (Dharnidharka et al. 2004). Infektiöse Erkrankungen stellen somit eine fortwährende Herausforderung in der Transplantationsmedizin dar. Es ist dahingehend ein schmaler Grat, die immunsuppressive Therapie optimal so einzustellen, um einerseits Abstoßungsreaktionen hinreichend zu vermeiden, aber andererseits die Patienten nicht überproportional für Infektionen zu gefährden (Cattaneo et al. 2004).

Weiterhin kann die Erkennung einer möglichen Infektion bei Transplantierten auf Grund abgeschwächter Immunreaktionen erschwert sein (Karuthu und Blumberg 2012). So können selbst kritische Infektionen verminderte oder gar fehlende Symptome zeigen. Zudem haben selbst asymptomatische Infektionen einen Einfluss auf die Transplantatfunktion. Deshalb ist die Prävention, frühzeitige Diagnose und adäquate Therapie infektiöser Erkrankungen von großer Bedeutung für ein gutes Langzeit-Outcome nach NTX (Fishman 2017, Rosado-Canto et al. 2018).

### **2.3.1 Häufigkeit**

Insgesamt lässt sich die genaue Inzidenz an Infektionen nach NTX nur abschätzen, da nicht jede Infektion im Verlauf zu einer Hospitalisierung führt und somit genaue Zahlen fehlen. Dennoch kann mittels der Rate an infektsbedingten Hospitalisierungen, vor allem eine Einschätzung der schwerwiegenden, potentiell lebensbedrohlichen und transplantatfunktionsgefährdenden Infektionen ausgemacht werden. In den Vereinigten Staaten von Amerika (USA) wurden zwischen 1995 und 2001 insgesamt 46.471 Patienten nierentransplantiert und zeigten innerhalb eines 3-jährigen Beobachtungszeitraumes eine durchschnittliche Hospitalisierungsrate von 45 (43,1 - 47,7) Hospitalisierungen pro 100 Patientenjahre (HpP).

Insgesamt war das Risiko, an einer Infektion zu erkranken im ersten Jahr am höchsten. Der häufigste Hospitalisierungsgrund waren bakterielle Infektionen (23,2 HpP), gefolgt von viralen (18,1 HpP) und Pilzinfektionen (5,3 HpP) (Snyder et al. 2009). Eine andere retrospektive Studie mit 142 Patienten zeigte, dass 31% der Patienten innerhalb der ersten 2 Jahre mindestens eine Infektion aufwiesen. Die Inzidenz der Hospitalisierungen wegen Infektion betrug 36,2 HpP (Cowan et al. 2018). Im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung zeigten Nierentransplantatempfänger in einer Langzeitstudie mit über 6.000 Patienten eine 7,5-fach höhere Wahrscheinlichkeit hospitalisiert zu werden. Hauptgründe der Hospitalisierungen waren Transplantatdysfunktion, Infektionen und urogenitale sowie gastrointestinale Erkrankungen (Jiang et al. 2013).

### **2.3.2 Ätiologie**

Infektionen nach einer Nierentransplantation können vielfältige Gründe und Ursachen haben. Zudem verändert sich das Risiko über die Zeit nach Transplantation (Fishman 2007). Die häufigste Ursache für ambulant und stationär zu therapierende Infektionen von Nierentransplantierten, einschließlich Sepsis, stellen Harnwegsinfektionen (HWI) dar (Alangaden et al. 2006).

Infektionen können auch mit dem Spenderorgan übertragen werden. Das Risiko erhöhte sich durch die Erweiterung der Spenderkriterien, wodurch auch Spender mit Infektionen oder beeinträchtigter Organqualität zugelassen wurden (Klein et al. 2017). Oft können Infektionen beim Spender inapparent verlaufen, wie zum Beispiel Infektionen mit dem Cytomegalievirus (CMV), dem Epstein-Barr-Virus (EBV) oder Mycobacterium tuberculosis (Wilck und Fishman 2005). Aus diesem Grund werden Spenderorgane vor Transplantation auf verschiedene Infektionen getestet (Bundesärztekammer 2015). Eine nosokomiale Infektion kann ein weiterer Grund für eine Infektion sein. Sowohl die Operation, als auch die postoperative stationäre Versorgung bergen ein hohes Infektionsrisiko. Dazu gehören unter anderem Pneumonien, Wund-, Urogenital- und Katheterinfektionen (Renders et al. 2004). Eine weitere Quelle von potentiell pathogenen Keimen kann der Transplantatempfänger selbst sein. Bislang latente Infektionen, wie CMV oder Tuberkulose, können sich durch die immunsuppressive Therapie zu schwerwiegenden Infektionen entwickeln (Khoury und Brennan 2005). Aus diesem Grund ist eine Kontrolle des Spenders

und Empfängers auf latente Infektionen wichtig, um eine adäquate und hinreichende Therapie oder Prophylaxe frühestmöglich einzuleiten.

Einige relevante Erreger nach einer Transplantation sind in **Tabelle 1** aufgelistet.

**Tabelle 1:** Mögliche Infektionserreger nach Transplantation

<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Virus</b><ul style="list-style-type: none"><li>○ Herpes Gruppe: CMV, EBV, HHV 6, HSV, VZV</li><li>○ Hepatitiden: HAV, HBV, HCV, HEV</li><li>○ Retrovirus: HIV, HTLV</li><li>○ Polyoma-Virus (BK, seltener JC)</li><li>○ Atemwegs-Viren: RSV, Influenza, Parainfluenza, Adenovirus, Coronavirus</li></ul></li><li>• <b>Bakterien</b><ul style="list-style-type: none"><li>○ Gram-positive:<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Staphylococcus spp.</li><li>▪ Clostridium difficile</li></ul></li><li>○ Gram-negative<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Pseudomonas spp.</li><li>▪ Enterobacteriaceae (u.a. E. Coli, Klebsiella, Enterobacter, Citrobacter)</li><li>▪ Legionella spp.</li></ul></li><li>○ Multiresistente Bakterien<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Methicillin-resistente Staphylococci</li><li>▪ Antibiotika-resistente Enterococcus spp.</li><li>▪ Multiresistente gramnegative Erreger</li></ul></li><li>○ Mycobakterien: Tuberculosis und Nicht-tuberkulöse</li></ul></li><li>• <b>Pilze</b><ul style="list-style-type: none"><li>○ Candida spp.</li><li>○ Pneumocystis jirovecii</li><li>○ Aspergillus spp.</li><li>○ Cryptococcus spp.</li></ul></li><li>• <b>Parasiten</b><ul style="list-style-type: none"><li>○ Toxoplasma gondii</li><li>○ Trypanosoma cruzi</li><li>○ Strongyloides stercoralis</li><li>○ Leishmania spp.</li></ul></li></ul>
---

Tabelle in Anlehnung an (Akalin et al. 2020, Fishman et al. 2019, Khoury und Brennan 2005)

Die häufigsten viralen Infektionen nach NTX sind CMV- und Polyomavirus-Infektionen, in der Regel mit dem humanen Polyomavirus 1, dem sogenannten BK-Virus (BKV) (Vanichanan et al. 2018). VZV-Infektionen beziehungsweise Aktivierungen mit Herpes zoster treten im Langzeitverlauf ebenfalls gehäuft auf. CMV gehört zu den Herpes-Viren und zeigt eine Seroprävalenz zwischen 30-97 %. Die primäre Infektion bei immunkompetenten Patienten zeigt sich oft asymptomatisch oder durch ein leichtes Fieber. Danach weist das Virus eine lebenslange, latente Persistenz in verschiedenen Zellen auf (Bate et al. 2010, Cannon et al. 2010). Immungeschwächte Patienten mit einer CMV-Infektion

zeigen Schwächegefühl, teils Fieber, oft eine Leukopenie, auch Thrombopenie, häufig erhöhte Leberwerte, aber auch Enterokolitis oder Pneumonitis. CMV geht mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität bei Transplantatempfängern einher. Daher ist eine Prophylaxe und ggf. frühzeitige Therapie, vor allem bei Hochrisikopatienten, anzustreben (Vanichanan et al. 2018). Dies sind Patienten, die mit der Transplantation den ersten Kontakt zu CMV haben (CMV-IgG positive Spender auf CMV-IgG negative Empfänger) und deshalb keine Antikörper haben, diese aber aufgrund der Immunsuppression kaum bilden können. BKV weist, wie CMV, eine lebenslange latente Persistenz auf und kann bei immungeschwächten Patienten zu schwerwiegenden Komplikationen führen, einschließlich BKV-assoziiertes Nephropathie, Ureterstenosen oder hämorrhagischer Zystitis (Ambalathingal et al. 2017).

Bakterielle Infektionen haben einen signifikanten Einfluss auf die Transplantatfunktion und gehen mit einer erhöhten Rate an Transplantatversagen sowie einer erhöhten Mortalität einher. Die häufigsten bakteriellen Infektionen sind HWI, einschließlich Zystitis und Pyelonephritis, gefolgt von respiratorischen und abdominellen Infektionen (Khoury und Brennan 2005, Lorenz und Cosio 2010). In einer Studie entwickelten insgesamt ca. 11 % der Empfänger eine Sepsis, am häufigsten war die Urosepsis (Schachtner et al. 2017).

Die zeitliche Komponente nach NTX spielt eine große Rolle bezüglich der wahrscheinlichsten Infektionsquellen und -erreger. So sind in der frühen Phase (1 Monat) bakterielle Infektionen häufig, vor allem HWI aufgrund anfangs einliegender Blasenkatheter und Ureterstents, desweiteren Wundinfektionen und Pneumonien. In der zweiten Phase (Monat 2-12) werden meist latente oder mit dem Transplantat übertragene virale Infektionen aktiviert oder es kommt zu opportunistischen Infektionen. In der dritten Phase (>12 Monate) sinkt das Infektionsrisiko deutlich, es treten aber gehäuft ambulant erworbene Infektionen auf. Hierbei sind HWI und Pneumonien zu nennen. Durch die verschiedenen Infektionsquellen über die Zeit verändert sich auch das Keimspektrum (Fishman 2017). Insgesamt ist die Inzidenz an Infektionen im ersten Jahr nach Transplantation am höchsten. Im ersten Jahr nach Transplantation traten in einer Langzeitstudie mit über 46.000 Nierentransplantierten 74,1 infektbedingte HpP auf. In den folgenden Jahren sank die Rate um mehr als 50 % auf 33,1 HpP (Snyder et al. 2009).

### 2.3.3 Prävention und Prophylaxe

Eine frühzeitige und adäquate Therapie von Infektionen sowie deren Prävention spielen für die Funktion und das Überleben des Transplantats eine entscheidende Rolle (Fishman 2017).

Um die Gefahr von Infektionen zu minimieren, ist es wichtig, sowohl den Spender, als auch den Empfänger, auf mögliche Infektionen zu testen und gegebenenfalls frühzeitig mit einer Therapie zu beginnen. In **Tabelle 2** werden einige empfohlene Screening-Untersuchungen und Impfungen aufgelistet. Weitere Untersuchungen sind abhängig von serologischen Ergebnissen.

Der Impfstatus sollte frühzeitig nach Anmeldung zur Transplantation komplettiert werden, da die Immunantwort nach Transplantation deutlich abgeschwächt ist und Lebendimpfungen nach NTX kontraindiziert sind. In der frühen Phase nach Transplantation, zumindest in den ersten 6 Monaten, sollten Impfungen auf Grund der hohen Immunsuppression mit der Folge einer fehlenden Impfantwort gänzlich vermieden werden (Gunawansa et al. 2018)

Weiterhin ist nach Einleitung einer immunsuppressiven Therapie eine, zum Teil zeitlich begrenzte, Prophylaxe gegen häufige und gefährdende Infektionen nötig. Eine antivirale Prophylaxe mit Valganciclovir (Valcyte®) gegen CMV ist, zumindest für Hochrisikopatienten (D+/R-), zum Standard geworden. Dies senkte die Rate an CMV-Infektionen und Rejektionen (Fehr et al. 2015b). Zur weiteren antimikrobiellen Prophylaxe wird Cotrimoxazol gegen Pneumozystis jirovecii und Amphotericin B (Ampho-Moronal®) gegen eine Soorstomatitis oder Ösophagitis infolge Candida eingesetzt (Schrem et al. 2009).

**Tabelle 2:** Empfohlene Screenings und Impfungen vor NTX

Test	Spender	Empfänger	Vorgehen
CMV IgG-Antikörper	✓	✓	Prophylaxe nach Guidelines
EBV IgG-Antikörper	✓	✓	Monitoring Abhängig vom Serostatus (D+/R-)
HSV IgG-Antikörper	✓	✓	Prophylaxe für CMV (D-/R-)
HIV-Antikörper	✓	✓	Grundsätzlich Ausschluss Spender
HTLV-1/2-Antikörper	✓	✓	Spender mit HTLV-1 ausschließen
VZV-Antikörper	x	✓	Impfung bei nicht immunkompetenten
HCV-Antikörper	Bei Risiko-Spendern	✓	D+ vorbehalten für R+
HBV: HBsAg	✓	✓	Positive Spender Ausschließen
HBV Anti-HBsAg	✓	✓	Impfung der Empfänger
HBV HBcAK IgM/IgG	✓	✓	IgM+ Spender sollten ausgeschlossen werden
Tetanus, Diphtherie und Pertussis	x	✓	Impfung vor NTX
Masern / Mumps / Röteln - Impfung	x	✓	Impfung vor NTX
Influenza-Impfung	x	✓	Jährlich
Pneumokokken-Impfung	x	✓	Impfung vor NTX
Tuberkulose Interferon-γ-Test	Lebendspender	✓	Behandlung einer aktiven / latenten Tuberkulose vor NTX

Tabelle in Anlehnung an (Karuthu und Blumberg 2012)  
Spender (D), Empfänger (R)

### 2.3.4 Auswirkungen

Infektionen sind die häufigste Ursache für Hospitalisierungen und die zweithäufigste Todesursache nach NTX (Snyder et al. 2009).

Darüber hinaus haben Infektionen weitreichende Konsequenzen für die Transplantatfunktion und den Empfänger. Infektionen wie CMV oder EBV haben zahlreiche immunmodulatorische Effekte und können somit Rejektionen triggern und zeigen eine erhöhte Rate an NODAT und kardiovaskulären Erkrankungen, desweiteren vermehrt Transplantatnephropatie und

lymphoproliferative Erkrankungen (Dharnidharka et al. 2007, Weikert und Blumberg 2008). Schwere ascendierende HWI können zu einer bakteriell getriggerten interstitiellen Nephritis führen (de Castro et al. 1998). Über die Freilegung von Antigenen können ebenfalls Rejektionen befördert werden (Tatapudi und Montgomery 2019).

### 3 Zielstellung

Die folgende Arbeit hatte das Ziel, die verschiedenen immunsuppressiven Regime (IR) des Jenaer Nierentransplantationszentrums (NTZ) hinsichtlich des Auftretens und Outcomes von schweren, zur Hospitalisierung führenden, Infektionen in einem Zeitraum von 3 Jahren nach Nierentransplantation zu vergleichen und begünstigende Faktoren für solche Infektionen herauszuarbeiten. Dahingehend könnte zentrumsspezifisch eine mögliche Verbesserung der immunsuppressiven Therapiestrategien nach Nierentransplantation ermöglicht werden.

Folgende Fragestellungen wurden formuliert:

- Wie häufig traten zur Hospitalisierung führende Infektionen auf?
- Welcher Art waren diese Infektionen (Fokus, Erreger)?
- Gab es Unterschiede in den Infektionsraten zwischen den verschiedenen IR?
- Für wie lang und wie häufig führten Infektionen zu einer Hospitalisierung? Bestanden dabei Unterschiede der IR?
- Wie war das Outcome der zu Hospitalisierungen führenden Infektionen bezüglich Patienten- und Transplantatüberleben?
- Welche Auswirkung hatten die Infektionen auf die Transplantatnierenfunktion?
- Gab es Risikofaktoren, die Infektionen oder die Dauer einer Hospitalisierung beeinflussten?

## **4 Patienten und Methoden**

### **4.1 Studiendesign**

In dieser retrospektiven monozentrischen Studie wurden Daten von 339 konsekutiven Empfängern von Leichennieren erhoben, die zwischen dem 01.01.2010 und 31.12.2015 am gemeinsamen urologisch-nephrologischen NTZ Jena transplantiert wurden. Post transplantationem wurden diese Patienten bis einschließlich dem 31.12.2017 über im Mittel 3 Jahre beobachtet. Es liegt ein positives Ethikvotum der Ethik-Kommission des Universitätsklinikums Jena (UKJ) vom 07. November 2016 vor (Bearbeitungsnummer 4975-11/16).

### **4.2 Patientenkollektiv**

Während des Untersuchungszeitraumes wurden 339 Leichennierentransplantationen von insgesamt 298 Leichenspendern durchgeführt. Bei 26 Patienten fand eine kombinierte Pankreas- und Nierentransplantation statt, die jeweils in der Klinik für Visceralchirurgie erfolgte. Insgesamt mussten 25 Empfänger aus dieser Studie aufgrund fehlender Follow-up Untersuchungen an unserem Zentrum und somit fehlenden Datensätzen ausgeschlossen werden.

### **4.3 Untersuchungsmaterialien**

Die Datenerhebung erfolgte retrospektiv am UKJ anhand Akten aus dem Archiv sowie digitalisierter Daten des Klinikinformationssystems SAP® und des Laborsystems Lauris®. Die Daten stammten vorrangig aus der Klinik für Innere Medizin III des UKJ sowie aus der Urologischen- und Viszeralchirurgischen Universitätsklinik Jena. Die erhobenen Daten zeigt **Tabelle 3**.

### **4.4 Datenverarbeitung**

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte mittels SPSS 24.0 und 27.0 für Macintosh (IBM® Cooperation, 2016). Die Literaturrecherche erfolgte über PubMed®, Cochrane Library® sowie im Web of Science.

**Tabelle 3:** Erhobene Daten des Patientenkollektivs

<b>Empfänger</b>	<b>Spenderorgan</b>	<b>Follow-up</b>
Geschlecht	CMV (positiv / negativ)	eGFR post-OP
Alter		eGFR nach 1, 2 und 3 Jahren
BMI	Kalte Ischämiezeit	Mittlere eGFR im
Diabetes mellitus	Warme Ischämiezeit	Beobachtungszeitraum
Dialysedauer		Switch CyA auf TAC
Delayed-Graft-Function (DGF)		MTOR-Switch
IR		Decortin-Dosis
CMV (positiv / negativ)		Infektionen post-OP
Mismatch in A, B, DR		Infektbedingte Hospitalisierungen
		Sepsis
		Hospitalisierungsdauer
		Hospitalisierungsgrund
		Todeszeitpunkt
		Drop-Out

Die Berechnung des BMIs erfolgte nach der Definition der Weltgesundheitsorganisation (WorldHealthOrganization 2000). Um etwaige Auswirkungen des BMIs auf das Outcome zu bewerten, wurden die Patienten in drei Gruppen unterteilt: Normalgewicht (<25), Präadipositas (25-29,9) und Adipositas (>30).

Diabetes mellitus wurde als Typ 1 und Typ 2 aufgenommen (Kerner und Bruckel 2014). Alle Typ 1 Diabetiker wurden kombiniert Pankreas-Nieren transplantiert (PNTX).

Der Zeitraum zwischen erstmaliger Dialyse und Transplantation, also die Dialysedauer vor Transplantation, wurde in Monaten erfasst.

Der CMV-Status wurde bei Spender und Empfänger erhoben.

Während Transport und OP wurde die kalte und warme Ischämiezeit erfasst. Die kalte Ischämiezeit ist die Zeit zwischen Entnahme des Organs und Beginn der Implantation in den Empfänger. Die warme Ischämiezeit gibt die Zeit seit Entfernung des Spenderorgans aus der Kühlung, also vom Beginn der Implantation in den Empfänger, bis zur fertigen Anastomosierung an die A. iliaca externa oder -communis mit Wiederherstellung des Blutflusses im Organ an (Vinson et al. 2018). Die eGFR wurde routinemäßig vom Labor anhand der CKD-EPI Formel bestimmt (Levey et al. 2009).

## 4.5 Immunsuppressive Therapie

Die immunsuppressive Therapie am NTZ Jena erfolgt nach einem festgelegten Schema. Präoperativ werden die Empfänger anhand des individuellen immunologischen Risikos in drei IR eingeteilt (**Tabelle 4**).

**Tabelle 4:** Immunologische Risikostratifizierung am NTZ Jena

	<b>MM</b>		<b>PRA</b>		<b>Vortransplantation</b>
<b>Low-Risk</b>	B + DR ≤ 2 und DR < 2	und/oder	< 5 %	und/oder	Nein
<b>High-Risk</b>	B + DR > 2 oder DR = 2		> 5 %		Ja
<b>ET-Senior-programm</b>	Spender und Empfänger ≥65 Jahre				

Sollte im Einzelfall von dieser Empfehlung, z.B. bei Senioren mit hohem immunologischem Risiko, abgewichen worden sein, wurde das tatsächlich verwendete IR gewertet. So wurden einige wenige Senioren ≥65 Jahre aufgrund ihres hohen individuellen immunologischen Risikos der High-Risk-Gruppe zugefügt.

Die Therapie der verschiedenen IR ist wie folgt:

Präoperativ erhalten alle Patienten 500mg Methyprednisolon als Kurzinfusion, sowie 1 g MMF per os. Zusätzlich wurden High-Risk Patienten entsprechend obiger Definition (**Tabelle 4**) mit drei Gaben Antithymozytenglobulin (Thymoglobulin®) über 3 Tage (kumulativ 3,5 mg/kg Körpergewicht) induziert und erhielten Tacrolimus, Mycophenolat-Mofetil und Steroide zur Dauerimmunsuppression. Low-Risk Patienten erhielten als Dauerimmunsuppression Ciclosporin A, Mycophenolat-Mofetil und ebenfalls Steroide. Patienten im Eurotransplant-Senioren-Programm, in dem Organe Mismatch-unabhängig vergeben werden, wurden additiv mit 2x 20 mg, kumulativ 40mg, Basiliximab an den Tagen 0 (präoperativ) und 4 induziert und erhielten eine Dauerimmunsuppression wie die Low-Risk-Patienten.

In jedem IR erhielten Patienten ab Tag 1 nach Transplantation 50 mg/d Prednisolon per os, mit einer Dosisreduktion um 5 mg alle 7 Tage bis auf 10mg und danach mit einer Dosisreduktion von 2,5 mg alle 7 Tage bis zu einer

Erhaltungsdosis von 5 mg/d. Nach 3-6 Monaten wurde bei einigen Low Risk Patienten mit stabiler Transplantatfunktion (Serumkreatinin i.d.R. <150 µmol/l) und sehr niedrigem immunologischen Risiko (meist full-house Nieren mit einem Mismatch von 0/0/0) mit dem Absetzen des Prednisolons begonnen.

Im Posttransplantationsverlauf wurden Anpassungen der immunsuppressiven Medikamente jeweils berücksichtigt, die z.B. durch eine Änderung des IR nach einer Rejektion auftraten. So wurden Dosisänderungen der Steroidtherapie (dauerhaft steroidfreie Immunsuppression (IS) und im Verlauf jegliche Erhöhung der Steroiddosis) und ein Wechsel der Medikation von Ciclosporin A auf Tacrolimus (z.B. bei Rejektion oder Unverträglichkeit) oder von Mycophenolat-Mofetil auf mTOR-Inhibitoren erfasst. Der Zentrumsstandard sieht im Falle einer Rejektion, unabhängig von der Rejektionsbehandlung, eine Umstellung auf Tacrolimus vor, sofern zuvor mit Ciclosporin A oder mTOR-Inhibitoren therapiert wurde. Eine Steroidstoßtherapie in einer Dosis von 250 mg Methylprednisolon/d über 5 Tage ist ebenfalls Standard. In speziellen Fällen kommen ATG oder Plasmapheresen zum Einsatz. Der Wechsel von MMF auf MPA oder vice versa wurde nicht als Änderung der IS erfasst.

Zur Beurteilung der Transplantatfunktion wurde postoperativ und im Verlauf nach 12, 24 und 36 Monaten die eGFR erfasst.

Das Vorhandensein einer Delayed-Graft-Function (DGF) wurde definiert als jegliche Dialyse innerhalb einer Woche nach Transplantation (Ojo et al. 1998).

#### **4.6 Infektionen**

Postoperativ wurden alle Infektionen erfasst, welche während der ersten 20 Tage nach Transplantation auftraten. Diese wurden eingeteilt in Harnwegsinfekte, Pneumonien oder „andere“ und zusätzlich wurde jegliche Form der Sepsis separat erfasst, einschließlich deren Ursache. Die Infektionen während der initialen Hospitalisierung wurden separat erfasst und wurden nicht als hospitalisierungspflichtige Infektionen aufgenommen.

Im weiteren Verlauf nach initialer stationärer Entlassung post transplantationem wurden alle Infektionen als Endpunkte erfasst, die zu einer Hospitalisierung der Patienten geführt haben. Zudem wurden nosokomiale Infektionen oder

Infektionen, die im Verlauf von stationären Aufenthalten anderer Ursache diagnostiziert wurden, als relevante Endpunkte gewertet.

Jede Hospitalisierung wurde einzeln mit Datum, Dauer der Hospitalisierung, Ursache, Art und bezüglich einer möglichen Sepsis dokumentiert. Die Ursachen wurden unterteilt in virale, bakterielle oder Pilz-Infektionen. Die Art der Infektion wurde anhand der häufigsten Diagnosen unterteilt in Harnwegsinfekte, Pneumonien, CMV-Infektion, BK-Nephritiden, und „andere“ (Gastroenterologische Infektionserkrankungen, Endokarditiden, Wundinfektion, Hepatitiden und weitere). Falls während einer Hospitalisierung mehrere Infektionen zugleich auftraten, wurde die führende Infektion berücksichtigt.

Darüber hinaus wurden bioptisch gesicherte Rejektionen und deren Therapien erfasst, da diese die Infektionsanfälligkeit teils deutlich beeinflussen. Rejektionen wurden in Anlehnung an die BANFF-Klassifikation (BANFF 2017) unterteilt in zelluläre, also T-Zell vermittelte, die wiederum in interstitielle (BANFF-I) und vaskuläre (BANFF-II) eingeteilt wurden, sowie in humorale, also Antikörper-vermittelte Rejektionen (Haas et al. 2018). Wurden wiederholt Biopsien durchgeführt, so wurde das erste Biopsieergebnis erfasst.

Als Drop-Out Kriterium galt eine fehlende Nachsorge der Patienten am NTZ Jena.

Endpunkte dieser Arbeit waren schwere Infektionen die zur Hospitalisierung geführt haben, Rejektionen, NTX-Versagen und Tod.

#### **4.7 Statistische Auswertung**

Die statistische Auswertung wurde mit SPSS 24.0 und 27.0 für Macintosh (IBM® Cooperation, 2016) durchgeführt. Es erfolgte eine Beratung durch das Institut für Medizinische Statistik, Informatik und Datenwissenschaften des Universitätsklinikums Jena.

Das Signifikanzniveau wurde generell auf 5 % festgelegt mit Ausnahme bei den univariaten binär logistischen Regressionen sowie den univariaten verallgemeinerten Schätzgleichungen (Generalized Estimating Equations, GEE)

(Hanley et al. 2003, Andersen 2004). Für multiple Vergleiche wurde eine Alpha-Adjustierung nach Bonferroni durchgeführt.

In der deskriptiven Statistik wurden Häufigkeiten sowohl relativ als auch absolut (in Klammern) angegeben. Für metrische Variablen wurden jeweils Mittelwerte und Standardabweichungen sowie Median mit Range angegeben.

Zum Vergleich kategorialer Variablen wurde der Chi-Quadrat-Test angewendet. Im Falle signifikanter Unterschiede bei mehr als zwei Ausprägungen wurden alle paarweisen Vergleiche mit dem Post-Hoc Chi-Quadrat-Test mit Alpha-Adjustierung durchgeführt.

Zum Gruppenvergleich von nicht normalverteilten metrischen Variablen von zwei Gruppen wurde der Mann-Whitney-U-Test verwendet; bei mehr als zwei Gruppen der Kruskal-Wallis-Test. Für normalverteilte, metrische Daten zweier unabhängiger Gruppen wurde der Zweistichproben-t-Test verwendet, sofern die Gruppen eine annähernd große Varianz zeigten. Falls keine Varianzhomogenität bestand, wurde der Welch-Test durchgeführt.

Bei Vergleich von mehr als zwei normalverteilten Gruppen wurde eine einfaktorielle ANOVA durchgeführt. Im Falle signifikanter Unterschiede in der ANOVA post-hoc bei Varianzhomogenität der Bonferroni-Test und bei fehlender Varianzhomogenität der Dunnett-T-3 Test durchgeführt.

Die Varianzhomogenität wurde mit dem Levene-Test untersucht und die Normalverteilung mit dem Einstichproben-Kolmogorov-Smirnov-Test.

Mittels binär logistischer Regression wurde der Einfluss unabhängiger Variablen auf das Eintreten einer oder mehrerer infektbedingter Hospitalsierungen untersucht. Für die Identifizierung von Risikofaktoren für eine Hospitalisierung wurde ein zweistufiges Verfahren durchgeführt. In der ersten Stufe wurden die in Frage kommenden Faktoren univariat analysiert ( $p < 0,25$ ) (**Anhang** 9.3.1). Dieser Schritt wurde durchgeführt, um das anschließende multivariate Modell möglichst kleinzuhalten. Im zweiten Schritt wurden alle im ersten Schritt als signifikant identifizierten Faktoren ( $p < 0,25$ ) sowie potentielle Assoziationsfaktoren in ein multivariates schrittweises Modell aufgenommen

(Alter, steroidfreie IS, Geschlecht, BMI, Diabetes mellitus, Dialysedauer, DGF, IS-Regime, Mismatch, Rejektion und CMV-Hochrisikokonstellation (+/-).

Die Untersuchungen der Dauer und Anzahl der Hospitalisierungen wurde auf Grund von multiplen Hospitalisierungen einiger Patienten und fehlender Normalverteilung mittels GEE durchgeführt, da sich aus Mehrfachhospitalisierungen potenziell abhängige Beobachtungen ergeben. Ein geeignetes Modell zur adäquaten Berücksichtigung von korrelierten Beobachtungen bieten GEEs. Dabei wurde die Korrelationsstruktur als autoregressiv angenommen (AR(1)). Das bedeutet, dass die Beobachtungen der  $m$ -ten Hospitalisierung von denen der  $(m-1)$ -ten Hospitalisierung abhängig sind, unabhängig davon, wie groß  $m$  ist. Der Typ des Modells war Poisson loglinear. Analog zur logistischen Regression wurde wieder zweistufig vorgegangen. In einem ersten Schritt wurden die in Frage kommenden Faktoren univariat analysiert (**Anhang** 9.3.2 und 9.3.3), um das anschließende multivariate Modell, was nur die statistisch signifikanten Faktoren ( $p=0,25$ ) aus Schritt Eins enthält, möglichst klein zu halten ( $p=0,05$ ).

Im ersten multivariaten GEE-Modell wurde die Anzahl der infektbedingten Hospitalisierungen beobachtet. Dafür wurden elf potentielle Faktoren aufgenommen (Alter, steroidfreie IS, Geschlecht, BMI, Diabetes mellitus, Dialysedauer, DGF, IS-Regime, Mismatch, Rejektion und CMV-Hochrisikokonstellation (+/-). Das zweite multivariate GEE-Modell untersucht die Dauer der Hospitalisierungen. Dafür wurden sechs Haupteffekte und eine Interaktion in das Modell aufgenommen. Als Haupteffekte dienten IS, Alter, Sepsis, Rejektion, steroidfreie IS und die Zeit bis zur Hospitalisierung nach NTX. Weiterhin wurde eine Zwei-Wege-Interaktion zwischen Hospitalisierungsursache und -art analysiert.

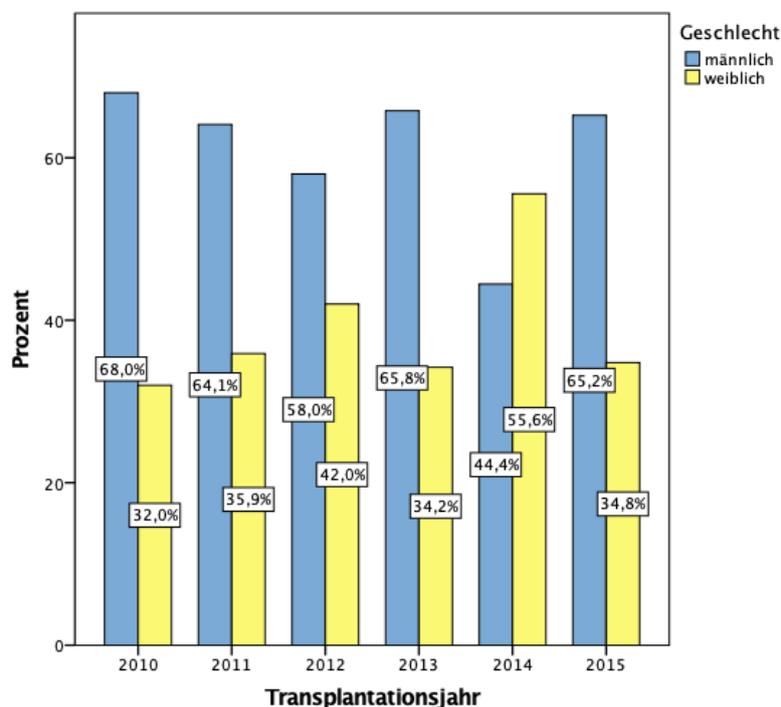
Die Überlebenszeiten wurden graphisch mittels Kaplan-Meier-Kurven veranschaulicht und mit dem Mantel-Cox (Log-Rank) Test auf statistisch signifikante Unterschiede geprüft.

## 5 Ergebnisse

### 5.1 Demographische und klinische Daten

Von den insgesamt 314 Transplantatempfängern waren 197 (62,7%) männlich und 117 (37,3%) weiblich.

Die Geschlechtsverteilung der Transplantatempfänger in den untersuchten Jahren 2010 bis 2015 wird in **Abbildung 3** gezeigt. In dem Beobachtungszeitraum lag der Anteil männlicher Transplantatempfänger, außer im Jahr 2014, stets über dem der Frauen.



**Abbildung 3:** Geschlechtsverteilung der Transplantatempfänger zwischen 2010-2015

Das durchschnittliche Alter der Patienten lag bei  $55,8 \pm 12,2$  Jahren (MW  $\pm$  SD), mit einem Median von 57 Jahren (**Tabelle 5**). Der jüngste Patient war 25, der älteste 82 Jahre alt.

In der folgenden Tabelle sind die klinischen Daten der untersuchten Transplantatempfänger, unterteilt nach den immunsuppressiven Therapieregimen, aufgeführt.

**Tabelle 5:** Klinische Daten sowie immunsuppressive Therapieregime der untersuchten Transplantatempfänger (n=314)

Variable	Gesamt 100 % (n=314)	Low-Risk 33,1% (n=104)	High-Risk 39,8% (n=125)	Senioren 27,1 % (n=85)	p-Wert
<b>Alter (Jahre)</b> Mittelwert $\pm$ SD Median (Min-Max)	55,8 57,0 (25-82)	52,2 $\pm$ 10,1 53,5 (25-75)	49,6 $\pm$ 10,3 51,0 (26-70)	69,2 $\pm$ 3,7 67,0 (65-82)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Geschlecht</b> Männlich Weiblich	62,7 % (n=197) 37,3 % (n=117)	64,4 % (n=67) 35,6% (n=37)	58,4 % (n=73) 41,6 % (n=52)	67,1 % (n=57) 32,9 % (n=28)	0,404
<b>Dialysedauer (Monate)</b> Mittelwert $\pm$ SD Median (Min-Max) Fehlend	68,8 $\pm$ 43,7 64 (0-302) n=2	80,53 $\pm$ 38,6 82,5 (0-243)	78,1 $\pm$ 49,4 79 (0-302) n=2	40,9 $\pm$ 24,5 35 (5-129)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Diabetes</b> Nein Typ 1 Typ 2 Fehlend	71,9 % (n=223) 8,4 % (n=26) 19,7 % (n=61) n=4	<b>86,5 % (n=90)</b> <b>0%</b> 13,5 % (n=14)	65,9 % (n=81) <b>21,1 % (n=26)</b> 13 % (n=16) n=2	62,7 % (n=52) <b>0%</b> <b>37,3 % (n=31)</b> n=2	<b>&lt;0,001</b>
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b> Mittelwert $\pm$ SD Median (Min-Max)	27,3 $\pm$ 4,8 26,4 (17,5-42)	27,7 $\pm$ 4,5 26,8 (18,1-39,2)	26,0 $\pm$ 4,9 24,7 (17,5-40,8)	28,6 $\pm$ 4,7 28 (21,1-42)	<b>&lt;0,001</b>
<b>BMI-Gruppen</b> <25 25-30 >30	40,4 % (n=127) 34,7 % (n=109) 24,8 % (n=78)	34,6 % (n=36) 38,5 % (n=40) 26,9 % (n=28)	<b>52,8 % (n=66)</b> 30,4 % (n=38) 16,8 % (n=21)	29,4 % (n=25) 36,5 % (n=31) 34,1 % (n=29)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Transplantationsdaten</b>					
<b>Gruppierung MM</b> <3 3-4 >4 Fehlend	31,5 % (n=98) 44,7 % (n=139) 23,8 % (n=74) n=3	<b>65,4 % (n=68)</b> 34,6 % (n=36) <b>0%</b>	22,8 % (n=28) 53,7 % (n=66) 23,6 % (n=29) n=2	<b>2,4 % (n=2)</b> 44 % (n=37) <b>53,6 % (n=45)</b> n=1	<b>&lt;0,001</b>
<b>CMV</b> D+/R- D+/R+ D-/R+ D-/R- Fehlend	19,1 % (n=57) 38,9 % (n=116) 21,5 % (n=64) 19,8 % (n=59) n=16	16,5 % (n=17) 38,8 % (n=40) 16,5 % (n=17) <b>28,2 % (n=29)</b> n=1	19,6 % (n=22) 30,4 % (n=34) <b>30,4 % (n=34)</b> 17,9 % (n=20) n= 13	21,7 % (n=18) <b>50,4 % (n=42)</b> 15,7 % (n=13) 12,0 % (n=10) n=2	0,661 <b>0,019</b> <b>0,015</b> <b>0,019</b>
<b>Kalte Ischämiezeit (Stunden)</b> Mittelwert $\pm$ SD Median (Min-Max) Fehlend	12,2 $\pm$ 4,9 11,0 (2-30,5) n=22	13,1 $\pm$ 5,2 12,3 (5,1-30,5) n=2	12,1 $\pm$ 5,1 11,5 (2-29,5) n=20	11,4 $\pm$ 4,1 10,5 (5,5-29,5)	<b>0,042</b>
<b>Warme Ischämiezeit (Min)</b> Mittelwert $\pm$ SD Median (Min-Max) Fehlend	39,5 $\pm$ 11,6 39 (10-113) n=22	39,6 $\pm$ 8,9 38 (23-63) n=1	36,8 $\pm$ 11,8 38 (10-70) n= 21	42,8 $\pm$ 13,5 41 (20-113)	<b>0,006</b>
<b>dauerhaft steroidfreie IS</b>	17,2 % (n=54)	14,4 % (n=15)	20,8 % (n=26)	15,3 % (n=13)	0,383
<b>Switch auf mTOR-Inhibitor</b>	4,8 % (n=15)	5,8 % (n=6)	4,0 % (n=5)	4,7 % (n=4)	0,822

signifikante Werte sind fett markiert (Post-hoc-Test)

Signifikante Unterschiede zwischen den IR-Gruppen konnten im Gruppenvergleich von  $n > 2$  Gruppen für den BMI, die Diabetesrate, das Mismatch, die Dialysedauer, kalte sowie warme Ischämiezeit, CMV-Status (+/+, -/+ und -/-) und das Alter gezeigt werden. Der mittlere BMI war in der High-Risk Gruppe mit  $26,0 \text{ kg/m}^2$  am geringsten.

Sofern man die als signifikant unterschiedlich getesteten metrischen Werte aus **Tabelle 5** einem direkten Gruppenvergleich mittels Post-hoc-Test (Bonferroni-Test) unterzieht, ergeben sich die in **Tabelle 6** gezeigten Ergebnisse.

**Tabelle 6:** Direkter Gruppenvergleich kontinuierlicher Variablen mit signifikanten Gruppenunterschieden in der Post-hoc-Analyse

Variable	Gruppenvergleich	p-Werte
<b>Alter (Jahre)</b>	Low-Risk vs. High-Risk	0,173
	<b>Low-Risk vs. Senioren</b>	<b>&lt;0,001</b>
	<b>High-Risk vs. Senioren</b>	<b>&lt;0,001</b>
<b>BMI* (kg/m<sup>2</sup>)</b>	<b>Low-Risk vs. High-Risk</b>	<b>0,016</b>
	Low-Risk vs. Senioren	0,627
	<b>High-Risk vs. Senioren</b>	<b>&lt;0,001</b>
<b>Dialysedauer (Monate)</b>	Low-Risk vs. High-Risk	0,965
	<b>Low-Risk vs. Senioren</b>	<b>&lt;0,001</b>
	<b>High-Risk vs. Senioren</b>	<b>&lt;0,001</b>
<b>Kalte-Ischämiezeit (Stunden)</b>	Low-Risk vs. High-Risk	0,399
	<b>Low-Risk vs. Senioren</b>	<b>0,035</b>
	High-Risk vs. Senioren	0,637
<b>Warme Ischämiezeit (Min)</b>	Low-Risk vs. High-Risk	0,250
	Low-Risk vs. Senioren	0,161
	<b>High-Risk vs. Senioren</b>	<b>0,001</b>

Alle 26 Typ 1 Diabetiker waren, da Pankreas-Nieren transplantiert, in der High-Risk Gruppe. Das ET-Seniorprogramm wies mit 37,3 % den größten Anteil von Typ 2 Diabetikern auf. Die wenigsten Diabetiker (13,5%) waren in der Low-Risk Gruppe.

Die Dialysezeit war im Seniorenprogramm mit durchschnittlich 40,9 Monaten signifikant geringer als die der Low-Risk (80,5 Monate) und High-Risk Gruppe (78,1 Monaten) (**Tabelle 6**). Zudem wiesen Patienten im Senioren Programm die kürzeste Kaltischämiezeit, jedoch die längste Warmischämiezeit auf. Die High-Risk Gruppe zeigte mit 36,8 Minuten die kürzeste Warmischämiezeit. Die Senioren Gruppe zeigte die prozentual höchste CMV- Hochrisikokonstellation (+/+), die High-Risk Gruppe hingegen die (-/+)- und die Low-Risk Gruppe die (-/-)-Konstellation. Ein signifikanter Unterschied zwischen der Hochrisikokonstellation (+/-) konnte innerhalb der IR nicht gezeigt werden. Das

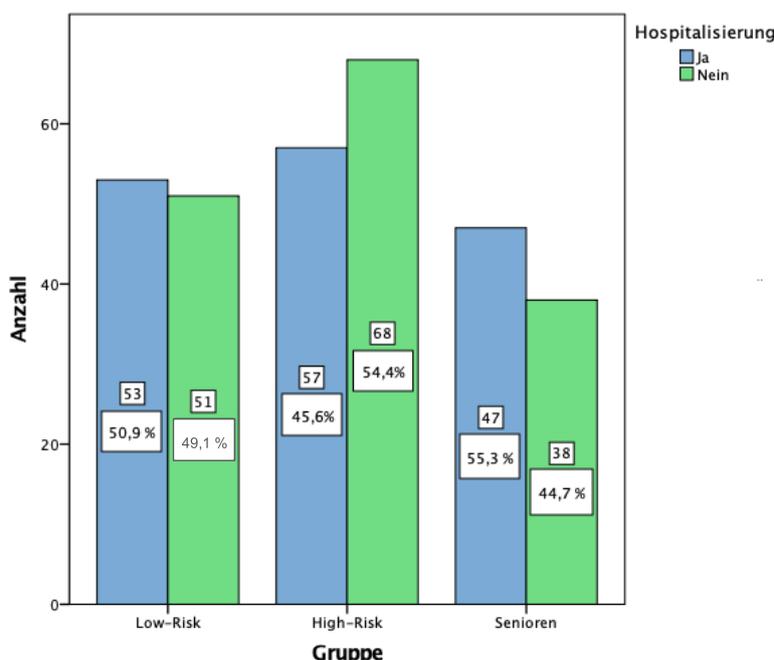
Alter zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen der Low- und High-Risk Gruppe, allerdings waren die Senioren bekanntermaßen älter.

## 5.2 Infektionsbedingte Hospitalisationen

### 5.2.1 Häufigkeit

Innerhalb des dreijährigen Beobachtungszeitraumes nach Nierentransplantation kam es bei 50 % (n=157) aller Patienten zu mindestens einer infektbedingten Hospitalisation.

Die Anzahl der Patienten mit mindestens einer Hospitalisation wird in **Abbildung 4** dargestellt. In der High-Risk Gruppe wurden erstaunlicherweise mit nur 45,6 % der Patienten die wenigsten hospitalisiert. Die Unterschiede waren jedoch nicht signifikant.



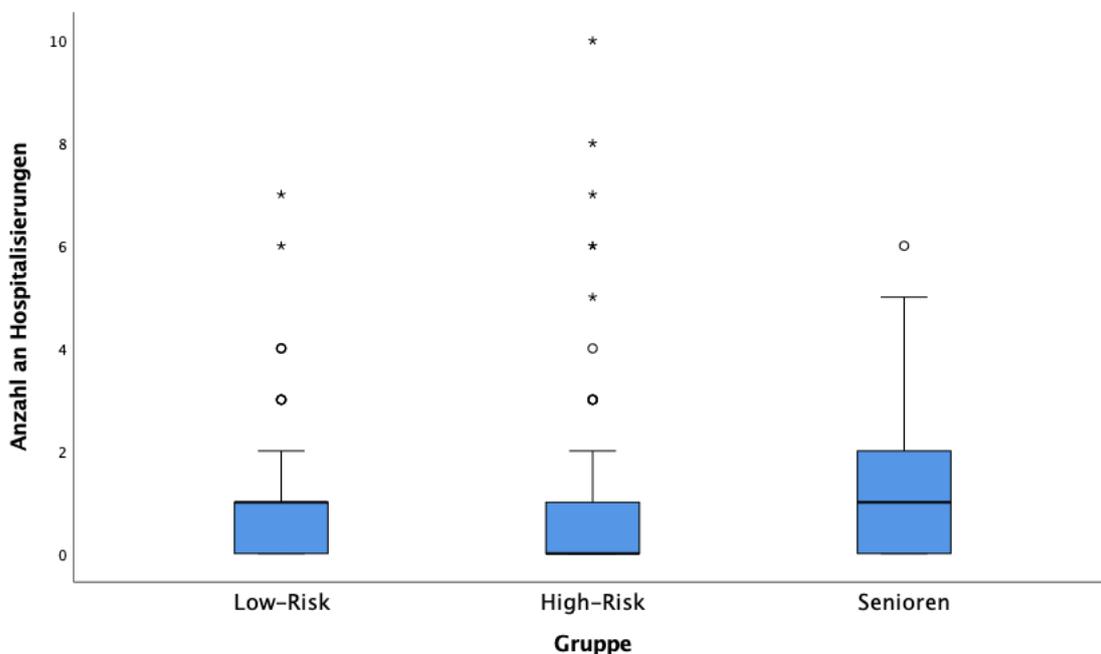
**Abbildung 4:** Infektbedingte Hospitalisationen nach IR-Gruppen ( $p=0,375$ ) innerhalb von 3 Jahren nach Nierentransplantation

Insgesamt traten innerhalb des Beobachtungszeitraumes 317 Hospitalisierungen wegen Infektionen auf, mit im Mittel  $2 \pm 1,6$  Hospitalisierungen pro Patient. In **Tabelle 7** wird die Anzahl an infektbedingten Hospitalisierungen pro hospitalisiertem Patienten und die Summe aller Hospitalisationen in den Gruppen gezeigt. Innerhalb der Low-Risk Gruppe war der Mittelwert mit 1,8 infektbedingten Hospitalisationen pro hospitalisiertem Patienten am geringsten, wenn auch die Unterschiede nicht signifikant waren.

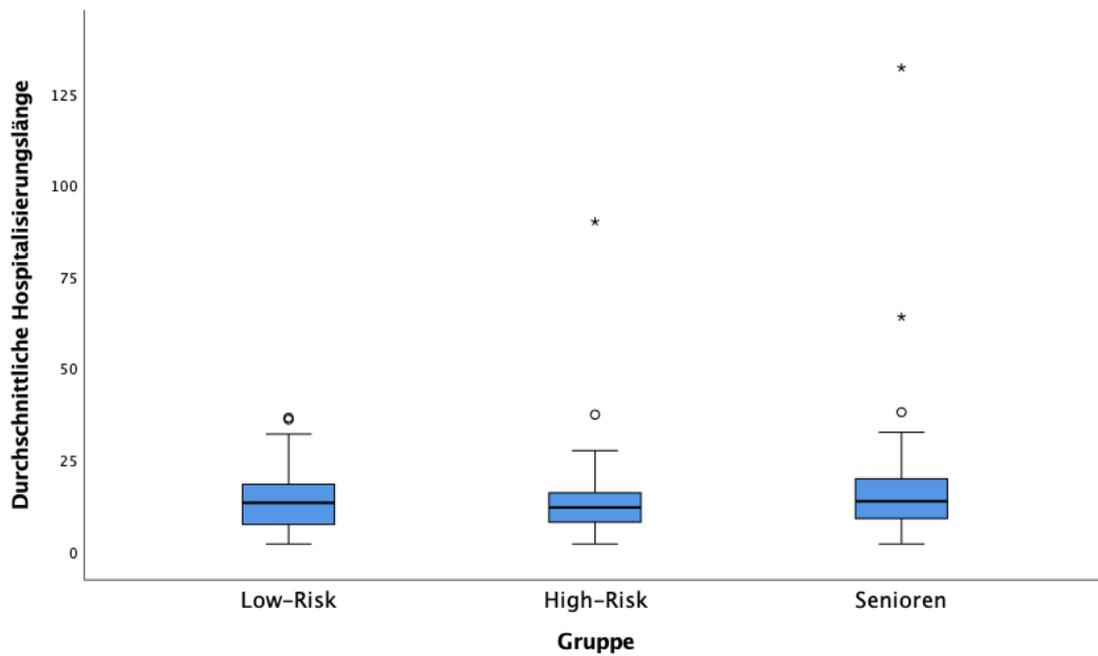
**Tabelle 7:** Mittlere Anzahl an Hospitalisierungen von jemals im Beobachtungszeitraum wegen einer Infektion hospitalisierten Transplantatempfängern, nach IR (p=n.s.)

Hospitalisierte Patienten	mittlere Anzahl der infektbedingten Hospitalisationen	Summe aller Hospitalisationen
<b>Low-Risk</b> n=53	1,8 ± 1,2	94
<b>High-Risk</b> n=57	2,1 ± 1,9	117
<b>Senioren</b> n=47	2,3 ± 1,3	106

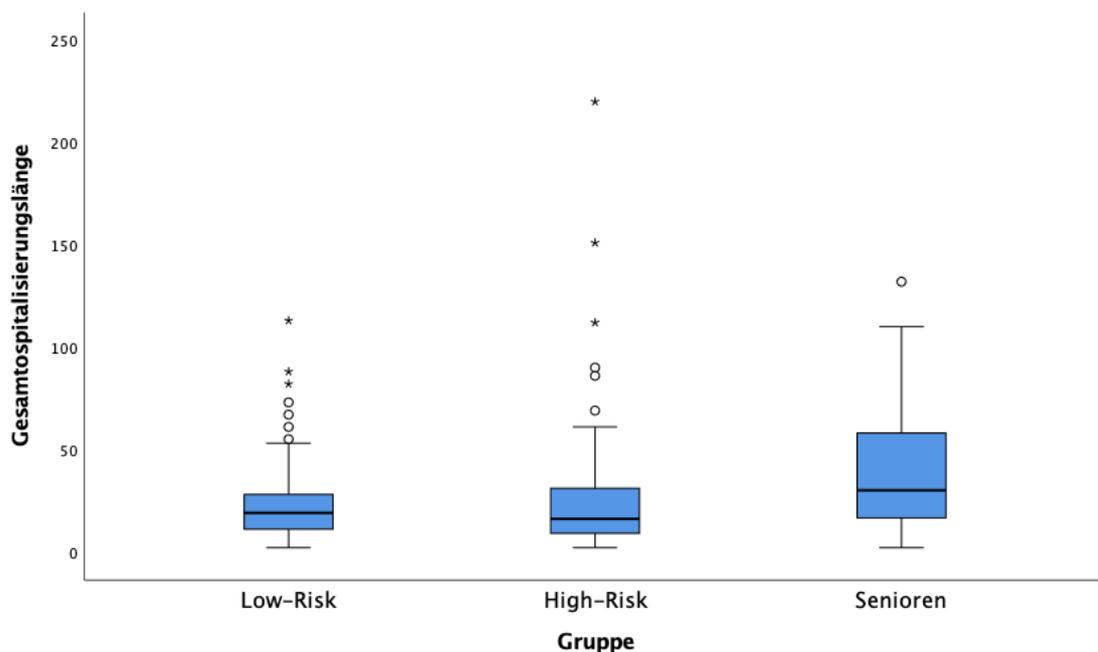
Bei den Senioren war die mittlere Anzahl an Hospitalisationen pro NTX-Empfänger ( $1,3 \pm 1,5$ ) größer als bei den Low-Risk- ( $0,9 \pm 1,3$ ) und den High-Risk-Patienten ( $0,9 \pm 1,7$ ,  $p=0,228$ , **Abbildung 5**). Die Senioren zeigten ebenfalls die längste durchschnittliche Hospitalisierungszeit pro Aufenthalt ( $18,3 \pm 19,9$  in Tagen) im Vergleich zu Low-Risk- ( $14,0 \pm 8,2$ ) und High-Risk-Patienten ( $13,7 \pm 12,1$ ,  $p=1,93$ , **Abbildung 6**), sowie die längste Gesamthospitalisierungszeit ( $37,5 \pm 28,1$  in Tagen) im Vergleich Low-Risk- ( $25,2 \pm 23,6$ ) und High-Risk-Patienten ( $29,2 \pm 38,1$ ,  $p=0,136$ , **Abbildung 7**). Die gezeigten Abbildungen zeigten auch im Gruppenvergleich keine signifikanten Unterschiede auf.



**Abbildung 5:** Anzahl der infektbedingten Hospitalisationen pro Patient (p=n.s.)



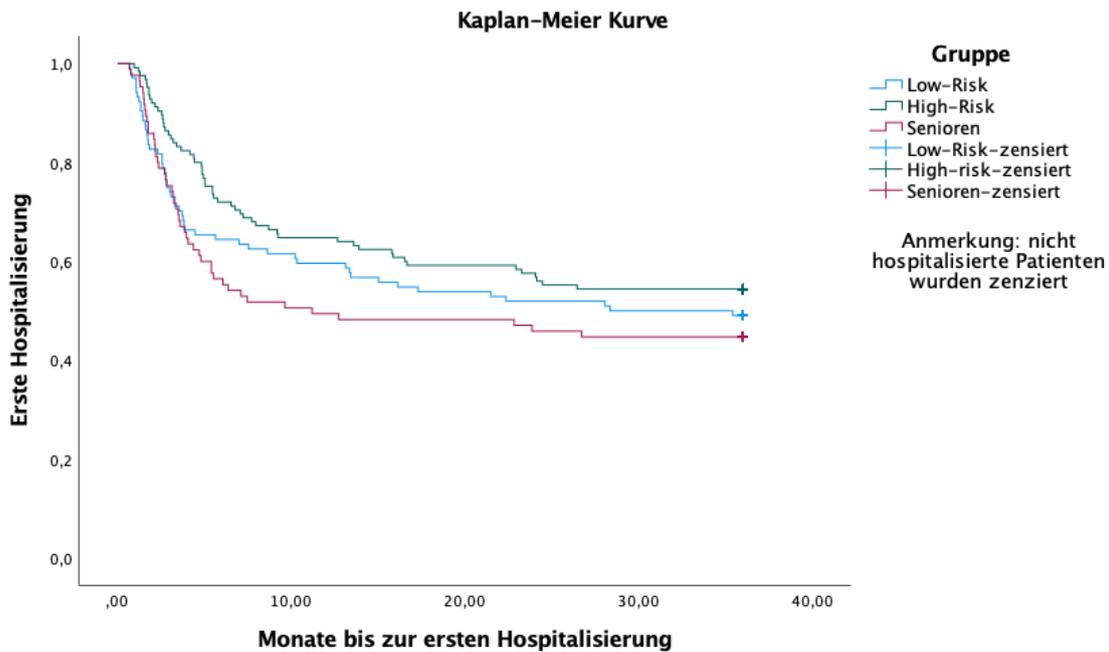
**Abbildung 6:** Durchschnittliche Hospitalisierungszeit pro Aufenthalt (p=n.s.)



**Abbildung 7:** Gesamthospitalisierungslänge aller Aufenthalte (p=n.s.)

### 5.2.2 Zeit bis zur ersten Hospitalisation

Die Kaplan-Meier Kurve (**Abbildung 8**) zeigt die Dauer bis zur ersten Hospitalisierung. Die mittlere Dauer (in Monaten) bis zur ersten infektsbedingten Hospitalisierung war bei den Senioren am kürzesten ( $5,1 \pm 5,7$ ) im Vergleich zu Low-Risk- ( $6,7 \pm 8,1$ ) und High-Risk-Patienten ( $7,6 \pm 7,1$ ,  $p=0,184$ ).



**Abbildung 8:** Zeit in Monaten bis zur ersten Hospitalisierung, Vergleich zwischen den IR-Gruppen (p jeweils n.s.)

### 5.2.3 Gründe für infektbedingte Hospitalisationen

Von den insgesamt 317 infektbedingten Hospitalisierungen waren 71,9 % (n=228) infolge bakterieller Infektionen, 25,6 % (n=81) infolge viraler Infektionen und 2,5 % (n=8) wegen Pilzinfektionen. Es konnte zwischen den IR-Gruppen kein signifikanter Unterschied in der Genese der häufigsten zur Hospitalisation führenden Infektionen gezeigt werden (**Tabelle 8**).

**Tabelle 8:** Erregertyp der häufigsten infektbedingten Hospitalisationen im Gruppenvergleich

<b>Erreger</b>	<b>Gesamt n=317</b>	<b>Low-Risk n=94</b>	<b>High-Risk n=117</b>	<b>Senioren n=106</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Viral</b>	25,6 % (n=81)	31,9 % (n=30)	21,4 % (n=25)	24,5 % (n=26)	0,208
<b>Bakteriell</b>	71,9 % (n=228)	64,9 % (n=61)	77,8 % (n=91)	71,7 % (n=76)	0,117
<b>Pilz</b>	2,5 % (n=8)	3,2 % (n=3)	0,9 % (n=1)	3,8 % (n=4)	0,338

Die Hauptursachen der zur Hospitalisierung führenden Infektionen waren HWI mit 43,8 % (n=139), gefolgt von CMV-Infektionen 13,2 % (n=42) und Pneumonien 12,6 % (n=40) auf (**Tabelle 9**).

**Tabelle 9:** Führende Ursache der Hospitalisationen im Gruppenvergleich

<b>Ursache</b>	<b>Gesamt n=317</b>	<b>Low-Risk n=94</b>	<b>High-Risk n=117</b>	<b>Senioren n=106</b>	<b>p-Wert</b>
<b>HWI</b>	43,8 % (n=139)	39,4 % (n=37)	40,2 % (n=47)	51,9 % (n=55)	0,175
<b>Pneumonie</b>	12,6 % (n=40)	12,7 % (n=12)	12,0 % (n=14)	13,2 % (n=14)	0,936
<b>CMV-Infektion</b>	13,2% (n=42)	15,9 % (n=15)	12,0 % (n=14)	12,3 % (n=13)	0,876
<b>BK-Nephritis</b>	2,2% (n=7)	1,1 % (n=1)	2,5 % (n=3)	2,8 % (n=3)	0,567
<b>Andere</b>	28,1 % (n=89)	30,9 % (n=29)	33,3 % (n=39)	19,8% (n=21)	0,145

Eine Sepsis trat in 17,7 % (n=56) der Fälle auf (**Tabelle 10**), ohne signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen (p=0,285). HWI waren mit 66,1 % die häufigste Ursache einer Sepsis (n=37) (**Tabelle 11**). Die Hauptgründe für „andere“ Infektionen waren Wundinfektionen, Gastroenterologische Infektionserkrankungen, Endokarditiden und Hepatitiden.

**Tabelle 10:** Häufigkeit der Sepsis anhand aller infektbedingten Hospitalisationen

	<b>Gesamt n=317</b>	<b>Low-Risk n=94</b>	<b>High-Risk n=117</b>	<b>Senioren n=106</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Sepsis</b>	17,7 % (n=56)	16,0 % (n=15)	17,1 % (n=20)	19,8 % (n=21)	0,285

**Tabelle 11:** Ursachen von Sepsis während infektbedingter Hospitalisationen

<b>Sepsis Ursache</b>	<b>Gesamt n=56</b>	<b>Low-Risk n=15</b>	<b>High-Risk n=20</b>	<b>Senioren n=21</b>	<b>p-Wert</b>
<b>HWI</b>	66,1 % (n=37)	66,7 % (n=10)	65,0 % (n=13)	66,7 % (n=14)	0,645
<b>Pneumonie</b>	8,9 % (n=5)	6,7 (n=1)	10,0 % (n=2)	9,5 % (n=2)	0,456
<b>andere</b>	25,0 % (n=14)	26,7 % (n=4)	25,0 % (n=5)	23,8 % (n=5)	0,756

#### 5.2.4 Zeitliches Auftreten einer Infektion nach Transplantation

Während des Beobachtungszeitraumes zeigte sich insbesondere in den ersten Monaten nach NTX eine erhöhte Rate an infektbedingten Hospitalisierungen. So traten 52,4 % aller Infektionen (n=166) innerhalb der ersten sechs Monate und 69,4 % aller Infektionen (n=220) innerhalb des ersten Jahres auf. Im zweiten und dritten Jahr nach Transplantation traten 20,5 % (n=65) beziehungsweise 10,1 % (n=32) der Infektionen auf. Die High-Risk-Gruppe zeigte innerhalb der ersten sechs Monate mit 41,8 % (n=48) im Verhältnis zur

Low-Risk- (n=55) und Senioren-Gruppe (n=62) mit jeweils 58,5% die prozentual geringste Quote an infektbedingten Hospitalisationen (p=0,031) (**Tabelle 12**).

**Tabelle 12:** Zeitliche Verteilung jeglicher infektbedingter Hospitalisationen zwischen den IR-Gruppen

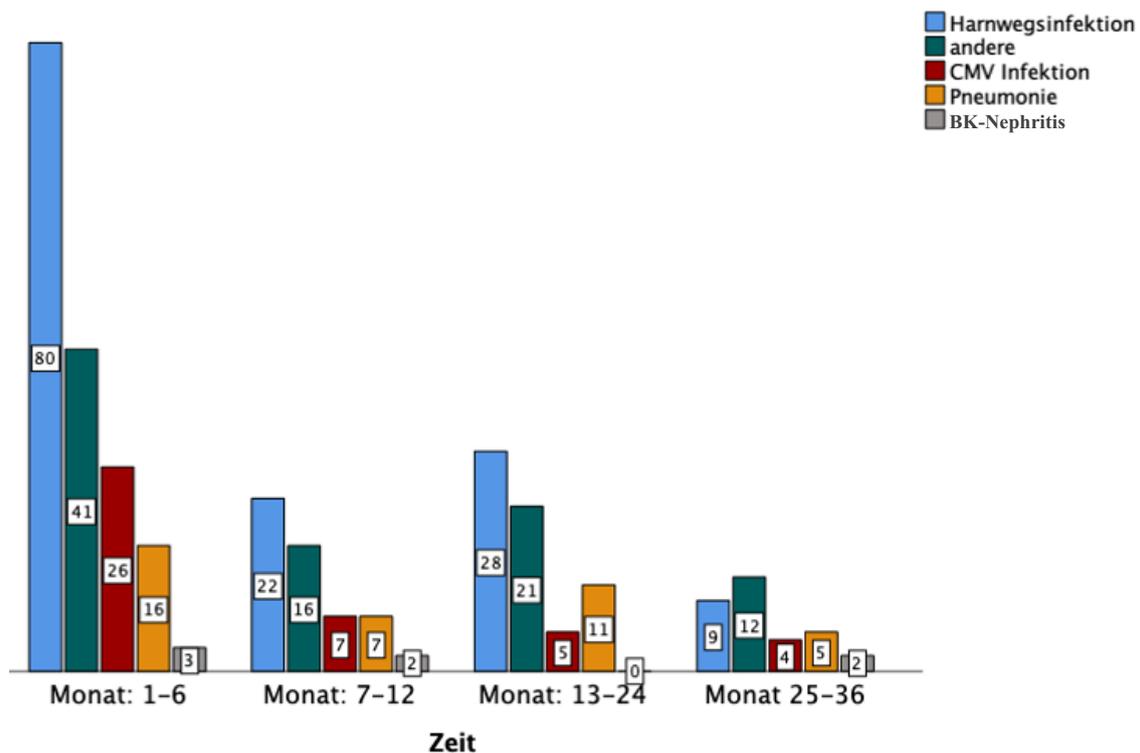
Zeit	Gesamt n=317	Low-Risk n=94	High-Risk n=117	Senioren n=106	p-Wert
Monat: 1-6	52,4 % (n=166)	58,5 % (n=55)	<b>41,8 % (n=49)</b>	58,5 % (n=62)	<b>0,031</b>
Monat: 7-12	17,0 % (n=54)	<b>11,7 % (n=11)</b>	18,9 % (n=22)	19,8 % (n=21)	<b>0,008</b>
Monat: 13-24	20,5 % (n=65)	20,2 % (n=19)	25,6 % (n=30)	15,1 % (n=16)	0,360
Monat: 25-36	10,1 % (n=32)	9,6 % (n=9)	13,7 % (n=16)	6,6 % (n=7)	0,072

signifikante Werte sind fett markiert (Post-hoc-Test)

Während des gesamten Beobachtungszeitraums stellten HWI die höchste Rate für infektbedingte Hospitalisierungen dar, mit im Durchschnitt 43,8 % (**Tabelle 13**). CMV-Infektionen zeigten in den ersten 6 Monaten mit 15,7 % (n=26) eine höhere Inzidenz als in den folgenden Jahren, jedoch konnte keine Signifikanz nachgewiesen werden (**Tabelle 13**). In **Abbildung 9** wird die Ursache der Infektionen im zeitlichen Verlauf dargestellt.

**Tabelle 13:** Ursache der infektbedingten Hospitalisationen im zeitlichen Verlauf

Zeit	Gesamt n=317	Monat: 1-6	Monat: 7-12	Monat: 13-24	Monat: 25-36	p-Wert
HWI	43,8 % (n=139)	48,2 % (n=80)	40,7 % (n=22)	43,1 % (n=28)	28,1 % (n=9)	0,194
CMV	13,2 % (n=42)	15,7 % (n=26)	13 % (n=7)	7,7 % (n=5)	12,5 % (n=4)	0,459
Pneumonie	12,3 % (n=39)	9,6 % (n=16)	13 % (n=7)	16,9 % (n=11)	15,6 % (n=5)	0,436
BK-Nephritis	2,2 % (n=7)	1,8 % (n=3)	3,7 % (n=2)	0 %	6,3 % (n=2)	0,206
andere	28,4 % (n=90)	24,7 % (n=41)	29,6 % (n=16)	32,3 % (n=12)	37,5 % (n=129)	0,399



**Abbildung 9:** Infektionsanzahl und Ursache der Infektbedingten Hospitalisation im zeitlichen Verlauf

### 5.3 Weitere Endpunkte einschließlich Rejektionsraten

In **Tabelle 14** sind weitere untersuchte Endpunkte nach NTX im Vergleich der IR-Gruppen dargestellt. Die Low-Risk Gruppe wies mit 24 % die höchste Rejektionsrate innerhalb von 3 Jahren nach NTX auf. Nach BANFF-Kriterien traten vor allem Typ-I und Typ-II Rejektionen auf (41,1 % und 37,5 %). Ein signifikanter Unterschied der Rejektionsprävalenz konnte nur zwischen der Low- und High-Risk Gruppe (24% in LR vs. 11,2 % in HR,  $p=0,034$ ) gezeigt werden.

**Tabelle 14:** Endpunkte im Beobachtungszeitraum nach NTX

Variable	Gesamt 100 % (n=314)	Low-Risk 33,1 % (n=104)	High-Risk 39,8% (n=125)	Senioren 27,1 % (n=85)	p-Wert
DGF Fehlend	23,2 % (n=72) n=3	26,9 % (n=28)	21,8 % (n=27) n=1	20,5 % (n=17) n=2	0,523
Infektion Post- Op 20 Tage Fehlend	43 % (n=133) n=5	45,2 % (n=47)	41 % (n=50) n=3	43,4 % (n=36) n=2	0,814
Rejektion	17,8 % (n=56)	<b>24 % (n=25)</b>	<b>11,2 % (n=14)</b>	20 % (n=17)	<b>0,034</b>
Rejektion nach BANFF- Kriterien	n=56	n=25	n=14	n=17	
Typ-I	41,1 % (n=23)	44,0 % (n=11)	35,7 % (n=5)	41,2 % (n=7)	0,673
Typ-II	37,5 % (n=21)	40,0 % (n=10)	28,6 % (n=4)	41,2 % (n=7)	
humorale	21,4 % (n=12)	16,0 % (n=4)	35,7 % (n=5)	17,6 % (n=3)	
Switch CyA auf Tacrolimus	n=189 30 % (n=56)	29,8 % (n=31)	Nicht- zutreffend	29,4 % (n=25)	0,985
dauerhaft steroidfreie IS	17,2 % (n=54)	14,4 % (n=15)	20,8 % (n=26)	15,3 % (n=13)	0,383

signifikante Werte sind fett markiert (Post-hoc-Test)

## 5.4 GFR-Verlauf

### 5.4.1 GFR-Verlauf im Gruppenvergleich

Die eGFR zeigte während des Beobachtungszeitraumes einen signifikanten Unterschied zwischen den IR-Gruppen (**Tabelle 15**).

**Tabelle 15:** eGFR im zeitlichen Verlauf

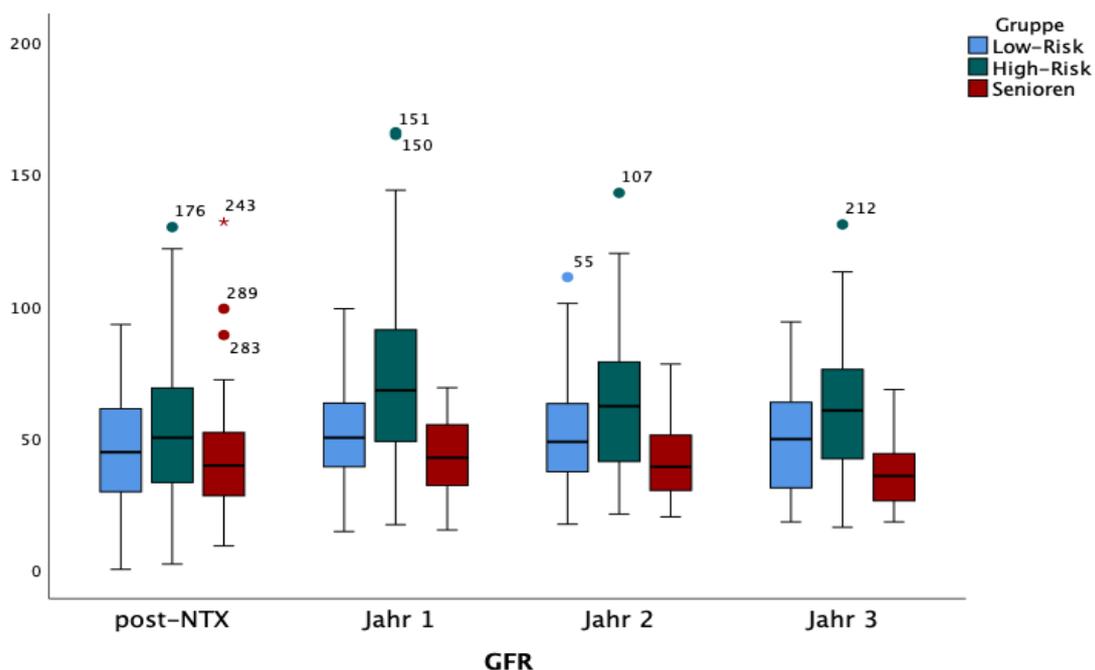
Variable	Gesamt 100 % (n=314)	Low-Risk 33,1 % (n=104)	High-Risk 39,8% (n=125)	Senioren 27,1 % (n=85)	p-Wert
<b>eGFR POST-OP (ml/min/1,73m<sup>2</sup>)</b> Mittelwert ±SD Median (Min-Max) Fehlend	41,8 ±26,6 40,1 (0-137) n=14	41,9 ±25,3 41,3 (0-137) n=4	46,5 ±29,6 45,5 (1-130) n=9	35,2 ±22,5 35,1 (0,9-132) n=1	<b>0,009</b>
<b>eGFR 1. Jahr (ml/min/1,73m<sup>2</sup>)</b> Mittelwert ±SD Median (Min-Max) Fehlend	53,1 ±25,7 50,0 (8-166) n=55	50,9 ±18,7 49,7 (8-99) n=14	64,5 ±30,2 60,0 (17-166) n=22	38,2 ±16,5 35 (13,6-91) n=19	<b>&lt;0,001</b>
<b>eGFR 2. Jahr (ml/min/1,73m<sup>2</sup>)</b> Mittelwert ±SD Median (Min-Max) Fehlend	52,1 ±23,8 49,0 (7-143) n=89	51,5 ±20,3 49 (15-111) n=25	60,8 ±25,6 59 (21-143) n=30	36,9 ±16,3 33 (7-85) n= 34	<b>&lt;0,001</b>
<b>eGFR 3. Jahr (ml/min/1,73m<sup>2</sup>)</b> Mittelwert ±SD Median (Min-Max) Fehlend	51,4 ±22,8 49 (7,5-131) n=132	49 ±19,5 50 (18-94) n=39	60,2 ±24,8 59,5 (16-131) n=45	36,6 ±13,1 37,0 (7,5-68,3) n=48	<b>&lt;0,001</b>

Hingegen wies die postoperativ bestimmte eGFR nur einen signifikanten Unterschied zwischen der High-Risk Gruppe und dem Senioren-Programm auf (**Tabelle 16**).

**Tabelle 16:** Signifikante Werte aus **Tabelle 15** mittels post Hoc Test untersucht

Variable	Gruppenvergleich	p-Werte
<b>eGFR POST-OP</b> (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	Low-Risk – High-Risk	0,518
	Low-Risk – Senioren	0,163
	<b>High-Risk – Senioren</b>	<b>0,007</b>
<b>eGFR 1. Jahr</b> (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	Low-Risk – High-Risk	<0,001
	Low-Risk – Senioren	0,003
	High-Risk – Senioren	<0,001
<b>eGFR 2. Jahr</b> (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	Low-Risk – High-Risk	0,025
	Low-Risk – Senioren	<0,001
	High-Risk – Senioren	<0,001
<b>eGFR 3. Jahr</b> (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	Low-Risk – High-Risk	0,008
	Low-Risk – Senioren	0,001
	High-Risk – Senioren	<0,001

**Abbildung 10** zeigt die eGFR im Vergleich der IR-Gruppen. Patienten, die mit der IS der High-Risk-Gruppe therapiert wurden, wiesen stets die höchste eGFR auf (siehe auch **Tabelle 15**).



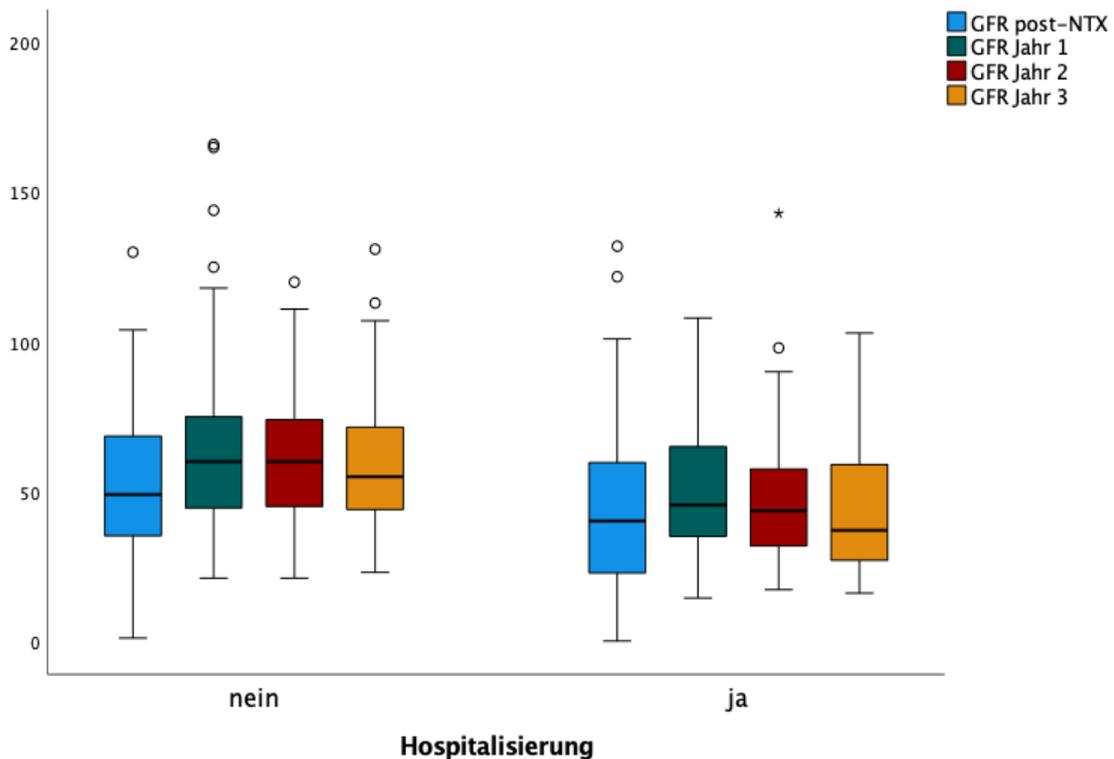
**Abbildung 10:** eGFR im Verlauf zwischen der IR-Gruppen

## 5.4.2 GFR-Verlauf von hospitalisierten mit nicht-hospitalisierten Patienten

Infektbedingte Hospitalisierungen zeigten einen erheblichen Einfluss auf die eGFR. Diese war im gesamten Verlauf (1., 2. und 3. Jahr) bei hospitalisierten im Vergleich zu nicht-hospitalisierten Patienten signifikant schlechter ( $p$  jeweils  $<0,001$ ), wohingegen direkt post transplantationem kein signifikanter Unterschied auftrat (**Tabelle 17** und **Abbildung 11**).

**Tabelle 17:** eGFR im Verlauf bei hospitalisierten vs. nicht hospitalisierten Patienten

Variable	Gesamt 100 % (n=314)	Hospitalisiert wegen Infektion 50 % (n=157)	Nicht hospitalisiert wegen Infektion 50 % (n=157)	p-Wert
<b>eGFR Post-Ntx (ml/min/1,73m<sup>2</sup>)</b> Mittelwert $\pm$ SD Median (Min-Max) Fehlend	41,8 $\pm$ 26,6 40,1 (0-137) n=14	39,2 $\pm$ 25,8 37,3 (0-137= n=3	44,5 $\pm$ 27,4 43,1 (0,9-130,0)	0,297
<b>eGFR 1. Jahr (ml/min/1,73m<sup>2</sup>)</b> Mittelwert $\pm$ SD Median (Min-Max) Fehlend	53,10 $\pm$ 25,68 50,0 (8-166) n=55	46,13 $\pm$ 22,46 43 (8-108) n=22	60,68 $\pm$ 26,89 56 (20,2-166) n=33	<b>&lt;0,001</b>
<b>eGFR 2. Jahr (ml/min/1,73m<sup>2</sup>)</b> Mittelwert $\pm$ SD Median (Min-Max) Fehlend	52,11 $\pm$ 23,81 49,0 (7-143) n=89	43,71 $\pm$ 20,7 40,3 (7-143) n=39	61,38 $\pm$ 23,64 59 (14,5-120) n=50	<b>&lt;0,001</b>
<b>eGFR 3. Jahr (ml/min/1,73m<sup>2</sup>)</b> Mittelwert $\pm$ SD Median (Min-Max) Fehlend	51,42 $\pm$ 22,79 49,0 (7,5-131) n=132	42,98 $\pm$ 20,84 37,0 (7,5-103) n=69	59,33 $\pm$ 21,74 54,75 (23-131) 63	<b>&lt;0,001</b>



**Abbildung 11:** eGFR im Verlauf bei hospitalisierten vs. nicht hospitalisierten Patienten, post transplantationem ( $p=n.s.$ ) und im weiteren Verlauf ( $p$  jeweils  $<0,001$ )

## 5.5 Faktoren für das Auftreten infektbedingter Hospitalisationen

### 5.5.1 Gruppenvergleich von hospitalisierten mit nicht-hospitalisierten Patienten

Zunächst wurden die epidemiologischen und klinischen Daten der Transplantatempfänger sowie die Verlaufsparemeter nach Transplantation von Patienten mit und ohne infektbedingte Hospitalisation einem univariaten Vergleich unterzogen (**Tabellen 18-20**).

Patienten mit im Verlauf dauerhaft steroidfreier IS zeigten eine signifikant geringere Hospitalisierungsrate (12,9 % vs. 25,9 %,  $p=0,011$ ). Das durchschnittliche Alter der hospitalisierten Patienten war mit 57,9 Jahren signifikant höher als das der nicht hospitalisierten Patienten mit 53,6 Jahren ( $p=0,002$ ). Die durchschnittliche eGFR im gesamten Beobachtungszeitraum war bei Patienten mit Hospitalisierungen signifikant geringer (43,75 vs. 59,0 ml/min/1,73m<sup>2</sup>,  $p<0,001$ )

**Tabelle 18:** Vergleich der klinischen Daten von wegen Infektionen hospitalisierten vs. nicht-hospitalisierten Patienten

Variable	Gesamt 100 % (n=314)	Hospitalisiert wegen Infektion 50 % (n=157)	Nicht hospitalisiert wegen Infektion 50% (n=157))	p-Wert
<b>Alter (Jahre)</b> Mittelwert $\pm$ SD Median (Min-Max)	55,77 $\pm$ 12,15 57,00 (25-82)	57,92 $\pm$ 11,51 60 (29-82)	53,63 $\pm$ 12,43 55 (25-74)	<b>0,002</b>
<b>Geschlecht</b> Männlich Weiblich	62,7 % (n=197) 37,3 % (n=117)	38,9 % (n=61) 61,1 % (n=96)	35,7 % (n=56) 64,3 % (n=101)	0,559
<b>Dialyse (Monate)</b> Mittelwert $\pm$ SD Median (Min-Max) Fehlend	68,76 $\pm$ 43,67 64 (0-302) n=2	68,43 $\pm$ 43,365 57 (0-247) n=2	69,09 $\pm$ 44,11 66 (0-302)	0,895
<b>Diabetes</b> Typ I Typ II Fehlend	8,4 % (n=26) 19,7 % (n=61) n=4	7 % (n=11) 22,9 % (n=36)	9,8 % (n=15) 16,3 % (n=25) n=4	0,274
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b> Mittelwert $\pm$ SD Median (Min-Max)	27,3 $\pm$ 4,8 26,4 (17,5-42)	27,6 $\pm$ 4,8 26,9 (17,5-42)	26,9 $\pm$ 4 ,8 25,7 (17,8-40,7)	0,167
<b>BMI-Gruppen</b> <25 25-30 >30	40,4 % (n=127) 34,7 % (n=109) 24,8 % (n=78)	36,3 % (n=57) 36,9 % (n=58) 24,8 % (n=42)	44,6 % (n=70) 32,5 % (n=51) 22,9 % (n=36)	0,326

**Tabelle 19:** Vergleich der Transplantationsdaten von wegen Infektionen hospitalisierten vs. nicht-hospitalisierten Patienten

Variable	Gesamt 100 % (n=314)	Hospitalisiert wegen Infektion 50 % (n=157)	Nicht hospitalisiert wegen Infektion 50 % (n=157)	p-Wert
<b>IR</b> Low-Risk High-Risk Senioren	33,1 % (n=104) 39,8 % (n=125) 27,1 % (n=85)	33,8 % (n=53) 36,3 % (n=57) 29,9 % (n=47)	32,5 % (n=51) 43,3 % (n=68) 24,2 % (n=38)	0,375
<b>Mismatch</b> <3 3-4 >4 Fehlend	31,5 % (n=98) 44,7 % (n=139) 23,8 % (n=74) n=3	27,7 % (n=43) 50,3 % (n=78) 21,9 % (n=34) n=2	35,3 % (n=55) 39,1 % (n=61) 25,6 % (n=40) n=1	0,133
<b>CMV-Status</b> D+/R- D+/R+ D-/R+ D-/R- Fehlend	19,1 % (n=57) 38,9 % (n=116) 21,5 % (n=64) 19,8 % (n=59) n=16	21,7 % (n=33) 38,8 % (n=59) 20,4 % (n=31) 18,4 % (n=28) n=5	16,4 % (n=24) 39,0 % (n=57) 22,6 % (n=33) 21,2 % (n=31) n=11	0,521
<b>Kalte-Ischämiezeit (Stunden)</b> Mittelwert $\pm$ SD Median (Min-Max) Fehlend	12,3 $\pm$ 4,9 11,0 (2-30,5) n=22	11,8 $\pm$ 4,3 11,0 (5,5-28,0) n=9	12,7 $\pm$ 5,4 11,0 (2,0-30,0) n=13	0,313
<b>Warme Ischämiezeit (Min)*</b> Mittelwert $\pm$ SD Median (Min-Max) Fehlend	39,53 $\pm$ 11,62 39,0 (10-113) n=22	39,61 $\pm$ 11,43 38,0 (10-113) n=9	39,45 $\pm$ 11,85 39,0 (10-73) n=13	0,148

**Tabelle 20:** Vergleich der Verlaufsparmeter von wegen Infektionen hospitalisierten vs. nicht-hospitalisierten Patienten

Variable	Gesamt 100 % (n=314)	Hospitalisiert wegen Infektion 50 % (n=157)	Nicht hospitalisiert wegen Infektion 50 % (n=157)	p- Wert
<b>eGFR Post-Ntx (ml/min/1,73m<sup>2</sup>)</b> Mittelwert ±SD Median (Min-Max) Fehlend	41,8 ±26,6 40,1 (0-137) n=14	39,2 ±25,8 37,3 (0-137) n=3	44,5 ±27,4 43,1 (0,9-130,0)	0,297
<b>Durchschnittliche eGFR im Beobachtungszeitraum (ml/min/1,73m<sup>2</sup>)</b> Mittelwert ±SD Median (Min-Max) Fehlend	51,0 ± 23,1 47,6 (7,3-154) n=55	43,74 ± 21,8 39 (8-154) n=21	59,0 ± 21,9 55,4 (7,25-130) 34	<b>0,001</b>
<b>DGF</b> Fehlend	23,2 % (n=72) n=3	20,4 % (n=32)	26 % (n=40) n=3	0,242
<b>Infektion Post-Op 20 Tage</b> Fehlend	43 % (n=133) n=5	46,5 % (n=73)	39,5% (n=60) n=5	0,213
<b>Rejektion</b>	17,8 % (n=56)	20,4% (n=32)	15,3% (n=24)	0,238
<b>Switch von CyA auf TAC im Verlauf *</b>	n=189 29,6 % (n=56)	34 % (n=34)	24,7 % (n=22)	0,163
<b>Switch auf mTOR</b>	4,8 % (n=15)	5,7 % (n=9)	3,8 % (n=6)	0,427
<b>dauerhaft steroidfreie IS</b>	17,2 % (n=54)	12,9 % (n=18)	25,9 % (n=36)	<b>0,011</b>

\*Nur Low-Risk und Senioren

### 5.5.2 Faktoren für das Auftreten einer infektbedingten Hospitalisierung

Mittels binär logistischer Regression wurde überprüft, welche Faktoren einen signifikanten Einfluss auf das Eintreten einer infektbedingten Hospitalisierung (ja / nein) der Transplantatempfänger hatten (jeweils nur eine Hospitalisierung pro Patienten aufgenommen). Zur besseren Übersicht sind die Ergebnisse der univariaten binär logistischen Regression und die univariaten verallgemeinerten Schätzgleichungen (GEE) im Anhang dargestellt (**Anhang 9.3.1-3**).

In der univariaten Analyse wurden zunächst alle potentiellen Faktoren betrachtet (**Anhang 9.3.1**). Die potentiell signifikanten ( $p < 0,25$ ) und zudem als klinisch relevant erachteten Assoziationsfaktoren für das Eintreten einer infektbedingten Hospitalisierung wurden in das initiale schrittweise multivariate Modell aufgenommen. Das initiale multivariate Modell enthielt die folgenden Variablen: Alter, Dialysedauer, BMI, Geschlecht, Diabetes mellitus, DGF, IS-

Regime, Mismatch, Rejektion, jemals steroidfreie IS und CMV-Hochrisikokonstellation (+/-).

Das finale Modell der schrittweisen multivariaten Analyse ist in **Tabelle 21** dargestellt. Die Vorwärts- und Rückwärtsselektion der Covariaten ergab die gleichen Ergebnisse. Stieg das Alter um 1 Jahr an, so nahm die relative Wahrscheinlichkeit einer infektbedingten Hospitalisierung in den ersten 3 Jahren nach Nierentransplantation um 3,2 % zu. Hingegen sank die relative Wahrscheinlichkeit einer infektionsbedingten Hospitalisierung um 55,4 % ab, sofern im Verlauf das Steroid dauerhaft abgesetzt werden konnte. Alle anderen Parameter aus dem initialen multivariaten Modell zeigten keine Signifikanz (**Tabelle 21**).

**Tabelle 21:** Finales Modell der multivariaten schrittweisen logistischen Regressionsanalyse (Vorwärts Wald) für das Auftreten einer infektbedingten Hospitalisierung

Variable	Regressionskoeffizient	Standardfehler	Odds Ratio	95% - Konfidenzintervall	p-Wert
Alter (pro Anstieg um 1 Jahr)	0,031	0,010	1,032	1,012 – 1,052	<b>0,002</b>
dauerhaft steroidfreie IS					
Nein (Referenz)					
Ja	-0,808	0,326	0,446	0,235 – 0,845	<b>0,013</b>

Adjustiert für alle oben genannten Variablen plus Geschlecht, BMI, Diabetes mellitus, Dialysedauer, DGF, IS-Regime, Mismatch, Rejektion und CMV-Hochrisikokonstellation (+/-)

### 5.5.3 Einflussfaktoren auf die Häufigkeit infektbedingter Hospitalisierungen

Im Gegensatz zum Vorkapitel, wo wir nur das Eintreten vs. Nichteintreten einer infektbedingten Hospitalisierung betrachteten, soll es nun um potentielle Einflüsse auf die Häufigkeit infektbedingter Hospitalisierungen nach Nierentransplantation gehen. Hierfür wurde jede einzelne im Verlauf aufgetretene infektbedingte Hospitalisierung aufgenommen und einem Patienten zugeordnet. Auf Grund einer fehlenden Normalverteilung und Mehrfachhospitalisierungen einiger Patienten wurden GEEs als geeignetes Modell ausgewählt. Initial wurde, um das endgültige multivariate Modell möglichst klein zu halten, eine univariate Analyse (**Anhang 9.3.2**) durchgeführt

und alle potentiell signifikanten ( $p < 0,25$ ) und zudem als klinisch relevant erachteten Assoziationsfaktoren wurden in das multivariate Modell mit einbezogen (**Tabelle 22**). Demnach waren für gehäufte infektbedingte Hospitalisierungen das Alter und eine im Verlauf aufgetretene Rejektion statistisch relevant. So steigt pro höherem Lebensjahr die durchschnittlich erwartete infektbedingte Hospitalisierungsrate um 2,9 % ( $p = 0,002$ ) an. Insbesondere Patienten mit einer BANFF-I Rejektion zeigten im Vergleich zu Patienten ohne Rejektionen eine um durchschnittlich 84 % erhöhte infektbedingte Hospitalisierungsrate ( $p = 0,007$ ). Hingegen konnte für BANFF-II und humorale Rejektionen keine statistische Signifikanz nachgewiesen werden. Weiterhin konnte im multivariaten Modell eine um 43,2% niedrigere infektbedingte Hospitalisierungsrate bei Patienten mit einer dauerhaft steroidfreien Immunsuppression gezeigt werden ( $p = 0,016$ ). Alle weiteren Parameter konnten keine Signifikanz erzielen.

**Tabelle 22:** Finales multivariates Modell der GEE (AR (1), Poisson Loglinear) für die Häufigkeit infektbedingter Hospitalisierungen

Variable	Regressionskoeffizient	Standardfehler	E(x)B	95% - Konfidenzintervall	p-Wert
<b>Geschlecht</b> Nein (Referenz) Ja	-0,162	-0,433	0,850	0,641 – 1,125	0,257
<b>IS</b> Low-Risk (Referenz) High-Risk Senioren	0,124 -0,003	0,294 0,295	1,132 0,997	0,773 – 1,657 0,560 – 1,776	0,991 0,523
<b>Rejektion</b> Nein (Referenz) BANFF - I BANFF - II Humoral	0,609 -0,138 0,519	0,225 0,273 0,379	1,839 0,871 1,680	1,183 – 2,859 0,510 – 1,488 0,779 – 3,535	<b>0,007</b> 0,613 0,171
<b>CMV-Status D+/R-</b> Nein (Referenz) Ja	0,069	0,1597	1,072	0,784 – 1,465	0,664
<b>Alter</b> (pro Anstieg um 1 Jahr)	0,029	0,009	1,029	1,010 – 1,049	<b>0,002</b>
<b>Dialysedauer</b> (pro Anstieg um 1 Jahr)	0,002	0,003	1,002	0,997 – 1,006	0,511
<b>BMI</b> (pro Anstieg um kg/m <sup>2</sup> )	-0,002	0,0132	0,998	0,973 – 1,024	0,888
<b>Diabetes mellitus</b> Nein (Referenz) Ja	0,125	0,161	1,133	0,827 – 1,554	0,437
<b>dauerhaft steroidfreie IS</b> Nein (Referenz) Ja	-0,556	0,236	0,568	0,356 – 0,901	<b>0,016</b>
<b>DGF</b> Nein (Referenz) Ja	-0,119	0,179	0,888	0,625 – 1,262	0,508
<b>Missmatch</b> <3 (Referenz) 3-4 >4	0,097 -0,204	0,223 0,285	1,102 0,816	0,713 – 1,704 0,470 – 1,416	0,192 0,524

Adjustiert für alle oben genannten Variablen

#### 5.5.4 Faktoren für eine verlängerte infektbedingte Hospitalisierungsdauer

Abschließend wurden mittels GEE Faktoren ermittelt, die zu einer verlängerten infektbedingten Hospitalisierungsdauer je Hospitalisierung (in Tagen) der Transplantatempfänger führten. Hierfür wurden die statistisch relevanten Faktoren ( $p < 0,25$ ) sowie relevante Assoziationsfaktoren (Rejektion und Ursache der Infektion) aus der univariaten Analyse (**Anhang 9.3.3**) in das finale Modell aufgenommen. Danach wurden über Interaktionen verschiedener

Variablen (Ursache und Art der Hospitalisierung) Hochrisikokonstellationen für eine verlängerte Hospitalisierungsdauer ermittelt (**Tabelle 23**).

Im multivariaten Modell zeigten sich die zeitliche Differenz zwischen NTX und infektbedingter Hospitalisierung, eine Sepsis sowie die Ursache und Art der jeweiligen Hospitalisierung als signifikante Assoziationsfaktoren mit der Hospitalisierungsdauer.

So ist die durchschnittliche Hospitalisierungszeit um relativ 9,7 % verkürzt pro jedem weiteren Monat nach NTX ( $p=0,009$ ). Pulmonale- und CMV-Infektionen zeigten eine im Vergleich zu bakteriellen Harnwegsinfektionen relativ verlängerte Hospitalisierungsdauer (zwischen 47,1% - 54,6% länger,  $p$  jeweils  $<0,05$ ). Hingegen konnte eine relativ kürzere Hospitalisierungsdauer für virale Harnwegsinfektionen (i.d.R. BKV-Infektionen) und „andere Mykosen“ im Vergleich zu bakteriellen Harnwegsinfektionen beobachtet werden (-24,0 % und -69,8%,  $p$  jeweils  $<0,05$ ). Unabhängig von der Ursache und Art zeigten Patienten mit Sepsis eine um 50,7% verlängerte Hospitalisierungsdauer im Vergleich zu Patienten ohne Sepsis ( $p=0,003$ ). Andere Faktoren, insbesondere das IR, eine dauerhaft steroidfreie IS, das Alter sowie eine im Verlauf auftretende Rejektion hatten keinen statistisch signifikanten Einfluss auf die durchschnittliche infektbedingte Hospitalisierungsdauer.

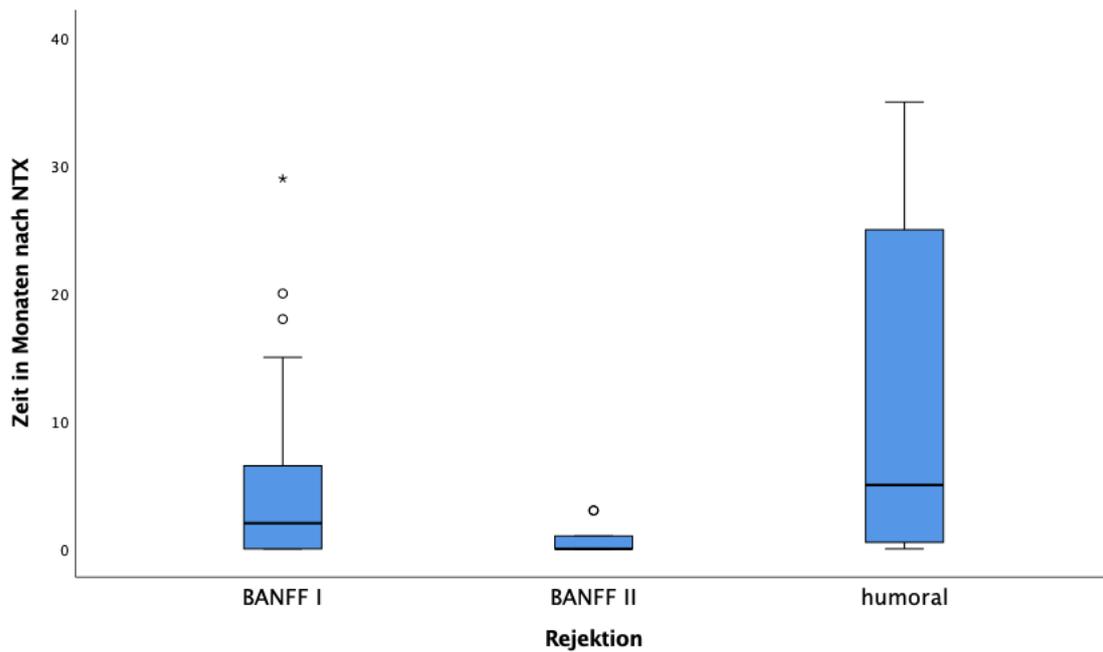
**Tabelle 23:** Finales multivariates Modell der GEE (AR (1), Poisson Loglinear) für verlängerte Hospitalisierungszeiten

Variable	Regressions-koeffizient	Standard-fehler	E(x)B	95% - Konfidez-intervall	p-Wert
<b>IS</b>					
Low-Risk (Referenz)					
High-Risk	0,052	0,138	0,679	0,823 – 1,350	0,678
Senioren	0,143	0,126	0,298	0,881 – 1,512	0,298
<b>Sepsis</b>					
Nein (Referenz)					
Ja	0,410	0,1392	1,507	1,147 – 1,980	<b>0,003</b>
<b>Rejektion</b>					
Nein (Referenz)					
Ja	0,208	0,1277	1,231	0,958 – 1,581	0,104
<b>dauerhaft steroidfreie IS</b>					
Nein (Referenz)					
Ja	-0,155	0,085	0,856	0,725 – 1,012	0,069
<b>Zeit bis zur Hospitalisierung nach NTX (pro Anstieg um 1 Monat)</b>					
	-0,102	0,039	0,903	0,837 – 0,975	<b>0,009</b>
<b>Alter (pro Anstieg um 1 Jahr)</b>					
	0,002	0,006	1,002	0,991 – 1,014	0,692
<b>Hospitalisierungsursache und Art</b>					
Bakterielle Harnwegsinfektion (Referenz)					
Bakterielle Pneumonie	0,412	0,194	1,510	1,033 – 2,208	<b>0,033</b>
Andere bakterielle Infektionen	0,391	0,192	1,478	1,016 – 2,154	<b>0,041</b>
Virale Harnwegsinfektion	-0,275	0,122	0,760	0,598 – 0,965	<b>0,025</b>
Virale Pneumonie	0,436	0,195	1,546	1,056 – 2,265	<b>0,025</b>
Andere virale Infektionen	-0,141	0,137	0,868	0,662 – 1,139	0,309
CMV	0,387	0,118	1,473	1,169 – 1,857	<b>0,001</b>
BK-Nephropathie	-0,199	0,220	0,820	0,533 – 1,261	0,366
Pulmonale Mykose	0,386	0,121	1,471	1,158 – 1,859	<b>0,002</b>
Andere Mykosen	-1,198	0,153	0,302	0,224 – 0,407	<b>&lt;0,001</b>

Adjustiert für alle oben genannten Variablen

## 5.6 Rejektionen

In der Studie trat bei 56 Patienten (17,8%) mindestens eine Rejektion auf. Die häufigste Art der Rejektion waren BANFF-I- (n=23), gefolgt von BANFF-II- (n=21) und humorale-Rejektionen (n=12) (**Tabelle 14**). BANFF-II Rejektionen traten signifikant früher auf als BANFF-I- und humorale-Rejektionen ( $0,5 \pm 0,9$  vs.  $5,4 \pm 7,9$  vs.  $11,4 \pm 13,6$  Monate nach NTX,  $p < 0,030$ , **Abbildung 12 und Tabelle 24**).



**Abbildung 12:** Zeitliches Auftreten einer Rejektion nach NTX ( $p < 0,03$ )

**Tabelle 24:** Signifikante Werte aus **Abbildung 12** mittels post Hoc Test untersucht

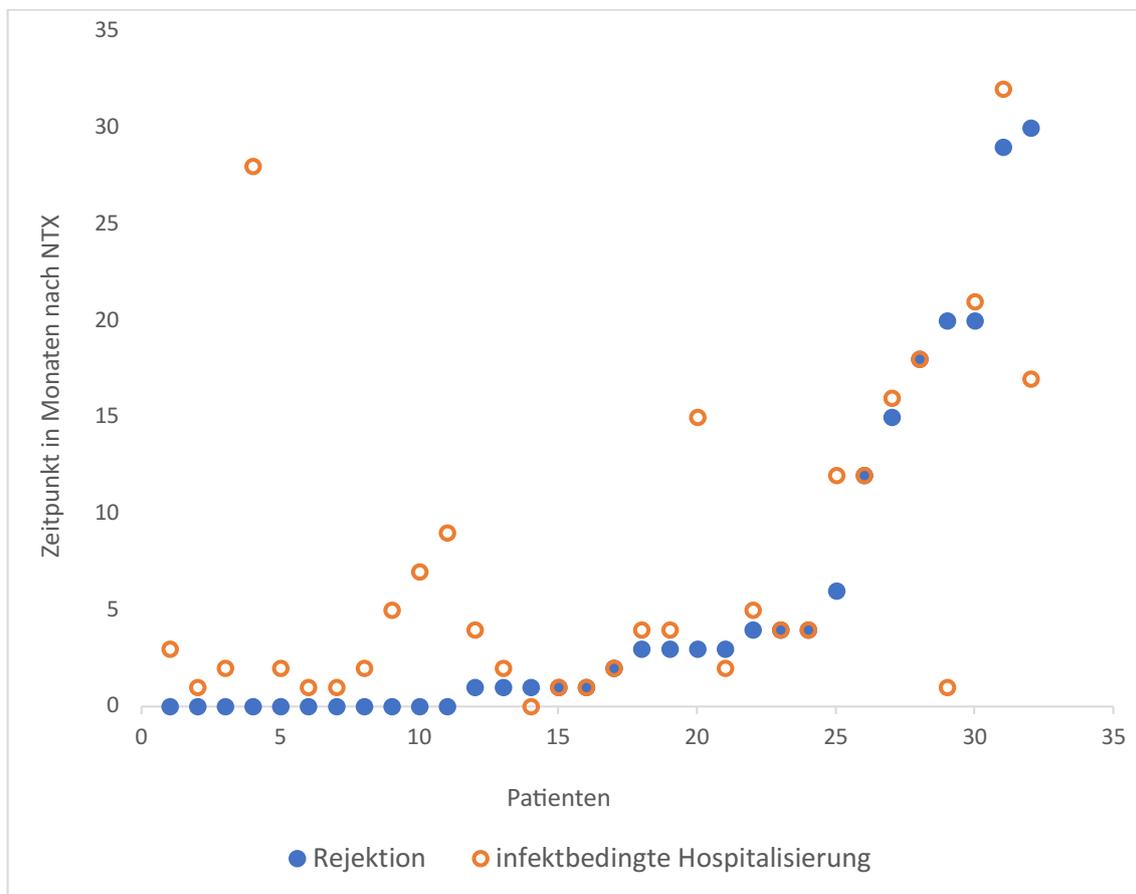
Variable	Gruppenvergleich	p-Werte
Zeitpunkt in Monaten nach NTX	<b>BANFF I vs. BANFF II</b>	<b>0,030</b>
	BANFF I vs. humoral	0,613
	<b>BANFF II vs. humoral</b>	<b>0,002</b>

Patienten mit Rejektion wiesen in 57,1 % der Fälle mindestens eine infektbedingte Hospitalisierung auf. Zwischen Rejektion und nachfolgender infektbedingter Hospitalisierung gab es eine signifikante zeitliche Korrelation, so zeigten Patienten mit Rejektion im Mittel eine infektbedingte Hospitalisierung innerhalb von  $1,7 \pm 7,2$  Monaten nach Rejektion ( $p < 0,001$ , **Tabelle 25, Abbildung 13**). In vier Fällen ging eine infektbedingte Hospitalisierung einer Rejektion voraus. Die häufigste Ursache einer Hospitalisierung waren Harnwegsinfektionen. Auffällig war, dass alle im Beobachtungszeitraum aufgetretenen BK-Nephropathien ( $n=7$ ) bei Patienten mit zuvor abgelaufenen und somit therapierten Rejektionen auftraten.

**Tabelle 25:** Zeitliche Korrelation zwischen Rejektionen und Hospitalisierungen

Variable	Zeitliches Auftreten der Rejektion	Zeitliches Auftreten der infektsbedingten Hospitalisierung	Zeitliche Differenz	P-Wert
	57,1 %* (n=32)			
<b>Zeitpunkt in Monaten</b>				
Mittelwert $\pm$ SD	5,7 $\pm$ 8,7	7,4 $\pm$ 8,3	1,7 $\pm$ 7,2	<b>&lt;0,001</b>
Median (Min-Max)	1,0 (0-35)	4 (0-32)	1 (-19-28)	
<b>Ursache der Infektion</b>				
Pneumonie	12,5% (n=4)			
HWI	43,8% (n=14)			
CMV-Infektion	15,6% (n=5)			
BK-Nephropathien	21,9% (n=7)			
andere	6,3% (n=2)			

\* von allen Rejektionen



**Abbildung 13:** Zeitliche Korrelation zwischen infektsbedingten Hospitalisierungen und Rejektionen

### 5.7 Transplantatverlust/ Dialyserückkehr/ Tod

Während des dreijährigen Beobachtungszeitraumes sind 33 Patienten aufgrund von Transplantatverlust oder Tod aus der Studie frühzeitig ausgeschieden (im Mittel nach  $6,4 \pm 7,4$  Monaten), da sie danach bezüglich des Erreichens des primären Studienendpunktes (Infektionsbedingte Hospitalisierung) nicht mehr

erfasst wurden. Von den 26 Patienten mit notwendigem Wiederbeginn der Dialyse hatten 21 Patienten eine DGF ( $p < 0,001$ ) mit anschließendem chronischen Transplantatversagen ( $n=9$ ) oder Primary Non-Function (PNF) ( $n=12$ ), vier Patienten zeigten im späteren Verlauf ein Transplantatverlust nach Rejektion oder infektiöser Komplikation und bei einem Patienten blieb die Ursache unklar.

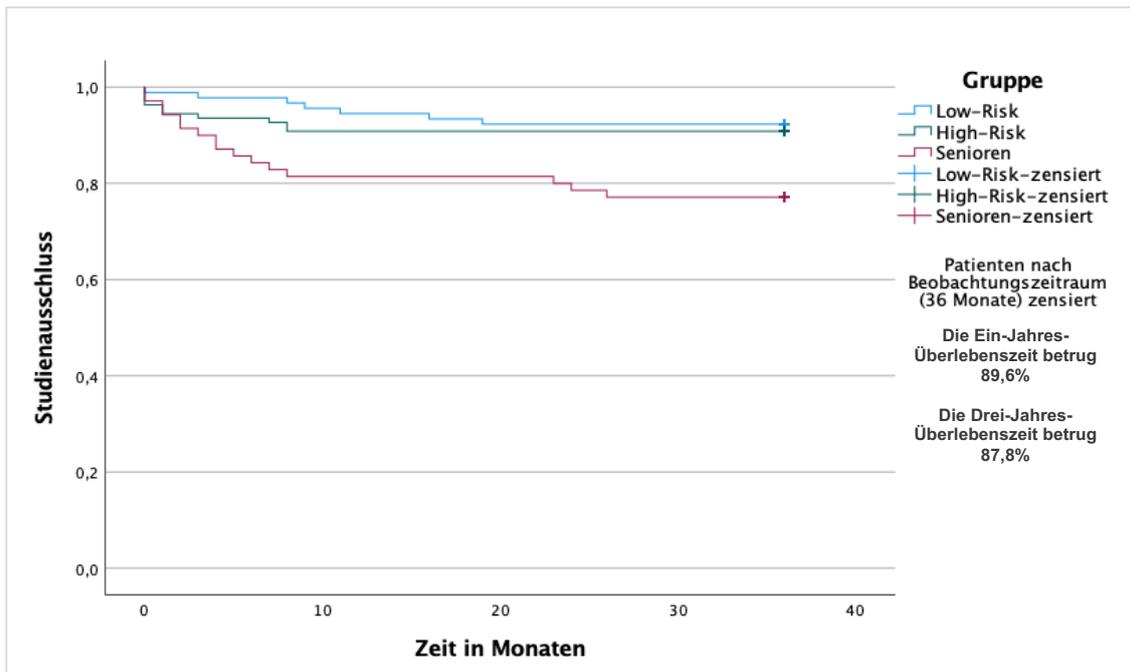
Die Senioren-Gruppe wies die höchste Mortalitätsrate auf ( $n=7$ ,  $p=0,009$ , **Tabelle 26**). Die häufigste Todesursache war eine Infektion (42,3 %,  $n=3$ ,  $p=0,004$ , **Tabelle 26**). Insgesamt waren die vorzeitig ausgeschiedenen Patienten bis zu ihrem Ausscheiden aus der Beobachtung bereits zu 39,4 % hospitalisiert gewesen und wiesen eine durchschnittliche Hospitalisierungsrate von 2,5 Hospitalisierungen pro hospitalisiertem Patienten auf.

**Tabelle 26:** Rate an Dialysewiederbeginn und Tod

Gruppe	Gesamt 100% (n=33)	Dialysepflicht n=26	Tod n=7	p-Wert
<b>IR</b>				
Low-Risk	21,2 % (n=7)	26,9 % (n=7)	0 %	<b>0,009</b>
High-Risk	30,3 % (n=10)	38,5 % (n=10)	<b>0%</b>	
Senioren	48,5 % (n=16)	34,6 % (n=9)	<b>100 % (n=7)</b>	
<b>Todesursache</b>				
Infektion	42,3 % (n=3)	Nicht- zutreffend	<b>42,3 % (n=3)</b>	<b>0,004</b>
Kardiovaskulär	14,4 % (n=1)		<b>14,4 % (n=1)</b>	
Unbekannt	42,3 % (n=3)		<b>42,3 % (n=3)</b>	
Nichtzutreffend	n= 26			
<b>Ursache der Dialysepflicht</b>				
DGF / PNF	80,8 % (n=21)	<b>80,8 % (n=21)</b>	Nicht- zutreffend	<b>&lt;0,001</b>
NTX-Verlust	15,4 % (n=4)	15,4 % (n=4)		
Unklar	3,8 % (n=1)	3,8 % (n=1)		
Nichtzutreffend	n= 7			
<b>Zeitpunkt in Monaten nach NTX</b>				
Mittelwert $\pm$ SD	6,4 $\pm$ 7,4	6,0 $\pm$ 6,78	10,3 $\pm$ 9,5	0,178
Median (Min-Max)	4,0 (0-26)	3,1 (0-27,2)	5,0 (2,7-24,8)	
<b>Infektbedingte Hospitalisierung</b>	39,4 % (n=13)	<b>26,9 % (n=7)</b>	<b>85,7 % (n=6)</b>	<b>0,008</b>

Unter Zugrundelegung einer medianen Beobachtungszeit von 36 (0-36) Monaten war das mittlere beobachtete Transplantatüberleben am höchsten in der Low- und High-Risk Gruppe (33,9 bzw. 32,9 Monate), gefolgt von den Senioren (29,4 Monate). Ein signifikanter Unterschied konnte nur zwischen den Senioren und der Low-Risk- ( $p=0,005$ ) sowie der High-Risk Gruppe ( $p=0,013$ )

gezeigt werden. Die Ein- und Drei-Jahres-Überlebenszeit betrug 89,6 % bzw. 87,8 % (**Abbildung 13 und Tabelle 27**).



**Abbildung 13:** Vorzeitiges Studienende aufgrund von Transplantatverlust oder Tod. (Patienten mit Lost to Follow-up wurden nicht berücksichtigt).

**Tabelle 27:** Log-Rank-Test zum Vergleich der mittleren Beobachtungszeit zwischen den IR-Gruppen

Gruppe: n= 270*	Mittelwert (Monate)	Paarweiser Vergleich	p-Wert
<b>Low-Risk (n=91)</b> Mittelwert ±SD Median (Min-Max)	33,9 ±7,3 36 (0-36)	Low-Risk vs. High-Risk <b>Low-Risk vs. Senioren</b>	0,672 <b>0,005</b>
<b>High-Risk (n=109)</b> Mittelwert ±SD Median (Min-Max)	32,9 ±9,7 36 (0-36)	High-Risk vs. Low-Risk <b>High-Risk vs. Senioren</b>	0,672 <b>0,013</b>
<b>Senioren (n=70)</b> Mittelwert ±SD Median (Min-Max)	29,4 ±12,8 36 (0-36)	<b>Senioren vs. Low-Risk</b> <b>Senioren vs. High-Risk</b>	<b>0,005</b> <b>0,013</b>
<b>Gesamt</b> Mittelwert ±SD Median (Min-Max)	32,4 ±10,1 36 (0-36)		

\* Patienten mit Lost to Follow-up wurden nicht berücksichtigt

## 5.8 Lost to Follow-up

Der häufigste Grund für eine fehlende Fortsetzung der Beobachtung in der Studie waren ein im Verlauf fehlender Kontakt der Patienten mit dem Transplantationszentrum, vermutlich mehrheitlich wegen einer alleinigen nephrologischen Betreuung beim Heimatnephrologen. Insgesamt kam es bei 14

% der Patienten (n=44) im Verlauf zu einem Lost to Follow-up nach im Mittel  $11,1 \pm 8,9$  Monaten. Das Senioren-Programm wies mit 17,6 % (n=15) die höchste Rate an fehlenden Follow-ups auf (Low Risk 12,5 %, n=13 und High Risk 12,8 %, n=16,  $p < 0,001$ ).

## **6 Diskussion**

### **6.1 Häufigkeit und Ätiologie einer infektbedingten Hospitalisierung nach NTX**

Infektionen sind häufige Komplikationen im Zuge der Immunsuppression nach NTX und haben einen erheblichen Einfluss auf die Transplantatfunktion, das Transplantatüberleben sowie die Mortalität. Fishman et al. beschrieben das Risiko schwerer Infektionen nach NTX weitgehend anhand der Wechselwirkung zweier Faktoren: der epidemiologischen Exposition einschließlich der zeitlichen Komponente und Virulenz der Keime sowie der Immunsuppression der Transplantatempfänger (Fishman et al. 2019). Demnach haben bestimmte Patientengruppen ein erhöhtes Risiko für Infektionen, insbesondere schwerwiegender Infektionen.

In der vorliegenden Arbeit wurden die Häufigkeit, Ursachen sowie die Dauer und Einflussfaktoren für das Auftreten von schwerwiegenden und zur Hospitalisierung führenden Infektionen nach Leichennierentransplantationen in Abhängigkeit des immunsuppressiven Regimes (IR) untersucht. Als schwere Infektion wurde in dieser Arbeit jegliche Hospitalisierung auf Grund einer Infektion oder nosokomial erworbene Infektionen, welche die Hospitalisierungsdauer prolongierten, definiert. Auf Grundlage dieser Definition ließ sich im untersuchten Patientenkollektiv von konsekutiv Transplantierten (n=314), die im Mittel 3 Jahre nachbeobachtet wurden, bei 50 % der NTX-Empfänger mindestens eine Hospitalisierung beobachten. Kumulativ wurden 317 infektbedingte Hospitalisierungen mit einem Durchschnitt von 2,02 Hospitalisierungen pro hospitalisiertem Patienten beobachtet. In der vorliegenden Studie fiel eine signifikant höhere Inzidenz an schwerwiegenden Infektionen innerhalb der ersten 6 Monate nach NTX auf. In diesem Zeitraum traten 52,4 % aller beobachteten infektbedingten Hospitalisierungen auf mit einem signifikanten Unterschied zwischen den IR-Gruppen. Die High-Risk Gruppe zeigte innerhalb dieses Zeitraumes mit 41,8 % im Verhältnis zur Low-Risk- und Senioren-Gruppe mit jeweils 58,5% die prozentual geringste Quote an infektbedingten Hospitalisationen. Innerhalb des ersten Jahres traten kumulativ 69,4 % und in den beiden folgenden Jahren 20,5 % beziehungsweise 10,1 % der Infektionen auf, ohne signifikanten Unterschied zwischen den IR-Gruppen.

In der Literatur variieren in Abhängigkeit des Studiendesigns die Inzidenzen für infektbedingte Hospitalisierungen. Teilweise wurde nur die erste infektbedingte Hospitalisierung betrachtet oder es wurden rezidivierende Hospitalisierungen der gleichen Ursache nicht erfasst. Weiterhin machten einige Autoren keinen Unterschied zwischen ambulant oder stationär behandelten Infektionen. In Abhängigkeit der gewählten Definition ergaben sich somit unterschiedliche Inzidenzen einer Infektion nach NTX.

Dharnidharka et al. berichten, dass 70% aller transplantierten Patienten innerhalb der ersten 3 Jahre mindestens eine Infektion durchmachen (Dharnidharka et al. 2007). In der Literatur wird einvernehmlich eine erhöhte Inzidenz an Infektionen innerhalb des ersten Jahres nach NTX beschrieben. Als Ursache wird eine erhöhte Immunsuppression auf Grund der Induktionsphase und die epidemiologischen Expositionen mit nosokomial erworbenen, Spender bezogenen, opportunistischen und Wundinfektionen genannt (Snyder et al. 2009, Nambiar et al. 2018, Fishman et al. 2019, Cowan et al. 2018).

Eine große multizentrische Studie in den USA mit 31.663 nierentransplantierten Patienten ermittelte zwischen 1996-2001 mindestens eine infektbedingte Hospitalisation innerhalb des ersten Jahres bei 25,5 % und innerhalb der ersten 3 Jahre bei 39,8% der Patienten (Chavers et al. 2007). Die Quoten waren somit niedriger als in der vorliegenden Studie mit einer infektbedingten Hospitalisierungsrate von 50 % innerhalb der ersten drei Jahre. Chavers et al. schlossen jedoch nur Infektionen ein, die als Hauptdiagnose für die stationäre Behandlung aufgeführt wurden, nosokomial erworbene oder andere Infektionen, welche die Hospitalisierung möglicherweise prolongierten, wurden nicht berücksichtigt (Chavers et al. 2007).

Eine ähnliche multizentrische Studie in den USA mit über 46.471 nierentransplantierten Patienten zwischen 1995-2003 zeigte eine Inzidenz von circa 45 infektbedingten Hospitalisierungen pro 100 Patientenjahre (HpP). In dieser beschrieben die Autoren, dass 60% der stationären Behandlungen auf Grund der Hauptdiagnose „Infektion“ erfolgten, während in 40 % der Fälle die Infektion lediglich als Nebendiagnose erfasst wurde. In dieser Studie zeigte sich ebenfalls eine deutlich erhöhte Inzidenz mit über 74,7 infektbedingten HpP innerhalb des ersten Jahres und im Durchschnitt 31,4 infektbedingten HpP in den beiden folgenden Jahren nach NTX (Snyder et al. 2009). Auch wenn sich

der direkte Vergleich der vorliegenden Arbeit und obiger genannter Studie schwierig gestaltet, kann festgestellt werden, dass in beiden Studien eine hohe infektbedingte Hospitalisierungsrate, insbesondere innerhalb des ersten Jahres nach NTX beobachtet wurde. Insgesamt ist die Inzidenz an infektbedingten Hospitalisierungen in der Studie von Snyder et al. deutlich höher als in der hier vorliegenden Studie. Dies liegt unter anderem daran, dass alle Infektionen, welche stationär behandelt wurden, erfasst wurden, unabhängig davon ob es sich um eine Hauptdiagnose handelte. Infektionen als Hauptdiagnosen waren tatsächlich um 40 % geringer, jedoch gaben die Autoren keine genauen Werte an, sodass ein weiterer Vergleich nicht möglich war. Weiterhin wurde in der Studie nur die jeweils erste Infektion einer jeden Ursache (zum Beispiel HWI oder Pneumonie) aufgenommen. Somit müsste die tatsächliche Anzahl an infektbedingten Hospitalisierungen nochmals höher sein (Snyder et al. 2009).

Eine kleine monozentrische Studie aus Kanada mit 142 nierentransplantierten Patienten zwischen 2011 und 2012 konnte bei 44 (31%) der NTX-Empfänger mindestens eine Infektion bei insgesamt 102 Infektionen nachweisen. Innerhalb des ersten Jahres traten knapp drei Viertel aller Infektionen auf (Cowan et al. 2018). Die niedrigere Inzidenz an Infektionen kann einerseits an der kleineren Stichprobe, andererseits an dem verkürzten Follow-up von zwei Jahren liegen. Im Vergleich zu anderen Studien lagen die in der vorliegenden Arbeit erfassten infektbedingten Hospitalisierungen im Bereich der publizierten Inzidenzen und zeitlichen Häufung. Ursachen unterschiedlicher Angaben sind zum einen andere Einschlusskriterien für infektbedingte Hospitalisierungen und zum anderen unterschiedliche Beobachtungszeiten.

Limitiert ist die vorliegende Studie jedoch bezüglich der Beschränkung auf schwerwiegende Infektionen und somit die fehlende Berücksichtigung von ambulant behandelten Infektionen, ebenso von weniger schwerwiegenden nosokomial erworbenen Infektionen. Von den 317 beobachteten Infektionen in der vorliegenden Arbeit waren 71,9 % bakterieller, 25,6 % viraler und 2,5 % mykotischer Genese ohne signifikanten Unterschied zwischen den IR-Gruppen. Die führende Ursache der infektbedingten Hospitalisationen waren in allen IR HWI mit insgesamt 43,8 %, gefolgt von CMV-Infektionen und Pneumonien mit jeweils circa 13 % aller Infektionen innerhalb des Beobachtungszeitraumes. Ähnliche Inzidenzen werden in der Literatur beschrieben (Alangaden et al. 2006, Karuthu und Blumberg 2012). In der vorliegenden Studie traten zwar

gehäuft HWI und CMV-Infektionen innerhalb der ersten 6 Monate auf, jedoch ohne signifikante Häufung.

Bezüglich der Pilzinfektionen beschreiben Nambiar et al. ebenfalls eine deutlich niedrigere Inzidenz an Mykosen als andere Infektionen nach NTX (Nambiar et al. 2018), sodass im Folgenden vor allem bakterielle und virale Infektionen besprochen werden.

Eine multizentrische retrospektive Studie in den USA mit 28.942 NTX Patienten zwischen 1996 und 2000 mit einem Follow-up von 3 Jahren zeigte eine Inzidenz für HWI innerhalb der ersten 6 Monate von 17 % und im gesamten Beobachtungszeitraum von 60 % bei Frauen und 47 % bei Männern. Es wurden jedoch ambulant behandelte HWI mit einbezogen (Abbott et al. 2004). In der monozentrischen Studie von Valdez-Ortiz et al. mit 350 NTX-Empfängern war der häufigste infektbedingte Hospitalisierungsgrund ebenfalls eine HWI mit 49,8 %, gefolgt von Infektionen der Atemwege mit 13 %. CMV-Infektionen machten dabei nur 4,3 % der Infektionen aus. Innerhalb der ersten 6 Monate traten 57 % aller HWI und 70,1 % aller CMV-Infektionen auf. Von allen hospitalisierten Patienten erlitten 13,0 % eine Sepsis (Valdez-Ortiz et al. 2011). In der vorliegenden Studie konnten bei 17,7 % der infektbedingten Hospitalisierungen eine Sepsis nachgewiesen werden ohne signifikanten Unterschied zwischen den IR, davon waren 66,1 % Uroseptitiden. Snyder et al. beobachteten bei 46.471 NTX-Patienten in den USA zwischen 1995 und 2003 eine Inzidenz für bakterielle Infektionen von durchschnittlich 23,2 HpP und davon zeigten 11,2 HpP eine Sepsis. Umgerechnet wurden somit im Durchschnitt 11,2 Septitiden bei 33 Patienten mit einem Follow-up von 3 Jahren beobachtet. Vergleichbar mit unseren Daten waren Septitiden infolge HWI am häufigsten. Virale Infektionen traten mit 18,1 HpP auf. Die Rate dürfte noch deutlich höher gelegen haben, denn laut des Studiendesigns wurde jeweils nur die erste Infektion eines jeden Typs aufgenommen (Snyder et al. 2009). Damit zeigte die Studie von Snyder et al. eine deutlich höhere Sepsis-Inzidenz als die vorliegende Studie. In einer weiteren Studie traten bei 957 NTX-Empfängern insgesamt 112 Septitiden (11,7 %) auf, am häufigsten war ebenfalls die Urosepsis (Schachtner et al. 2017).

Der erhöhte Anteil an HWI innerhalb der ersten Monate nach NTX liegt unter anderem an der erhöhten IS sowie der länger in situ verbliebenen Doppel-J-Katheter (Nambiar et al. 2018). Eine CMV-Infektion tritt am wahrscheinlichsten

innerhalb der ersten Monate nach Beendigung der CMV-Prophylaxe, welche in der Regel 3 (6) Monate durchgeführt wird, auf (Nambiar et al. 2018). In einer randomisierten Studie konnte ein signifikanter Zuwachs an CMV-Infektionen nach Beendigung der Prophylaxe beobachtet werden (Fehr et al. 2015a). Insgesamt ist somit eine gehäufte Inzidenz an HWI und CMV-Infektionen innerhalb der ersten Monate nicht verwunderlich. Bei uns waren ebenfalls 15,7 % der CMV-Infektionen innerhalb der ersten 6 Monate nachweisbar, mit einem deutlichen Abfall (7,7 %) im zweiten Beobachtungsjahr, was somit die publizierten Daten bestätigt.

## **6.2 Faktoren für das Eintreten infektbedingter Hospitalisierung nach NTX**

In der vorliegenden Arbeit wurden sowohl Einflussfaktoren für das Auftreten einer ersten infektbedingten Hospitalisierung als auch für das Auftreten gehäufter infektbedingter Hospitalisierungen betrachtet. In vielen publizierten Studien wurden rezidivierend auftretende Infektionen, insbesondere der gleichen Genese, nicht weiter berücksichtigt (Cippà et al. 2015, Dharnidharka et al. 2007). Jedoch sind besonders rezidivierende Infektionen eine hohe Belastung für die Patienten, das Transplantat sowie das Langzeit-Outcome nach NTX (Bodro et al. 2018). In unserer Studie wiesen Patienten mit infektbedingter Hospitalisierung ein höheres Alter sowie vermehrt Rejektionen auf. Jedoch konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den IR beobachtet werden. Eine im Verlauf dauerhaft steroidfreie Immunsuppression zeigte einen protektiven Effekt bezüglich infektbedingten Hospitalisierungen.

Wir konnten zeigen, dass nur das Alter (OR 1,032 pro Anstieg um ein Jahr) und eine im Verlauf steroidfreie IS (OR 0,446) einen signifikanten Einfluss auf das Auftreten einer (ersten) infektbedingten Hospitalisierung hatten.

In einer großen multizentrischen Studie in den USA mit 28.924 NTX-Empfängern zwischen 1996-2000 wurden Risikofaktoren für infektbedingte (bakterielle und virale) Hospitalisationen untersucht. Das Alter war ebenfalls ein signifikanter Einflussfaktor (adjusted hazard ratio (AHR) 0,94 für die Altersgruppe 18-50 Jahre vs. >50 Jahre,  $p=0,037$ ). Weitere wichtige Risikofaktoren waren das weibliche Geschlecht (AHR 1,21,  $p<0,001$ ), Diabetes mellitus (AHR 1,66,  $p<0,001$ ), DGF (AHR 1,37,  $p<0,001$ ), Rejektion innerhalb

des ersten Jahres (AHR 1,25,  $p < 0,001$ ), PNTX (AHR 1,39 für PNTX vs. NTX,  $p = 0,014$ ), CMV-Status des Spenders (AHR 1,08 für positiv vs. negativ,  $p < 0,014$ ) und Jahre der Dialyse (AHR zwischen 1,19-1,37 für eine Dialysedauer  $< 1,6$  Jahre vs. 1,6-2,9, 2,9-5 und  $> 5$  Jahre,  $p < 0,001$ ) (Dharnidharka et al. 2007). In der Studie von Dharnidharka et al. zeigte sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied zwischen den IR, insbesondere konnte im Studienarm mit TAC im Vergleich zu CyA eine eher niedrigere Inzidenz für eine infektbedingte Hospitalisierung beobachtet werden. (Dharnidharka et al. 2007).

Eine weitere multizentrische Studie aus den USA wählte alle NTX-Empfänger aus der prospektiven ELITE–Symphony Study (Ekberg et al. 2007), die als Immunsuppressiva entweder CyA oder TAC erhalten hatten. In dieser Studie wurden 1.190 NTX-Empfänger zwischen 2002 und 2004 retrospektiv auf Risikofaktoren für eine infektbedingte Hospitalisierung und/oder Rejektion untersucht. Folgende Risikofaktoren für eine schwere Infektion konnten nachgewiesen werden: Alter (relatives Risiko (RR) 1,01 pro Jahr,  $p < 0,01$ ), HLA-Mismatches (RR 1,08 pro HLA Mismatch,  $p = 0,05$ ), Hochrisiko CMV-Konstellation (RR 1,45 für D+/R- im Vergleich zu anderen Kombinationen,  $p = 0,01$ ). Weiterhin konnte, wie in der vorliegenden Studie und der von Dharnidharka et al., gezeigt werden, dass ein IR mit TAC im Vergleich zu CyA kein signifikant höheres Risiko für eine infektbedingte Hospitalisierung aufweist (Cippà et al. 2015, Dharnidharka et al. 2007). Cippa et al. definierten jedoch eine schwere Infektion nicht ausdrücklich und es wurden keine Parameter der Infektion (Dauer, Ursache etc.) mit aufgenommen.

Weitere Risikofaktoren für Infektionen wurden von Fishman et. al zusammengefasst. Das Risiko für Infektionen wurde als Interaktion zweier Schlüsselfaktoren definiert, der epidemiologischen Exposition und der kumulativen Dosis an IS. Unter epidemiologischen Faktoren wurden pathogene Keime vom Spender und Empfänger sowie nosokomiale oder ambulant erworbene Infektionen genannt. Weiterhin spielten Vorerkrankungen, das Alter sowie die zeitliche Komponente nach NTX eine wichtige Rolle. Als zweiter Schlüsselfaktor wurde von Fischman et al. die kombinierte Dosis der IS genannt (Fishman et al. 2019).

In unserer Studie konnte ein steigendes Alter als signifikanter Assoziationsfaktor mit infektbedingter Hospitalisierung nachgewiesen werden. Wir konnten zeigen, dass die Wahrscheinlichkeit für eine schwerwiegende

infektbedingte Hospitalisierung nach NTX um 3,2 % ( $p=0,013$ ) pro höherem Lebensjahr ansteigt. Ähnliche Ergebnisse wurden in der Literatur beschrieben (Dharnidharka et al. 2006, Cowan et al. 2018, Cippà et al. 2015).

Dharnidharka et al. konnten eine Risikozunahme für eine infektbedingte Hospitalisierung über 23 % in der Altersgruppe über 65 vs. 18-34 Jahre zeigen und Cippà et al. konnten eine Risikozunahme für eine infektbedingte Hospitalisierung um 1 % pro höherem Lebensalter zeigen (Dharnidharka et al. 2006, Cippà et al. 2015). Dass im Alter, unabhängig von der immunsuppressiven Therapie, das Risiko für Infektionen und insbesondere schwerwiegender Infektionen ansteigt, ist bekannt (Kline und Bowdish 2016). Trotz der von uns gezeigten Zunahme der Wahrscheinlichkeit für infektbedingte Hospitalisierungen mit zunehmenden Alter konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den IR gezeigt werden. Dass keine signifikant höhere Inzidenz infektbedingter Hospitalisationen im Eurotransplant-Seniorprogramm (Patienten >65 Jahre) auftrat, kann der relativ geringeren immunsuppressiven Therapie geschuldet sein (Aumiller 2017, Kline und Bowdish 2016), was somit eine sinnvoll getroffene IS nahelegt.

Im Vergleich zu vielen anderen Studien wurde in der vorliegenden Studie der Wechsel des IR sowie Veränderungen der Glukokortikoiddosierung mit aufgenommen. Im endgültigen multivariaten Modell konnte eine signifikante Reduzierung der Odds Ratio um fast 55,4 % für eine infektbedingte Hospitalisation durch eine dauerhaft steroidfreie IS (OR 0,446,  $p=0,013$ ) nachgewiesen werden. Dass eine kumulativ reduzierte IS eine positive Auswirkung auf mögliche Infektionen hat, ist bekannt (Fishman et al. 2019). Zu ähnlichen Ergebnissen kam eine Metaanalyse aus dem Jahr 2009 mit 5.949 Patienten aus 30 verschiedenen randomisierten Studien. In dieser konnte in einem steroidfreien CyA-Regime (vs. mit Steroiden) eine Risikoreduktion für Infektionen um 12 % beobachtet werden. Im TAC-Regime konnte jedoch kein signifikanter Unterschied aufgezeigt werden (Pascual et al. 2009). Zu einem anderen Ergebnis kam eine retrospektive Studie aus den USA mit 212 NTX-Patienten zwischen 1999-2000. Hier konnte keine Risikoreduktion für das Auftreten einer Infektion bei Verwendung einer steroidfreien IR nachgewiesen werden (Gallon et al. 2006). Jedoch wurde in der Studie von Gallon et al. als IR lediglich TAC als Calcineurininhibitor genutzt und kein Unterschied zwischen einer leichten oder schweren Infektion gemacht. In einer weiteren Studie aus

den USA mit 1.553 (1.021 Lebendspender und 532 Leichennieren) NTX Empfängern zwischen 1999 und 2015 zeigte sich eine Reduktion an CMV-Infektionen in einem steroidfreien IR (mit CyA oder TAC) um ca. 15 % (Serrano et al. 2017). Eine im Verlauf steroidfreie IS zeigt in der vorliegenden Studie sowie in der Literatur einen protektiven Einfluss auf das Auftreten infektbedingter Hospitalisationen bei NTX-Patienten. In der Literatur wird vor allem ein stärkerer Einfluss bezüglich einer IS mit CyA beschrieben (Gallon et al. 2006, Pascual et al. 2009, Serrano et al. 2017), was anhand unserer Daten nicht bestätigt werden kann, zumal die Mehrzahl der im Verlauf steroidfrei therapierten Patienten mit TAC behandelt wurde (20,8 % steroidfrei mit TAC vs. 14,4 % steroidfrei mit CyA,  $p=0,383$ ).

In der vorliegenden Studie zeigten einige vermeintliche Risikofaktoren für infektbedingte Hospitalisierungen keinen signifikanten Einfluss auf infektbedingte Hospitalisierungen nach NTX. Im Gegensatz dazu werden in der Literatur unter anderem ein vorhandener Diabetes mellitus, das weibliche Geschlecht, eine längere Dialysedauer, DGF, CMV-Hochrisikostatus (D+/R-) und HLA-Mismatch als Risikofaktoren für infektbedingte Hospitalisierungen aufgezählt (Cippà et al. 2015, Dharnidharka et al. 2006).

Dharnidharka et al. konnten bei Diabetikern im Vergleich zu nicht Diabetikern ein um 66 % erhöhtes Risiko für eine infektbedingte Hospitalisierung beobachten (Dharnidharka et al. 2006). In der vorliegenden Arbeit sowie bei Cippà et al. konnte sich dies nicht bestätigen (Cippà et al. 2015). Diabetiker zeigten in unserer Studie sogar eine etwas niedrigere Inzidenz für das Auftreten einer infektbedingten Hospitalisierung, jedoch ohne Signifikanz (OR 0,828,  $p=0,458$ ). Gründe hierfür können einerseits ein gut eingestellter Diabetes sein, andererseits die Aufnahme beider Diabetestypen. Patienten mit einem Diabetes Typ 1 erhielten zudem eine kombinierte Pankreas- und Nierentransplantation, was bei entsprechender Transplantatfunktion eine sehr gute Blutzuckereinstellung generiert. Diese Patienten waren zudem jünger.

In der Literatur wird das weibliche Geschlecht als weiterer Risikofaktor genannt. Es werden insbesondere Harnwegsinfektionen auf Grund der weiblichen Anatomie als Ursache der höheren Hospitalisierungsrate genannt (Shams et al. 2017, Snyder et al. 2009). Zwar konnten wir insgesamt eine geringere Inzidenz an infektbedingten Hospitalisierungen bei Männern beobachten, dies konnte jedoch keine Signifikanz erzielen (OR 0,873,  $p<0,569$ ). Die Erklärung für die

fehlende Signifikanz könnte ein relativ hoher Anteil an ambulant behandelten Infektionen bei Frauen gewesen sein.

Verlängerte Dialysezeiten werden als Risikofaktor für das Auftreten einer schwerwiegenden Infektion genannt. In der Studie von Dharnidharka et al. konnte eine Zunahme an bakteriellen Infektionen um 37 % bei Patienten mit zuvor längeren Dialysezeiten nachgewiesen werden (Dharnidharka et al. 2007). Ein signifikanter Zusammenhang mit viralen Infektionen oder Mykosen konnte diesbezüglich nicht beobachtet werden (Dharnidharka et al. 2006, Snyder et al. 2009). Insofern könnte das Studiendesign unserer Studie für die fehlenden Unterschiede verantwortlich sein, da für die Faktorenanalyse nur das Vorhandensein von infektbedingten Hospitalisationen, jedoch nicht differente Ursachen (bakteriell, viral oder Mykose) ausgewertet wurden.

Weitere in der Literatur beschriebene Risikofaktoren für Infektionen korrelieren mit der getroffenen Organauswahl. Ein höherer HLA-Mismatch sowie eine CMV-Risikokonstellation (D+/R-) und kombinierte PNTX werden als potentielle Risikofaktoren beschrieben (Snyder et al. 2009, Dharnidharka et al. 2007, Cippà et al. 2015)

Cippà et al. analysierten ebenfalls das HLA-Mismatch bezüglich der Infektionsrate von NTX-Empfängern aus der ELITE–Symphony Studie (Ekberg et al. 2007) und konnten zeigen, dass erhöhte HLA-Mismatches prädiktiv dafür waren, an einer schweren Infektion zu erkranken. Es konnte eine relative Risikosteigerung um 8% pro HLA-Mismatch nachgewiesen werden. In dieser Studie wurden jedoch nicht, wie in der vorliegenden Studie, die IS anhand des immunologischen Risikos ausgewählt, sondern dem Studienprotokoll randomisiert (Cippà et al. 2015). Zwar zeigen unsere Werte ebenfalls ein erhöhtes Risiko für eine zu hospitalisierende Infektion bei erhöhten HLA-Mismatches, jedoch ohne Signifikanz. Dies dürfte vor allem daran liegen, dass in unserer Studie die Zuordnung zu einer der IR unter anderem anhand der HLA-Mismatches erfolgte, was konkurrierende Effekte von IR und HLA-MM bedingt und sich der Effekt allenfalls in den IR widerspiegeln dürfte. Bei Dharnidharka et al. zeigten die Patienten mit erhöhtem HLA-Mismatch allerdings ebenfalls keine erhöhte Inzidenz an infektbedingten Hospitalisierungen (Dharnidharka et al. 2007). In großen multizentrischen Studien hatte der CMV-Status, insbesondere der des Spenders, einen erheblichen Einfluss auf eine im Verlauf auftretende Infektion. Eine CMV-

Hochrisikokonstellation (D+/R-) im Vergleich zu (D-/R-) geht mit einer signifikanten Risikosteigerung von 45 bis 98 % für eine im Verlauf auftretende Infektion einher. Dies gilt sowohl für virale als auch bakterielle Infektionen und Mykosen (Snyder et al. 2009, Dharnidharka et al. 2007, Cippà et al. 2015). Zwar lässt sich in der vorliegenden Arbeit bezüglich der CMV-Konstellation eine erhöhte Inzidenz für das Auftreten mindestens einer infektbedingten Hospitalisierung bei der Hochrisikokonstellation nachweisen, jedoch ohne Signifikanz (OR 1,410, p=0,249). Dies kann durchaus durch die konsequente Umsetzung von Prophylaxestrategien an unserem Zentrum einschließlich eines gut etablierten ambulanten CMV-Monitorings mit somit frühzeitigen Interventionsmöglichkeiten erklärt werden.

Da das Induktionsschema und letztlich das IR in allen o.g. Studien ähnlich war, sind die unterschiedlichen Ergebnisse der Literatur im Vergleich zur vorliegenden Arbeit nicht gänzlich erklärbar. Eine Ursache könnte das kleinere Patientenkollektiv sein.

Dharnidharka et al. konnten bei PNTX- (n=1.009) vs. NTX-Patienten (n=27.915) ein um 39 % erhöhtes Risiko für infektbedingte Hospitalisierungen nachweisen (Dharnidharka et al. 2007). Ein Umstand, der aufgrund der geringen Anzahl (n=26) an PNTX-Patienten in unserem Krankengut nicht herausgearbeitet werden konnte. Alle in unserer Studie aufgenommenen PNTX-Patienten waren in der High-Risk Gruppe.

Eine nach Transplantation auftretende DGF sowie im Verlauf auftretende Rejektionen werden in der Literatur als weitere Risikofaktoren für Infektionen genannt. Eine im Anschluss an Rejektionen erhöhte IS wird als Hauptgrund genannt (Snyder et al. 2009). Nach Dharnidharka et al. zeigten Patienten mit einer DGF ein um 37 % höheres Risiko einer infektbedingten Hospitalisierung, Patienten mit Rejektion ein um 25 % erhöhtes Risiko (Dharnidharka et al. 2007). In der vorliegenden Studie zeigten Patienten mit DGF oder Rejektionen keine erhöhte Inzidenz einer infektbedingten Hospitalisierung. Patienten mit Rejektionen zeigten jedoch ein erhöhtes Risiko für rezidivierende Infektionen.

In der vorliegenden Studie wurden ebenfalls Faktoren für vermehrte infektbedingte Hospitalisierungen untersucht. Als dafür signifikant relevant zeigten sich höheres Alter sowie das Erleiden einer BANFF-I Rejektion, protektiv hingegen war ebenfalls eine steroidfreie IS. Somit konnten ähnliche Risikofaktoren für rezidivierende infektbedingte Hospitalisierungen bezüglich

vermehrter infektbedingter Hospitalisierungen) beobachtet werden, wenngleich hier die Rejektion ein Einflussfaktor war. Dass nur BANFF I-Rejektionen eine Signifikanz zeigten, dürfte der Tatsache geschuldet sein, dass diese am häufigsten auftraten.

Eine monozentrische Studie aus Mexiko mit 350 NTX-Patienten zwischen 1990-2003 nahm wie in der vorliegenden Studie alle im Beobachtungsraum auftretenden infektiösen Hospitalisationen auf und untersuchte mögliche Risikofaktoren. Insgesamt wurden in der Studie 46 % der Patienten (n=161) mindestens einmal und insgesamt 332 Mal mit einem Median von 2 Hospitalisationen pro Patient hospitalisiert. Somit konnte die Studie eine ähnliche Inzidenz und Rate für Hospitalisationen wegen Infektionen nach NTX wie unsere Studie beobachten. In der Studie zeigte das Alter aber keinen signifikanten Einfluss auf die Infektionsrate. Patienten mit vermehrten Infektionen hatten vorrangig Komorbiditäten (Diabetes mellitus, Tumor- oder Lebererkrankungen), waren männlich und erhielten im Verlauf eine Rejektionstherapie (Valdez-Ortiz et al. 2011). Das durchschnittliche Alter in der Studie von Valdez-Ortiz et al. lag mit 37,9 ( $\pm 11,4$ ) deutlich unterhalb des von uns beobachteten Alters (55,8  $\pm$  11,2). Weiterhin wurden in der Vergleichsstudie alle Patienten zwischen 1990 bis 2001 mit CyA und in den beiden folgenden Jahren mit TAC immunsupprimiert (Valdez-Ortiz et al. 2011). Somit ist die fehlende Signifikanz des Alters in der Studie von Valdez-Ortiz et al. zumindest teilweise erklärbar. Die Ursache dürfte aber in den unterschiedlichen Transplantationssystemen zu suchen sein. So bestehen in Mexiko deutlich kürzere Wartezeiten auf ein Transplantat (Martinez-Mier et al. 2020) mit folglich jüngeren Empfängern als in Deutschland.

Valdez-Ortiz et al. konnten wie in unserer Studie ein erhöhtes Risiko für infektbedingte Hospitalisierungen nach einer Rejektionstherapie beobachten (RR 3,2,  $p < 0,001$ ). Insgesamt musste in ihrer Studie bei 42 Patienten eine hochdosierte Rejektionstherapie mit hochdosiertem Prednisolon eingeleitet werden, hiervon wurden 71,1 % im weiteren Verlauf hospitalisiert (n=30). Es wurden keine weiteren Daten bezüglich einer Biopsie, Wechsel der IS oder Rejektionsraten zwischen den IR erwähnt (Valdez-Ortiz et al. 2011). In der hier vorliegenden Studie traten Rejektionen signifikant häufiger in der Low-Risk- (24%, n=25) als in der High-Risk-Gruppe (11,2%, n=14,  $p = 0,034$ ) auf. Es konnte keine höhere Rejektionswahrscheinlichkeit für die Senioren-Gruppe

(20%, n=17) nachgewiesen werden. Ähnliche Ergebnisse wurden in der ELITE–Symphony Studie beobachtet (Ekberg et al. 2007). Im Vergleich zu den anderen Studien haben wir Rejektionen in BANFF-I und II sowie humorale Rejektionen eingeteilt. So zeigte sich eine um 83,9 % (p=0,007) erhöhte Wahrscheinlichkeit für eine höhere infektbedingte Hospitalisierungsrate für BANFF-I Rejektionen im Vergleich zu Patienten ohne Rejektionen. Es konnte keine Signifikanz für BANFF-II oder humorale Rejektionen nachgewiesen werden. Die im Anschluss einer Rejektion intensivierete IS, die in Abhängigkeit der Genese, schwere und vorhandenen IS gewählt wird, ist verantwortlich für ein höheres Risiko für infektbedingte Hospitalisierungen (Valdez-Ortiz et al. 2011, Cooper 2020, Allison und Eugui 2000). In der vorliegenden Studie zeigte sich bei Transplantatempfängern mit Rejektionen eine zeitliche Korrelation zu nachfolgenden infektbedingten Hospitalisierungen, die im Durchschnitt  $1,7 \pm 7,2$  Monate nach einer Rejektion auftraten. In unserer Studie traten innerhalb kürzester Zeit nach Rejektionen 12 virale Infektionen auf, davon 5 CMV-Infektionen und alle 7 im Patientenkollektiv aufgetretenen BK-Nephropathien. Als Hauptrisikofaktor für eine Reaktivierung des BKV nennt Korth et al. insbesondere Calcineurin-Inhibitoren, explizit wird TAC als negativer Prädiktor genannt (Korth et al. 2016). Rezidivierende Infektionen, insbesondere opportunistische, werden gehäuft nach Rejektionen in der Literatur beschrieben (Dharnidharka et al. 2007, Fishman et al. 2019, Snyder et al. 2009), ein besonderes Risiko für CMV-Infektion stellen frühzeitige Rejektionen dar (Felipe et al. 2019). Somit korrelieren nicht nur rezidivierende, sondern auch potentiell schwerwiegende opportunistische Infektionen mit Rejektionen. Aufgrund der erhöhten Rejektionsrate in der Low-Risk- und Senioren-Gruppe zeigte sich somit ein relativ erhöhtes Rejektionsrisiko für ein IR mit CyA. Dies entspricht durchaus den Daten der ELITE–Symphony Studie, in der das niedrigste Rejektionsrisiko für TAC gezeigt werden konnte (Ekberg et al. 2007).

### **6.3 Faktoren für eine verlängerte infektbedingte Hospitalisierung**

Generell sind infektbedingte Hospitalisierungen schwerwiegende Erkrankungen und haben einen Einfluss auf die Transplantatfunktion, die Morbidität sowie Mortalität des Transplantatempfängers (Lorenz und Cosio 2010, Nambiar et al.

2018). Die Schwere einer Infektion hängt unter anderem von der Person, der immunsuppressiven Therapie sowie der Virulenz des Erregers ab (Fishman und Davis 2008, Anastasopoulos et al. 2015), sodass infektbedingte Hospitalisierungen multifaktorieller Genese sind. Deshalb haben wir die Liegedauer einer jeden Hospitalisierung aufgenommen und mittels GEE Risikofaktoren für verlängerte Hospitalisierungszeiten je Hospitalisierung ermittelt. In unserer Studie zeigten sich die Ursache und Art der Infektion, eine Sepsis sowie eine kürzere Zeit (in Monaten) bis zur ersten infektbedingten Hospitalisierung nach NTX als Parameter mit signifikantem Einfluss auf verlängerte Hospitalisierungszeiten. Von Numbiar et al. wurden ebenfalls verlängerte Hospitalisierungszeiten für Pneumonien und Septitiden beobachtet. Jedoch werden keine genauen Zeiten angegeben (Nambiar et al. 2018).

Die durchschnittliche Hospitalisierungszeit pro infektbedingter Hospitalisierung lag in der vorliegenden Studie bei den Senioren mit 18,3 Tagen ( $\pm 19,9$  in Tagen) im Vergleich zur Low- ( $14,0 \pm 8,2$  in Tagen) und High Risk Gruppe ( $13,7 \pm 12,1$  in Tagen,  $p$  jeweils nicht signifikant) am höchsten. Jedoch konnte diesbezüglich keine Signifikanz nachgewiesen werden. Eine Veränderung der Steroiddosis zeigte sich ebenfalls nicht signifikant. In der Literatur gibt es nur wenige Studien, welche zusätzlich die Hospitalisierungslänge nach NTX untersucht haben. In einer kanadischen monozentrischen Studie mit 142 NTX Empfängern zwischen 2011 und 2012 konnte eine mittlere infektbedingte Hospitalisierungslänge von 11,7 Tagen beobachtet werden (Cowan et al. 2018). Eine weitere und vergleichsweise ältere monozentrische Studie aus Tunesien mit 419 NTX-Empfängern beobachtete zwischen 1986 und 2009 insgesamt 221 infektbedingte Hospitalisierungen mit einer mittleren Hospitalisierungsdauer von  $22,5 (\pm 29,6)$  Tagen (Boubaker et al. 2011).

Um die Liegezeit bei verschiedenen infektbedingten Hospitalisierungen besser zu vergleichen, betrachteten wir die jeweiligen Infektkonstellationen im Vergleich zu bakteriellen HWI, da eine bakterielle HWI die häufigste infektiöse Komplikation nach NTX darstellt (Karuthu und Blumberg 2012). Insgesamt zeigte sich, dass vorrangig pulmonale Infektionen unabhängig der Art (viral, bakteriell oder mykotisch) eine im Vergleich zu Harnwegsinfektionen signifikant längere Hospitalisierungszeit aufwiesen (OR 1,471 – 1,546,  $p$  jeweils unter 0,05). Weiterhin konnten verlängerte Hospitalisierungszeiten für CMV- und andere bakterielle Infektionen nachgewiesen werden (OR 1,471 und 1,510,  $p$

jeweils unter 0,05). Hingegen zeigte sich für virale Harnwegsinfektionen (OR 0,764,  $p=0,025$ ), was BK-Nephropathien entspricht, sowie mykotische Infektionen (OR 0,302,  $p=0,001$ ) eine deutlich geringere Hospitalisierungsdauer.

HWI sind bei NTX-Empfängern mit liegenden Ureterstents oder Blasenkathetern definitionsgemäß kompliziert und erhalten eine antimikrobielle Therapie über mindestens 10 Tage (Karuthu und Blumberg 2012). Pneumonien, insbesondere schwerwiegende Pneumonien, werden auch in der Literatur mit deutlich verlängerten Hospitalisierungszeiten beschrieben. Abhängig von der Schwere und des Keimes werden Behandlungen zwischen 7 und 19 Tagen beschrieben (Tu et al. 2015, Nambiar et al. 2018).

Aktive CMV-Infektionen weisen eine um fast 50 % verlängerte Hospitalisierungszeit auf, sie liegt an der im Durchschnitt 3 Wochen durchgeführten intravenösen antiviralen Therapie (Kotton 2013). In der vorliegenden Studie gehen *andere* infektiöse Erkrankungen ebenfalls mit verlängerten Hospitalisierungszeiten einher. Dieses Ergebnis war vor allem durch Endokarditiden und gastrointestinale Durchfallerkrankungen mit Hospitalisierungszeiten von bis zu 6 Wochen getriggert.

Unabhängig von der Art der Hospitalisierung gingen Septitiden mit einer durchschnittlich 50 % verlängerten Hospitalisierungszeit einher. In der vorliegenden Studie konnte bei 17,7 % der infektbedingten Hospitalisierungen eine Sepsis nachgewiesen werden ohne signifikanten Unterschied zwischen den IR, davon waren 66,1 % Uroseptitiden. Ähnliche Inzidenzen werden in der Literatur beschrieben (Valdez-Ortiz et al. 2011, Snyder et al. 2009, Schachtner et al. 2017).

Jegliche Infektionen, unabhängig von Ursache und Art, zeigten eine verlängerte Hospitalisierungsdauer in zeitlicher Korrelation zum Zeitpunkt der Nierentransplantation. Im Durchschnitt reduzierte sich die infektbedingte Hospitalisierungsdauer um 9,97 % pro späterem Monat des Infektionseintritts nach NTX (OR 0,903 pro Anstieg um 1 Monat,  $p=0,009$ ). Als Gründe dafür sind die anfangs höhere Immunsuppression sowie schwerwiegendere Infektionen zu sehen. Hierzu zählen insbesondere nosokomial erworbene Infektionen, Infektionen mit multiresistenten Keimen (zum Beispiel VRE und MRSA) sowie opportunistische Infektionen (Nambiar et al. 2018, Khoury und Brennan 2005, Fishman et al. 2019).

Insgesamt zeigten sich die von uns erhobenen Hospitalisierungszeiten innerhalb der in der Literatur beschriebenen und erwarteten Zeitspannen. Interessant war besonders der fehlende Einfluss des IR und des Alters auf mögliche prolongierte Hospitalisierungszeiten.

#### **6.4 Sekundäre Endpunkte der Studie - GFR, Rejektion, Transplantat- und Patientenüberleben**

Die GFR ist einer der besten Parameter für die Transplantatfunktion und ein Prädiktor für das Transplantat- und Patientenüberleben (Santos und Martins 2015). In der Literatur werden verschiedene Einflussfaktoren auf die GFR beschrieben. Einen erheblichen Einfluss haben insbesondere das Alter, gewählte IS und im Verlauf auftretende Komplikationen wie DGF, Rejektionen und Infektionen (Pilch et al. 2018, Marcén et al. 2010, Britt et al. 2017).

In der vorliegenden Studie zeigte sich eine mittlere und als eGFR nach CKD-EPI-Formel (Levey et al. 2009) bestimmte GFR post-NTX von  $41,8 (\pm 26,6 \text{ ml/min/1,73m}^2)$  mit einem signifikanten Unterschied zwischen der High-Risk- und Senioren Gruppe ( $46,5 \pm 29,6$  vs.  $35,2 \pm 22,5$ ,  $p=0,007$ ) ohne signifikanten Unterschied zur Low-Risk-Gruppe ( $41,9 \pm 25,3$ ,  $p>0,05$ ). Es konnte keine Korrelation zwischen eGFR und im Verlauf auftretender infektbedingter Hospitalisierung nachgewiesen werden. Jedoch zeigte sich die mittlere eGFR im gesamten Beobachtungszeitraum bei Patienten mit Hospitalisierungen signifikant geringer im Vergleich zu Patienten ohne infektbedingte Hospitalisationen ( $43,75$  vs.  $59,0 \text{ ml/min/1,73}$ ,  $p<0,001$ ).

Im Mittel wiesen Patienten der High-Risk-Gruppe im Verlauf (1,2 und 3 Jahre nach NTX) stets die höchste eGFR auf, gefolgt von der Low-Risk und Senioren-Gruppe ( $p$  jeweils signifikant).

Ähnliche Ergebnisse werden in der Literatur beschrieben. In der prospektiven multizentrischen ELITE–Symphony Studie wurden zwischen 2002 und 2004 insgesamt 1.645 NTX-Patienten mit verschiedenen IR (Standard Dosis CyA und niedrigdosiertes CyA, niedrigdosiertes TAC und niedrigdosiertes Sirolimus) aufgenommen und über 12 Monate nach Transplantation prospektiv beobachtet. In der Studie zeigte sich ebenfalls eine signifikant bessere eGFR in der TAC- ( $65,4 \pm 27 \text{ ml/min}$ ) im Vergleich zur CyA-Gruppe (Standarddosis  $57,1 \pm 25,1$  und reduzierte Dosis  $59,4 \pm 25,1 \text{ ml/min}$ ,  $p<0,001$ ) (Ekberg et al. 2007).

In weiteren Untersuchungen mit dem gleichen Patientenkollektiv aus der ELITE–Symphony Studie konnte kein signifikanter Unterschied für die Inzidenz infektbedingter Hospitalisierungen zwischen den Studienarmen nachgewiesen werden (Ekberg et al. 2009). In einer Studie von Britt et al. mit 2.469 Patienten zeigte sich eine signifikant schlechtere eGFR bei Patienten mit HWI. Insbesondere rezidivierende Harnwegsinfektionen gingen mit einer schlechteren Transplantatfunktion einher (Britt et al. 2017).

Rejektionen und Infektionen sind entscheidende Komplikationen nach Transplantationen. Durch die neuen effektiveren Immunsuppressiva konnte zwar das Risiko für Rejektionen maßgeblich reduziert werden, jedoch steigen in Folge dessen auch Infektionsraten und die Rate an malignen Erkrankungen (Cippà et al. 2015). Rejektionen können weiterhin Ursache und Folge einer Infektion sein. Viele Infektionen gehen mit vermehrten Rejektionen einher, in der Literatur wird eine besondere Assoziation mit CMV beschrieben (Hasanzamani et al. 2016, Cainelli und Vento 2002). Akute Rejektionen sind assoziiert mit Transplantatversagen, erhöhter Mortalität und einem generell schlechteren Langzeit-Outcome (Clayton et al. 2019). Die Korrelation von Infektionen und Rejektionen wurde bereits in vorherigen Kapiteln diskutiert. In der vorliegenden Studie zeigte sich eine erhöhte Rate an Rejektionen in der Low-Risk- im Vergleich zur High-Risk-Gruppe (24 % n=25 vs. 11,2 % n=14,  $p=0,034$ ).

Ähnliche Ergebnisse werden in der Literatur beschrieben. Die ELITE–Symphony Studie beobachtete als sekundären Endpunkt ebenfalls eine deutlich erhöhte Inzidenz an Rejektionen im CyA-Studienarm (CyA 29,5 % vs. TAC 17,2 %,  $p<0,001$ ) (Ekberg et al. 2007). In weiteren Untersuchungen durch Cippà et al. zeigte sich als Risikofaktor für Rejektionen das gewählte IR, das HLA-Mismatch sowie Kadavernieren (Cippà et al. 2015). Jedoch wurden in der ELITE–Symphony Studie entgegen der vorliegenden Studie NTX-Empfänger nicht anhand ihres immunologischen Risikos (HLA-Mismatch, vorherige Transplantation und panel-reaktive Antikörper), sondern zufällig einem IR zugewiesen (Ekberg et al. 2007). So dass die in der vorliegenden Studie deutlich erhöhte Inzidenz an Rejektionen in der Low-Risk-Gruppe trotz des initial niedriger bewerteten immunologischen Risikos im Vergleich zur High-Risk-Gruppe zumindest überraschend ist (MM: Low- vs. High-Risk; MM<3: 65,4

vs. 22,8%, MM 3-4: 34,6 vs. 53,7%, MM>4 0% vs. 23,6%). Dies sollte Anlass geben die immunsuppressive Strategie zukünftig zu überdenken. Als weitere Risikofaktoren für eine Rejektion werden in der Literatur eine DGF, das Alter, Geschlecht, Ethnische Zugehörigkeit und eine CMV-Infektion beschrieben (Lebranchu et al. 2014, Boom et al. 2000). In unserer Studie mussten insgesamt 26 Patienten (8,2 % vom Patientenkollektiv) während des Beobachtungszeitraumes wieder an die Dialyse zurückkehren. Die mittlere Dauer bis zur Dialyserückkehr betrug  $6\pm 6,8$  Monate. 12 der 26 Patienten litten dabei an einer permanenten Nichtfunktion (PNF), letztlich also einer anfänglichen DGF ohne Funktionserlangung, und mussten somit retrospektiv als PNF eingeschätzt werden. Eine PNF war somit die häufigste Ursache für eine Dialyserückkehr beziehungsweise waren diese Patienten nie dialysefrei. Klammert man diese Patienten aus, so waren 14 Patienten von einer echten Dialyserückkehr betroffen. Die häufigste Ursache dafür war der chronische Transplantatverlust in Folge einer DGF (n=9), gefolgt von Rejektionen und/ oder infektbedingten Hospitalisierungen (n=4). Das mittlere Transplantatüberleben der Patienten mit zwischenzeitlich funktionierendem Transplantat betrug  $9,4\pm 6,8$  Monate.

In den letzten Jahrzehnten konnte eine stetige Besserung des Langzeitüberlebens nach Nierentransplantation erzielt werden (Coemans et al. 2018). Als Ursachen eines Transplantatverlustes werden unter anderem das Alter, Transplantate von ECD, Rejektionen, DGF, Glomerulosklerose und Infektionen (insbesondere HWI) genannt (Morales et al. 2012, Auglieni et al. 2017, Foroutan et al. 2019). Insofern bestätigen unsere Daten die oben genannten Risikofaktoren.

In einer Metaanalyse mit 35 Studien konnte ein Transplantatüberleben von 92 % innerhalb des ersten Jahres beobachtet werden (Foroutan et al. 2019). In unserer Studie betrug dieses 89,6 %. Dabei konnte für die Gesamtbeobachtungszeit von 36 Monaten (3 Jahren) ein signifikanter Unterschied des mittleren Transplantatüberlebens zwischen der Senioren-Gruppe ( $29,4\pm 12,8$  Monate) und der Low- sowie High-Risk Gruppe ( $33,9\pm 7,3$  und  $32,9\pm 9,7$  Monate, p jeweils unter 0,05) beobachtet werden. Die meisten Transplantatverluste gingen, wie oben bereits erwähnt, mit einer DGF einher und sind somit als PNF zu werten. Die Patienten mit Dialyserückkehr wiesen in 26,9% eine infektbedingte Hospitalisierung im Beobachtungszeitraum auf.

Insgesamt verstarben 7 (2,2 %) Patienten während des Beobachtungszeitraumes, davon drei an Infektionen, einer an kardiovaskulären und drei an unklaren Ereignissen. Weiterhin zeigten 85,7 % (n=6) dieser Patienten eine im Verlauf auftretende infektbedingte Hospitalisierung (p=0,008) und alle verstorbenen Patienten kamen aus der Senioren-Gruppe (p=0,009). In der ELITE–Symphony Studie hingegen konnte eine Mortalitätsrate von 5 % innerhalb von 3 Jahren ohne signifikanten Unterschied zwischen den IR beobachtet werden (Ekberg et al. 2009). In einer US-amerikanischen Metaanalyse mit 210.327 NTX-Patienten konnte eine Mortalität von 3,2 % innerhalb des ersten Jahres gezeigt werden, Die häufigste Todesursache waren kardiovaskuläre Ereignisse (24,7%), gefolgt von Infektionen (15,2%). Insgesamt war bei 41,1 % der Ereignisse die Ursache unklar (Awan et al. 2018). In der Literatur werden Vorerkrankungen (Kardiovaskuläre Erkrankungen und Diabetes mellitus Typ 2), das Alter und auftretende Komplikationen insbesondere BK-Nephropathie, schwerwiegende Infektionen und Rejektionen mit im Verlauf erhöhter Mortalität in Zusammenhang gebracht (Abeling et al. 2018, Zukowska et al. 2014, Chan et al. 2019).

## **6.5 Limitationen der Studie**

Auf Grund des Studiendesigns ergeben sich einige Limitationen der vorliegenden Studie. Als monozentrische Studie mit einem vergleichsweise kleinen Patientenkollektiv von 314 Patienten ergeben sich mögliche Verzerrungen sowie standortbezogene Biasfaktoren. Weitere Begrenzungen der Aussagekraft ergeben sich aus der retrospektiven Datenerhebung mit teils fehlenden Daten und möglichen Übertragungsfehlern. Weiterhin ist ein im Verlauf fehlender Kontakt zu einigen Patienten, vermutlich mehrheitlich wegen einer alleinigen nephrologischen Betreuung beim Heimatnephrologen, als limitierender Faktor dieser retrospektiven Datenerhebung zu nennen.

Die von uns gewählte Definition einer schwerwiegenden Infektion bezieht einerseits keine ambulant behandelten und somit möglicherweise rezidivierende Infektionen ein und erschwert andererseits die Vergleichbarkeit mit in der Literatur beschriebenen Ergebnissen durch eine fehlende Standardisierung der Aufnahme- und Beobachtungskriterien.

## 7 Schlussfolgerung

Infektbedingte Hospitalisierungen nach Nierentransplantation (NTX) sind schwerwiegende Komplikationen infolge der immunsuppressiven Therapie und betreffen bis 3 Jahre nach Transplantation jeden zweiten Nierentransplantatempfänger mit durchschnittlich 2 ( $\pm 1,6$ ) infektbedingten Hospitalisierungen.

Die häufigsten Ursachen von infektbedingten Hospitalisierungen sind bakterielle Infektionen, meist Harnwegsinfektionen, desweiteren CMV-Infektionen und Pneumonien. Pneumonien und Sepsis bedingen verlängerte Hospitalisierungszeiten.

Hinsichtlich der untersuchten immunsuppressiven Therapieregime (IR) Niedrigrisiko, Hochrisiko und Senioren bestanden keine Unterschiede der Infektionsraten, die Rejektionsrate der Niedrigrisikogruppe war jedoch signifikant erhöht. Risikofaktoren für infektbedingte Hospitalisierungen waren höheres Alter, Rejektionen und eine fortgesetzte Steroidtherapie.

Patienten mit infektbedingter Hospitalisierung hatten über den gesamten Beobachtungszeitraum eine signifikant schlechtere Transplantatfunktion im Vergleich zu infektbedingt komplikationsfreien Verläufen.

Da zwischen den IR kein signifikanter Unterschied für das Auftreten infektbedingter Hospitalisierungen bestand, jedoch die Rejektionsrate in der Niedrigrisikogruppe signifikant höher im Vergleich zur Hochrisikogruppe war, was zudem signifikante Auswirkungen auf die Transplantatfunktion hatte, sollte dahingehend die zentrumsspezifische Therapiestrategie der immunologischen Risikostratifizierung in Niedrig- und Hochrisikogruppe zumindest überdacht werden. Da steigendes Alter dennoch einen signifikanten Einfluss auf das Auftreten infektbedingter Hospitalisationen hatte, aber die Infektions- und Rejektionsrate der Senioren nicht signifikant schlechter im Vergleich zu beiden anderen Gruppen war, kann die an die Niedrigrisikogruppe angelehnte und somit angepasste Immunsuppression der Senioren als durchaus angemessen bewertet werden.

Das Absetzen des Steroids kann eine Strategie zur Vermeidung infektbedingter Hospitalisierungen sein, muss jedoch streng patientenindividuell evaluiert werden, da es bezüglich der existierenden Evidenz mit einem erhöhten Rejektionsrisiko vergesellschaftet ist.

## 8 Literaturverzeichnis

- Abbott KC, Swanson SJ, Richter ER, Bohem EM, Agodoa LY, Peters TG, Barbour G, Lipnick R, Cruess DF. 2004. Late urinary tract infection after renal transplantation in the United States. *Am J Kidney Dis*, 44 (2):353-362.
- Abeling T, Scheffner I, Karch A, Broecker V, Koch A, Haller H, Schwarz A, Gwinner W. 2018. Risk factors for death in kidney transplant patients: analysis from a large protocol biopsy registry. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 34 (7):1171-1181.
- Akalin E, Azzi Y, Bartash R, Seethamraju H, Parides M, Hemmige V, Ross M, Forest S, Goldstein YD, Ajaimy M, Liriano-Ward L, Pynadath C, Loarte-Campos P, Nandigam PB, Graham J, Le M, Rocca J, Kinkhabwala M. 2020. Covid-19 and Kidney Transplantation. *New England Journal of Medicine*, 382 (25):2475-2477.
- Alangaden GJ, Thyagarajan R, Gruber SA, Morawski K, Garnick J, El-Amm JM, West MS, Sillix DH, Chandrasekar PH, Haririan A. 2006. Infectious complications after kidney transplantation: current epidemiology and associated risk factors. *Clin Transplant*, 20 (4):401-409.
- Allison AC, Eugui EM. 2000. Mycophenolate mofetil and its mechanisms of action. *Immunopharmacology*, 47 (2-3):85-118.
- Ambalathingal GR, Francis RS, Smyth MJ, Smith C, Khanna R. 2017. BK Polyomavirus: Clinical Aspects, Immune Regulation, and Emerging Therapies. *Clin Microbiol Rev*, 30 (2):503-528.
- Anastasopoulos NA, Duni A, Peschos D, Agnantis N, Dounousi E. 2015. The Spectrum of Infectious Diseases in Kidney Transplantation: A Review of the Classification, Pathogens and Clinical Manifestations. *In Vivo*, 29 (4):415-422.
- Andersen PK. 2004. 1. Generalized estimating equations. James W. Hardin and Joseph M. Hilbe, Chapman and Hall/CRC, Boca Raton, 2003. No. of pages: xiii + 222 pp. Price: \$79.95. ISBN 1-58488-307-3. *Statistics in Medicine*, 23 (15):2479-2480.
- Auglienė R, Dalinkevičienė E, Kuzminskis V, Jievaltas M, Peleckaitė L, Gryguc A, Stankevičius E, Bumblytė IA. 2017. Factors influencing renal graft survival: 7-Year experience of a single center. *Medicina (Kaunas)*, 53 (4):224-232.
- Aumiller J. 2017. Seniorenprogramm von Eurotransplant: Alte Nieren für alte Spender. *CardioVasc*, 17 (5):17-17.
- Awan AA, Niu J, Pan JS, Erickson KF, Mandayam S, Winkelmayr WC, Navaneethan SD, Ramanathan V. 2018. Trends in the Causes of Death among Kidney Transplant Recipients in the United States (1996–2014). *American Journal of Nephrology*, 48 (6):472-481.
- Ayala García MA, González Yebra B, López Flores AL, Guaní Guerra E. 2012. The major histocompatibility complex in transplantation. *Journal of transplantation*, 2012:842141-842141.
- Barnes PJ. 1998. Anti-inflammatory Actions of Glucocorticoids: Molecular Mechanisms. *Clinical Science*, 94 (6):557-572.
- Bate SL, Dollard SC, Cannon MJ. 2010. Cytomegalovirus seroprevalence in the United States: the national health and nutrition examination surveys, 1988-2004. *Clin Infect Dis*, 50 (11):1439-1447.
- Bodro M, Linares L, Chiang D, Moreno A, Cervera C. 2018. Managing recurrent urinary tract infections in kidney transplant patients. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 16 (9):723-732.
- Boom H, Mallat MJ, de Fijter JW, Zwinderman AH, Paul LC. 2000. Delayed graft function influences renal function, but not survival. *Kidney Int*, 58 (2):859-866.

- Boubaker K, Harzallah A, Mondher O, Becha M, Guergueh T, Hedri H, Kaaroud H, Abderrahim E, Ben Abdallah T, Kheder A. 2011. Rehospitalization After Kidney Transplantation During the First Year: Length, Causes and Relationship With Long-term Patient and Graft Survival. *Transplantation proceedings*, 43:1742-1746.
- Britt NS, Hagopian JC, Brennan DC, Pottebaum AA, Santos CAQ, Gharabagi A, Horwedel TA. 2017. Effects of recurrent urinary tract infections on graft and patient outcomes after kidney transplantation. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 32 (10):1758-1766.
- Bromley SK, Iaboni A, Davis SJ, Whitty A, Green JM, Shaw AS, Weiss A, Dustin ML. 2001. The immunological synapse and CD28-CD80 interactions. *Nature Immunology*, 2 (12):1159-1166.
- Bundesärztekammer. 2015. Richtlinien zur Organtransplantation gem. § 16 TPG. *Deutsches Ärzteblatt*
- Busauschina A, Schnuelle P, van der Woude FJ. 2004. Cyclosporine nephrotoxicity. *Transplant Proc*, 36 (2 Suppl):229s-233s.
- Buszko M, Jakic B, Ploner C, Hoertnagl P, Mayerl C, Wick G, Cappellano G. 2017. In vitro immunoregulatory effects of thymoglobulin on human immune cell subpopulations. *Immunol Lett*, 186:1-8.
- Cainelli F, Vento S. 2002. Infections and solid organ transplant rejection: a cause-and-effect relationship? *The Lancet Infectious Diseases*, 2 (9):539-549.
- Cannon MJ, Schmid DS, Hyde TB. 2010. Review of cytomegalovirus seroprevalence and demographic characteristics associated with infection. *Rev Med Virol*, 20 (4):202-213.
- Cattaneo D, Perico N, Remuzzi G. 2004. From pharmacokinetics to pharmacogenomics: a new approach to tailor immunosuppressive therapy. *Am J Transplant*, 4 (3):299-310.
- Cecka JM. 2002. The UNOS Renal Transplant Registry. *Clin Transpl*:1-20.
- Chan S, Pascoe EM, Clayton PA, McDonald SP, Lim WH, Sypek MP, Palmer SC, Isabel NM, Francis RS, Campbell SB, Hawley CM, Johnson DW. 2019. Infection-Related Mortality in Recipients of a Kidney Transplant in Australia and New Zealand. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 14 (10):1484-1492.
- Chavers BM, Solid CA, Gilbertson DT, Collins AJ. 2007. Infection-Related Hospitalization Rates in Pediatric versus Adult Patients with End-Stage Renal Disease in the United States. *Journal of the American Society of Nephrology*, 18 (3):952-959.
- Cippà PE, Schiesser M, Ekberg H, van Gelder T, Mueller NJ, Cao CA, Fehr T, Bernasconi C. 2015. Risk Stratification for Rejection and Infection after Kidney Transplantation. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 10 (12):2213-2220.
- Clayton PA, McDonald SP, Russ GR, Chadban SJ. 2019. Long-Term Outcomes after Acute Rejection in Kidney Transplant Recipients: An ANZDATA Analysis. *Journal of the American Society of Nephrology*, 30 (9):1697-1707.
- Coemans M, Süsal C, Döhler B, Anglicheau D, Giral M, Bestard O, Legendre C, Emonds M-P, Kuypers D, Molenberghs G, Verbeke G, Naesens M. 2018. Analyses of the short- and long-term graft survival after kidney transplantation in Europe between 1986 and 2015. *Kidney International*, 94 (5):964-973.
- Cooper JE. 2020. Evaluation and Treatment of Acute Rejection in Kidney Allografts. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 15 (3):430-438.
- Cowan J, Bennett A, Fergusson N, McLean C, Mallick R, Cameron DW, Knoll G. 2018. Incidence Rate of Post-Kidney Transplant Infection: A Retrospective

- Cohort Study Examining Infection Rates at a Large Canadian Multicenter Tertiary-Care Facility. *Can J Kidney Health Dis*, 5:2054358118799692.
- Dangoor JY, Hakim DN, Singh RP, Hakim NS. 2015. Transplantation: a brief history. *Exp Clin Transplant*, 13 (1):1-5.
- de Castro MC, Saldanha LB, Nahas W, David DS, Arap S, David-Neto E, Sabbaga E, Ianhez LE. 1998. Post-transplant neutrophilic interstitial nephritis--an important cause of graft dysfunction. *Transpl Int*, 11 Suppl 1:S144-146.
- Deutsche-Stiftung-Organtransplantation. 2019. Organspende und Transplantation in Deutschland Jahresbericht 2018.
- Dharnidharka VR, Stablein DM, Harmon WE. 2004. Post-transplant infections now exceed acute rejection as cause for hospitalization: a report of the NAPRTCS. *Am J Transplant*, 4 (3):384-389.
- Dharnidharka VR, Agodoa LY, Abbott KC. 2007. Risk Factors for Hospitalization for Bacterial or Viral Infection in Renal Transplant Recipients—An Analysis of USRDS Data. *American Journal of Transplantation*, 7 (3):653-661.
- Dharnidharka VR, Caillard S, Agodoa LY, Abbott KC. 2006. Infection Frequency and Profile in Different Age Groups of Kidney Transplant Recipients. *Transplantation*, 81 (12):1662-1667.
- Domagala P, Kwiatkowski A, Perkowska-Ptasinska A, Wszola M, Panufnik L, Paczek L, Durlik M, Chmura A. 2009. Assessment of kidneys procured from expanded criteria donors before transplantation. *Transplant Proc*, 41 (8):2966-2969.
- Ekberg H, Bernasconi C, Tedesco-Silva H, Vítko S, Hugo C, Demirbas A, Acevedo RR, Grinyó J, Frei U, Vanrenterghem Y, Daloze P, Halloran P. 2009. Calcineurin Inhibitor Minimization in the Symphony Study: Observational Results 3 Years after Transplantation. *American Journal of Transplantation*, 9 (8):1876-1885.
- Ekberg H, Tedesco-Silva H, Demirbas A, Vítko Š, Nashan B, Gürkan A, Margreiter R, Hugo C, Grinyó JM, Frei U, Vanrenterghem Y, Daloze P, Halloran PF. 2007. Reduced Exposure to Calcineurin Inhibitors in Renal Transplantation. *New England Journal of Medicine*, 357 (25):2562-2575.
- El-Zoghby ZM, Stegall MD, Lager DJ, Kremers WK, Amer H, Gloor JM, Cosio FG. 2009. Identifying Specific Causes of Kidney Allograft Loss. *American Journal of Transplantation*, 9 (3):527-535.
- Faivre S, Kroemer G, Raymond E. 2006. Current development of mTOR inhibitors as anticancer agents. *Nature Reviews Drug Discovery*, 5 (8):671-688.
- Fehr T, Cippà PE, Mueller NJ. 2015a. Cytomegalovirus post kidney transplantation: prophylaxis versus pre-emptive therapy? *Transpl Int*, 28 (12):1351-1356.
- Fehr T, Cippà PE, Mueller NJ. 2015b. Cytomegalovirus post kidney transplantation: prophylaxis versus pre-emptive therapy? *Transplant International*, 28 (12):1351-1356.
- Felipe C, Ferreira AN, de Paula M, Viana L, Cristelli M, Medina Pestana J, Tedesco-Silva H. 2019. Incidence and risk factors associated with cytomegalovirus infection after the treatment of acute rejection during the first year in kidney transplant recipients receiving preemptive therapy. *Transplant Infectious Disease*, 21 (6):e13106.
- Fishman JA. 2007. Infection in Solid-Organ Transplant Recipients. *New England Journal of Medicine*, 357 (25):2601-2614.
- Fishman JA. 2017. Infection in Organ Transplantation. *Am J Transplant*, 17 (4):856-879.
- Fishman JA, Davis JA. 2008. Infection in Renal Transplant Recipients. *Kidney Transplantation*:492-507.

- Fishman JA, Costa SF, Alexander BD. 2019. Infection in Kidney Transplant Recipients. *Kidney Transplantation - Principles and Practice*:517-538.
- Foroutan F, Friesen EL, Clark KE, Motaghi S, Zyla R, Lee Y, Kamran R, Ali E, De Snoo M, Orchanian-Cheff A, Ribic C, Treleaven DJ, Guyatt G, Meade MO. 2019. Risk Factors for 1-Year Graft Loss After Kidney Transplantation. *Systematic Review and Meta-Analysis*, 14 (11):1642-1650.
- Gabardi S, Martin ST, Roberts KL, Grafals M. 2011. Induction immunosuppressive therapies in renal transplantation. *Am J Health Syst Pharm*, 68 (3):211-218.
- Gallon LG, Winoto J, Leventhal JR, Parker MA, Kaufman DB. 2006. Effect of Prednisone versus No Prednisone as Part of Maintenance Immunosuppression on Long-Term Renal Transplant Function. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 1 (5):1029-1038.
- Giessing M, Conrad S, Schonberger B, Huland H, Budde K, Neumayer HH, Loening SA. 2004. [Kidney donors and kidney transplantation in the elderly]. *Urologe A*, 43 (8):947-954.
- Girndt M, Trocchi P, Scheidt-Nave C, Markau S, Stang A. 2016. The Prevalence of Renal Failure. Results from the German Health Interview and Examination Survey for Adults, 2008-2011 (DEGS1). *Dtsch Arztebl Int*, 113 (6):85-91.
- Goodwin WE, Mims MM, Kaufman JJ. 1962. Human renal transplantation III. Technical problems encountered in six cases of kidney homotransplantation. *Trans Am Assoc Genitourin Surg*, 54:116-125.
- Gunawansa N, Rathore R, Sharma A, Halawa A. 2018. Vaccination practices in End Stage Renal Failure and Renal Transplantation; Review of current guidelines and recommendations. *World J Transplant*, 8 (3):68-74.
- Haas M, Loupy A, Lefaucheur C, Roufosse C, Glotz D, Seron D, Nankivell BJ, Halloran PF, Colvin RB, Akalin E, Alachkar N, Bagnasco S, Bouatou Y, Becker JU, Cornell LD, Duong van Huyen JP, Gibson IW, Kraus ES, Mannon RB, Naesens M, Nickleit V, Nickerson P, Segev DL, Singh HK, Stegall M, Randhawa P, Racusen L, Solez K, Mengel M. 2018. The Banff 2017 Kidney Meeting Report: Revised diagnostic criteria for chronic active T cell-mediated rejection, antibody-mediated rejection, and prospects for integrative endpoints for next-generation clinical trials. *American Journal of Transplantation*, 18 (2):293-307.
- Haller MC, Royuela A, Nagler EV, Pascual J, Webster AC. 2016. Steroid avoidance or withdrawal for kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev*, (8):Cd005632.
- Haller MC, Kammer M, Kainz A, Baer HJ, Heinze G, Oberbauer R. 2017. Steroid withdrawal after renal transplantation: a retrospective cohort study
- Halloran PF. 2004. Immunosuppressive Drugs for Kidney Transplantation. *New England Journal of Medicine*, 351 (26):2715-2729.
- Hanley J, Negassa A, Edwardes M, Forrester J. 2003. Statistical Analysis of Correlated Data Using Generalized Estimating Equations: An Orientation. *American journal of epidemiology*, 157:364-375.
- Hasanzamani B, Hami M, Zolfaghari V, Torkamani M, Ghorban Sabagh M, Ahmadi Simab S. 2016. The effect of cytomegalovirus infection on acute rejection in kidney transplanted patients. *J Renal Inj Prev*, 5 (2):85-88.
- Hillienhof A. 2019. Nephrologie: Neue S3-Leitlinie zu chronischer nichtdialysepflichtiger Nierenerkrankung. *Dtsch Arztebl International*, 116 (51-52):A-2416-A-2416.
- Hořková L, Málek I, Kopkan L, Kautzner J. 2017. Pathophysiological mechanisms of calcineurin inhibitor-induced nephrotoxicity and arterial hypertension. *Physiol Res*, 66 (2):167-180.

- James A, Mannon RB. 2015. The Cost of Transplant Immunosuppressant Therapy: Is This Sustainable? *Curr Transplant Rep*, 2 (2):113-121.
- Jiang Y, Villeneuve PJ, Schaubel D, Mao Y, Rao P, Morrison H. 2013. Long-term follow-up of kidney transplant recipients: comparison of hospitalization rates to the general population. *Transplant Res*, 2 (1):15.
- Jouve T, Noble J, Rostaing L, Malvezzi P. 2019. An update on the safety of tacrolimus in kidney transplant recipients, with a focus on tacrolimus minimization. *Expert Opin Drug Saf*, 18 (4):285-294.
- Kalluri HV, Hardinger KL. 2012. Current state of renal transplant immunosuppression: Present and future. *World J Transplant*, 2 (4):51-68.
- Karahan GE, Claas FHJ, Heidt S. 2017. B Cell Immunity in Solid Organ Transplantation. *Frontiers in immunology*, 7:686-686.
- Karuthu S, Blumberg EA. 2012. Common infections in kidney transplant recipients. *Clin J Am Soc Nephrol*, 7 (12):2058-2070.
- Kerner W, Bruckel J. 2014. Definition, classification and diagnosis of diabetes mellitus. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 122 (7):384-386.
- Khoury J, Brennan D. 2005. Infectious Complications in Kidney Transplant Recipients: Review of the Literature. *Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation*, 16 (4):453-497.
- Klein F, Pratschke J, Öllinger R. 2017. Nierentransplantation – aktueller Stand und Probleme. *Allgemein- und Viszeralchirurgie update*, 11 (04):393-411.
- Kline KA, Bowdish DM. 2016. Infection in an aging population. *Curr Opin Microbiol*, 29:63-67.
- Knoll GA, Kokolo MB, Mallick R, Beck A, Buenaventura CD, Ducharme R, Barsoum R, Bernasconi C, Blydt-Hansen TD, Ekberg H, Felipe CR, Firth J, Gallon L, Gelens M, Glotz D, Gossmann J, Guba M, Morsy AA, Salgo R, Scheuermann EH, Tedesco-Silva H, Vitko S, Watson C, Fergusson DA. 2014. Effect of sirolimus on malignancy and survival after kidney transplantation: systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Bmj*, 349:g6679.
- Korth J, Verheyen J, Witzke O. 2016. BK-Polyomavirus-Reaktivierung nach Nierentransplantation. *Der Nephrologe*, 11 (6):402-407.
- Kotton CN. 2013. CMV: Prevention, Diagnosis and Therapy. *American Journal of Transplantation*, 13 (s3):24-40.
- Lebranchu Y, Baan C, Biancone L, Legendre C, Morales JM, Naesens M, Thomsch O, Friend P. 2014. Pretransplant identification of acute rejection risk following kidney transplantation. *Transplant International*, 27 (2):129-138.
- Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, 3rd, Feldman HI, Kusek JW, Eggers P, Van Lente F, Greene T, Coresh J. 2009. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*, 150 (9):604-612.
- Lim MA, Kohli J, Bloom RD. 2017. Immunosuppression for kidney transplantation: Where are we now and where are we going? *Transplant Rev (Orlando)*, 31 (1):10-17.
- Lorenz EC, Cosio FG. 2010. The impact of urinary tract infections in renal transplant recipients. *Kidney Int*, 78 (8):719-721.
- Marcén R, Morales JM, Fernández-Rodríguez A, Capdevila L, Pallardó L, Plaza JJ, Cubero JJ, Puig JM, Sanchez-Fructuoso A, Arias M, Alperovich G, Serón D. 2010. Long-term graft function changes in kidney transplant recipients. *NDT Plus*, 3 (Suppl\_2):ii2-ii8.
- Martinez-Mier G, Gonzalez-Carrera MO, Vega-Quesada HG, Salazar-Pérez M, Viñas-Dozal JC, Moreno-Ley PI, Budar-Fernández LF, Méndez-López MT, Allende-Castellanos CA, Jiménez-López LA, Bonilla-Casas E, De la Paz-Román M, Fuentes-Zamudio EE. 2020. Annual Analysis (2018) of the Kidney Transplant

- Waiting List of a Social Security Hospital in Veracruz, Mexico. *Transplant Proc*, 52 (4):1087-1089.
- Mayer K, Müller M, Schmidt J, Weigand MA. 2014. [Not Available]. *Die Intensivmedizin*:1219-1243.
- Meier-Kriesche HU, Schold JD, Srinivas TR, Reed A, Kaplan B. 2004. Kidney transplantation halts cardiovascular disease progression in patients with end-stage renal disease. *Am J Transplant*, 4 (10):1662-1668.
- Moes DJ, Guchelaar HJ, de Fijter JW. 2015. Sirolimus and everolimus in kidney transplantation. *Drug Discov Today*, 20 (10):1243-1249.
- Montero N, Quero M, Melilli E, Pérez-Sáez MJ, Redondo-Pachón D, Bestard O, Crespo M, Cruzado JM, Pascual J. 2019. Mammalian Target of Rapamycin Inhibitors Combined With Calcineurin Inhibitors as Initial Immunosuppression in Renal Transplantation: A Meta-analysis. *Transplantation*, 103 (10):2031-2056.
- Morales JM, Marcén R, del Castillo D, Andres A, Gonzalez-Molina M, Oppenheimer F, Serón D, Gil-Vernet S, Lampreave I, Gainza FJ, Valdés F, Cabello M, Anaya F, Escuin F, Arias M, Pallardó L, Bustamante J. 2012. Risk factors for graft loss and mortality after renal transplantation according to recipient age: a prospective multicentre study. *Nephrol Dial Transplant*, 27 Suppl 4 (Suppl 4):iv39-46.
- Nambiar P, Silibovsky R, Belden KA. 2018. Infection in Kidney Transplantation. *Contemporary Kidney Transplantation*:307-327.
- Ojo A, Wolfe RA, Agodoa LY, Held PJ, Port FK, Leavey SF, Callard SE, Dickinson DM, Schmouder RL, Leichtman AB. 1998. Prognosis after primary renal transplant failure and the beneficial effects of repeat transplantation: multivariate analyses from the United States Renal Data System. *Transplantation*, 66 (12):1651-1659.
- Onizuka M, Kunii N, Toyosaki M, Machida S, Ohgiya D, Ogawa Y, Kawada H, Inoko H, Ando K. 2011. Cytochrome P450 genetic polymorphisms influence the serum concentration of calcineurin inhibitors in allogeneic hematopoietic SCT recipients. *Bone Marrow Transplantation*, 46 (8):1113-1117.
- Onrust SV, Wiseman LR. 1999. Basiliximab. *Drugs*, 57 (2):207-213; discussion 214.
- Ott U, Steiner T, Schubert J, Wolf G. 2007. Nephrologie: Nierentransplantation. *Medizinische Klinik*, 102 (3):219-229.
- Pascual J, Zamora J, Galeano C, Royuela A, Quereda C. 2009. Steroid avoidance or withdrawal for kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev*, (1):Cd005632.
- Pilch NA, Rohan V, Rao V, Mauldin PD, Su Z, Dubay DA, Morinelli TA, Taber DJ. 2018. Renal Function Variability: An Independent Risk Factor for Graft Loss and Death following Kidney Transplantation. *American Journal of Nephrology*, 47 (3):191-199.
- Ramamoorthy S, Cidlowski JA. 2016. Corticosteroids: Mechanisms of Action in Health and Disease. *Rheum Dis Clin North Am*, 42 (1):15-31, vii.
- Renders L, Schöcklmann H, Kunzendorf U. 2004. Infektionen unter immunsuppressiver Therapie nach Organtransplantation. *Der Internist*, 45 (8):882-892.
- Rhen T, Cidlowski JA. 2005. Antiinflammatory Action of Glucocorticoids — New Mechanisms for Old Drugs. *New England Journal of Medicine*, 353 (16):1711-1723.
- Rosado-Canto R, Carrillo-Pérez DL, Arreola-Guerra JM, Sifuentes-Osornio J. 2018. Asymptomatic bacteriuria in kidney transplant recipients: The challenge in the first 8 weeks. *Transpl Infect Dis*, 20 (3):e12895.
- Santos J, Martins LS. 2015. Estimating glomerular filtration rate in kidney transplantation: Still searching for the best marker. *World J Nephrol*, 4 (3):345-353.

- Schachtner T, Stein M, Reinke P. 2017. Sepsis after renal transplantation: Clinical, immunological, and microbiological risk factors. *Transpl Infect Dis*, 19 (3).
- Schrem H, Barg-Hock H, Strassburg CP, Schwarz A, Klempnauer J. 2009. Aftercare for patients with transplanted organs. *Dtsch Arztebl Int*, 106 (9):148-156.
- Schulte K, Borzikowsky C, Rahmel A, Kolibay F, Polze N, Frankel P, Mikle S, Alders B, Kunzendorf U, Feldkamp T. 2018. Decline in Organ Donation in Germany. *Dtsch Arztebl Int*, 115 (27-28):463-468.
- Serrano OK, Kandaswamy R, Gillingham K, Chinnakotla S, Dunn TB, Finger E, Payne W, Ibrahim H, Kukla A, Spong R, Issa N, Pruett TL, Matas A. 2017. Rapid Discontinuation of Prednisone in Kidney Transplant Recipients: 15-Year Outcomes From the University of Minnesota. *Transplantation*, 101 (10):2590-2598.
- Shams SF, Eidgahi ES, Lotfi Z, Khaledi A, Shakeri S, Sheikhi M, Bahrami A. 2017. Urinary tract infections in kidney transplant recipients 1(st) year after transplantation. *Journal of research in medical sciences : the official journal of Isfahan University of Medical Sciences*, 22:20-20.
- Snyder JJ, Israni AK, Peng Y, Zhang L, Simon TA, Kasiske BL. 2009. Rates of first infection following kidney transplant in the United States. *Kidney International*, 75 (3):317-326.
- Sperschneider H. 2001. A large, multicentre trial to compare the efficacy and safety of tacrolimus with cyclosporine microemulsion following renal transplantation. *Transplant Proc*, 33 (1-2):1279-1281.
- Staatz CE, Tett SE. 2015. Clinical Pharmacokinetics of Once-Daily Tacrolimus in Solid-Organ Transplant Patients. *Clinical Pharmacokinetics*, 54 (10):993-1025.
- Starzl TE, Marchioro TL, Waddell WR. 1963. THE REVERSAL OF REJECTION IN HUMAN RENAL HOMOGRAFTS WITH SUBSEQUENT DEVELOPMENT OF HOMOGRAFT TOLERANCE. *Surg Gynecol Obstet*, 117:385-395.
- Steiner RW, Awdishu L. 2011. Steroids in kidney transplant patients. *Semin Immunopathol*, 33 (2):157-167.
- Stratta RJ, Rohr MS, Sundberg AK, Armstrong G, Hairston G, Hartmann E, Farney AC, Roskopf J, Iskandar SS, Adams PL. 2004. Increased kidney transplantation utilizing expanded criteria deceased organ donors with results comparable to standard criteria donor transplant. *Ann Surg*, 239 (5):688-695; discussion 695-687.
- Tatapudi VS, Montgomery RA. 2019. Therapeutic Modulation of the Complement System in Kidney Transplantation: Clinical Indications and Emerging Drug Leads. *Front Immunol*, 10:2306.
- Tedesco D, Haragsim L. 2012. Cyclosporine: a review. *J Transplant*, 2012:230386.
- Thaunat O, Koenig A, Leibler C, Grimbert P. 2016. Effect of Immunosuppressive Drugs on Humoral Allosensitization after Kidney Transplant. *J Am Soc Nephrol*, 27 (7):1890-1900.
- Tonelli M, Wiebe N, Knoll G, Bello A, Browne S, Jadhav D, Klarenbach S, Gill J. 2011. Systematic Review: Kidney Transplantation Compared With Dialysis in Clinically Relevant Outcomes. *American Journal of Transplantation*, 11 (10):2093-2109.
- Tu G, Ju M, Zheng Y, Xu M, Rong R, Zhu D, Zhu T, Luo Z. 2015. Early- and late-onset severe pneumonia after renal transplantation. *Int J Clin Exp Med*, 8 (1):1324-1332.
- Valdez-Ortiz R, Sifuentes-Osornio J, Morales-Buenrostro LE, Ayala-Palma H, Dehesa-López E, Alberú J, Correa-Rotter R. 2011. Risk factors for infections requiring hospitalization in renal transplant recipients: a cohort study. *International Journal of Infectious Diseases*, 15 (3):e188-e196.

- van Boekel GA, Kerkhofs CH, Hilbrands LB. 2013. Treatment satisfaction in renal transplant patients taking tacrolimus once daily. *Clin Ther*, 35 (11):1821-1829.e1821.
- Vanichanan J, Udomkarnjananun S, Avihingsanon Y, Jutivorakool K. 2018. Common viral infections in kidney transplant recipients. *Kidney Res Clin Pract*, 37 (4):323-337.
- Vinson AJ, Rose C, Kiberd BA, Odutayo A, Kim SJ, Alwayn I, Tennankore KK. 2018. Factors Associated With Prolonged Warm Ischemia Time Among Deceased Donor Kidney Transplant Recipients. *Transplantation Direct*, 4 (5):e342.
- Wang DH, Matsumoto R, You Y, Che TJ, Lin XY, Gaffen SL, Lin X. 2004. CD3/CD28 costimulation-induced NF-kappa B activation is mediated by recruitment of protein kinase C-theta, Bcl10, and I kappa B kinase beta to the immunological synapse through CARMA1. *Molecular and Cellular Biology*, 24 (1):164-171.
- Weikert BC, Blumberg EA. 2008. Viral Infection after Renal Transplantation: Surveillance and Management. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 3 (Supplement 2):S76-S86.
- Wilck M, Fishman JA. 2005. The challenges of infection in transplantation: donor-derived infections. *Current Opinion in Organ Transplantation*, 10 (4):301-306.
- WorldHealthOrganization. 2000. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. *World Health Organ Tech Rep Ser*, 894:i-xii, 1-253.
- Zukowska A, Kotfis K, Kaczmarczyk M, Biernawska J, Szydłowski L, Sulikowski T, Sierocka A, Pawlus J, Bohatyrewicz R, Zukowski M. 2014. Impact of graft infection on long-term survival after kidney transplant. *Transplant Proc*, 46 (8):2752-2754.

## 9 Anhang

### 9.1 Tabellenverzeichnis

<b>Tabelle 1:</b>	Mögliche Infektionserreger nach Transplantation.....	13
<b>Tabelle 2:</b>	Empfohlene Screenings und Impfungen vor NTX .....	16
<b>Tabelle 3:</b>	Erhobene Daten des Patientenkollektivs .....	20
<b>Tabelle 4:</b>	Immunologische Risikostratifizierung am NTZ Jena.....	21
<b>Tabelle 5:</b>	Klinische Daten sowie immunsuppressive Therapieregime der untersuchten Transplantatempfänger (n=314) .....	27
<b>Tabelle 6:</b>	Direkter Gruppenvergleich kontinuierlicher Variablen mit signifikanten Gruppenunterschieden in der Post-hoc-Analyse .....	28
<b>Tabelle 7:</b>	Mittlere Anzahl an Hospitalisierungen von jemals im Beobachtungszeitraum wegen einer Infektion hospitalisierten Transplantatempfängern, nach IR (p=n.s.).....	30
<b>Tabelle 8:</b>	Erregertyp der häufigsten infektbedingten Hospitalisationen im Gruppenvergleich .....	32
<b>Tabelle 9:</b>	Führende Ursache der Hospitalisationen im Gruppenvergleich .....	33
<b>Tabelle 10:</b>	Häufigkeit der Sepsis anhand aller infektbedingten Hospitalisationen	33
<b>Tabelle 11:</b>	Ursachen von Sepsis während infektbedingter Hospitalisationen.....	33
<b>Tabelle 12:</b>	Zeitliche Verteilung jeglicher infektbedingter Hospitalisationen zwischen den IR-Gruppen .....	34
<b>Tabelle 13:</b>	Ursache der infektbedingten Hospitalisationen im zeitlichen Verlauf ..	34
<b>Tabelle 14:</b>	Endpunkte im Beobachtungszeitraum nach NTX .....	36
<b>Tabelle 15:</b>	eGFR im zeitlichen Verlauf .....	36
<b>Tabelle 16:</b>	Signifikante Werte aus <b>Tabelle 15</b> mittels post Hoc Test untersucht ..	37
<b>Tabelle 17:</b>	eGFR im Verlauf bei hospitalisierten vs. nicht hospitalisierten Patienten .....	38
<b>Tabelle 18:</b>	Vergleich der klinischen Daten von wegen Infektionen hospitalisierten vs. nicht-hospitalisierten Patienten .....	40
<b>Tabelle 19:</b>	Vergleich der Transplantationsdaten von wegen Infektionen hospitalisierten vs. nicht-hospitalisierten Patienten .....	40
<b>Tabelle 20:</b>	Vergleich der Verlaufsparemeter von wegen Infektionen hospitalisierten vs. nicht-hospitalisierten Patienten .....	41
<b>Tabelle 21:</b>	Finale Modell der multivariaten schrittweisen logistischen Regressionsanalyse (Vorwärts Wald) für das Auftreten einer infektbedingten Hospitalisierung.....	42
<b>Tabelle 22:</b>	Finale multivariates Modell der GEE (AR (1), Poisson Loglinear) für die Häufigkeit infektbedingter Hospitalisierungen.....	44
<b>Tabelle 23:</b>	Finale multivariates Modell der GEE (AR (1), Poisson Loglinear) für verlängerte Hospitalisierungszeiten.....	46
<b>Tabelle 24:</b>	Signifikante Werte aus <b>Abbildung 12</b> mittels post Hoc Test untersucht .....	47
<b>Tabelle 25:</b>	Zeitliche Korrelation zwischen Rejektionen und Hospitalisierungen....	48
<b>Tabelle 26:</b>	Rate an Dialysewiederbeginn und Tod.....	49
<b>Tabelle 27:</b>	Log-Rank-Test zum Vergleich der mittleren Beobachtungszeit zwischen den IR-Gruppen .....	50

## 9.2 Abbildungsverzeichnis

<b>Abbildung 1:</b>	Hauptdiagnosen für eine Neuanmeldung zur Nierentransplantation (Deutsche-Stiftung-Organtransplantation 2019).....	4
<b>Abbildung 2:</b>	T-Zell Aktivierung und Angriffspunkte der Immunsuppressiva (Halloran 2004).....	7
<b>Abbildung 3:</b>	Geschlechtsverteilung der Transplantatempfänger zwischen 2010-2015.....	26
<b>Abbildung 4:</b>	Infektbedingte Hospitalisationen nach IR-Gruppen ( $p=0,375$ ) innerhalb von 3 Jahren nach Nierentransplantation.....	29
<b>Abbildung 5:</b>	Anzahl der infektbedingten Hospitalisationen pro Patient ( $p=n.s.$ ).....	30
<b>Abbildung 6:</b>	Durchschnittliche Hospitalisierungszeit pro Aufenthalt ( $p=n.s.$ ).....	31
<b>Abbildung 7:</b>	Gesamthospitalisierungslänge aller Aufenthalte ( $p=n.s.$ ).....	31
<b>Abbildung 8:</b>	Zeit in Monaten bis zur ersten Hospitalisierung, Vergleich zwischen den IR-Gruppen ( $p$ jeweils $n.s.$ ).....	32
<b>Abbildung 9:</b>	Infektionsanzahl und Ursache der Infektbedingten Hospitalisation im zeitlichen Verlauf.....	35
<b>Abbildung 10:</b>	eGFR im Verlauf zwischen der IR-Gruppen.....	37
<b>Abbildung 11:</b>	eGFR im Verlauf bei hospitalisierten vs. nicht hospitalisierten Patienten, post transplantationem ( $p=n.s.$ ) und im weiteren Verlauf ( $p$ jeweils $<0,001$ ).....	39
<b>Abbildung 12:</b>	Zeitliches Auftreten einer Rejektion nach NTX ( $p<0,03$ ).....	47
<b>Abbildung 13:</b>	Zeitliche Korrelation zwischen infektbedingten Hospitalisierungen und Rejektionen.....	48
<b>Abbildung 13:</b>	Vorzeitiges Studienende aufgrund von Transplantatverlust oder Tod. (Patienten mit Lost to Follow-up wurden nicht berücksichtigt).....	50

### 9.3 Tabellen der univariaten Datenanalyse

**Anhang 9.3.1:** Univariante binär logistische Regressionsanalyse für das Auftreten mindestens einer infektabedingten Hospitalisierung

Variable	Odds Ratio	95 % Konfidenzintervall	p-Wert
<b>Geschlecht</b>			
Weiblich (Referenz)			
Männlich	0,873	0,552 – 1,379	0,560
<b>Alter (pro Anstieg um 1 Jahr)</b>	1,030	1,011 – 1,050	<b>0,002</b>
<b>BMI (pro Anstieg kg/m<sup>2</sup>)</b>	1,033	0,986 – 1,082	0,175
<b>BMI-Gruppen kg/m<sup>2</sup></b>			
<25 (Referenz)			
25-30 (vs. <25)	1,397	0,836 – 2,334	0,202
>30 (vs. <25)	1,433	0,813 – 2,524	0,213
<b>Diabetes</b>			
Nein (Referenz)			
Ja	0,828	0,504 – 1,361	0,458
<b>Dialysedauer (pro Anstieg um 1 Monat)</b>	1,000	0,995 – 1,005	0,894
<b>DGF</b>			
Nein (Referenz)			
Ja	0,730	0,430 – 1,239	0,243
<b>IR – Gruppe</b>			
Low-Risk (Referenz)			
High-Risk	0,807	0,479 – 1,358	0,419
Senioren	1,190	0,670 – 2,115	0,553
<b>Switch von CyA auf Tacrolimus</b>			
Nein (Referenz)			
Ja	1,696	0,941 – 3,058	0,079
<b>CMV – Hochrisiko Konstellation*</b>			
Nein (Referenz)			
Ja	1,410	0,787 – 2,526	0,249
<b>CMV Spender+ Empfänger+</b>			
Nein (Referenz)			
Ja	1,010	0,634 – 1,608	0,968
<b>CMV Spender- Empfänger+</b>			
Nein (Referenz)			
Ja	1,140	0,656 – 1,982	0,643
<b>CMV Spender- Empfänger-</b>			
Nein (Referenz)			
Ja	1,194	0,675 – 2,112	0,543
<b>Mismatch Gruppierung</b>			
<3 (Referenz)			
3-4	1,636	0,971 – 2,754	0,064
>4	1,087	0,593 – 1,995	0,787
<b>eGFR Post-Ntx (pro Anstieg ml/min/1,73m<sup>2</sup>)</b>	0,992	0,984 – 1,001	0,084
<b>Mittlere eGFR im Beobachtungszeitraum (pro Anstieg ml/min/1,73m<sup>2</sup>)</b>	0,968	0,955 – 0,980	<b>&lt;0,001</b>
<b>Rejektion</b>			
Nein (Referenz)			
Ja	1,383	0,792 – 2,541	0,240
<b>Rejektion</b>			
Nein (Referenz)			
BANFF - I	0,470	0,138 – 1,599	0,470
BANFF - II	0,938	0,214 – 4,100	0,938
Humoral	0,375	0,085 – 1,646	0,375
<b>Switch auf mTOR</b>			
Nein (Referenz)			
Ja	1,530	0,532 – 4,407	0,430
<b>Steroidfreie IS im Verlauf</b>			
Nein (Referenz)			
Ja	0,463	0,252 – 0,849	<b>0,013</b>

**Anhang 9.3.2: Univariate Analyse mittels GEE für vermehrte Hospitalisierungen**

Variable	Regressions- koeffizient	Standardfehler	Odds Ratio	p-Wert
<b>Geschlecht</b> Weiblich (Referenz) Männlich	-0,182	0,156	0,833	0,245
<b>IR-Gruppe</b> Low-Risk (Referenz) High-Risk Senioren	0,079 0,276	0,183 0,167	1,082 1,318	0,666 0,098
<b>Alter</b> (pro Anstieg um 1 Jahr)	0,017	0,0076	1,017	<b>0,026</b>
<b>BMI</b> (pro Anstieg kg/m <sup>2</sup> )	0,008	0,0157	1,008	0,616
<b>Diabetes</b> Nein (Referenz) Ja	0,239	0,172	1,270	0,164
<b>DGF</b> Nein (Referenz) Ja (vs. Nein)	-0,288	0,173	0,750	0,096
<b>CMV – Konstellation</b> Spender (-) Empfänger (-) (Referenz) Spender (-) Empfänger (+) Spender (+) Empfänger (-) Spender (+) Empfänger (+)	0,150 0,385 0,353	0,214 0,217 0,196	1,162 1,470 1,423	0,483 0,075 0,072
<b>Mismatch Gruppierung</b> <3 (Referenz) 3-4 >4	0,235 0,133	0,178 0,227	1,265 1,142	0,187 0,558
<b>Rejektion</b> Nein (Referenz) Ja	0,475	0,195	1,610	<b>0,015</b>
<b>Rejektion</b> Nein (Referenz) BANFF – I BANFF – II Humoral	0,827 -0,153 0,483	0,254 0,281 0,376	2,287 0,858 1,621	<b>0,001</b> 0,585 0,198
<b>Switch von CyA auf Tacrolimus</b> Nein (Referenz) Ja	0,283	0,154	1,327	0,066
<b>Switch auf mTOR</b> Nein (Referenz) Ja	0,278	0,332	1,320	0,403
<b>dauerhaft steroidfreie IS</b> Nein (Referenz) Ja	-0,565	0,228	0,568	<b>0,013</b>

**Anhang 9.3.3:** Univariate Analyse mittels GEE für eine verlängerte Hospitalisierungsdauer je Hospitalisierung

Variable	Regressionskoeffizient	Standardfehler	Odds Ratio	p-Wert
<b>Geschlecht</b> Männlich (Referenz) Weiblich	-0,033	0,157	0,968	0,756
<b>Alter</b> (pro Anstieg um 1 Jahr)	0,007	0,005	1,007	0,187
<b>BMI</b> (pro Anstieg kg/m <sup>2</sup> )	0,001	0,012	1,001	0,959
<b>Diabetes</b> Nein (Referenz) Ja	0,019	0,0970	1,020	0,841
<b>Gruppe</b> Low-Risk (Referenz) High-Risk Senioren	0,001 0,158	0,114 0,119	1,171 1,001	0,996 0,166
<b>Mismatch</b> <3 (Referenz) 3-4 >4	0,086 0,065	0,161 0,215	1,067 1,090	0,592 0,762
<b>DGF</b> Nein (Referenz) Ja	-0,066	0,204	0,935	0,746
<b>CMV – Konstellation</b> Spender (-) Empfänger (-) (Referenz) Spender (-) Empfänger (+) Spender (+) Empfänger (-) Spender (+) Empfänger (+)	-0,191 -0,021 -0,098	0,230 0,216 0,217	0,826 0,979 0,907	0,407 0,923 0,653
<b>Hospitalisierungs-Ursache</b> Bakteriell (Referenz) Viral Mykosen	0,072 0,054	0,999 0,211	1,075 1,056	0,469 0,796
<b>Hospitalisierungs-Art</b> Harnwegsinfektion (Referenz) Pneumonie andere CMV BK-Nephropathie	0,309 0,099 0,277 -0,317	0,141 0,169 0,111 0,286	1,362 1,104 1,320 0,720	0,268 <b>0,012</b> 0,558 <b>0,028</b>
<b>Sepsis</b> Nein (Referenz) Ja	0,402	0,148	1,495	<b>0,007</b>
<b>Zeit bis zur Hospitalisierung (pro Anstieg um 1 Monat)</b>	-0,013	0,0056	0,987	<b>0,020</b>
<b>Rejektion</b> Nein (Referenz) Ja	0,139	0,127	1,149	0,273
<b>Switch auf Tacrolimus</b> Nein (Referenz) Ja	0,139	0,131	1,149	0,288
<b>Mtor Switch</b> Nein (Referenz) Ja	0,132	2,603	1,141	0,612
<b>dauerhaft steroidfreie IS</b> Nein (Referenz) Ja	-0,213	0,0807	0,808	<b>0,008</b>

## 9.4 Eigene Publikationen

### Publikation und Postersession:

**J. Rogan;** M. Schlosser; S. Foller; M.-O. Grimm; G. Wolf; M. Busch  
Hospitalisationen wegen Infektionserkrankungen in Abhängigkeit vom  
Immunsuppressiven Regime nach Nierentransplantationen – eine  
monozentrische retrospektive Studie  
(Abstract-Nr.: A1801/1399, 10. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für  
Nephrologie (DGFN), 27. - 30. September 2018, Berlin, Deutschland)

**J. Rogan;** M. Schlosser; S. Foller; M.-O. Grimm; G. Wolf; M. Busch  
Hospitalisationen wegen Infektionserkrankungen in Abhängigkeit vom  
Immunsuppressiven Regime nach Nierentransplantationen – eine  
monozentrische retrospektive Studie  
(Poster, 63. Jahrestagung der Gesellschaft für Innere Medizin Thüringens e. V.  
(GIMEDT), 24. November 2018, Jena, Deutschland)

## 9.5 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen danken, die mich bei der Anfertigung der vorliegenden Dissertation unterstützt haben.

Mein größter Dank gilt Herrn PD Dr. med. Martin Busch, leitender Oberarzt der Klinik für Innere Medizin III des Universitätsklinikums Jena, für die Überlassung des Themas, der fachlichen Zusammenarbeit und ausgesprochen guten Betreuung während aller Phasen der Dissertation.

Außerdem möchte ich mich bei Herrn Dr. rer. nat. Lutz Leistritz und Frau Theresa Götz vom Institut für Medizinische Statistik danken, welche mir bei der statistischen Auswertung jederzeit für Fragen zur Verfügung standen.

Weiterhin danken möchte ich auch meinem Mitdoktoranden Maik Neumann nicht nur für die außerordentlich gute Zusammenarbeit, sondern auch für die gute Freundschaft.

Meinen Freunden und meiner Partnerin Dr. med. Louisa Schult möchte ich ebenfalls für die Unterstützung danken.

Abschließend gilt mein besonderer Dank meiner Familie. Ich möchte meinen Eltern, Petra Rogan-Hedrich und Oliver Hedrich, danken für die stetige Unterstützung während der Erstellung dieser Arbeit und für die Ermöglichung meines Studiums. Ebenfalls möchte ich meinem Großvater und meiner Großtante für die stets ermutigenden Worte danken.

Meinem Großvater widme ich diese Arbeit.

## 9.6 Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität bekannt ist, ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,

mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben: PD Dr. med. Martin Busch, Herrn Dr. rer. nat. Lutz Leistritz, Frau Theresa Götz und Maik Neumann,

die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,

dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und dass ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.