

Aus der I. Medizinischen Klinik und Poliklinik
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Fünfstufige Nachbeobachtung von Patienten mit systemischem Lupus
erythematosus: Zusammenhänge zwischen karotis-femoraler
Pulswellengeschwindigkeit, Nierenfunktion und kardiovaskulären Ereignissen

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
der Universitätsmedizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Vorgelegt von

Simon Youhanen
aus Aleppo (Syrien)

Mainz, 2025

Wissenschaftlicher Vorstand: Univ.-Prof. Dr. med. Philipp Drees

1. Gutachter:

2. Gutachter:

Tag der Promotion: 16.12.2025

Nachnutzungslizenz: CC-BY-ND-4.0

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	I
Abbildungsverzeichnis	IV
Tabellenverzeichnis	VI
1 Einleitung / Ziel der Dissertation	1
2 Literaturdiskussion	2
2.1 Systemischer Lupus erythematoses	2
2.1.1 Definition	2
2.1.2 Epidemiologie	2
2.1.3 Ätiologie und Pathogenese	2
2.1.3.1 Genetische Prädisposition	3
2.1.3.2 Umweltfaktoren	3
2.1.3.2.1 Exposition zu bestimmten Partikeln	3
2.1.3.2.2 Ultraviolettes Licht	3
2.1.3.2.3 Virusinfektionen	3
2.1.3.2.4 Medikamente	4
2.1.3.2.5 Geschlechtshormone	4
2.1.3.3 Immunpathogenetische Mechanismen	4
2.1.4 Klinik und Diagnose	4
2.1.4.1 Symptome	4
2.1.4.1.1 Mukokutane Beteiligung	5
2.1.4.1.2 Kardiovaskuläres System	5
2.1.4.1.3 Gastrointestinales System	6
2.1.4.1.4 Blutbildung und hämatologische Manifestationen	6
2.1.4.1.5 Muskuloskelettales System	6
2.1.4.1.6 Nervensystem	6
2.1.4.1.7 Renales System	6
2.1.4.2 Biomarker	6
2.1.4.2.1 Antinukleäre Antikörper (ANA)	7
2.1.4.2.2 C-Reaktives Protein (CRP) und Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG)	8
2.1.4.2.3 Komplementfaktoren C3 und C4	8
2.1.4.3 Diagnose	8
2.1.5 Therapie	10
2.1.5.1 Therapieziele	10
2.1.5.2 Nicht medikamentöse Maßnahmen	10
2.1.5.3 Anti-Malaria-Mittel	10
2.1.5.4 Glukokortikoide	10
2.1.5.5 Immunsuppressiva	11
2.1.5.5.1 Azathioprin	11
2.1.5.5.2 Mycophenolatmofetil	11
2.1.5.5.3 Cyclophosphamid	12

2.1.5.5.4	Methotrexat	12
2.1.5.5.5	Calcineurininhibitoren	12
2.1.5.5.6	Belimumab	12
2.1.5.5.7	Anifrolumab	13
2.1.5.5.8	Rituximab	13
2.1.6	Mortalität und Prognose	13
2.2	Atherosklerose bei systemischem Lupus erythematodes	15
2.2.1	Definition der Atherosklerose	15
2.2.2	Pathomechanismus der Atherosklerose	15
2.2.3	Atherosklerose bei SLE	15
2.2.4	Risikofaktoren für Atherosklerose	16
2.2.4.1	Traditionelle Risikofaktoren für Atherosklerose	16
2.2.4.1.1	Alter	16
2.2.4.1.2	Arterielle Hypertonie	16
2.2.4.1.3	Dyslipoproteinämie	17
2.2.4.1.4	Diabetes mellitus	17
2.2.4.1.5	Rauchen	17
2.2.4.2	SLE-bedingte Risikofaktoren	18
2.2.4.2.1	Krankheitsaktivität	18
2.2.4.2.2	Krankheitsdauer	18
2.2.4.2.3	Therapie	18
2.3	Arterielle Gefäßsteifigkeit	19
2.3.1	Definitionen	19
2.3.2	Aufbau und Physiologie des arteriellen Gefäßbaums	19
2.3.3	Einflussfaktoren auf die Gefäßsteifigkeit	20
2.3.3.1	Alterungsprozesse	21
2.3.3.2	Arterielle Hypertonie	21
2.3.3.3	Endotheliale Dysfunktion	22
2.3.3.4	Chronische Inflammation	22
2.3.3.5	Diabetes mellitus	22
2.3.3.6	Chronische Nierenkrankheit	22
2.3.4	Hämodynamische Folgen erhöhter Gefäßsteifigkeit	23
3	Material und Methoden	24
3.1	Patienten	24
3.1.1	Rekrutierung	24
3.1.2	Einteilung	24
3.2	Ein- und Ausschlusskriterien	24
3.3	Studienbeschreibung	24
3.3.1	Auswertung	24
3.4	Methoden	25
3.4.1	Messung der Pulswellengeschwindigkeit (PWV)	25

3.4.1.1	Definition	25
3.4.1.2	Karotis-Femorale PWV (cfPWV).....	25
3.4.1.3	Verwendete Messmethode, Referenzwerte und Durchführung der Messungen.....	25
3.4.2	Abschätzung der glomerulären Filtrationsrate (GFR).....	26
3.4.2.1	Aufbau	26
3.4.2.2	Anwendung	27
3.4.3	Statistische Auswertung	27
4	Ergebnisse	29
4.1	Darstellung des Kollektivs	29
4.1.1	Übersicht	29
4.1.2	Kardiovaskuläre Risikofaktoren.....	29
4.1.3	Kardiovaskuläre Medikation	31
4.1.4	Antihypertensive Medikation	33
4.1.5	Lupusmanifestationen	34
4.1.6	Lupus-spezifische Medikation	36
4.1.7	Kardiovaskuläre Ereignisse.....	39
4.1.8	Nierenfunktion	41
4.1.9	Urin-Parameter	43
4.1.10	Pulswellengeschwindigkeit.....	44
4.2	Fragestellungen.....	46
4.2.1	Zusammenhänge zwischen cfPWV und Delta-GFR.....	46
4.2.1.1	Korrelationsanalyse.....	46
4.2.1.1.1	Subgruppenanalysen (cfPWV – Delta-GFR).....	46
4.2.1.2	Regressionsanalyse	48
4.2.1.2.1	Einfache Regressionsanalyse	48
4.2.1.2.2	Multivariate lineare Regressionsanalyse.....	49
4.2.2	Zusammenhänge zwischen cfPWV und kardiovaskulären Ereignissen.....	50
4.2.2.1	Gruppenvergleiche	50
4.2.2.1.1	Subgruppenanalysen (cfPWV – KVE).....	52
4.2.2.2	Regressionsanalysen	55
4.2.2.2.1	Univariate logistische Regressionsanalyse	55
4.2.2.2.2	Multiple logistische Regressionsanalyse.....	56
5	Diskussion.....	57
5.1	Diskussion der Methoden.....	57
5.1.1	Messung der Pulswellengeschwindigkeit.....	57
5.1.1.1	Verwendete Methode	57
5.1.1.2	Einschränkungen und Nachteile der Methode.....	57
5.1.1.3	Alternative Methoden der PWV-Messung	58
5.1.1.3.1	Tonometrische Messung mittels SphygmoCor®	58
5.1.1.3.2	Piezoelektrische Messung mittels Complior®	58
5.1.1.3.3	Magnetresonanztomographie (MRT).....	58

5.1.1.3.4	Doppler-Sonographie.....	59
5.1.1.4	Fazit zur Methode der PWV-Messung	59
5.1.2	Berechnung der GFR nach der CKD-EPI-Formel.....	59
5.1.3	Erhebung der Patientendaten aus Arztbriefen	60
5.2	Diskussion des Kollektivs	61
5.2.1	Alter	61
5.2.2	Geschlecht	61
5.2.3	Erkrankungsdauer	61
5.3	Diskussion der Ergebnisse.....	63
5.3.1	Kardiovaskuläre Risikofaktoren und Medikation	63
5.3.1.1	Eigene Ergebnisse	63
5.3.1.2	Ergebnisse anderer Studien.....	63
5.3.1.3	Diskussion der Unterschiede zwischen den Arbeiten	64
5.3.1.4	Einordnung der Ergebnisse dieser Studie	64
5.3.2	Lupusmanifestationen und -Medikation	65
5.3.2.1	Eigene Ergebnisse	65
5.3.2.2	Ergebnisse anderer Studien.....	65
5.3.2.3	Diskussion der Unterschiede zwischen den Arbeiten	66
5.3.2.4	Einordnung der Ergebnisse dieser Arbeit	66
5.3.3	Kardiovaskuläre Ereignisse.....	67
5.3.3.1	Eigene Ergebnisse	67
5.3.3.2	Ergebnisse anderer Studien.....	68
5.3.3.3	Diskussion der Unterschiede zwischen den Arbeiten	68
5.3.3.4	Einordnung der Ergebnisse dieser Arbeit	68
5.3.4	Nierenfunktion	69
5.3.4.1	Eigene Ergebnisse	69
5.3.4.2	Ergebnisse anderer Studien.....	69
5.3.4.3	Diskussion der Unterschiede zwischen den Studien	70
5.3.4.4	Einordnung der Ergebnisse dieser Arbeit	70
5.3.5	Zusammenhang von PWV und GFR-Veränderung bei SLE.....	70
5.3.5.1	Eigene Ergebnisse	70
5.3.5.2	Ergebnisse anderer Studien.....	71
5.3.5.3	Diskussion der Unterschiede zwischen den Studien	72
5.3.5.4	Einordnung der Ergebnisse dieser Arbeit	72
5.3.6	Zusammenhang von PWV und kardiovaskulären Ereignissen bei SLE	73
5.3.6.1	Eigene Ergebnisse	73
5.3.6.2	Ergebnisse anderer Studien.....	74
5.3.6.3	Diskussion der Unterschiede zwischen den Studien	75
5.3.6.4	Einordnung der Ergebnisse dieser Arbeit	76
5.4	Einschränkungen der Arbeit	77
5.4.1	Studiendesign und Statistische Power.....	77

5.4.2	Endpunkte und Messungen	77
5.4.3	Berücksichtigung potenzieller Confounder	77
5.4.4	Einfluss der Einschränkungen auf das Ziel der Arbeit	77
6	Zusammenfassung	78
7	Literaturverzeichnis	80
8	Anhang.....	106
9	Danksagung	125
10	Tabellarischer Lebenslauf	126

Abkürzungsverzeichnis

A.	Arteria
ACE	Angiotensin Converting Enzyme
ACLE	Acute Cutaneous Lupus Erythematosus
ACR	American College of Rheumatology
AGE	Advanced Glycation End-product
AK	Antikörper
ANA	Antinukleäre Antikörper
Anti-SSA-AK	Anti-Sjögren-Syndrom-Antikörper
Anti-dsDNA-AK	Anti-Doppelstrang-DNA-Antikörper
Anti-RNP-AK	Anti-Ribonukleoprotein-Antikörper
Anti-Sm-AK	Anti-Smith-Antikörper
ASCVD	Atherosclerotic Cardiovascular Disease
ASN	American Society of Nephrology
AT1	Angiotensin II-Rezeptor Typ 1
AZA	Azathioprin
BLyS	B-Lymphozyten-Stimulator
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
CCLE	Chronic Cutaneous Lupus Erythematosus
CCR	C-C Chemokine Receptor
CDK-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology Colaboration
cfPWV	<i>carotis-femoralis Pulse Wave Velocity</i> (karotis-femorale Pulswellengeschwindigkeit)
CKD	Chronic Kidney Disease
CNI	Calcineurininhibitoren
CRP	C-Reaktives Protein
CSF	Koloniestimulierender Faktor
CYC	Cyclophosphamid
DLE	Discoid Lupus Erythematosus
DNA	Desoxyribonukleinsäure
EBV	Epstein-Barr Virus
eGFR	geschätzte glomeruläre Filtrationsrate

EKG	Elektrokardiogramm
EMA	European Medicines Agency
eNOS	endotheliale NO-Synthase
EULAR	European Alliance of Associations for Rheumatology
EZM	Extrazelluläre Matrix
FDA	Food and Drug Administration
FGF	Fibroblasten-Wachstumsfaktor
HCQ	Hydroxychloroquin
HDL	High Density Lipoprotein
HR	Hazard-Ratio
ICAM-1	Intercellular Adhesion Molecule 1
IFN	Interferon
IFNAR1	Interferon-Alpha-Rezeptor-1
Ig	Immunglobulin
IIF	Indirekter Immunfluoreszenz
IL	Interleukin
KDIGO	Kidney Disease: Improving Global Outcomes
KI	Konfidenzintervall
KVE	Kardiovaskuläres Ereignis
LAE	Lungenarterienembolie
LDL	Low Density Lipoprotein
LN	Lupusnephritis
MCTD	Mixed Connective Tissue Disease
MI	Myokardinfarkt
MMF	Mycophenolatmofetil
MMP	Matrix-Metalloproteinase
MTX	Methotrexat
NO	Stickstoffmonoxid
OR	Odds Ratio
pAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
PP	Pulsdruck
PRES	Posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom

PWTT	Pulse Wave Transit Time
PWV	<i>Pulse Wave Velocity</i> (Pulswellengeschwindigkeit)
RA	Rheumatoide Arthritis
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
ROS	Reaktive Sauerstoffspezies
SCD	Plötzlicher Herztod
SCLE	Subacute Cutaneous Lupus Erythematosus
SD	Standardabweichung
SLE	Systemischer Lupus erythematoses
SLEDAI	Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index
SLICC	Systemic Lupus International Collaborating Clinics
SV	Schlagvolumen
TAG	Triacylglyceride
TGF	Transformierender Wachstumsfaktor
TNF	Tumornekrosefaktor
TVT	Tiefe Venenthrombose
UV	Ultraviolett
V.	Vena
VCAM-1	Vascular Cell Adhesion Molecule 1
vs.	versus
VTE	Venöse Thromboembolien

In der vorliegenden Arbeit wird aus Gründen der besseren Lesbarkeit die maskuline Form verwendet. Sie schließt jedoch, wenn nicht ausdrücklich anders angegeben, grundsätzlich alle Geschlechter ein.

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 2-1: EULAR/ACR-Klassifikationskriterien für SLE	9
Abbildung 3-1: Referenzwerte für die Pulswellengeschwindigkeit	26
Abbildung 4-1: Boxplots der Kreatinin-Werte zum Beginn und am Ende des Beobachtungszeitraums	42
Abbildung 4-2: Boxplot der Delta-Kreatinin-Werte	42
Abbildung 4-3: Boxplots der eGFR-Werte zum Beginn und am Ende des Beobachtungszeitraums	43
Abbildung 4-4: Boxplot der Delta-eGFR-Werte	43
Abbildung 4-5: Boxplot der Pulswellengeschwindigkeit.....	45
Abbildung 4-6: Streudiagramm für die Korrelation zwischen der cfPWV und der Delta-GFR	46
Abbildung 4-7: Streudiagramm für den Zusammenhang zwischen cfPWV und Delta-GFR.	49
Abbildung 4-8: Boxplot der Pulswellengeschwindigkeit im Gesamtkollektiv	51
Abbildung 4-9: Boxplots der Pulswellengeschwindigkeit in beiden Subgruppen	52
Abbildung 4-10: Boxplots der Pulswellengeschwindigkeit bei Patienten mit arthritischer Lupusmanifestation	55
Abbildung 8-1: Boxplots der Altersverteilung über den Beobachtungszeitraum	106
Abbildung 8-2: Boxplots der Erkrankungsdauer über den Beobachtungszeitraum	106
Abbildung 8-3: Geschlechtsverteilung im SLE-Kollektiv über den Beobachtungszeitraum	107
Abbildung 8-4: Verteilung der Therapie-Gruppen über den Beobachtungszeitraum	107
Abbildung 8-5: Häufigkeitsverteilung der kardiovaskulären Risikofaktoren über den Beobachtungszeitraum	109
Abbildung 8-6: Häufigkeitsverteilung der kardiovaskulären Risikofaktoren über den Beobachtungszeitraum nach Ausschluss der fehlenden Daten	109
Abbildung 8-7: Häufigkeitsverteilung der arteriellen Hypertonie über den Beobachtungszeitraum	110
Abbildung 8-8: Häufigkeitsverteilung der arteriellen Hypertonie über den Beobachtungszeitraum nach Ausschluss der fehlenden Daten	110
Abbildung 8-9: Häufigkeitsverteilung der kardiovaskulären Medikation über den Beobachtungszeitraum	111
Abbildung 8-10: Häufigkeitsverteilung der kardiovaskulären Medikation über den Beobachtungszeitraum nach Ausschluss der fehlenden Daten	112
Abbildung 8-11: Häufigkeitsverteilung der Antihypertensiva im SLE-Kollektiv über den Beobachtungszeitraum	113
Abbildung 8-12: Häufigkeitsentwicklung der Antihypertensiva im SLE-Kollektiv über den Beobachtungszeitraum	113
Abbildung 8-13: Häufigkeitsverteilung der Substanzklassen der Antihypertensiva im SLE-Kollektiv zum Beginn des Beobachtungszeitraums (2015)	114
Abbildung 8-14: Häufigkeitsentwicklung der Lupus-Manifestationen über den Beobachtungszeitraum nach Ausschluss der fehlenden Daten	116
Abbildung 8-15: Häufigkeitsverteilung der Lupus-Manifestationen im SLE-Kollektiv zum Beginn des Beobachtungs-zeitraums (2015).....	116

Abbildung 8-16: Häufigkeitsverteilung der Lupus-Medikation im SLE-Kollektiv zu Beginn der Beobachtungsdauer (2015).....	118
Abbildung 8-17: Änderung der Lupus-Medikation über den Beobachtungszeitraum	118
Abbildung 8-18: Verteilung der Patienten mit mindestens einem kardiovaskulären Ereignis und ohne kardiovaskuläre Ereignisse über den Beobachtungszeitraum	120
Abbildung 8-19: Verteilung der Patienten mit mindestens einem kardiovaskulären Ereignis und ohne kardiovaskuläre Ereignisse über den Beobachtungszeitraum nach Ausschluss der fehlenden Daten	120
Abbildung 8-20: Häufigkeitsentwicklung der kardiovaskulären Ereignisse über den Beobachtungszeitraum nach Ausschluss der fehlenden Daten	121
Abbildung 8-21: Häufigkeitsverteilung der kardiovaskulären Ereignisse zu Beginn und am Ende des Beobachtungszeitraums nach Ausschluss der fehlenden Daten	121
Abbildung 8-22: Boxplots des Albumin-Kreatinin-Verhältnisses zum Beginn und am Ende des Beobachtungszeitraums sowie der Delta-Werte.....	122
Abbildung 8-23: Boxplots des Protein-Kreatinin-Verhältnisses zum Beginn und am Ende des Beobachtungszeitraums sowie der Delta-Werte.....	122
Abbildung 8-24: Streudiagramm für den Zusammenhang zwischen der cfPWV und der Delta-GFR bei rauchenden Patienten.....	123
Abbildung 8-25: Streudiagramm für den Zusammenhang zwischen der cfPWV und der Delta-GFR bei Patienten ohne hämatologische Manifestation des SLE.....	123
Abbildung 8-26: Streudiagramm für den Zusammenhang zwischen der cfPWV und der Delta-GFR bei Patienten mit Diabetes mellitus	124

Tabellenverzeichnis

Tabelle 2–1: Dermatologische SLE-Manifestationen	5
Tabelle 2–2: Zusammenfassung der diagnostischen Leistung von SLE-Kriterien	9
Tabelle 3–1: Interpretation der eGFR	27
Tabelle 4–1: Eigenschaften des Gesamtkollektivs	29
Tabelle 4–2: Kardiovaskuläre Risikofaktoren	30
Tabelle 4–3: Kardiovaskuläre Risikofaktoren: Vergleich zwischen Beginn und Ende der Beobachtung	31
Tabelle 4–4: Kardiovaskuläre Medikation	31
Tabelle 4–5: Kardiovaskuläre Medikation: Vergleich zwischen Beginn und Ende der Beobachtung	32
Tabelle 4–6: Antihypertensive Medikation	33
Tabelle 4–7: Antihypertensive Medikation: Vergleich zwischen Beginn und Ende der Beobachtung	34
Tabelle 4–8: Lupus-Manifestationen nach den ACR-Kriterien	35
Tabelle 4–9: Lupus-Manifestationen: Vergleich zwischen Beginn und Ende der Beobachtung	36
Tabelle 4–10: Lupus-spezifische Medikation	37
Tabelle 4–11: Lupus-spezifische Medikation: Vergleich zwischen Beginn und Ende der Beobachtung	38
Tabelle 4–12: Kardiovaskuläre Ereignisse	39
Tabelle 4–13: Kardiovaskuläre Ereignisse: Vergleich zwischen Beginn und Ende der Beobachtung	40
Tabelle 4–14: Nierenparameter	41
Tabelle 4–15: Albumin-Kreatinin-Verhältnis zum Beginn und am Ende des Beobachtungszeitraums sowie die Delta-Werte	44
Tabelle 4–16: Protein-Kreatinin-Verhältnis zum Beginn und am Ende des Beobachtungszeitraums sowie die Delta-Werte	44
Tabelle 4–17: Karotis-Femorale Pulswellengeschwindigkeit (cfPWV) im gesamten Kollektiv	45
Tabelle 4–18: Basisdaten der Patienten in der Korrelations- und Regressionsanalyse	46
Tabelle 4–19: Korrelationsanalysen im Gesamtkollektiv und in den Subgruppen.	47
Tabelle 4–20: Ergebnisse der einfachen Regressionsanalyse für den Zusammenhang zwischen cfPWV und Delta-GFR	48
Tabelle 4–21: Multivariate lineare Regressionsanalyse. Modellgüte und -signifikanz	49
Tabelle 4–22: Regressionskoeffizienten der multivariaten linearen Regressionsanalyse für den Zusammenhang zwischen cfPWV und Delta-GFR	50
Tabelle 4–23: Basisdaten der Patienten in den Gruppenvergleichen und der Regressionsanalyse	50
Tabelle 4–24: PWV-Werte im Gesamtkollektiv sowie in den Subgruppen (Mit und ohne KVE)	51
Tabelle 4–25: Mann-Whitney-U-Test für den Vergleich der PWV zwischen den Subgruppen mit und ohne KVE	51

Tabelle 4–26: Ergebnisse des Mann-Whitney-U-Tests für den Vergleich der PWV zwischen Patienten mit und ohne KVE im Gesamtkollektiv und in den Subgruppen	52
Tabelle 4–27: Pulswellengeschwindigkeit bei Patienten mit arthritischer Lupusmanifestation, und mit bzw. ohne KVE	54
Tabelle 4–28: Ergebnisse der univariaten logistischen Regressionsanalyse für den Zusammenhang zwischen cfPWV und dem Auftreten von KVE	55
Tabelle 4–29: Multivariate logistische Regressionsanalyse. Modellgüte und -signifikanz	56
Tabelle 4–30: Regressionskoeffizienten der multivariaten logistischen Regressionsanalyse für den Zusammenhang zwischen cfPWV und dem Auftreten von KVE	56
Tabelle 8–1: Kardiovaskuläre Risikofaktoren nach Ausschluss fehlender Daten	108
Tabelle 8–2: Kardiovaskuläre Medikation nach Ausschluss fehlender Daten	111
Tabelle 8–3: Antihypertensive Medikation nach Ausschluss fehlender Daten	112
Tabelle 8–4: Lupus-Manifestationen gemäß den ACR-Kriterien und nach Ausschluss der fehlenden Daten	115
Tabelle 8–5: Lupus-spezifische Medikation nach Ausschluss der fehlenden Daten	117
Tabelle 8–6: Kardiovaskuläre Ereignisse nach Ausschluss der fehlenden Daten	119

1 Einleitung / Ziel der Dissertation

Systemischer Lupus erythematoses (SLE) stellt eine chronische, multisystemische Autoimmunerkrankung dar, die durch die Bildung von Autoantikörpern gegen nukleäre und zytoplasmatische Antigene, die Ablagerung von Immunkomplexen sowie die Auslösung einer chronischen Inflammation in verschiedenen Organen charakterisiert ist (1). Weltweit sind mehr als 3,4 Millionen Menschen von SLE betroffen (1, 2). SLE kann sich in jedem Lebensalter und bei beiden Geschlechtern manifestieren. Allerdings sind über 90 % der Patientinnen und Patienten Frauen im gebärfähigen Alter, typischerweise zwischen 15 und 44 Jahren (1, 3). SLE kann sich an verschiedenen Organen manifestieren und ist mit einem erhöhten Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko assoziiert (4). Obwohl die Überlebensrate von Lupus-Patienten bis Mitte der 1990er Jahre eine steigende Tendenz zeigte, erreichte sie anschließend ein stabiles Plateau (5). Die Mortalität unter SLE-Betroffenen bleibt bis heute höher als in der Allgemeinbevölkerung (5, 6). Die Mortalitätsrate bei SLE-Patienten in europäischen Ländern liegt zwischen 13,8 und 16,0 Todesfällen pro 1000 Personenjahre, die standardisierten Mortalitätsraten (SMRs) betragen 1,7 bis 3,1 (6). Zu den häufigsten Todesursachen bei Lupus-Patienten zählen schwere refraktäre Krankheitsmanifestationen, Infektionen, kardiovaskuläre Ereignisse und maligne Erkrankungen (6, 7). In westlichen Ländern stehen kardiovaskuläre Erkrankungen mit einem Anteil von 27–52 % an erster Stelle der Todesursachen bei SLE, gefolgt von Infektionen (15–43 %) und bösartigen Tumorerkrankungen (13–33 %) (6, 8). Das hohe kardiovaskuläre Risiko bei SLE-Patienten ist auf eine vorzeitige und beschleunigte Atherosklerose zurückzuführen. Diese wird nicht nur durch traditionelle Risikofaktoren wie Diabetes mellitus, Dyslipidämie, Nikotinabusus und Adipositas, sondern auch durch SLE-spezifische Risikofaktoren, insbesondere eine chronische systemische Inflammation, verursacht (9, 10). Dementsprechend sind traditionelle Risiko-Scores, wie beispielsweise der Framingham-Score, zur Einschätzung des kardiovaskulären Risikos bei SLE ungeeignet, da sie SLE-assoziierte Risikofaktoren nicht berücksichtigen (11).

Arterielle Gefäßsteifigkeit wird zunehmend als Prädiktor für kardiovaskuläre Ereignisse betrachtet. Insbesondere die aortale Gefäßsteifigkeit, gemessen anhand der karotis-femorale Pulswellengeschwindigkeit (cfPWV), gilt als ein etablierter Parameter zur Beurteilung des kardiovaskulären Risikos (12). In verschiedenen Patientenkohorten, darunter Personen mit arterieller Hypertonie, Diabetes mellitus, Nierenversagen sowie in der Allgemeinbevölkerung, zeigte die aortale Gefäßsteifigkeit einen unabhängigen prädiktiven Wert sowohl für die Gesamtmortalität als auch für die kardiovaskuläre Mortalität (12-17).

In einer früheren Arbeit aus dem Jahr 2015 wurden 109 Patientinnen und Patienten der rheumatologischen Ambulanz der I. Medizinischen Klinik und Poliklinik der Universitätsmedizin Mainz mit der Diagnose SLE rekrutiert. Danach wurde bei diesen Patientinnen und Patienten die karotis-femorale Pulswellengeschwindigkeit (cfPWV) gemessen. Dabei zeigte sich, dass die cfPWV unabhängig von den traditionellen kardiovaskulären Risikofaktoren war. Zudem konnte eine unabhängige Korrelation zwischen der cfPWV und der Nierenfunktion, gemessen an der glomerulären Filtrationsrate (eGFR), nachgewiesen werden (18).

In der vorliegenden Arbeit wurde dasselbe Patientenkollektiv über einen Zeitraum von fünf Jahren seit der ursprünglichen cfPWV-Messung weiter beobachtet. Es wird untersucht, ob sich die Manifestationen und Therapien des SLE im Verlauf verändert haben. Darüber hinaus soll analysiert werden, ob die Patientinnen und Patienten im Beobachtungszeitraum kardiovaskuläre Ereignisse entwickelt haben. Zudem wird die Veränderung der Nierenfunktion über diesen Zeitraum untersucht. Schließlich wird geprüft, ob ein Zusammenhang zwischen der im Jahr 2015 gemessenen cfPWV und dem späteren Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse sowie der Veränderung der Nierenfunktion besteht.

2 Literaturdiskussion

2.1 Systemischer Lupus erythematoses

2.1.1 Definition

Der systemische Lupus erythematoses ist eine Autoimmunerkrankung, die verschiedene Organsysteme betreffen kann. Diese Erkrankung ist gekennzeichnet durch das Vorhandensein von Autoantikörpern gegen nukleäre Antigene und die Ablagerung von Immunkomplexen, was zu einer chronischen Entzündung in den betroffenen Organen führen kann. Zu den häufig betroffenen Organen zählen die Haut, die Gelenke sowie die Nieren (1).

2.1.2 Epidemiologie

Der SLE kann in jedem Alter und überall in der Welt auftreten. Die epidemiologischen Daten bezüglich der Inzidenz und Prävalenz variieren stark zwischen den verschiedenen Ländern und zwischen den ethnischen Gruppen innerhalb eines Landes. Außerdem tragen die Unterschiede im Design und in den Falldefinitionen in den epidemiologischen Studien zu einer uneinheitlichen Berichterstattung bei (19).

Innerhalb der gesamten Weltbevölkerung wird die Inzidenz des SLE auf 5,14/100.000 Personen pro Jahr geschätzt. Es zeigen sich aber starke Unterschiede zwischen den einzelnen Regionen. Beispielsweise liegt die Inzidenz in Zentralasien bei 1,18/100.000 Personen pro Jahr, während die Inzidenz in Europa auf 13,74/100.000 Personen pro Jahr geschätzt wird (2).

Die Länder mit der höchsten SLE-Inzidenz sind Polen (81,84/100.000 Personen pro Jahr), die vereinigten Staaten (12,13/100.000 Personen pro Jahr), Barbados (10,37/100.000 Personen pro Jahr) und China (8,57/100.000 Personen pro Jahr). Demgegenüber stellte Kasachstan das Land mit der niedrigsten SLE-Inzidenz dar (0,57/100.000 Personen pro Jahr) (2).

SLE tritt deutlich häufiger bei Frauen als bei Männern auf (20). Die geschlechtsbezogene Verteilung zwischen erkrankten Frauen und Männern ist je nach Studie unterschiedlich. Eine epidemiologische Studie aus dem Jahr 1992 auf der Karibikinsel Curaçao ergab ein Verhältnis von erkrankten Frauen zu Männern von 5,3:1 (21). Im Vergleich dazu zeigte eine Studie aus dem Oman aus dem Jahr 2003 ein Verhältnis von 23:1 (22).

Außerdem zeigen sich deutliche Unterschiede in der Inzidenz zwischen den verschiedenen ethnischen Gruppen. So ist die Inzidenz in Afroamerikanern 2–3-fach höher im Vergleich zu Kaukasiern (23).

In Bezug auf das Lebensalter liegt die höchste Inzidenz bei Frauen in jüngeren Jahren im Vergleich zu Männern. In Großbritannien erkrankten die meisten Frauen im Alter von 40–49 Jahren, während sich die Erkrankung bei Männern vorwiegend im Alter von 60–69 Jahren manifestiert (24).

In Deutschland wurden die Prävalenz und Inzidenz von SLE anhand der Daten der Deutschen Betriebskrankenkassen für den Zeitraum 2009 bis 2014 berechnet. Die Inzidenz wurde in diesen Jahren auf 4,59 bis 6,89 pro 100.000 Personen geschätzt, während die Prävalenz zwischen 37,32 und 47,36 pro 100.000 Einwohner lag. Im Jahr 2014 betrug die SLE-Inzidenz in Deutschland 8,82 pro 100.000 Personen, die Prävalenz lag bei 55,8 pro 100.000 Einwohnern (25).

2.1.3 Ätiologie und Pathogenese

Der SLE stellt eine Erkrankung mit multifaktorieller Genese dar. Es gibt Hinweise auf eine genetische Prädisposition, die in Wechselwirkung mit Umweltfaktoren steht, sowie auf Störungen sowohl der angeborenen als auch der adaptiven Immunität. Diese Dysregulationen manifestieren sich durch Anomalien in der apoptotischen Zell-Clearance, bei Zytokinen sowie in der Signalübertragung von B- und T-Zellen (26).

2.1.3.1 Genetische Prädisposition

Das Vorliegen einer genetischen Prädisposition beim SLE wird durch das erhöhte Erkrankungsrisiko bei Kindern und Geschwistern von SLE-Patienten sowie durch die hohe Konkordanz zwischen eineiigen Zwillingen im Vergleich zu zweieiigen Zwillingen und anderen Geschwistern (> 35 % vs. 2–5 %) unterstützt (27, 28). Bisher sind mehr als 90 Genloci identifiziert worden, die mit einer Prädisposition für SLE assoziiert sind (29).

Die Erkrankung entsteht meist, wenn bestimmte Varianten in mehreren Genen gleichzeitig vorhanden sind, da der Einfluss bei alleiniger Mutation eines Genlocus eher gering ist (Odds Ratio (OR) 1,15–2,0). In seltenen Fällen kann sie jedoch auch durch den Mangel eines einzelnen Gens ausgelöst werden (27, 30).

Die meisten mit SLE assoziierten Genloci befinden sich innerhalb oder in der Nähe von Genen, die Produkte kodieren, die hauptsächlich an drei immunologischen Prozessen beteiligt sind: der Clearance von Immunkomplexen; der Signalübertragung von Lymphozyten sowie an der Produktion von Typ-I-Interferon (IFN-I) (31, 32).

2.1.3.2 Umweltfaktoren

2.1.3.2.1 Exposition zu bestimmten Partikeln

Epidemiologische Studien zeigen einen Zusammenhang zwischen der Exposition gegenüber Quarzstäuben (sog. Silika) und dem Auftreten von Autoimmunerkrankungen wie SLE (33). In einer Untersuchung von Goldgräbern wurde eine hohe Rate an Autoimmunerkrankungen nach der Exposition gegenüber Quarzstäuben beobachtet (34). In Mäusemodellen wurde nachgewiesen, dass die Inhalation von Quarzstäuben mit einem höheren Titer von Autoantikörpern und Immunkomplexen assoziiert ist (35).

Rauchen ist in epidemiologischen Studien als Risikofaktor für die Entstehung von Autoimmunerkrankungen, wie SLE, identifiziert worden. Eine Meta-Analyse von mehreren Studien, die Zigarettenrauchen als Risikofaktor für SLE untersuchten, zeigte ein signifikant höheres Risiko für die Entwicklung von SLE unter Rauchern im Vergleich zu Nicht-Rauchern (OR 1,50; 95 %-KI 1,09–2,08) (36). Die Exposition gegenüber toxischen Bestandteilen von Zigarettenrauch erhöht den oxidativen Stress und beschädigt intrazelluläre Proteine und DNA, was durch genetische Mutationen Autoimmunität und die Produktion von proinflammatorischen Zytokinen induzieren kann (29, 37).

2.1.3.2.2 Ultraviolettes Licht

Ultraviolettes (UV) Licht ist einer der wichtigsten Umweltfaktoren, die SLE auslösen können. In mehreren experimentellen und epidemiologischen Studien wurde die Rolle von UV-Licht bei der Entwicklung von SLE untersucht (31). UV-Licht wird je nach Wellenlänge in drei Strahlungen unterteilt: UVA, UVB und UVC.

Die Rolle von UVA-Strahlung bei der Entwicklung von SLE ist noch umstritten und nicht eindeutig geklärt. UVC-Strahlen hingegen werden von der Ozonschicht der Erde absorbiert und haben daher keinen nennenswerten Einfluss auf die Entstehung von SLE (31, 38). Im Gegensatz dazu spielt UVB-Licht eine nachgewiesene Rolle in der Pathogenese dieser Autoimmunerkrankung. Die UVB-Exposition ist verantwortlich für Lichtempfindlichkeit, Hautausschläge und für Krankheitsrezidive bei Patienten mit vorbestehendem SLE. Die Dauer der Exposition zu Sonnenlicht hängt mit der Krankheitsaktivität zusammen (39).

UVB-Licht führt zur Bildung von reaktiven Sauerstoffspezies (ROS) und proinflammatorischen Zytokinen, wie IFN- α , IL-1, IL-6 und TNF- α . Außerdem kommt es zur DNA-Hypomethylierung in T-Zellen, was die Autoreaktivität und die Bildung von Autoantikörpern fördert (40, 41).

2.1.3.2.3 Virusinfektionen

Virusinfektionen wurden über lange Zeit als einen Risikofaktor für SLE betrachtet, vor allem Infektionen mit Epstein-Barr Virus (EBV). EBV-Infektionen treten bei Patienten mit SLE häufiger als bei anderen Patienten auf, was vermuten lässt, dass EBV-Infektionen zur Entwicklung von SLE führen oder dass Patienten mit SLE eine eingeschränkte immunologische Reaktion auf EBV-Viren haben (42). Ein möglicher Pathomechanismus ist

„Molekulares Mimikry“. EBV-Antigene zeigen eine strukturelle und funktionelle Ähnlichkeit mit SLE-Autoantigenen und Mediatoren der Immunsystem-Regulation (43, 44). Aufgrund der inadäquaten Immunreaktion gegen EBV kommt es häufiger zur Virus-Reaktivierung, die zur Apoptose der infizierten Zellen und Freisetzung von zellulären Antigenen führt, was wiederum zur Entwicklung von SLE beitragen kann (29).

2.1.3.2.4 Medikamente

Mehrere Medikamente gelten als auslösende Risikofaktoren für Lupus-Erkrankung, wie Hydralazin, Procainamid, Isoniazid, Minozyklin und TNF- α -Blocker. Vor allem Hydralazin und Procainamid sind mit dem höchsten Risiko für SLE assoziiert (29, 45). Bei den meisten Patienten mit einem medikamentös induzierten SLE treten hauptsächlich Haut- und Gelenkbeschwerden auf. Renale und neurologische Manifestationen sind dabei sehr selten. Die Symptome sind in der Regel reversibel (45).

2.1.3.2.5 Geschlechtshormone

Sexualhormone beeinflussen das Immunsystem in unterschiedlichem Maße und spielen eine Rolle als Auslöser für SLE (29). Mehrere Studien haben eine Assoziation zwischen Sexualhormonen und der Entwicklung bzw. dem Verlauf einer SLE-Erkrankung (46). Außerdem zeigt sich der Einfluss der Geschlechtshormone auf die Krankheitsaktivität in ihrer Schwankung während der Pubertät, der Schwangerschaft und der Zeit nach Entbindung (29).

2.1.3.3 Immunpathogenetische Mechanismen

Die Pathogenese von SLE beruht auf Störungen sowohl des angeborenen als auch des erworbenen Immunsystems, wobei verschiedene zelluläre und humorale Bestandteile eine entscheidende Rolle spielen. Es liegen Veränderungen in der Produktion von Zytokinen, vor allem von Interferon Typ I, sowie in der Aktivierung von B- und T-Zellen vor. Außerdem spielt die eingeschränkte Fähigkeit von Makrophagen in der Beseitigung von apoptotischen Zellen eine große Rolle bei der Anhäufung von Zellresten, die als Autoantigene für die Aktivierung des Immunsystems fungieren (1). Die zellulären und molekularen Mechanismen, die zur Entstehung von Autoimmunerkrankungen und Befall von bestimmten Organen führen, sind bis dato noch nicht vollständig geklärt und Bestandteil intensiver Forschung (47). In mehreren genomweiten Assoziationsstudien konnten genetische Veränderungen, die mit der Entwicklung von SLE assoziiert sind, festgestellt werden. Viele davon sind für die Regulation der immunologischen Antwort verantwortlich (32).

2.1.4 Klinik und Diagnose

2.1.4.1 Symptome

SLE weist ein breites Spektrum klinischer Manifestationen auf, das von milden Symptomen bis hin zu lebensbedrohlichen Zuständen reicht. Viele Patienten sind initial asymptomatisch, obwohl sie laborchemische Veränderungen aufweisen und positive Autoantikörper haben. Diese Phase wird auch als präklinischer Lupus bezeichnet (29).

Mehrere Kohortenstudien haben verschiedene Patientenkollektive mit SLE untersucht und die Daten systematisch analysiert. Eine der größten Studien ist das Euro-Lupus-Projekt, in dessen Rahmen ein Kollektiv von 1000 Lupus-Patienten aus verschiedenen europäischen Ländern über einen Zeitraum von 10 Jahren eingehend untersucht wurden. Dabei wurden die folgenden klinischen Manifestationen und Symptome erfasst (48):

- Arthritis (48,1 %)
- Schmetterlingserythem (31,1 %)
- Nephropathie (27,9 %)
- Fotosensitivität (22,9 %)
- Neurologische Beteiligung (19,4 %)
- Fieber (16,6 %)
- Raynaud-Phänomen (16,3 %)
- Serositis (16 %)
- Thrombozytopenie (13,4 %)
- Orale Ulzerationen (12,5 %)
- Thrombosen (9,2 %)
- Diskoide Hautläsionen (7,8 %)
- Livedo reticularis (7,0 %)
- Subakut kutane Läsionen (6,7 %)
- Hämolytische Anämie (4,8 %)
- Myositis (4,3 %)

Im Rahmen des SLE können außerdem verschiedene Organsysteme betroffen sein. Im Folgenden wird auf die möglichen Komplikationen einiger Organsysteme eingegangen:

2.1.4.1.1 Mukokutane Beteiligung

SLE ist mit verschiedenen Veränderungen der Haut und Schleimhäute assoziiert, die in Lupus-spezifische und nicht-spezifische Veränderungen unterteilt werden. Die Lupus-spezifischen Läsionen werden in mehrere Gruppen kategorisiert, die unterschiedliche Manifestationen zeigen (29, 49). Diese Veränderungen sind in Tabelle 2–1 zusammengefasst.

Tabelle 2–1: Dermatologische SLE-Manifestationen

Typ	Klinische Manifestationen
ACLE	Schmetterlingserythem, makulopapulöses Exanthem an lichtbetonten Arealen
SCLE	Symmetrische psoriasiforme Hautveränderungen in Form von papulosquamösen, ringförmigen oder ovalen Plaques
CCLE	Diskoider Lupus Erythematoses (DLE) stellt die häufigste Form dar

Der akute kutane Lupus erythematoses (ACLE) tritt bei 30–50 % der Patienten mit SLE auf (4, 50) und 95 % dieser Patienten weisen einen positiven Nachweis von antinukleären Antikörpern (ANAs) auf (49, 51). Man unterscheidet zwischen lokalen und generalisierten Formen. Die lokale Form ist durch das Auftreten eines makulopapulösen Schmetterlingserythems im Gesichts- und Wangenbereich mit Aussparung der nasolabialen Falten charakterisiert (49). Dieses Erythem wird meist durch Sonnenlichtexposition induziert und heilt ohne Narbenbildung ab (49). Bei der generalisierten Form treten großflächige Makulae und Papeln am gesamten Körper auf, die lichtsensibel und juckend sind (49).

Die subakute Form (SCLE) betrifft 10–15 % der SLE-Patienten (49, 50). Bei 70 % der Betroffenen sind Anti-Ro-Antikörper (SSA) nachweisbar und 70–80 % zeigen einen positiven ANA-Befund (49, 51). Die Hautläsionen manifestieren sich als ringförmige oder papulosquamöse, lichtsensitive Veränderungen (49). Sie treten bevorzugt in sonnenexponierten Arealen auf, während die Gesichtsmitte, die Kopfhaut und die Haut unterhalb der Taille meist verschont bleiben (49, 52). Die Läsionen heilen in der Regel ohne Narbenbildung, jedoch können Pigmentstörungen zurückbleiben (52).

Der chronische kutane Lupus erythematoses (CCLE) umfasst mehrere Subtypen, die durch einen chronisch-rezidivierenden Verlauf charakterisiert sind und eine Langzeittherapie erfordern (49, 53). Der diskoide Lupus erythematoses (DLE) stellt mit rund 50 % die häufigste Unterform dar (49, 53). Der DLE kann lokalisiert oder generalisiert auftreten. Typisch sind erythematöse, teils schuppige Plaques in sonnenexponierten Arealen, die Pigmentstörungen und Narben hinterlassen können (49, 53).

Der ACLE tritt überwiegend im Zusammenhang mit SLE auf, während SCLE und DLE auch als eigenständige Erkrankungen unabhängig von SLE vorkommen können (4, 49).

Die nicht-spezifischen Hautveränderungen bei Lupus erythematoses umfassen Läsionen, die zwar häufig mit Lupus in Verbindung gebracht werden, jedoch nicht spezifisch für die Erkrankung sind (49). Hierzu zählen Hautgefäßerkrankungen wie leukozytoklastische Vaskulitis, Teleangiektasien, Livedo reticularis, Thrombophlebitis und Raynaud-Phänomen sowie weitere Manifestationen wie Sklerodaktylie, Calcinosis cutis, Acanthosis nigricans, Lichen planus und nicht-vernarbende Alopezie (49).

2.1.4.1.2 Kardiovaskuläres System

Das Herz gehört zu den am häufigsten von SLE betroffenen Organen. Alle drei Herzschichten, Epi-, Myo- und Perikard, können betroffen sein. Außerdem können auch die Herzklappen und Koronararterien beeinträchtigt sein (29, 54). Perikarditis stellt die häufigste kardiale Manifestation von SLE, wobei 25 % aller Patienten eine symptomatische Perikarditis entwickeln (54). Außerdem entwickeln etwa 10 % der Patienten eine sterile Endokarditis, die als Libman-Sacks-Endokarditis bezeichnet wird (55). Darüber hinaus stellt SLE einen

Risikofaktor für koronare Herzerkrankung dar und kardiovaskuläre Ereignisse sind die häufigste Todesursache bei SLE-Patienten (54).

2.1.4.1.3 Gastrointestinales System

Das gastrointestinale System kann in seltenen Fällen bei SLE-Patienten mitbetroffen sein, wobei in manchen Fällen schwerwiegende Komplikationen mit lebensbedrohlichem Verlauf auftreten können (56). Die meisten Symptome, wie Übelkeit und Erbrechen sowie Bauchschmerzen, sind unspezifisch (57). Häufig sind auch orale Ulzerationen, die laut dem Euro-Lupus-Projekt in 12,5 % der Patienten beobachtet werden konnten (48). Unter dem Begriff der „Lupus-Enteritis“ werden mesenteriale Vaskulitis, intestinale Pseudoobstruktion und Proteinverlust-Enteropathie zusammengefasst. Seltener sind die Pankreatitis sowie die Beteiligung des hepatobiliären Systems (58).

2.1.4.1.4 Blutbildung und hämatologische Manifestationen

Blutbildveränderungen bei SLE-Patienten sind nicht selten zu sehen. Die Patienten können eine Leukopenie, Thrombozytopenie oder Anämie entwickeln. Somit gehören Blutbildveränderungen zu den Klassifikationskriterien der American College of Rheumatology (ACR) und Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) (59, 60). Thrombozytopenie und autoimmune hämolytische Anämie treten bei Patienten mit positivem Nachweis von Antiphospholipid-Antikörpern häufiger auf (4, 61, 62).

2.1.4.1.5 Muskuloskelettales System

Die Beteiligung der Gelenke ist ein häufiges Symptom des SLE, wobei bis zu 90 % der Patienten im Verlauf der Erkrankung über Gelenkbeschwerden berichten (1). Am häufigsten sind die Handgelenke betroffen, wobei dies sowohl mit als auch ohne das Vorliegen einer inflammatorischen Arthritis auftreten kann (4). Im Gegensatz zur rheumatoiden Arthritis (RA) treten Gelenkerosionen bei der Lupus-Arthritis seltener auf (63). In seltenen Fällen kann es nach länger andauernder Inflammation zu einer Deformation der Fingergelenke kommen, die als Jaccoud-Arthropathie bezeichnet wird (63).

2.1.4.1.6 Nervensystem

Patienten mit SLE können neuropsychiatrische Symptome entwickeln, die sowohl das zentrale als auch das periphere Nervensystem betreffen. Die Manifestationen im zentralen Nervensystem reichen von milden Kopfschmerzen und Konzentrationsstörungen bis hin zu Delirium, Psychosen, Krampfanfällen und Schlaganfällen (64). Zu den Manifestationen im peripheren Nervensystem zählen Guillain-Barré-Syndrom, Störungen des autonomen Nervensystems sowie Mono- und Polyneuropathien (64).

2.1.4.1.7 Renales System

Die Lupus-Nephritis ist eine spezifische Form der Glomerulonephritis, die bei Patienten mit SLE auftreten kann. Sie stellt eine der häufigsten und schwerwiegendsten Manifestationen dieser Autoimmunerkrankung dar (65). Über 50 % der SLE-Patienten weisen eine renale Beteiligung auf und etwa 20 % der Betroffenen entwickeln ein Nierenversagen (65, 66). Außerdem zählt sie zu den häufigsten Todesursachen bei Patienten mit SLE und ist ein entscheidender Faktor für die SLE-assoziierte Mortalität (65, 67). Die klinischen Manifestationen von Lupus-Nephritis reichen von asymptomatischer Proteinurie bis hin zum nephrotischen Syndrom und Nierenversagen (4, 65).

2.1.4.2 Biomarker

SLE kann eine Vielzahl von Organen betreffen und ein breites Spektrum an Symptomen zeigen. Infolgedessen existieren mehrere Biomarker, die jeweils nur einzelne Aspekte der Erkrankung abbilden und nicht das gesamte klinische Bild widerspiegeln können (68, 69). Die laborchemischen Kriterien, die für die Klassifikation des SLE entscheidend sind, wurden wiederholt überarbeitet, um deren Sensitivität und Spezifität zu verbessern (68). 1997 wurden die ACR-Kriterien veröffentlicht und 2012 durch die SLICC-Kriterien ersetzt (59, 60). Im Jahr 2019 wurde in Zusammenarbeit zwischen dem American College of Rheumatology (ACR) und der European Alliance of Associations for Rheumatology (EULAR) die EULAR/ACR-2019-

SLE-Klassifikation eingeführt (70). Diese Klassifikation betonte die Bedeutung immunologischer Biomarker und weist eine deutlich höhere Sensitivität und Spezifität im Vergleich zu den ACR- und SLICC-Kriterien auf (68, 70).

Im Folgenden wird auf ein paar der wichtigsten Biomarker eingegangen:

2.1.4.2.1 Antinukleäre Antikörper (ANA)

Antinukleäre Antikörper (ANAs) treten bei SLE sowie anderen Autoimmunerkrankungen auf. Der ANA-Test eignet sich zur Früherkennung, Klassifizierung, Diagnose und Prognose bei Lupus-Patienten (29, 68). Der Goldstandard für das Screening auf ANAs ist der Nachweis mittels indirekter Immunfluoreszenztests (IIF) unter Verwendung menschlicher Epithelzellen vom Typ 2 (Hep-2-Zellen) (71). Neben der Aufzeichnung des höchsten Antikörpertiters, der ein positives Testergebnis liefert, wird das von den Autoantikörpern erzeugte Muster ebenfalls beschrieben, da bestimmte Muster mit bestimmten Antikörpern in Verbindung gebracht werden (71). Bei einem Titer-Cutoff von 1:80 weist der ANA-Test mittels IIF eine Sensitivität von 96,8 % auf, während die Spezifität bei 74,7 % liegt (72). Trotz der hohen Sensitivität macht ein negatives Testergebnis eine SLE-Diagnose zwar unwahrscheinlich, schließt diese jedoch nicht vollständig aus (68). In einer multizentrischen Studie von Choi et al. wurde festgestellt, dass 6,2 % der neu diagnostizierten SLE-Patienten keine ANAs aufweisen (73). Die Spezifität des ANA-Tests variiert in Abhängigkeit von der verwendeten Untersuchungsmethode sowie dem untersuchten Patientenkollektiv. ANAs treten nicht nur bei SLE, sondern auch bei anderen rheumatologischen Erkrankungen, sowie bei infektiösen und malignen Erkrankungen auf (72). Zudem werden bei 5 bis 20 % der gesunden Bevölkerung positive ANAs nachgewiesen, wobei dieser Anteil mit zunehmendem Alter auf bis 23 % ansteigen kann (72, 74). Daher ist ein positiver ANA-Test in einer jüngeren Population stärker mit dem Vorliegen von SLE assoziiert als bei älteren Patienten (72). Bei einem positiven ANA-Nachweis ist eine weiterführende Testung auf spezifische Autoantikörper erforderlich, da ANAs eine heterogene Gruppe von Antikörpern gegen verschiedene nukleäre Antigene umfassen. Zu den relevanten spezifischen Autoantikörpern zählen unter anderem Anti-Doppelstrang-DNA-Antikörper (Anti-dsDNA-AK), Anti-Smith-Antikörper (Anti-Sm-AK), Anti-Sjögren-Syndrom-Antigen A und B-Antikörper (Anti-SSA-AK und Anti-SSB-AK) sowie Anti-Ribonukleoprotein-Antikörper (Anti-RNP-AK) (68).

2.1.4.2.1.1. *Anti-Doppelstrang-DNA-Antikörper (Anti-dsDNA-AK)*

Anti-dsDNA-Antikörper sind spezifische Biomarker für SLE und weisen eine hohe Spezifität von bis zu 96 % auf (29). Daher werden sie, neben den Anti-Sm-Antikörpern, als das am höchsten gewichtete immunologische Kriterium in den EULAR/ACR-Kriterien von 2019 eingestuft (29). Die Anti-dsDNA-AK sind eng mit der Krankheitsaktivität sowie der Entwicklung einer Lupus-Nephritis assoziiert (68). Aufgrund ihrer Korrelation mit der Krankheitsaktivität stellen sie einen zuverlässigen Biomarker zur Überwachung der Krankheitsprogression und zur Bewertung des Therapieansprechens dar (29, 68). Der Spiegel der Antikörper kann unter Therapie signifikant abnehmen oder sogar vollständig verschwinden, während er bei einem akuten Krankheitsschub wieder ansteigt (68). Diese Schwankungen führen jedoch zu einer relativ niedrigen Sensitivität (52–70 %), was ihre Eignung zur Früherkennung von SLE einschränkt (29, 68).

2.1.4.2.1.2. *Anti-Smith-Antikörper (Anti-Sm-AK)*

Anti-Sm-Antikörper sind spezifische Antikörper, die als charakteristisch für den SLE gelten, und wurden bisher in anderen Autoimmunerkrankungen nicht nachgewiesen (68). Die Spezifität der Anti-Sm-AK ist extrem hoch und reicht bis zu 99 % (29, 68), jedoch ist ihre Sensitivität vergleichsweise gering, mit einem Bereich von 5–30 % (68). Darüber hinaus besteht eine Assoziation zwischen Anti-Sm-AK und Lupus-Nephritis (68). Hohe Titer dieser Antikörper könnten auf das Vorliegen einer asymptomatischen Lupus-Nephritis („Silent Lupus Nephritis“) hinweisen, die keine anderen klinischen Manifestationen oder Laborveränderungen zeigt (75). Zudem sind hohe Titer bei Patienten mit histologisch bestätigter Lupus-Nephritis mit einem ungünstigeren Krankheitsverlauf verbunden (76).

2.1.4.2.1.3. Weitere Antikörper

Weitere Antikörper, wie Anti-Sjögren-Syndrom A-Antikörper (Anti-SSA-AK), auch bekannt als Anti-Ro-Antikörper, sowie Anti-Sjögren-Syndrom B-Antikörper (Anti-SSB-AK), auch bekannt als Anti-La-Antikörper, und Anti-Ribonukleoprotein-Antikörper (Anti-RNP-AK), weisen keine Spezifität für den SLE auf und kommen auch bei anderen Autoimmunerkrankungen vor (4). Aufgrund ihrer fehlenden Spezifität wurden diese Antikörper nicht in die EULAR/ACR-Kriterien aufgenommen (4, 70). Das Vorhandensein dieser Antikörper kann jedoch dazu beitragen, das klinische Bild des SLE präziser zu charakterisieren, und auf das mögliche Vorliegen von Overlap-Syndromen hindeuten (1, 4).

Anti-Ro-Antikörper und Anti-La-Antikörper sind mit dem Sjögren-Syndrom assoziiert und ihr Vorhandensein bei Lupus-Patienten kann auf ein sekundäres Sjögren-Syndrom oder ein Overlap-Syndrom hinweisen. Zudem sind diese Antikörper mit subakutem kutanem Lupus (SCLE) und neonatalem Lupus verbunden (4, 29, 77). Anti-RNP-Antikörper sind charakteristisch für die Mischkollagenose (Mixed Connective Tissue Disease, MCTD) (4). Diese Antikörper können auch bei klar definierten Kollagenosen wie SLE, systemischer Sklerose, Autoimmunmyositis und Sjögren-Syndrom nachgewiesen werden (78). Lupus-Patienten mit positivem Anti-RNP-Antikörperstatus weisen im Vergleich zu Patienten ohne diese Antikörper vermehrt muskuloskeletale Beschwerden, das Raynaud-Phänomen, Sklerodaktylie, gastroösophagealen Reflux und Gelenkschmerzen auf (78, 79).

2.1.4.2.2 C-Reaktives Protein (CRP) und Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG)

Eine erhöhte Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) korreliert mit der inflammatorischen Aktivität während eines akuten Schubs bei Patienten mit SLE (68). Im Gegensatz dazu weisen Patienten mit einem SLE-Schub keine signifikant erhöhten CRP-Spiegel auf (80). Eine Erhöhung des CRP ist insbesondere bei Patienten mit begleitender Arthritis und/oder Serositis zu beobachten (68, 80). Höhere CRP-Werte in Abwesenheit von Arthritis oder Serositis deuten hingegen auf eine mögliche Infektion hin (80). Somit stellt eine erhöhte BSG bei gleichzeitig niedrigen CRP-Werten ein charakteristisches Merkmal der Inflammation bei SLE dar (68).

2.1.4.2.3 Komplementfaktoren C3 und C4

Niedrige Konzentrationen der Komplementfaktoren C3 und C4 können auf einen Verbrauch infolge der durch Immunkomplexe vermittelten Aktivierung des Komplementsystems hindeuten (29, 68). In Kombination mit einem positiven ANA-Nachweis weisen niedrige C3- oder C4-Konzentrationen eine Spezifität von 94,3 % auf. Bei gleichzeitiger Erniedrigung beider Komplementfaktoren in Verbindung mit einem positiven ANA-Nachweis steigt die Spezifität auf 97,6 % (29, 68).

2.1.4.3 Diagnose

SLE zeichnet sich durch ein breites Spektrum klinischer und serologischer Manifestationen aus, was die definitive Diagnosestellung in vielen Fällen zu einer erheblichen klinischen Herausforderung macht (1, 29). Um die Diagnose von SLE zu erleichtern, wurden verschiedene Klassifikationssysteme entwickelt. Diese Systeme hatten jedoch primär das Ziel, geeignete Patienten für klinische Studien zu identifizieren (1, 29).

Das erste weltweit anerkannte Klassifikationssystem wurde 1997 vom American College of Rheumatology (ACR) veröffentlicht. Die ACR-Kriterien zeigten eine vergleichsweise geringe Sensitivität von 83 %, die in frühen Krankheitsstadien, in denen nicht alle Symptome manifest waren, auf lediglich 66 % sank (29, 60, 81).

Im Jahr 2012 wurden die ACR-Kriterien durch die Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) überarbeitet. Diese Überarbeitung führte zu einer Erhöhung der Sensitivität auf 97 % und in frühen Krankheitsstadien auf 84 %. Allerdings ging dies mit einer Reduktion der Spezifität einher, die im Vergleich zu den ACR-Kriterien von 93 % auf 84 % abfiel (60, 70, 81).

Im Jahr 2019 wurden die EULAR/ACR-Kriterien entwickelt, mit dem Ziel, die hohe Spezifität der ACR-Kriterien mit der hohen Sensitivität der SLICC-Kriterien zu kombinieren. In der Validierungskohorte wiesen die EULAR/ACR-Kriterien eine Sensitivität von 96 % sowie eine

Spezifität von 93 % auf (70). Eine Übersicht der Sensitivitäts- und Spezifitätswerte aller drei Klassifizierungssysteme ist in Tabelle 2–2 dargestellt:

Tabelle 2–2: Zusammenfassung der diagnostischen Leistung von SLE-Kriterien

	ACR-Kriterien 1997	SLICC-Kriterien 2012	EULAR/ACR-Kriterien 2019
Derivation			
Sensitivität [95 %-KI]	0,85 [0,81-0,88]	0,97 [0,95-0,98]	0,98 [0,97-0,99]
Spezifität [95 %-KI]	0,95 [0,93-0,97]	0,90 [0,87-0,92]	0,96 [0,95-0,98]
Kombiniert [95 %-KI]	1,80 [1,76-1,83]	1,87 [1,84-1,90]	1,94 [1,92-1,96]
Validation			
Sensitivität [95 %-KI]	0,83 [0,80-0,85]	0,97 [0,95-0,98]	0,96 [0,95-0,98]
Spezifität [95 %-KI]	0,93 [0,91-0,95]	0,84 [0,80-0,87]	0,93 [0,91-0,95]
Kombiniert [95 %-KI]	1,76 [1,73-1,80]	1,80 [1,77-1,84]	1,90 [1,87-1,92]

Quelle: Aringer et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. Arthritis Rheumatol. 2019;71(9):1400-12, Table 4

Die EULAR/ACR-Kriterien umfassen einen positiven ANA-Nachweis, gefolgt von zusätzlich gewichteten Kriterien, die in sieben klinische und drei immunologische Kategorien unterteilt sind. Je nach Gewichtung wird den Kriterien eine Punktzahl zwischen 2 und 10 zugewiesen. Patienten, die 10 Punkte oder mehr erreichen, werden als SLE-Patienten eingestuft (70).

Abbildung 2-1 zeigt die EULAR/ACR-Klassifikationskriterien für SLE:

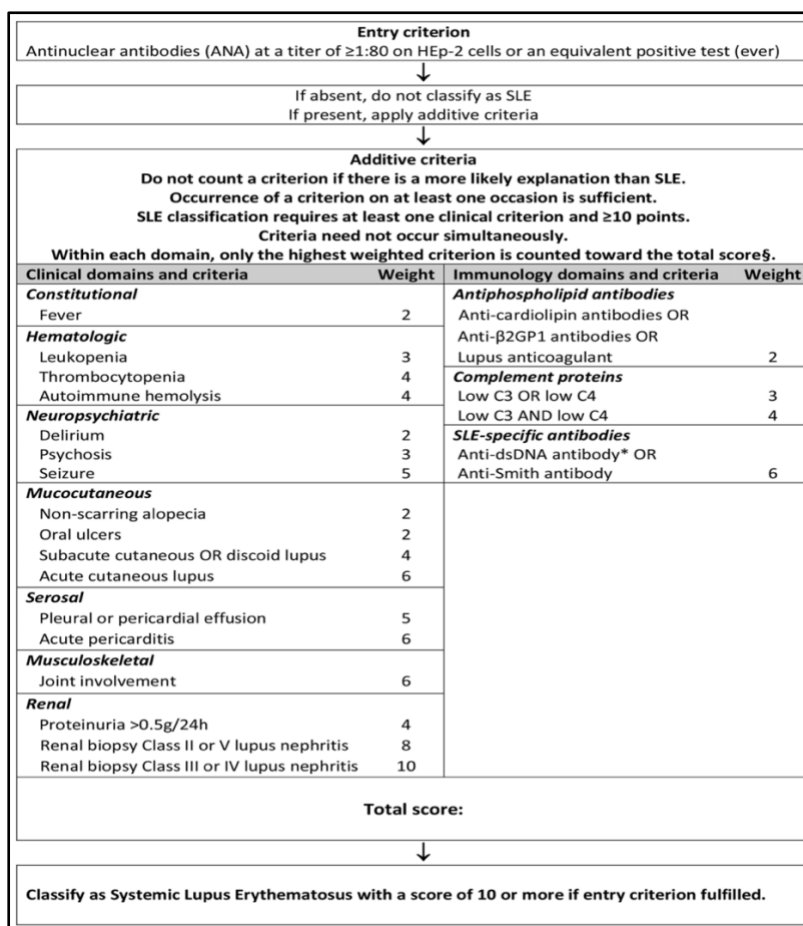


Abbildung 2-1: EULAR/ACR-Klassifikationskriterien für SLE

(Quelle: Aringer et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. Arthritis Rheumatol. 2019;71(9):1400-12, Figure 2)

2.1.5 Therapie

2.1.5.1 Therapieziele

Der SLE ist eine chronische Autoimmunerkrankung, die durch ein breites Spektrum an Symptomen und Organmanifestationen gekennzeichnet ist. Diese können zu einer dauerhaften Organschädigung führen, was mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität assoziiert ist (82). Aus diesem Grund ist es von entscheidender Bedeutung, bereits bei der Erstdiagnose klare Therapieziele zu definieren (82). Das primäre Behandlungsziel besteht in der Induktion und Aufrechterhaltung einer Remission. Falls eine Remission nicht erreichbar ist, wird zumindest eine niedrige Krankheitsaktivität angestrebt (4, 29, 82). Außerdem soll die Therapie so angepasst werden, dass sowohl bleibende krankheitsbedingte Schädigungen als auch therapiebedingte Organschäden vermieden werden (82). Das übergeordnete Ziel besteht darin, das Langzeitüberleben zu verbessern und die Lebensqualität der Betroffenen zu erhöhen (29, 82).

2.1.5.2 Nicht medikamentöse Maßnahmen

Nicht-pharmakologische Interventionen bilden einen wesentlichen Bestandteil der Therapie von SLE (1). Insbesondere spielt die Modifikation des Lebensstils, vor allem der Verzicht auf Nikotinkonsum, eine zentrale Rolle (1). Rauchen wird seit längerem mit einem erhöhten Risiko für die Entstehung von SLE in Verbindung gebracht und der Verzicht auf Tabakkonsum könnte dieses Risiko senken (1, 83). Zudem ist bekannt, dass Rauchen mit einer verstärkten inflammatorischen Aktivität sowie einer höheren Frequenz von Krankheitsschüben assoziiert ist (83). Dementsprechend soll allen SLE-Patienten die absolute Nikotinkarenz empfohlen werden (83).

Der Schutz vor Sonnenlicht ist für Patienten mit SLE von zentraler Bedeutung, da die UV-Exposition zur Exazerbation kutaner Lupus-Läsionen führen kann (1, 84). Aus diesem Grund gehört ein effektiver Sonnenschutz durch das Tragen von Schutzkleidung, die Reduktion der UV-Strahlenexposition sowie die regelmäßige Anwendung von Sonnenschutzmitteln, zu den essenziellen Basisempfehlungen für Patienten mit SLE (1, 84).

2.1.5.3 Anti-Malaria-Mittel

Anti-Malaria-Mittel, insbesondere Hydroxychloroquin (HCQ), sind ursprünglich für die Behandlung von Infektionen mit dem Malaria-Erreger Plasmodium entwickelt worden (85). Im Laufe der Zeit hat HCQ jedoch auch als Immunmodulator eine wichtige Rolle in der Therapie von Autoimmun- und Infektionserkrankungen eingenommen (86). Besonders deutliche therapeutische Erfolge wurden bei der Behandlung von Patienten mit SLE beobachtet (85). Aufgrund dieser positiven Ergebnisse wurde der Einsatz von HCQ für alle SLE-Patienten, unabhängig von der Organbeteiligung empfohlen. Ausnahmen bilden Kontraindikationen oder unerwünschte Nebenwirkungen (85, 87-91).

HCQ kann die Krankheitsaktivität reduzieren, Krankheitsschübe verhindern und den langfristigen Bedarf an Glukokortikoiden verringern (85). Darüber hinaus zeigt HCQ antithrombotische sowie metabolische Effekte, wie beispielsweise eine Senkung der Lipidwerte, wodurch das kardiovaskuläre Risiko gesenkt werden kann (85, 92, 93). Zudem hat HCQ einen positiven Einfluss auf den langfristigen Outcome bei Lupus-Patienten. Es trägt unter anderem zur Reduktion der kumulativen Organschädigung sowie der Mortalität bei SLE bei (85, 94).

Die optimale Dosis von HCQ, die eine maximale Wirksamkeit bei gleichzeitig gutem Sicherheitsprofil gewährleistet, bleibt jedoch umstritten (85). Derzeitige Empfehlungen sprechen für eine Tagesdosis von ≤ 5 mg/kg Körpergewicht (85, 91). Eine seltene, jedoch schwerwiegende Nebenwirkung von HCQ ist die Retinopathie. Daher sollten Patienten, die mit HCQ behandelt werden, regelmäßige augenärztliche Kontrollen wahrnehmen (1, 85).

2.1.5.4 Glukokortikoide

Systemische Glukokortikoide sind ein zentraler Bestandteil der Therapie des aktiven systemischen Lupus erythematodes (SLE), da sie die Fähigkeit besitzen, die Krankheitsaktivität schnell zu kontrollieren, eine Remission zu induzieren und

Krankheitsschübe zu behandeln (1). Dementsprechend werden Steroide in der Regel zur Behandlung akuter Schübe eingesetzt, nach Erreichen der Remission schrittweise ausgeschlichen und durch andere Immunsuppressiva ersetzt (29).

Aufgrund ihrer zahlreichen Nebenwirkungen sind Glukokortikoide jedoch für eine Langzeittherapie nicht geeignet. Insbesondere sind metabolische und kardiovaskuläre Komplikationen wie diabetische Entgleisungen und arterielle Hypertonie zu berücksichtigen. Zudem ist das Infektionsrisiko unter einer Steroidtherapie erhöht (1). Daher empfehlen mehrere Studien zur Lupus-Nephritis, initial eine möglichst niedrige Glukokortikoid-Dosis zu verwenden und diese rasch auszuschleichen (95). Die aktuelle EULAR-Leitlinie rät dazu, Glukokortikoide idealerweise vollständig abzusetzen. Falls ein vollständiges Absetzen nicht möglich ist, sollte die Erhaltungsdosis 5 mg/Tag nicht überschreiten (1, 91), da höhere Dosierungen mit vermehrten Nebenwirkungen assoziiert sind (96). Eine erhöhte kumulative Steroid-Dosis korreliert zudem direkt mit einem gesteigerten Risiko für osteoporotische Frakturen, koronare Herzkrankheit und Katarakt (97).

2.1.5.5 Immunsuppressiva

Der Einsatz von Immunsuppressiva in der Behandlung des SLE ist für Patienten vorgesehen, die eine schwere Organbeteiligung oder eine ausgeprägte Krankheitsaktivität aufweisen und daher eine hohe Glukokortikoid-Dosis benötigen (98). Obwohl Glukokortikoide für eine rasche Krankheitskontrolle essenziell sind, führt eine langfristige Anwendung zu zahlreichen Nebenwirkungen und kann schwerwiegende Organschäden verursachen (siehe 2.1.5.4.) (98). Aus diesem Grund empfehlen die aktuellen EULAR-Leitlinien den Einsatz von Immunsuppressiva zur Kontrolle von Krankheitsschüben und zur Reduktion der erforderlichen Steroid-Dosis (91). Einige Immunsuppressiva, wie Azathioprin und Cyclophosphamid, sind für die Behandlung von SLE bzw. Lupusnephritis (LN) zugelassen (99). Andere Substanzen, darunter Methotrexat und Mycophenolatmofetil, verfügen zwar über keine offizielle Zulassung für die SLE-Therapie, werden jedoch von verschiedenen Fachgesellschaften für den Einsatz empfohlen (99). Zu den neueren Therapieansätzen bei SLE und Lupusnephritis gehören die monoklonalen Antikörper Belimumab und Anifrolumab, die für diese Indikationen zugelassen wurden (98). Die Verfügbarkeit mehrerer therapeutischer Optionen mit unterschiedlichen Wirkmechanismen erfordert eine sorgfältige Auswahl der Behandlung unter Berücksichtigung patientenspezifischer Faktoren, einschließlich der Krankheitsmanifestationen, des Biomarkerprofils und genetischer Prädispositionen (98).

2.1.5.5.1 Azathioprin

Azathioprin (AZA) ist für die Therapie des SLE mit milden bis moderaten Krankheitsverläufen zugelassen. Außerdem wird AZA in der Erhaltungstherapie der Lupusnephritis nach einer Induktionstherapie mit Cyclophosphamid eingesetzt (91, 99). Eine multizentrische, randomisierte, kontrollierte Studie zeigte, dass AZA im direkten Vergleich mit Mycophenolatmofetil hinsichtlich der Krankheitskontrolle und der Prävention rezidivierender Schübe unterlegen war (100). Dementsprechend hat AZA in den aktuellen EULAR-Leitlinien eine Klasse IIb-Empfehlung, wobei die Anwendung nur in spezifischen Situationen, wie beispielsweise bei bestehendem Kinderwunsch, bevorzugt wird (91, 99).

2.1.5.5.2 Mycophenolatmofetil

Mycophenolatmofetil (MMF) ist für die Therapie des SLE formal nicht zugelassen, zählt jedoch zu den Standardtherapeutika bei der Lupusnephritis. Es wird insbesondere für die Behandlung einer Lupusnephritis der Klassen III und IV nach WHO-Klassifikation empfohlen und stellt eine Alternative zu Cyclophosphamid dar (99). In der Induktionstherapie zeigt MMF eine vergleichbare Wirksamkeit zur Cyclophosphamid-Bolustherapie, während es in der Erhaltungstherapie AZA überlegen ist (100, 101). Die meisten Studien zur Wirksamkeit von MMF wurden an Patienten mit Lupusnephritis durchgeführt. Dennoch konnte unter MMF eine Reduktion der globalen Krankheitsaktivität beobachtet werden, insbesondere mit positiven Effekten auf mukokutane und muskuloskelettale Manifestationen (99, 101). Bei Patienten mit SLE ohne renale Beteiligung war die Remissionsrate unter MMF höher als unter AZA (100), weshalb MMF auch als Therapieoption bei therapierefraktärem, nicht renalem SLE in Betracht gezogen wird (102).

2.1.5.5.3 Cyclophosphamid

Cyclophosphamid (CYC) ist zur Behandlung der Lupusnephritis zugelassen und stellt die Standardtherapie bei schwerer Lupusnephritis dar (91, 99, 103). Darüber hinaus wird CYC zur Behandlung schwerer Autoimmunthrombozytopenien sowie von ZNS-Manifestationen eingesetzt (91, 99). Allerdings kann CYC zu irreversiblen Organschäden, wie einer Ovarialinsuffizienz oder malignen Erkrankungen, führen. Daher ist eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung erforderlich, insbesondere im Hinblick auf lebensbedrohliche SLE-Komplikationen und potenzielle Nebenwirkungen (104). Das Risiko unerwünschter Wirkungen korreliert mit der kumulativen Dosis sowie der Therapiedauer (104). Im Euro-Lupus-Nephritis-Trial (ELNT) zeigte eine niedrig dosierte Cyclophosphamid-Therapie eine vergleichbare Wirksamkeit zur Standarddosierung. Daher wird diese Dosierung in den aktuellen EULAR- und KDIGO-Leitlinien empfohlen (91, 103, 105, 106).

2.1.5.5.4 Methotrexat

Für Methotrexat (MTX) wurde in Deutschland keine Zulassung zur Behandlung des SLE beantragt, sodass die Anwendung im Rahmen eines Off-Label-Use erfolgt (99). In einer randomisierten, kontrollierten, doppelblinden Studie wurde die Wirksamkeit von MTX bei SLE-Patienten untersucht. Dabei zeigte sich, dass MTX zur Kontrolle von Haut- und Gelenkmanifestationen wirksam ist und eine Reduktion der Prednisolon-Dosis ermöglicht (107). Daher empfehlen die aktuellen EULAR-Leitlinien den Einsatz von MTX bei milden bis moderaten Krankheitsverläufen mit Gelenk- und Hautbeteiligung (91, 99).

2.1.5.5.5 Calcineurininhibitoren

Calcineurininhibitoren (CNI) wie Cyclosporin A, Tacrolimus und Voclosporin werden von der KDIGO zur Behandlung von Patienten mit Lupusnephritis der Klassen III oder IV empfohlen, die eine nephrotische Proteinurie bei einer relativ guten Nierenfunktion aufweisen (103). CNI können als Teil der Initialtherapie in Kombination mit einem weiteren Immunsuppressivum eingesetzt werden (103).

Voclosporin ist ein neuer Calcineurininhibitor, der durch strukturelle Modifikation von Cyclosporin entwickelt wurde. Im Vergleich zu herkömmlichen CNI zeigt Voclosporin eine höhere Wirksamkeit bei der Hemmung der T-Zell-Aktivierung und der IL-2-Transkription (98). Aufgrund der konsistenteren pharmakokinetisch-pharmakodynamischen Beziehung sind therapeutische Spiegelkontrollen bei Voclosporin nicht erforderlich (99, 103). In der Phase-III-Studie AURORA-1 wurde die Wirksamkeit von Voclosporin als Zusatztherapie zu MMF und niedrig dosierten Glukokortikoiden bei Lupusnephritis nachgewiesen. Die renalen Ansprechraten in der Voclosporin-Gruppe waren signifikant höher als in der Placebo-Gruppe (108). Die Langzeitstudie AURORA-2 bestätigte zudem die Wirksamkeit und Sicherheit von Voclosporin über einen Zeitraum von drei Jahren (109). Daher wurde Voclosporin als Kombinationstherapie mit MMF zur Behandlung der Lupusnephritis zugelassen.

2.1.5.5.6 Belimumab

Belimumab ist ein rekombinanter humaner monoklonaler Antikörper gegen Immunglobulin G1 Lambda (IgG1 λ), der an den löslichen B-Lymphozyten-Stimulator (BLyS) bindet und diesen antagonisiert. BLyS fördert das Überleben sowie die Differenzierung von B-Lymphozyten zu immunglobulinproduzierenden Plasmazellen und spielt eine zentrale Rolle in der Pathogenese von SLE (110, 111). Belimumab wurde erstmals 2011 sowohl von der FDA als auch von der EMA in intravenöser Formulierung zugelassen (112). In den Zulassungsstudien zeigte Belimumab eine signifikante Reduktion der Krankheitsaktivität, der Anzahl von Krankheitsschüben sowie der kumulativen Glukokortikoiddosis. Zudem konnte das Fortschreiten von Organschäden verlangsamt werden, insbesondere bei frühem Therapiebeginn (113, 114). Im Jahr 2020 erhielt Belimumab die Zulassung für die Behandlung der Lupusnephritis (112). In der Zulassungsstudie zeigte die Belimumab-Gruppe eine signifikante Verbesserung renaler Endpunkte, insbesondere in der Reduktion der Proteinurie und Verbesserung der Nierenfunktion (115).

2.1.5.5.7 Anifrolumab

Anifrolumab ist ein vollständig humaner monoklonaler IgG1- κ -Antikörper, der an Interferon-Alpha-Rezeptor-1 (IFNAR1) bindet und den Typ-I-Interferon (IFN)-Signalweg blockiert (116). Anifrolumab wird als Zusatztherapie bei moderatem bis schwerem aktivem SLE in Kombination mit der Standardtherapie eingesetzt (99). In einer der Zulassungsstudien zeigte Anifrolumab im Vergleich zu Placebo eine signifikante Reduktion der erforderlichen Glukokortikoiddosis sowie eine Verbesserung der Hautmanifestationen. Allerdings wurde in der Anifrolumab-Gruppe eine höhere Inzidenz von Herpes-Zoster-Infektionen im Vergleich zur Placebo-Gruppe beobachtet (117). Im Jahr 2022 erhielt Anifrolumab die Zulassung zur Behandlung des moderaten bis schweren SLE. Eine Zulassung für die Therapie der Lupusnephritis besteht bislang nicht.

2.1.5.5.8 Rituximab

Rituximab ist ein chimärer monoklonaler Antikörper, der an das CD20-Antigen auf B-Lymphozyten bindet (118). In der Phase-III-Studie (EXPLORER) zeigte Rituximab keinen signifikanten zusätzlichen Nutzen gegenüber der Standardtherapie (119). Auch in der LUNAR-Studie zeigte Rituximab bei Patienten mit Lupusnephritis keinen signifikanten Effekt zusätzlich zu einer Therapie mit MMF und Steroiden. Allerdings führte die Behandlung mit Rituximab zu einer Verbesserung immunserologischer Parameter (dsDNA und C3/C4-Spiegel) (120).

Eine Metaanalyse aus dem Jahr 2018 ergab jedoch, dass Rituximab bei Patienten mit therapierefraktärem SLE und Patienten mit Lupusnephritis einen klinischen Nutzen zeigte. Rituximab führte zu einer Reduktion der Krankheitsaktivität, einer Senkung der erforderlichen Glukokortikoiddosis sowie einer Verbesserung der Proteinurie bei Lupusnephritis (121). Daher empfehlen die aktuellen EULAR-Leitlinien den Off-Label-Einsatz von Rituximab bei Patienten mit schwerem, therapierefraktärem SLE sowie bei Lupusnephritis nach Versagen einer Cyclophosphamid-basierten Therapie (91, 99).

2.1.6 Mortalität und Prognose

Eine Metaanalyse zur weltweiten SLE-Mortalität, die Studien aus den Jahren 1950 bis 2016 umfasste, ergab, dass die Überlebensraten sowohl in Ländern mit hohem als auch mit niedrigem/mittlerem Einkommen bis Mitte der 1990er Jahre kontinuierlich anstiegen und anschließend ein stabiles Plateau erreichten (5, 6). Innerhalb dieser Metaanalyse wurden Infektionen als häufigste Todesursache identifiziert mit einem Anteil von 15,1 % in Ländern mit hohem Einkommen und 37,5 % in Ländern mit niedrigem/mittlerem Einkommen (5, 6). Aktuelle Analysen zeigen jedoch, dass kardiovaskuläre Erkrankungen mittlerweile die häufigste Todesursache bei SLE-Patienten in westlichen Ländern darstellen und für etwa 27–52 % der Todesfälle verantwortlich sind, während Infektionen an zweiter Stelle stehen (6, 8, 122, 123). In Asien und Südamerika hingegen bleiben Infektionen weiterhin die führende Todesursache bei Lupus-Patienten (19).

Die standardisierten Sterblichkeitsraten (SMRs) bewegten sich in mehreren europäischen Kohorten in einem ähnlichen Bereich zwischen 1,7 und 3,1, was auf eine signifikant erhöhte Mortalität bei SLE-Patienten im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung hinweist (6, 8, 122, 124–127). Eine Studie aus den USA zeigte, dass SLE die durchschnittliche Lebenserwartung um 22 Jahre bei Frauen und um 12 Jahre bei Männern im Vergleich zur Gesamtbevölkerung verkürzt (123). Eine weitere Beobachtungsstudie zur Überlebensrate von SLE-Patienten in den USA ergab eine 5-Jahres-Überlebensrate von 93 %, eine 10-Jahres-Überlebensrate von 83 % und eine 20-Jahres-Überlebensrate von 69 % (6, 128).

Der Anstieg kardiovaskulärer Erkrankungen als führende Todesursache bei SLE-Patienten lässt sich durch die beschleunigte und früh einsetzende Atherosklerose in dieser Patientengruppe erklären (6). Neben klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren weisen SLE-Patienten zusätzlich Lupus-spezifische Risikofaktoren auf, darunter Antiphospholipid-Antikörper, chronische Inflammation sowie die Langzeitfolgen einer Glukokortikoid-Therapie (1, 6, 129). Infolgedessen haben Lupus-Patienten im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung ein doppelt so hohes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen, einschließlich Myokardinfarkt, zerebrovaskuläre Ereignisse und arterielle Hypertonie (4).

Dass Infektionen in Europa nicht mehr die häufigste Todesursache bei SLE-Patienten darstellen, ist auf mehrere Faktoren zurückzuführen. Dazu zählen Fortschritte in der antiinfektiven Therapie mit Zugang zu neuen Wirkstoffen, ein reduzierter Einsatz von Cyclophosphamid sowie eine optimierte und verantwortungsbewusste Glukokortikoid-Anwendung mit insgesamt geringerer kumulativer Steroid-Dosis. Zudem könnte die Verfügbarkeit von Belimumab, das zur Senkung der Krankheitsaktivität und zur Reduktion der Steroideinnahme beiträgt, eine Rolle spielen (6).

2.2 Atherosklerose bei systemischem Lupus erythematoses

2.2.1 Definition der Atherosklerose

Die Atherosklerose stellt eine chronisch progrediente, entzündlich vermittelte Erkrankung der arteriellen Gefäßwand dar. Sie ist gekennzeichnet durch eine fortschreitende subendotheliale Akkumulation von Lipiden, die Aktivierung inflammatorischer Immunzellen und glatter Muskelzellen sowie die Ablagerung nekrotischen Zellmaterials unterhalb der Endothelschicht der Gefäßwand (130-132). Die Entstehung atherosklerotischer Läsionen kann zu einer fortschreitenden Einengung des Gefäßlumens führen, wodurch der Blutfluss erheblich reduziert wird. Klinisch kann sich dies beispielsweise in Form einer belastungsabhängigen Angina pectoris manifestieren. Kommt es zur Plaqueruptur, kann dies die Bildung eines Thrombus mit konsekutivem vollständigem Gefäßverschluss nach sich ziehen, was zu einem Myokardinfarkt oder Schlaganfall führen kann (130).

2.2.2 Pathomechanismus der Atherosklerose

Die Entwicklung der Atherosklerose beginnt mit einer Dysfunktion der endothelialen Zellschicht der Gefäßwand (130). Das Endothel stellt die zelluläre Auskleidung der Gefäße dar und trennt das Blut von der Gefäßwand (130). Ein gestörter Blutfluss kann dazu führen, dass das Endothel durchlässiger wird, sodass Lipoproteine in die Gefäßwand eindringen und sich dort ansammeln (130, 133). Die Oxidation dieser Lipoproteine führt zur Bildung proinflammatorischer Mediatoren, die die Endothelzellen reizen. Infolgedessen exprimieren diese verschiedene Adhäsionsmoleküle wie P-Selectin, E-Selectin, VCAM-1 und ICAM-1 sowie chemotaktische Faktoren wie CCR2 und CCR5, die Entzündungszellen, insbesondere Monozyten, anlocken (130, 134). Die Monozyten wandern in die Intima der Gefäßwand ein, wo sie durch Einwirkung verschiedener Zytokine und Wachstumsfaktoren (CSF) zu Makrophagen differenzieren. Diese Makrophagen nehmen die in der Intima akkumulierten Lipoproteine über Scavenger-Rezeptoren oder durch Phagozytose auf und verwandeln sich dabei in sogenannte Schaumzellen. Die Schaumzellen unterliegen anschließend Apoptose oder Nekrose und bilden den atherosklerotischen Kern, der aus Cholesterinkristallen und Zellentrümmern besteht (130, 135). Durch fortgesetzte Einlagerung von Lipiden, Schaumzellen und weiteren Leukozyten schreitet die atherosklerotische Läsion voran. Dabei migrieren glatte Muskelzellen aus der Media in die Intima, wo sie sich proliferieren. Gleichzeitig sezernieren sie Kollagen, was zur Bildung einer fibrösen Kappe um den Lipidkern der Läsion führt (130). Zudem können die glatten Muskelzellen selbst Lipide aufnehmen und sich in Schaumzellen umwandeln. Darüber hinaus produzieren sie auch Makrophagenstimulierenden Faktor (M-CSF), der die Proliferation von Makrophagen innerhalb der Läsionen stimuliert (130, 136). Lymphozyten spielen auch eine bedeutende Rolle in der Pathogenese der Atherosklerose. T-Lymphozyten sind an allen Stadien des atherosklerotischen Prozesses beteiligt, wobei unterschiedliche T-Zell-Subpopulationen variierende Effekte ausüben. Während T_{H1} -Zellen, die Interferon- γ produzieren, das Läsionswachstum fördern, sezernieren T_{Reg} -Zellen antiinflammatorische Zytokine wie IL-10 und TGF- β und T_{H2} -Zellen geben protektive Zytokine wie IL-5 und IL-13 ab, die den Fortschritt der Atherosklerose hemmen (130, 137, 138). Auch B-Lymphozyten sind an der chronischen Inflammation bei der Atherosklerose beteiligt. Einige B-Zell-Subtypen fördern das Voranschreiten der Atherosklerose, während andere durch die Bildung von Antikörpern gegen Epitope in atherosklerotischen Läsionen die Entzündungsaktivität verringern. Im Gegensatz dazu werden andere Antikörper, beispielsweise gegen LDL und Apolipoprotein B, mit der Atherosklerose assoziiert (130, 139). Die Stabilität atherosklerotischer Plaques variiert erheblich und hängt maßgeblich von ihrer Zusammensetzung ab. Läsionen mit einer dicken fibrösen Kappe gelten als stabiler als lipidreiche, entzündliche Plaques (130). Makrophagen können jedoch durch die Verstärkung der Inflammation und die Produktion von Proteasen, die die fibröse Kappe angreifen, zur Instabilität der Läsionen beitragen (130, 140).

2.2.3 Atherosklerose bei SLE

Patienten mit SLE weisen ein signifikant erhöhtes Risiko für die Entwicklung von Atherosklerose und kardiovaskulären Erkrankungen auf. Bereits 1976 beschrieben Urowitz et al. eine zweigipflige Mortalitätskurve bei SLE-Patienten. In den frühen Krankheitsjahren

(innerhalb des ersten Jahres nach Diagnosestellung) wurden Todesfälle überwiegend durch Nierenerkrankungen und Infektionen verursacht, während in späteren Verläufen kardiovaskuläre Erkrankungen, und nicht primär die aktive Lupuserkrankung, als Todesursache dominierten (141). Aufgrund des zunehmenden Verständnisses der Erkrankung sowie des Einsatzes neu entwickelter medikamentöser Therapie hat sich die Gesamtmortalität bei Lupuspatienten verbessert; jedoch bleibt die Mortalität aufgrund kardiovaskulärer Komplikationen weiterhin hoch (142, 143).

Zahlreiche Studien belegen, dass SLE-Patienten ein zwei- bis zehnfach erhöhtes Risiko für einen Myokardinfarkt im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung aufweisen. Das höchste Risiko manifestiert sich dabei vor allem bei jungen Patienten (142). So fanden Manzi et al., dass Frauen mit SLE im Alter von 35 bis 44 Jahren ein um das 50-fache erhöhtes Myokardinfarktrisiko (RR = 52,43; 95 %-KI: 21,6–98,5) aufweisen, verglichen mit Frauen gleichen Alters aus der Framingham Offspring Study. Bei älteren Frauen liegt das Risiko dagegen nur zwei- bis vierfach über dem Referenzwert (144). Weitere Untersuchungen bestätigen, dass vor allem jüngere SLE-Patienten ein besonders hohes kardiovaskuläres Risiko aufweisen (142).

In ähnlicher Weise ist das Schlaganfallrisiko bei SLE-Patienten im Vergleich zu Kontrollkohorten erhöht, vor allem bei jüngeren Patientinnen (142). Eine Studie aus dem Jahr 1999 ergab, dass Frauen mit SLE im Alter zwischen 18 und 44 Jahren ein um das 1,75-fache erhöhtes Schlaganfallrisiko haben als Frauen gleichen Alters ohne SLE, während das Risiko bei älteren Frauen sogar leicht unter dem Niveau der Kontrollkohorte liegt (145).

2.2.4 Risikofaktoren für Atherosklerose

2.2.4.1 Traditionelle Risikofaktoren für Atherosklerose

Patienten mit SLE weisen ein signifikant erhöhtes Risiko für die Entwicklung atherosklerotischer Gefäßveränderungen auf. So ergab eine Studie aus dem Jahr 2003, dass SLE-Patienten sonographisch eine signifikant höhere Prävalenz an atherosklerotischen Plaques in den Karotiden aufwiesen als vergleichbare Kontrollpersonen (37,1 % vs. 15,2 %, $p < 0,0001$) (146). Zudem ist bei SLE-Patienten die Rate an traditionellen kardiovaskulären Risikofaktoren wie arterieller Hypertonie, Diabetes mellitus und Hypercholesterinämie erhöht (147-149). Da SLE jedoch selbst als unabhängiger Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen gilt, können herkömmliche Risikoscores, wie beispielsweise der Framingham Risk Score, das tatsächliche kardiovaskuläre Risiko in dieser Patientengruppe unzureichend abbilden (11, 142, 147).

2.2.4.1.1 Alter

Ein höheres Alter stellt auch bei Patienten mit SLE einen unabhängigen Prädiktor für kardiovaskuläre Erkrankungen dar (142). So zeigte eine Studie aus dem Jahr 2009 eine signifikante Korrelation zwischen dem Alter und dem Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse (150). Interessanterweise ist die Prävalenz atherosklerotischer Gefäßveränderungen sowie daraus resultierender kardiovaskulärer Ereignisse in relativer Hinsicht in den jüngeren Altersgruppen von SLE-Patienten am höchsten, wenn diese mit der Allgemeinbevölkerung verglichen werden (142, 147).

2.2.4.1.2 Arterielle Hypertonie

Arterielle Hypertonie stellt einen der wichtigsten und therapeutisch adressierbaren Risikofaktoren für die Entwicklung kardiovaskulärer Erkrankungen dar und betrifft viele Patienten mit SLE (151). So ergab eine Studie zur Prävalenz traditioneller Risikofaktoren für koronare Herzkrankheit, dass bei Lupus-Patientinnen die arterielle Hypertonie in 33 % der Fälle auftrat, verglichen mit 13 % bei altersgematchten Kontrollpatientinnen (148). Eine andere Studie belegt, dass eine Erhöhung des systolischen Blutdrucks um 1 mmHg das Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen um den Faktor 1,025 erhöht (152). Das Vorliegen einer renalen Beteiligung im Sinne einer Lupusnephritis sowie die Behandlung mit Glukokortikoiden oder Calcineurininhibitoren tragen wesentlich zur Entstehung arterieller Hypertonie bei. Dennoch lässt sich die Prävalenz der arteriellen Hypertonie nicht ausschließlich durch diese Faktoren erklären (151). Eine retrospektive Studie, welche die Prävalenz therapierefraktärer Hypertonie

bei SLE-Patienten untersuchte, zeigte, dass SLE-Patienten im Vergleich zu Patienten ohne SLE häufiger unter therapierefraktärer Hypertonie leiden. Dabei wurde diese erhöhte Prävalenz insbesondere mit höherem Alter, schwarzer Ethnie, männlichem Geschlecht sowie einem erhöhten Ausgangskreatinin in Verbindung gebracht (153).

2.2.4.1.3 Dyslipoproteinämie

Dyslipidämie beschreibt eine Stoffwechselstörung der Lipoproteine, die sich primär durch eine Erhöhung des Gesamtcholesterins, LDL-Cholesterins und der Triglyceride sowie durch eine Erniedrigung des HDL-Cholesterins manifestiert (154, 155). Eine internationale Kohortenstudie aus dem Jahr 2007 ergab, dass 36 % der SLE-Patienten bereits zu Studienbeginn erhöhte Cholesterinwerte aufwiesen, welche nach einer Beobachtungszeit von drei Jahren weiter angestiegen waren (156, 157). In einer weiteren Kohortenstudie fanden die Autoren, dass 61,1 % der SLE-Patienten mit metabolischem Syndrom niedrige HDL-Werte zeigten, während bei 29 % der Patienten die Triglyceride erhöht waren. Interessanterweise hatten auch 50 % der SLE-Patienten ohne metabolisches Syndrom niedrige HDL-Werte (158). Zudem weisen Kinder mit neu diagnostiziertem SLE häufig eine Dyslipidämie auf, gekennzeichnet durch erhöhte Triglycerid- und erniedrigte HDL-Cholesterinwerte. Diese Merkmale traten insbesondere bei Kindern mit renaler Beteiligung doppelt so häufig auf (159).

Die Dyslipidämie trägt maßgeblich zur Erhöhung des kardiovaskulären Risikos bei und beeinflusst somit die Langzeitprognose von SLE-Patienten (154). Mehrere Kohortenstudien haben gezeigt, dass Hypercholesterinämie ein wesentlicher Risikofaktor für die Entwicklung kardiovaskulärer Erkrankungen bei Lupus-Patienten ist (144, 149, 152). Durchschnittlich war ein erhöhter Gesamtcholesterinspiegel mit einem ein- bis zweifach erhöhtem Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse assoziiert (142, 144, 149, 152). Zudem konnte in einer multizentrischen Studie eine Korrelation zwischen dem Vorliegen von Dyslipidämie und der Entwicklung eines posterioren reversiblen Enzephalopathie-Syndroms (PRES) bei SLE-Patienten gezeigt werden (160). In einer anderen Studie erwies sich die Dyslipidämie als einer der Hauptfaktoren, die das Fortschreiten einer chronischen Nierenerkrankung bei Lupus-Patienten mit renaler Beteiligung fördern (161). Das inflammatorische Milieu bei SLE kann den Lipidstoffwechsel negativ beeinflussen. So zeigte sich in einer Studie, dass eine erhöhte Krankheitsaktivität mit einem niedrigeren HDL-Cholesterin und gleichzeitig höheren Triglyceridwerten assoziiert war (162). Gleichzeitig verbesserten Anti-Malaria-Mittel das Lipidprofil der Patienten, möglicherweise infolge einer Reduktion der Krankheitsaktivität (162).

2.2.4.1.4 Diabetes mellitus

Die Datenlage bezüglich der Auswirkungen von Diabetes mellitus auf das kardiovaskuläre Risiko bei Lupus-Patienten ist bislang begrenzt. Zahlreiche Studien, die das kardiovaskuläre Risiko bei SLE untersuchen, schließen Patienten mit Diabetes mellitus weitgehend aus (163). In der vorliegenden Literatur konnte daher kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Vorliegen von Diabetes mellitus und dem Risiko kardiovaskulärer Erkrankungen bei SLE-Patienten festgestellt werden (142, 163).

2.2.4.1.5 Rauchen

Mehrere Kohortenstudien belegen, dass Rauchen einen unabhängigen Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen bei Patienten mit SLE darstellt (142). So beobachtete beispielsweise die LUMINA-Studie SLE-Patienten über einen medianen Beobachtungszeitraum von 73,8 Monaten und stellte fest, dass Zigarettenrauchen signifikant mit dem Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse assoziiert war, wobei das Risiko um das 3,7-Fache erhöht war (164). In der PROFILE-Kohorte wurde zudem festgestellt, dass Raucher eine kürzere Zeit bis zum Auftreten arterieller Gefäßereignisse aufwiesen (165). Ähnliche Ergebnisse berichtete eine schwedische Lupus-Kohorte von Gustafsson et al., in der Rauchen als Prädiktor für die Entwicklung kardiovaskulärer Ereignisse (HR 2,62; 95 %-KI: 1,11–7,03; $p = 0,03$) sowie als Risikofaktor für die kardiovaskulär bedingte Mortalität identifiziert wurde (150, 166). Die pathophysiologischen Mechanismen, durch die Rauchen das kardiovaskuläre Risiko erhöht, umfassen unter anderem die verstärkte Oxidation von LDL-Cholesterin, eine Aktivierung des sympathischen Nervensystems sowie eine Hemmung der Prostazyklinproduktion, was zu einer eingeschränkten endothelialen Vasodilatation führt.

Diese Faktoren können die Entstehung von Gefäßthromben zusätzlich begünstigen (165, 167).

2.2.4.2 SLE-bedingte Risikofaktoren

2.2.4.2.1 Krankheitsaktivität

Die Bedeutung der Krankheitsaktivität als Risikofaktor für die Entwicklung von Atherosklerose und kardiovaskulären Ereignissen bei SLE-Patienten ist in der Literatur umstritten (142). So fand die Studie von Urowitz et al. an der SLICC-Kohorte keinen Zusammenhang zwischen der Krankheitsaktivität, gemessen am SLEDAI-2K-Score, und dem Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse. Es ist jedoch zu berücksichtigen, dass in diese Studie Patienten eingeschlossen wurden, deren Erstdiagnose innerhalb der 15 Monate vor Studienbeginn lag, sodass die Lupus-bedingten Organschäden möglicherweise noch nicht stark ausgeprägt waren (142, 168). Im Gegensatz dazu ergab eine schwedische Follow-Up-Studie, dass ein hoher SLEDAI-Score signifikant mit einem erhöhten Risiko für Myokardinfarkt und Schlaganfall assoziiert war (HR 1,16; 95 %-KI: 1,06–1,26) (169). Diese Beobachtungen wurden in weiteren Studien bestätigt, in denen eine erhöhte Krankheitsaktivität als Prädiktor für ischämische Schlaganfälle sowie für andere kardiovaskuläre Ereignisse identifiziert werden konnte (152, 170).

2.2.4.2.2 Krankheitsdauer

Die Bedeutung der Krankheitsdauer für die Entwicklung von kardiovaskulären Ereignissen bei SLE-Patienten ist uneinheitlich. So berichtete Manzi et al., dass eine längere Erkrankungsdauer eher protektiv in Bezug auf kardiovaskuläre Ereignisse wirken könnte, während Toloza et al. ein erhöhtes Risiko kardiovaskulärer Ereignisse mit einer längeren Krankheitsdauer assoziierten (144, 164). Die Bestimmung der Krankheitsdauer gestaltet sich dabei schwierig, da bei vielen Patienten über lange Zeiträume eine subklinische Phase besteht. Zudem treten im Verlauf des Alterns weitere Risikofaktoren in den Vordergrund, wie das Alter, kumulative Steroid-Dosen sowie Lupus-bedingte Organschäden, welche die Interpretation der Auswirkung der Erkrankungsdauer zusätzlich erschweren (142).

2.2.4.2.3 Therapie

Die Untersuchung des Einflusses von Arzneimitteln auf das Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen bei Patienten mit SLE gestaltet sich schwierig, da ein erhöhter Bedarf an Glukokortikoiden und weiteren Immunsuppressiva meist auf eine höhere Krankheitsaktivität hinweist (142). Glukokortikoide können einerseits die Entzündung und Krankheitsaktivität dämpfen, andererseits begünstigt eine hohe Steroiddosis das Auftreten zusätzlicher atherosklerotischer Risikofaktoren, darunter arterielle Hypertonie, Dyslipoproteinämie und Hyperglykämie (142, 171). Einige Studien zeigen, dass eine längere Steroidtherapie mit einer erhöhten Inzidenz kardiovaskulärer Erkrankungen assoziiert ist (149). So wurde in einer Studie ein zweifach höheres Risiko für Myokardinfarkt, Angina pectoris und plötzlichen Herztod bei Steroidanwendern beobachtet (RR 2,01; 95 %-KI: 1,19–3,41) (152). In anderen Studien konnte dieser Zusammenhang jedoch nicht bestätigt werden (144, 156, 164, 168). Die divergierenden Ergebnisse zwischen den Studien könnten darauf zurückzuführen sein, dass Therapiedauer und Dosis nicht einheitlich definiert waren und der Glukokortikoidbedarf nicht unabhängig von der Krankheitsaktivität betrachtet werden kann (142).

Anti-Malaria-Mittel wie Hydroxychloroquin haben dagegen einen günstigen metabolischen Effekt bei SLE-Patienten (172). Verschiedene Studien belegen, dass die Einnahme von HCQ das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse bei Lupus-Patienten um 50–60 % senken kann (152, 173).

Die Einnahme von Azathioprin scheint für SLE-Patienten hingegen mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko verbunden zu sein. So war Azathioprin in der LUMINA-Studie mit einem dreifach erhöhten Risiko für periphere Gefäßschädigungen assoziiert (174). Darüber hinaus wurde in weiteren Studien ein erhöhtes Risiko für koronare Herzkrankheit unter Azathioprin-Therapie beobachtet (175).

2.3 Arterielle Gefäßsteifigkeit

2.3.1 Definitionen

Steifigkeit ist ein physikalischer Begriff, der die Beziehung zwischen einer mechanischen Belastung, die auf ein Material einwirkt, und der daraus resultierenden Verformung beschreibt (176). Im Kontext des arteriellen Gefäßsystems bezeichnet arterielle Steifigkeit das Ausmaß, in dem sich die elastischen Gefäßwände als Reaktion auf Veränderungen des arteriellen Blutdrucks verformen (12).

Die arterielle Compliance stellt den Kehrwert der Steifigkeit dar und wird als das Verhältnis der Volumenänderung (ΔV) zur Druckänderung (ΔP) definiert (177). Im Gefäßsystem beschreibt die gesamte arterielle Compliance die Fähigkeit des arteriellen Gefäßbaums, Druckschwankungen während des kardialen Zyklus zu dämpfen. Sie ergibt sich aus dem Verhältnis der Volumenänderung des Gefäßsystems zur entsprechenden Druckänderung. Näherungsweise lässt sich die arterielle Compliance durch das Verhältnis des Schlagvolumens (SV) zum Pulsdruck (PP) darstellen: $C_V = \frac{\Delta V}{\Delta P} \approx \frac{SV}{PP}$ (178).

Für einen bestimmten Gefäßabschnitt lassen sich die lokalen mechanischen Eigenschaften durch das Verhältnis zwischen intraarteriellem Druck und Querschnittsfläche beschreiben. Die Tangente der Druck-Fläche-Kurve wird dabei als Flächencompliance (C_A) bezeichnet (178, 179). Der Zusammenhang zwischen Druck und Querschnittsfläche in den Arterien ist nicht linear. Die maximale Compliance wird bereits bei niedrigen Drücken erreicht und nimmt mit steigenden Drücken rasch ab. Dieses Verhalten ist auf die strukturelle Zusammensetzung der arteriellen Gefäßwand zurückzuführen. Während bei niedrigen Drücken zunächst die elastischen Fasern aus Elastin die Dehnung übernehmen, werden mit zunehmendem Druck vermehrt kollagene Fasern rekrutiert, die deutlich steifer sind und sich weniger gut dehnen lassen (178).

Bezieht man die Flächencompliance auf die Gefäßdimension, ergibt sich daraus der Dehnbarkeitskoeffizient. Unter der Annahme, dass es sich bei der Arterie um einen zylindrischen Körper handelt, kann die Änderung der Querschnittsfläche auf die Änderung des Gefäßdurchmessers zwischen Systole und Diastole zurückgeführt werden. Dementsprechend lässt sich die Flächencompliance näherungsweise als Verhältnis der Durchmesseränderung zur Druckänderung angeben: $C_A = \frac{\Delta D}{\Delta P}$ (177, 178).

Für die Berechnung der Flächencompliance eines bestimmten Gefäßabschnitts muss die lokale Druckänderung, als der Pulsdruck, bekannt sein. Da sich der Pulsdruck entlang des arteriellen Gefäßsystems verändert, ist eine indirekte Messung nicht möglich. Aus diesem Grund werden verschiedene Surrogatparameter entwickelt, die messtechnisch erfassbar sind und Rückschlüsse auf die arterielle Compliance bzw. die arterielle Steifigkeit ermöglichen (177-179).

2.3.2 Aufbau und Physiologie des arteriellen Gefäßbaums

Das arterielle Gefäßsystem besteht aus Gefäßen unterschiedlicher Größe und Funktion. Herznahe Arterien wie die Aorta, die Karotiden und die Zervikalarterien zählen zu den großen, elastischen Gefäßen. Sie enthalten einen hohen Anteil an Elastin und dienen primär der Speicherung der vom Herzen während der Systole abgegebenen Energie in elastischer Form, die während der Diastole wieder freigesetzt wird (176, 178). Daran anschließend folgen mittelgroße Arterien, die einen höheren Anteil an glatten Muskelzellen und Kollagen aufweisen und vergleichsweise wenig Elastin enthalten. Diese Gefäße sind maßgeblich an der Regulation des Blutflusses über Veränderungen des Vasotonus beteiligt (176). Kleinere Arterien sind ebenfalls muskuläre Gefäße und bestehen überwiegend aus glatten Muskelzellen. Sie regulieren den Blutfluss auf Organebene. Arterien mit einem Durchmesser unter 150 μm werden als Arteriolen bezeichnet und übernehmen die präzise Steuerung des lokalen Blutflusses entsprechend dem metabolischen Bedarf der jeweiligen Gewebe (176).

Die Steifigkeit des arteriellen Gefäßsystems wird maßgeblich durch die großen Arterien bestimmt (12, 178). Diese erfüllen zwei zentrale Funktionen: eine Leitungsfunktion, die den Transport von Blut zu den peripheren Organen gewährleistet, sowie eine Dämpfungsfunktion,

die die Druckschwankungen dämpft, die sich aus der intermittierenden ventrikulären Ejektion ergeben (12, 180, 181). Diese Dämpfungsfunktion ermöglicht den Übergang von einem pulsatilen Blutfluss in einen nahezu gleichmäßigen Blutfluss in der Mikrozirkulation (Windkesselfunktion) (12). Die ascendierende und thorakale Aorta tragen aufgrund ihrer ausgeprägten Elastizität und ihres großen Durchmessers am stärksten zur Windkesselfunktion bei (12).

Während der Systole baut das Herz durch den kardialen Auswurf Druck und Fluss auf und generiert damit eine Pulswelle, die sich entlang des arteriellen Gefäßbaums wandert. Die Geschwindigkeit, mit der sich die Pulswelle entlang der Arterien wandert, wird als Pulswellengeschwindigkeit (Pulse Wave Velocity, PWV) bezeichnet (12, 177-179). Der theoretische Zusammenhang zwischen der Gefäßdehnbarkeit und der PWV lässt sich durch die Bramwell-Hill-Gleichung beschreiben:

$$PWV = \sqrt{\frac{1}{\rho \cdot K}}$$

wobei ρ die Dichte des Blutes und K der Dehnbarkeitskoeffizient ist (177, 178).

Zur Einbeziehung mechanischer und struktureller Eigenschaften der Gefäßwand eignet sich die Moens-Korteweg-Gleichung:

$$PWV = \sqrt{\frac{h \cdot E_{inc}}{D \cdot \rho}}$$

Hierbei steht h für die Wanddicke, E_{inc} für das inkrementelle Elastizitätsmodul, D für den Gefäßdurchmesser und ρ für die Blutdichte (177, 178).

Daraus ergibt sich, dass die PWV eine direkte Funktion der arteriellen Wandsteifigkeit ist: Je steifer das Gefäßmaterial ist, desto höher ist die Pulswellengeschwindigkeit. Die PWV stellt somit einen quantifizierbaren, in vivo messbaren Parameter zur Beurteilung der arteriellen Steifigkeit dar (177, 178).

Ein weiterer relevanter Aspekt des arteriellen Gefäßbaums ist die Reflexion von Pulswellen entlang des Steifigkeitsgradienten. An Stellen mit Impedanzänderung, wie an Gefäßbifurkationen oder am Übergang von kleinen Arterien zu Arteriolen, kommt es zur Reflexion der antegrad laufenden Druckwelle. Das Ausmaß dieser Reflexion hängt entscheidend von der Geometrie, Anzahl und dem Tonus der Arteriolen ab (12, 177, 178). Die reflektierte Pulswelle breitet sich ebenfalls mit der PWV in Richtung zentraler Arterien aus und überlagert sich dort mit der vorangegangenen Welle. Bei jungen, gesunden Personen erreicht die reflektierte Welle typischerweise in der späten Systole oder frühen Diastole die ascendierende Aorta. Dies führt zu einer Erhöhung des diastolischen Blutdrucks, was insbesondere für die Koronarperfusion von Bedeutung ist (12, 177).

Bei erhöhter arterieller Steifigkeit jedoch steigt die PWV, sodass die reflektierte Welle die zentrale Aorta bereits in der frühen Systole erreicht. Dies kann zu einem Anstieg des systolischen Blutdrucks, einer vermehrten Nachlast des linken Ventrikels und insgesamt zu nachteiligen kardiovaskulären Konsequenzen führen (12, 177, 178).

2.3.3 Einflussfaktoren auf die Gefäßsteifigkeit

Blutgefäße sind kontinuierlich mechanischen Kräften ausgesetzt. Die beiden Hauptkomponenten dieser mechanischen Belastung sind der Dehnungsreiz durch den intraluminalen Druck sowie die Scherkräfte, die infolge des Blutflusses auf die Gefäßwand einwirken (182). Diese physikalischen Einflüsse modulieren die mechanischen Eigenschaften der arteriellen Gefäßwand über komplexe zelluläre Signalwege, die letztlich zur Zunahme der arteriellen Steifigkeit führen können (178).

Wie steif eine Arterie ist und wie sich diese Steifigkeit unter mechanischer Belastung verändert, wird primär durch die dreidimensionale Architektur der Gefäßwand sowie durch die Verbindungen zwischen ihren strukturellen Komponenten bestimmt (178). Große Arterien

bestehen aus drei Wandschichten: Tunica intima, media und adventitia. Von diesen stellt die Tunica media mit ihrer Zusammensetzung aus extrazellulärer Matrix und vaskulären glatten Muskelzellen die entscheidende Determinante für die arterielle Steifigkeit dar (178). Die Media enthält insbesondere Elastin, Kollagen, glatte Muskelzellen sowie Glykosaminoglykane, die die Matrixbestandteile miteinander vernetzen (176, 178). Die beiden Gerüstproteine Kollagen und Elastin sind entscheidend für die strukturelle Integrität, Elastizität und Compliance der Gefäßwand (183). In großen Arterien sind diese Komponenten in konzentrischen Elastinschichten organisiert, die durch glatte Muskelzellen und Matrixmaterial verflochten sind. Kollagenfasern verlaufen sowohl longitudinal als auch zirkulär und verleihen der Arterienwand ihre hohe mechanische Festigkeit (178). Mit zunehmender Entfernung vom Herzen verändert sich der Gefäßwandaufbau: Die Arterien gehen von elastischen Gefäßen, die reich an Elastin sind, zu muskulären Arterien mit einem höheren Anteil an glatten Muskelzellen über (12, 176, 178).

Ein wesentlicher externer Einflussfaktor auf die Gefäßstruktur ist die arterielle Hypertonie. Als Reaktion auf chronisch erhöhte Druckverhältnisse kommt es zu einer Zunahme der Wanddicke, um die mittlere intramurale Wandspannung annähernd konstant zu halten. Die Wandspannung steht dabei, aufgrund des nicht-linearen, exponentiellen Spannungs-Dehnungsverhaltens der Arterien, in direktem Zusammenhang mit der Steifigkeit der Gefäßwand (176). Die Steifigkeit selbst wird maßgeblich durch den relativen Gehalt an Elastin, Kollagen und glatten Muskelzellen bestimmt (183, 184). Die Homöostase dieser Bestandteile unterliegt einem langsam verlaufenden, aber dynamischen Gleichgewicht zwischen Synthese und Abbau. Wird dieses Gleichgewicht gestört, kann es zu einer Überproduktion von strukturell verändertem Kollagen sowie zu einer verminderten Elastinbildung kommen, ein Mechanismus der wesentlich zur Zunahme der arteriellen Steifigkeit beiträgt (183, 185). Auf diesen Umbauprozess wirken verschiedene pathophysiologische Einflussfaktoren ein.

2.3.3.1 Alterungsprozesse

Elastin und Kollagen stellen, wie bereits beschrieben, die zentralen Gerüstproteine der arteriellen Gefäßwand dar. Der Einbau von Elastin erfolgt nahezu ausschließlich während der embryonalen Entwicklung und der frühen Kindheit. Nach dieser Phase wird die Elastinsynthese weitgehend eingestellt, sodass Schäden an Elastinfasern im Erwachsenenalter irreversibel sind (178). Im Laufe des Lebens kommt es infolge mechanischer Dauerbelastung sowie durch Elastase-vermittelte Proteolyse zu einer progressiven Fragmentierung und einem Verlust von Elastinfasern (178). Zur Kompensation dieser strukturellen Schädigung wird vermehrt Kollagen in die Gefäßwand eingelagert. Die Akkumulation kollagener Fasern führt dabei zu einer erhöhten Steifigkeit der Gefäßwand (178). Zusätzlich unterliegen sowohl Elastin- als auch Kollagenfasern einer nicht-enzymatischen Glykierung, bei der sogenannte Advanced Glycation End-Products (AGEs) entstehen. Glykosiertes Elastin zeigt eine erhöhte Abbauanfälligkeit, während glykosiertes Kollagen durch Quervernetzungen resistenter gegenüber enzymatischer Proteolyse wird (178). Diese degenerativen Umbauprozesse nehmen mit zunehmendem Lebensalter an Bedeutung zu und gelten als ein zentraler Mechanismus für die altersabhängige Zunahme der arteriellen Steifigkeit (186).

2.3.3.2 Arterielle Hypertonie

Der arterielle Blutdruck spielt eine zentrale Rolle im strukturellen Umbau der Gefäßwand durch vaskuläres Remodeling als Kompensationsmechanismus für eine erhöhte Wandspannung (186). Ein möglicher pathophysiologischer Mechanismus hierbei ist die Dysfunktion von Matrix-Metalloproteinasen (MMPs), die durch erhöhten Blutdruck induziert werden und die Zusammensetzung sowie den Abbau der extrazellulären Matrix beeinflussen (187). Umgekehrt wirkt sich auch eine erhöhte Aortensteifigkeit auf den Blutdruck aus, indem sie die Druckpulsatilität verstärkt und somit zu einem Anstieg des systolischen Blutdrucks führt. Die zeitliche Beziehung zwischen arterieller Steifigkeit und Hypertonie ist bislang jedoch nicht eindeutig geklärt. Insbesondere bleibt offen, ob eine erhöhte Gefäßsteifigkeit der Entwicklung von Bluthochdruck vorausgeht oder ob sie vielmehr als Folge chronisch erhöhter Blutdruckwerte entsteht (188).

2.3.3.3 Endotheliale Dysfunktion

Das Endothel ist eine zelluläre Schicht, die die innere Oberfläche der Blutgefäße auskleidet und eine funktionelle Barriere zwischen dem Gefäßbaum und der Tunica intima bildet. Eine zentrale Funktion der Endothelzellen ist die Synthese und kontinuierliche Freisetzung von Stickstoffmonoxid (NO). NO trägt wesentlich zur Regulation der arteriellen Elastizität bei, indem es eine vasodilatatorische Wirkung entfaltet und somit die Gefäßmechanik an hämodynamische Veränderungen anpasst (182). Eine endotheliale Dysfunktion, gekennzeichnet durch eine reduzierte NO-Verfügbarkeit, führt folglich zu einer funktionellen Steifigkeit der Arterien (182). Darüber hinaus kann auch eine Versteifung des endothelialen Zytoskeletts, insbesondere der membrannahen Aktinfilamente, zur Einschränkung der mechanischen Anpassungsfähigkeit der Gefäßwand beitragen (178).

2.3.3.4 Chronische Inflammation

Chronische Inflammation stellt einen bedeutenden pathophysiologischen Mechanismus in der Entstehung arterieller Steifigkeit dar. Es konnte gezeigt werden, dass C-reaktives Protein (CRP) die Expression und Aktivität der endothelialen NO-Synthase (eNOS), des Schlüsselenzyms für die Bildung von Stickstoffmonoxid (NO), in aortalen Endothelzellen hemmt. Dies führt zu einer verminderten NO-Bioverfügbarkeit, wodurch die vasodilatatorische Kapazität eingeschränkt wird. In der Folge steigt der Tonus der glatten Gefäßmuskelzellen, was zu einer Zunahme der funktionellen Gefäßsteifigkeit führt (182). Chronische Entzündung kann auch das Gleichgewicht zwischen Elastinabbau und -synthese stören. Mehrere elastolytische Enzyme, insbesondere Matrix-Metalloproteinase-9 (MMP-9), werden durch proinflammatorische Zytokine hochreguliert. Dies begünstigt den strukturellen Abbau elastischer Fasern und trägt somit zur fortschreitenden Versteifung der arteriellen Gefäßwand bei (182, 189).

2.3.3.5 Diabetes mellitus

Bei Typ-2-Diabetes mellitus liegt eine Insulinresistenz vor, die mit einer chronischen Hyperglykämie einhergeht. Diese anhaltend erhöhten Blutzuckerwerte können die Struktur großer Arterien über längere Zeiträume hinweg schädigen (190). Chronische Hyperglykämie induziert die Proliferation glatter Muskelzellen in der Gefäßwand und fördert die Bildung von Advanced Glycation End-Products (AGEs) sowie deren Quervernetzung mit Kollagenfasern, was zu einer erhöhten Steifigkeit der arteriellen Gefäßwand führt (190, 191). Zudem führt die Hyperglykämie zur Hochregulation von Matrix-Metalloproteinasen (MMPs) sowie Angiotensin-II-Rezeptoren in der Gefäßwand, was strukturelle Umbauvorgänge und Entzündungsprozesse weiter verstärken kann (192). Darüber hinaus ist belegt, dass die Insulinresistenz die Kollagensynthese sowie die Expression mehrerer Gene fördert, die eine zentrale Rolle bei inflammatorischen Prozessen innerhalb der Gefäßwand spielen (190, 193). Diese Veränderungen tragen kumulativ zur Progression der arteriellen Steifigkeit bei.

2.3.3.6 Chronische Nierenkrankheit

Mehrere Studien haben gezeigt, dass eine chronische Nierenkrankheit (Chronic Kidney Disease, CKD) mit einer erhöhten Pulswellengeschwindigkeit (PWV) und einer gesteigerten arteriellen Steifigkeit assoziiert ist (178, 194, 195). Eine eingeschränkte Nierenfunktion führt unter anderem zu einer Dysregulation des Knochen- und Mineralstoffwechsels. Bei Patienten mit CKD wurden erhöhte Serumkonzentrationen von Osteoprotegerin, Fibroblast-Wachstumsfaktor 23 (FGF-23) sowie verschiedenen inflammatorischen Biomarkern festgestellt, die mit einer gesteigerten arteriellen Steifigkeit in Zusammenhang stehen (178, 196-198). Zudem ist Gefäßverkalkung, ein zentraler struktureller Faktor für die Zunahme arterieller Steifigkeit, bei CKD-Patienten signifikant häufiger anzutreffen (178, 199). Darüber hinaus ist die chronische Nierenkrankheit mit einer pathologischen Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) sowie einer Hyperaktivität des sympathischen Nervensystems assoziiert, beides Mechanismen, die die arterielle Gefäßsteifigkeit zusätzlich fördern können (178, 200, 201).

2.3.4 Hämodynamische Folgen erhöhter Gefäßsteifigkeit

Eine erhöhte arterielle Gefäßsteifigkeit hat vielfältige Auswirkungen auf das kardiovaskuläre System und kann zur Entwicklung von Endorganschäden beitragen. Ein zentrales hämodynamisches Merkmal ist die isolierte systolische Hypertonie, die mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität assoziiert ist (178, 188). Zudem wirkt sich die gesteigerte Gefäßsteifigkeit direkt auf die myokardiale Funktion aus, auch unabhängig vom Vorliegen einer koronaren Herzkrankheit. Darüber hinaus führt die veränderte Hämodynamik infolge erhöhter Pulsatilität zu mikrovaskulären Schädigungen in Organen mit hohem Blutfluss, etwa in Herz, Nieren und Gehirn (178).

Wie zuvor beschrieben, generiert das Herz mit jedem Schlag eine arterielle Pulswelle, die sich mit einer bestimmten Geschwindigkeit, der Pulswellengeschwindigkeit (PWV), entlang des arteriellen Gefäßsystems ausbreitet. An Stellen mit Impedanzunterschieden wird diese Welle reflektiert. Bei gesunden, jungen Erwachsenen ist die PWV niedrig, sodass die reflektierte Welle die aufsteigende Aorta während der Diastole erreicht, was zur Erhöhung des diastolischen Blutdrucks und zur Verbesserung der Koronarperfusion beiträgt (178). Mit zunehmender Gefäßsteifigkeit steigt die PWV, sodass die reflektierte Welle bereits in der frühen Systole in der aufsteigenden Aorta ankommt. Dies führt zu einer Erhöhung des systolischen Blutdrucks, während der diastolische Druck unverändert bleibt oder sinkt (178). Solche Veränderungen können in der konventionellen Blutdruckmessung, etwa am Oberarm, anfänglich unentdeckt bleiben. Die systolische Druckerhöhung in der Aorta führt jedoch zu einer Zunahme der Nachlast, was eine linksventrikuläre Hypertrophie und Myokardfibrose begünstigt (178, 202). Zudem beeinträchtigt der hohe systolische Druck die diastolische Relaxation des linken Ventrikels und ist daher mit einer diastolischen Dysfunktion assoziiert, einem bekannten Prädiktor für die Entwicklung einer Herzinsuffizienz (178, 203-205). Darüber hinaus ist eine erhöhte systolische Nachlast mit einer atrialen Dysfunktion verknüpft. In der Framingham Heart Study konnte gezeigt werden, dass erhöhte Gefäßsteifigkeit das Risiko für Vorhofflimmern signifikant vorhersagt (178, 206, 207). Der gleichzeitig abgesenkte diastolische Blutdruck beeinträchtigt die Koronarperfusion und führt zu einem Ungleichgewicht zwischen dem erhöhten Sauerstoffbedarf des Herzens während der Systole und der reduzierten Sauerstoffzufuhr in der Diastole, wodurch die Koronarreserven erschöpft werden (178).

Auch die Nieren sind in besonderem Maße von hämodynamischen Folgen erhöhter Gefäßsteifigkeit betroffen. Der Zusammenhang zwischen arterieller Steifigkeit und Nierenfunktion ist bidirektional: Eine eingeschränkte Nierenfunktion fördert die Gefäßsteifigkeit, umgekehrt begünstigt eine Zunahme der Gefäßsteifigkeit den progressiven Verlust der Nierenfunktion (178). Da die Nieren einen hohen Blutfluss bei gleichzeitig niedrigem Gefäßwiderstand aufweisen, sind sie besonders anfällig für mikrovaskuläre Schädigungen durch erhöhte Pulsatilität. Dieses sog. Barotrauma kann die Glomeruli schädigen und zu Albuminurie sowie einer reduzierten glomerulären Filtrationsrate führen (178, 208).

Das zentrale Nervensystem ist ebenfalls empfindlich gegenüber den Auswirkungen erhöhter arterieller Steifigkeit. Das Gehirn ist stark vaskularisiert und auf eine gleichmäßige Hämodynamik mit geringem vaskulärem Widerstand angewiesen. Eine reduzierte Dämpfungsfunktion großer Arterien führt zu einer Zunahme der Pulsatilität in der zerebralen Mikrozirkulation. Die hierdurch übertragene pulsatile Energie begünstigt mikrovaskuläre Umbauprozesse, beeinträchtigt die Sauerstoffversorgung und stört die zerebrale Autoregulation (178, 209). In mehreren Studien wurde eine erhöhte karotis-femorale PWV (cfPWV) mit kognitiver Beeinträchtigung, kognitivem Abbau und der Entwicklung einer Demenz in Zusammenhang gebracht (178, 210, 211). Bildgebende Verfahren zeigten zudem eine Assoziation zwischen erhöhter Gefäßsteifigkeit und zerebraler Kleingefäßerkrankung sowie Hirnatrophie (178, 212). Neuere Daten deuten zudem auf eine Verbindung zwischen Gefäßsteifigkeit und pathologischen Veränderungen, die für Alzheimer-assoziierte Demenzen charakteristisch sind (178, 213).

3 Material und Methoden

3.1 Patienten

3.1.1 Rekrutierung

Das Patientenkollektiv umfasst 109 Patienten mit systemischem Lupus erythematoses (SLE), die in der rheumatologischen Ambulanz der I. Medizinischen Klinik der Universitätsmedizin Mainz betreut wurden. Die Rekrutierung erfolgte im Zeitraum zwischen November 2015 und Mai 2016 im Rahmen von Sprechstunden- und Infusionsterminen. Die Patienten wurden im Rahmen der Studie von Stortz et al. aufgenommen, bei denen zu diesem Zeitpunkt die karotis-femorale Pulswellengeschwindigkeit (cfPWV) bestimmt wurde. Die klinischen Daten der Patienten wurden über einen Zeitraum von fünf Jahren, bis Ende 2020, im Rahmen routinemäßiger ambulant oder stationär durchgeführter Verlaufskontrollen dokumentiert.

3.1.2 Einteilung

Die Patienten wurden im Jahr 2015 in zwei Gruppen eingeteilt. Eine Gruppe setzte sich aus den Patienten zusammen, die zum Zeitpunkt der Untersuchung mit Belimumab therapiert wurden, die zweite Gruppe aus Patienten, die zum Zeitpunkt der Untersuchung eine andere Therapie als Belimumab erhielten.

3.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Die Ein- und Ausschlusskriterien entsprachen jenen der ursprünglichen Arbeit von Marco Stortz und wurden wie folgt beschrieben (214):

- Einschlusskriterien:
 - Alter 18–75 Jahre
 - Diagnose eines SLE nach den Kriterien des ACR
 - Einwilligung in die Studienteilnahme
- Ausschlusskriterien:
 - Fehlende Einwilligungsfähigkeit
 - Schwangerschaft zum Zeitpunkt der Untersuchung
 - Rein kutaner Lupus
 - Schwere akute Gesundheitsstörung
 - Unbehandelte arterielle Hypertonie, definiert als anamnestisch erhobene Diagnose einer arteriellen Hypertonie und Blutdruckwerte über 140/90 mmHg ohne aktuelle Einnahme von antihypertensiven Medikamenten
 - Anatomische Gegebenheiten, die eine PWV-Messung unmöglich machen, wie ein großer Halsumfang, viel subkutanes Fett in der Halsregion, ein großer Oberschenkelumfang, Unfähigkeit 15 Minuten mit leicht erhöhtem Oberkörper zu liegen

Bei neun Patienten lagen zum Zeitpunkt der Untersuchung im Jahr 2015 keine cfPWV-Messwerte vor. Diese Patienten wurden zwar in die gesamtklinische Analyse des Kollektivs einbezogen, jedoch von der statistischen Auswertung der cfPWV ausgeschlossen.

3.3 Studienbeschreibung

Die im Jahr 2015 gemessenen Werte der karotis-femorale Pulswellengeschwindigkeit (cfPWV) sowie die zu diesem Zeitpunkt erhobenen Anamnesedaten wurden von Frau Univ.-Prof. Dr. Weinmann-Menke zur Verfügung gestellt. Ergänzende Informationen zu kardio-vaskulären Risikofaktoren und kardiovaskulären Ereignissen sowie zu Therapieformen, Medikationsumstellungen und den klinischen Manifestationen des SLE wurden aus den Arztbriefen entnommen. Die Laborparameter wurden über das SLE-Register von Univ.-Prof. Dr. Weinmann-Menke erhoben.

3.3.1 Auswertung

Alle Untersuchungsergebnisse, Laborparameter sowie Informationen zu Medikamenten, kardiovaskulären Risikofaktoren und -ereignissen sowie Lupusmanifestationen wurden in einer Excel-Tabelle dokumentiert. Dabei erfolgte eine Pseudonymisierung der

personenbezogenen Daten, indem jedem Patienten eine individuelle Kennnummer zugewiesen wurde. Die Entschlüsselung dieser Kennnummern ist ausschließlich mithilfe einer separaten digitalen Zuordnungsliste möglich. Sowohl die Datentabelle als auch die Zuordnungsliste befinden sich nach Abschluss dieser Arbeit im Besitz von Frau Univ.-Prof. Dr. Weinmann-Menke.

3.4 Methoden

3.4.1 Messung der Pulswellengeschwindigkeit (PWV)

3.4.1.1 Definition

Die Pulswellengeschwindigkeit (PWV) beschreibt die Geschwindigkeit, mit der sich die durch kardialen Auswurf erzeugte Druckwelle entlang des arteriellen Gefäßsystems ausbreitet (12, 177-179). Sie ist auch definiert als der Quotient der Distanz zwischen zwei ausgewählten Punkten, geteilt durch die Zeit, die die Pulswelle zwischen beiden Punkten benötigt (215). Sie lässt sich durch die folgende Formel errechnen: $PWV = \frac{Distanz}{Zeit}$

Die Moens-Korteweg-Gleichung beschreibt den Zusammenhang zwischen der PWV und der Gefäßsteifigkeit:

$$PWV = \sqrt{\frac{h \cdot E_{inc}}{D \cdot \rho}}$$

wobei h die Dicke der Gefäßwand, E_{inc} ein inkrementelles Elastizitätsmodul, D der Durchmesser und ρ die Dichte des Blutes darstellen (177, 178) (Siehe auch 2.3.2)

Somit ist die PWV eine mathematische Funktion der Gefäßsteifigkeit und bietet eine erfassbare Möglichkeit zur Quantifizierung der arteriellen Steifigkeit. Bei Zunahme der Gefäßsteifigkeit breitet sich die Pulswelle entlang des arteriellen Gefäßsystems schneller aus, und damit nimmt die PWV zu (177, 178).

3.4.1.2 Karotis-Femorale PWV (cfPWV)

Die karotis-femorale PWV (cfPWV) gilt als die einfachste, reproduzierbare und nicht-invasive Methode zur Bestimmung der arteriellen Steifigkeit und wird als Goldstandard angesehen (12, 177, 178, 183). Die Messung erfolgt entlang der Aorta und der aorto-iliakalen Bahn und ist klinisch von großer Bedeutung, da die Aorta und ihre ersten Abgänge am stärksten zur gesamten arteriellen Gefäßsteifigkeit beitragen (177). Außerdem wurde die cfPWV in zahlreichen epidemiologischen Studien untersucht und zeigte einen unabhängigen prädiktiven Wert für die Vorhersage kardiovaskulärer Ereignisse (177, 215).

Die PWV wird in der Regel mit der Fuß-zu-Fuß-Methode aus verschiedenen Wellenformen (Druck- oder Flusswellen) gemessen (12, 177, 183). Die arterielle Pulswelle wird transkutan an einer proximalen Arterie, wie der A. carotis communis, und an einer distalen Arterie, wie der A. femoralis, registriert. Die Zeitverzögerung zwischen den Füßen der beiden Wellen wird anschließend bestimmt. Die von den Wellen zurückgelegte Strecke wird mit dem Abstand zwischen den beiden Messpunkten gleichgesetzt. Die cfPWV wird berechnet als:

$$PWV = \frac{Distanz}{Zeit} \quad (177, 178, 183).$$

3.4.1.3 Verwendete Messmethode, Referenzwerte und Durchführung der Messungen

Die Werte der cfPWV wurden von der Studienleiterin Univ.-Prof. Dr. Weinmann-Menke zur Verfügung gestellt. Sie wurden im Zeitraum zwischen November 2015 und Mai 2016 gemessen. Für eine ausführliche Beschreibung der Messmethode und der Durchführung wird auf die Arbeit von Marco Stortz (2018) verwiesen (214).

Die Messungen wurden mit dem Vicorder® (Skidmore Medical Limited, Bristol, UK) durchgeführt (214). Der Vicorder® zeichnet die Pulswelle oszillometrisch gleichzeitig an der A. carotis und A. femoralis auf (216, 217). Zunächst wird eine kleine Manschette um den Hals des Patienten auf Höhe der rechten A. carotis angelegt. Eine zweite Manschette wird um den rechten Oberschenkel gelegt. Beide Manschetten werden anschließend auf 65 mmHg

aufgepumpt, und die Pulswellen werden gleichzeitig an beiden Messpunkten aufgezeichnet. Nach der Erfassung mehrerer gleichmäßiger Pulse wird die Aufzeichnung auf dem Display eingefroren und die Pulszeitverzögerung zwischen den Füßen beider Pulswellen wird in Millisekunden angezeigt (216, 217). Der Abstand zwischen beiden Messpunkten wird vom Untersucher gemessen und in den Computer eingegeben. Die Vicorder-Software berechnet daraufhin die cfPWV (216, 217).

Die Referenzwerte für die cfPWV wurden 2010 von der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie auf Grundlage eines Kollektivs von 11092 Personen festgelegt (218).

Bei der Messung der vorliegenden cfPWV-Werte wurde als Entfernung zwischen den beiden Messpunkten die 0,8-fache Distanz zwischen der rechten A. carotis communis und der rechten A. femoralis verwendet. Die Messungen wurden in einem ruhigen Raum mit leicht erhöhtem Oberkörper nach mindestens zehn Minuten körperlicher Ruhe über mindestens einen Atemzyklus durchgeführt. Pro Patient wurden drei Messungen vorgenommen, wobei der Median dieser Messungen für die Auswertung verwendet wurde (214).

Table 5 Distribution of pulse wave velocity (PWV) values (m/s) in the reference value population (11 092 subjects) according to age and blood pressure category

Age category (years)	Blood pressure category				
	Optimal	Normal	High normal	Grade I HT	Grade II/III HT
PWV as mean (± 2 SD)					
<30	6.1 (4.6–7.5)	6.6 (4.9–8.2)	6.8 (5.1–8.5)	7.4 (4.6–10.1)	7.7 (4.4–11.0)
30–39	6.6 (4.4–8.9)	6.8 (4.2–9.4)	7.1 (4.5–9.7)	7.3 (4.0–10.7)	8.2 (3.3–13.0)
40–49	7.0 (4.5–9.6)	7.5 (5.1–10.0)	7.9 (5.2–10.7)	8.6 (5.1–12.0)	9.8 (3.8–15.7)
50–59	7.6 (4.8–10.5)	8.4 (5.1–11.7)	8.8 (4.8–12.8)	9.6 (4.9–14.3)	10.5 (4.1–16.8)
60–69	9.1 (5.2–12.9)	9.7 (5.7–13.6)	10.3 (5.5–15.1)	11.1 (6.1–16.2)	12.2 (5.7–18.6)
≥ 70	10.4 (5.2–15.6)	11.7 (6.0–17.5)	11.8 (5.7–17.9)	12.9 (6.9–18.9)	14.0 (7.4–20.6)
PWV as median (10–90 pc)					
<30	6.0 (5.2–7.0)	6.4 (5.7–7.5)	6.7 (5.8–7.9)	7.2 (5.7–9.3)	7.6 (5.9–9.9)
30–39	6.5 (5.4–7.9)	6.7 (5.3–8.2)	7.0 (5.5–8.8)	7.2 (5.5–9.3)	7.6 (5.8–11.2)
40–49	6.8 (5.8–8.5)	7.4 (6.2–9.0)	7.7 (6.5–9.5)	8.1 (6.8–10.8)	9.2 (7.1–13.2)
50–59	7.5 (6.2–9.2)	8.1 (6.7–10.4)	8.4 (7.0–11.3)	9.2 (7.2–12.5)	9.7 (7.4–14.9)
60–69	8.7 (7.0–11.4)	9.3 (7.6–12.2)	9.8 (7.9–13.2)	10.7 (8.4–14.1)	12.0 (8.5–16.5)
≥ 70	10.1 (7.6–13.8)	11.1 (8.6–15.5)	11.2 (8.6–15.8)	12.7 (9.3–16.7)	13.5 (10.3–18.2)

SD, standard deviation, 10 pc, the upper limit of the 10th percentile, 90 pc, the lower limit of the 90th percentile; HT, hypertension.

Abbildung 3-1: Referenzwerte für die Pulswellengeschwindigkeit in m/s (Quelle: 218) © Oxford University Press

3.4.2 Abschätzung der glomerulären Filtrationsrate (GFR)

Zur Beurteilung der Nierenfunktion wurde die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) mithilfe der 2021 publizierten CKD-EPI-Formel berechnet (219). Die Berechnung erfolgte anhand der Parameter Geschlecht, Alter und Serum-Kreatinin. Die Serum-Kreatinin-Werte wurden dem SLE-Register der Universitätsmedizin Mainz entnommen und stammen aus Laboruntersuchungen, die zwischen 2015 und 2020 im Rahmen von Sprechstunden- oder Infusionsterminen durchgeführt wurden.

Für die Auswertung wurde jeweils ein Kreatinin-Wert zu Beginn und am Ende dieses Beobachtungszeitraums ausgewählt. Dabei wurde darauf geachtet, dass die Patienten zu diesen Zeitpunkten keine akute Nierenfunktionseinschränkung, beispielsweise durch einen Infekt oder andere Ursachen, aufwiesen. Die GFR wurde anschließend auf Basis dieser beiden Kreatinin-Werte zu Beginn und am Ende der Beobachtungszeit ermittelt.

Der zeitliche Abstand zwischen den beiden GFR-Werten variiert zwischen den Patienten, da nicht alle Patienten bis Ende 2020 in der Klinik vorstellig waren.

3.4.2.1 Aufbau

Für die Abschätzung der GFR wurde die 2021 publizierte CKD-EPI-Formel verwendet, die ohne Korrektur für Ethnie bzw. Hautfarbe auskommt. Da in den Anamnesedaten und

Arztbriefen keine Angaben zur ethnischen Zugehörigkeit der Patienten vorlagen, fiel die Wahl auf diese neue Formel.

In der Validierungsstudie unterschätzte die Formel die GFR bei schwarzen Personen und überschätzte sie bei nicht-schwarzen Personen. Zum Vergleich: Lässt man bei der herkömmlichen CKD-EPI-Formel die ethnische Anpassung weg, wird die GFR bei schwarzen Patienten ebenfalls unterschätzt (219). Die American Society of Nephrology (ASN) empfiehlt die Anwendung der neuen CKD-EPI-Formel (220). Allerdings wurde die neue Formel bislang noch nicht in die aktuellen Leitlinien aufgenommen, da Daten zur Validierung in Subgruppen sowie aus anderen Ländern noch fehlen.

Für die Analyse in dieser Arbeit steht die Veränderung der GFR über den Beobachtungszeitraum im Vordergrund. Solange dieselbe Formel konsistent angewendet wird, hat die konkrete Wahl der Gleichung daher nur eine untergeordnete Bedeutung.

Die neue CKD-EPI-Formel lautet:

$$eGFR = 142 \times \left[\min\left(\frac{Scr}{\kappa}, 1\right) \right]^\alpha \times \left[\max\left(\frac{Scr}{\kappa}, 1\right) \right]^{-1,200} \times 0,9938^{Alter} \times 1,012^{(weiblich)}$$

Scr: Serum-Kreatinin in mg/dl, κ : 0,7 für Frauen; 0,9 für Männer, α : -0,241 für Frauen; -0,302 für Männer, Alter: Lebensjahre (≥ 18 Jahre), Weiblich = 1 bei Frauen und 0 bei Männern, eGFR: abgeschätzte Glomeruläre Filtrationsrate in ml/min/1,73 m²

3.4.2.2 Anwendung

Die CKD-EPI-Gleichung wurde in eine Excel-Formel übertragen und in die Patiententabelle integriert. Serum-Kreatinin und Alter zu Beginn (2015/2016) sowie am Ende des Beobachtungszeitraums (2019/2020) wurden gemeinsam mit dem jeweiligen Geschlecht in die Formel eingesetzt, sodass sich für jede Person ein eGFR-Ausgangs- und ein eGFR-Endwert ergab.

Die Veränderung der glomerulären Filtrationsrate (ΔGFR) wurde anschließend berechnet als:
 $\Delta GFR = eGFR_{Ende} - eGFR_{Beginn}$

Für die Interpretation der GFR-Werte wurden die Richtwerte der KDIGO verwendet (221).

Tabelle 3–1: Interpretation der eGFR nach (221)

eGFR [ml/min/1,73 m ²]	Interpretation
≥ 90	normal oder erhöht
60-89	leicht vermindert
45-59	leicht bis mäßig vermindert
30-44	mäßig bis stark vermindert
15-29	stark vermindert
< 15	Nierenversagen

3.4.3 Statistische Auswertung

Die erhobenen Daten wurden mittels Microsoft Excel 2021 (Microsoft Corporation, Redmond, USA) digitalisiert. Für die statistische Auswertung wurde SPSS Statistics 29.0 (IBM, Armonk, USA) verwendet.

Eine Normalverteilung der Daten wurde mithilfe des Shapiro-Wilk-Tests beurteilt, wobei für $p > 0,05$ eine Normalverteilung angenommen wurde. Zur Beschreibung normalverteilter Daten wurden der Mittelwert und die Standardabweichung (SD) angegeben, zur Beschreibung nicht normalverteilter Daten der Median und der Interquartilsabstand (IQR). Wurden die Daten zweier Gruppen miteinander verglichen, von denen nur eine normalverteilt war, wurden zur besseren Vergleichbarkeit für beide Gruppen der Medianwert und der IQR angegeben.

Die Werte aller Größen wurden so gerundet, wie sie im klinischen Alltag standardmäßig angegeben werden, beispielsweise das Alter ohne Nachkommastellen oder die eGFR mit zwei Nachkommastellen.

Für den Vergleich von binären Variablen, wie z. B. dem Vorhandensein kardiovaskulärer Risikofaktoren oder dem Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse über den gesamten Beobachtungszeitraum (2015–2020), wurde der Cochran-Q-Test verwendet. Bei einem p-Wert $< 0,05$ wurde ein signifikanter Unterschied angenommen und die einzelnen Jahre wurden anschließend mithilfe des McNemar-Tests miteinander verglichen.

4 Ergebnisse

4.1 Darstellung des Kollektivs

4.1.1 Übersicht

Tabelle 4–1 fasst die demographischen Merkmale der gesamten SLE-Kohorte für den Zeitraum 2015–2020 zusammen. Boxplots und Bardiagramme zur jährlichen Verteilung der einzelnen Variablen sind im Anhang dargestellt.

Tabelle 4–1: Eigenschaften des Gesamtkollektivs

	2015	2016	2017	2018	2019	2020
Anzahl der Patienten n	109	108	106	102	100	98
Alter (Jahre) [MW ± SD]	46 ± 14	47 ± 14	48 ± 14	49 ± 14	50 ± 14	51 ± 14
Geschlecht						
Männlich n (%)	16 (14,7 %)	16 (14,8 %)	15 (14,2 %)	14 (13,7 %)	14 (14,0 %)	13 (13,3 %)
Weiblich n (%)	93 (85,3 %)	92 (85,2 %)	91 (85,8 %)	88 (86,3 %)	86 (86,0 %)	85 (86,7 %)
Therapie-Gruppe						
Belimumab n (%)	39 (35,8 %)	36 (33,3 %)	37 (34,9 %)	41 (40,2 %)	42 (42,0 %)	39 (39,8 %)
Nicht-Belimumab n (%)	70 (64,2 %)	72 (66,7 %)	69 (65,1 %)	61 (59,8 %)	58 (58,0 %)	59 (60,2 %)
Wechsel der Therapie-Gruppe n (%)	-	9 (8,4 %)	6 (5,7 %)	5 (4,9 %)	4 (4,0 %)	7 (7,1 %)
Wechsel zu Belimumab n (%)	-	3 (2,8 %)	4 (3,8 %)	5 (4,9 %)	3 (3,0 %)	2 (2,0 %)
Wechsel von Belimumab n (%)	-	6 (5,6 %)	2 (1,9 %)	0 (0,0 %)	1 (1,0 %)	5 (5,1 %)
Erkrankungsdauer (Jahre) [Median (IQR)]	11 [14]	12 [14]	13 [14]	14 [14]	16 [15]	17 [14]
Exitus letalis n (%)	0	0	0	0	0	1 (1,0 %)
Lost to Follow-Up n (%)	-	1 (0,9 %)	3 (2,8 %)	7 (6,4 %)	9 (8,3 %)	11 (10,1 %)

Angaben für stetige Größen als Median (IQR) bzw. Mittelwert ± SD. Angaben kategorialer Größen als Anzahl (relativer Anteil in %)

4.1.2 Kardiovaskuläre Risikofaktoren

Tabelle 4–2 zeigt die Anzahl der Patienten und in Klammern den prozentualen Anteil der Patienten, die die jeweiligen kardiovaskulären Risikofaktoren im gesamten SLE-Kollektiv haben. Die Zeile „kardiovaskuläre Risikofaktoren“ zeigt die Anzahl der Patienten, die mindestens einen kardiovaskulären Risikofaktor haben. Jede Spalte enthält die Daten für das jeweilige Jahr. Die Zeile „fehlende Daten“ zeigt die Anzahl der Patienten, von denen im jeweiligen Jahr keine Informationen vorliegen, entweder weil die Angaben in den Arztbriefen fehlen oder weil sie sich in der Klinik nicht mehr vorgestellt haben. Die entsprechenden Balkendiagramme zu den jeweiligen Risikofaktoren sowie eine tabellarische Darstellung der Ergebnisse nach Ausschluss der fehlenden Daten finden sich im Anhang.

Im gesamten Kollektiv hatten zu Beginn der Beobachtungszeit 67,0 % der Patienten mindestens einen kardiovaskulären Risikofaktor. Am Ende der Beobachtungszeit lag dieser Anteil bei 64,2 %. Allerdings lagen für 11,9 % der Patienten bis zum Ende des Beobachtungszeitraums keine Daten vor. Nach Ausschluss dieser Patienten wurden die beiden Anteile miteinander mithilfe des Cochran-Q-Tests verglichen. Der Cochran-Q-Test zeigte, dass es im Zeitraum 2015–2020 signifikante Veränderungen im Anteil der Patienten mit mindestens einem kardiovaskulären Risikofaktor gab (67,7 % vs. 72,9 %, $p = 0,006$). Die paarweisen Vergleiche mit dem McNemar-Test ergaben jedoch keine signifikanten Unterschiede, was darauf hindeutet, dass sich die Veränderungen schrittweise vollzogen und nicht zwischen unmittelbar aufeinanderfolgenden Jahren ausgeprägt waren.

Auch hinsichtlich arterieller Hypertonie wiesen zu Beginn 43,1 % der Patienten erhöhte Blutdruckwerte auf; am Ende der Beobachtungszeit lag der Anteil bei 44,0 %. Hier fehlten Daten von 9,2 % der Patienten. Nach Ausschluss dieser Fälle wurden die beiden Anteile verglichen. Der Cochran-Q-Test zeigte signifikante Unterschiede über die Jahre (42,4 % vs. 48,5 %, $p < 0,001$). Die paarweisen Vergleiche mit dem McNemar-Test ergaben jedoch keine signifikanten Unterschiede, sodass die Veränderungen klein oder inkonsistent zwischen den einzelnen Jahren blieben.

Tabelle 4–3 fasst die Ergebnisse des Cochran-Q-Tests für die jeweiligen kardiovaskulären Risikofaktoren zusammen; bei signifikanten Befunden sind zusätzlich die Resultate des McNemar-Tests angegeben.

Tabelle 4–2: Kardiovaskuläre Risikofaktoren

	2015	2016	2017	2018	2019	2020
Kardiovaskuläre Risikofaktoren						
Mind. 1 Risikofaktor n (%)	73 (67,0 %)	73 (67,0 %)	73 (67,0 %)	71 (65,1 %)	70 (64,2 %)	70 (64,2 %)
Keine Risikofaktoren n (%)	32 (29,4 %)	31 (28,4 %)	29 (26,6 %)	27 (24,8 %)	27 (24,8 %)	26 (23,9 %)
Fehlende Daten n (%)	4 (3,7 %)	5 (4,6 %)	7 (6,4 %)	11 (10,1 %)	12 (11,0 %)	13 (11,9 %)
Arterielle Hypertonie						
Ja n (%)	47 (43,1 %)	48 (44,0 %)	50 (45,9 %)	49 (45,0 %)	48 (44,0 %)	48 (44,0 %)
Nein n (%)	62 (56,9 %)	60 (55,0 %)	56 (51,4 %)	53 (48,6 %)	53 (48,6 %)	51 (46,8 %)
Fehlende Daten n (%)	0 (0,0 %)	1 (0,9 %)	3 (2,8 %)	7 (6,4 %)	8 (7,3 %)	10 (9,2 %)
Diabetes mellitus						
Ja n (%)	5 (4,6 %)	5 (4,6 %)	4 (3,7 %)	3 (2,8 %)	4 (3,7 %)	5 (4,6 %)
Nein n (%)	104 (95,4 %)	103 (94,5 %)	102 (93,6 %)	99 (90,8 %)	97 (89,0 %)	94 (86,2 %)
Fehlende Daten n (%)	0 (0,0 %)	1 (0,9 %)	3 (2,8 %)	7 (6,4 %)	8 (7,3 %)	10 (9,2 %)
Dyslipoproteinämie						
Ja n (%)	35 (32,1 %)	37 (33,9 %)	37 (33,9 %)	36 (33,0 %)	36 (33,0 %)	35 (32,1 %)
Nein n (%)	74 (67,9 %)	71 (65,1 %)	69 (63,3 %)	66 (60,6 %)	65 (59,6 %)	64 (58,7 %)
Fehlende Daten n (%)	0 (0,0 %)	1 (0,9 %)	3 (2,8 %)	7 (6,4 %)	8 (7,3 %)	10 (9,2 %)
Rauchen						
Ja n (%)	21 (19,3 %)	21 (19,3 %)	19 (17,4 %)	18 (16,5 %)	18 (16,5 %)	18 (16,5 %)
Nein n (%)	86 (78,9 %)	85 (78,0 %)	85 (78,0 %)	82 (75,2 %)	81 (74,3 %)	80 (73,4 %)
Fehlende Daten n (%)	2 (1,8 %)	3 (2,8 %)	5 (4,6 %)	9 (8,3 %)	10 (9,2 %)	11 (10,1 %)
Positive Familienanamnese						
Ja n (%)	10 (9,2 %)	10 (9,2 %)	10 (9,2 %)	10 (9,2 %)	9 (8,3 %)	9 (8,3 %)
Nein n (%)	95 (87,2 %)	94 (86,2 %)	92 (84,4 %)	88 (80,7 %)	88 (80,7 %)	87 (79,8 %)
Fehlende Daten n (%)	4 (3,7 %)	5 (4,6 %)	7 (6,4 %)	11 (10,1 %)	12 (11,0 %)	13 (11,9 %)

	2015	2016	2017	2018	2019	2020
Neue kardiovaskuläre Risikofaktoren						
Ja n (%)	2 (1,8 %)	4 (3,7 %)	3 (2,8 %)	2 (1,8 %)	1 (0,9 %)	2 (1,8 %)
Nein n (%)	107 (98,2 %)	104 (95,4 %)	103 (94,5 %)	100 (91,7 %)	99 (90,8 %)	96 (88,1 %)
Fehlende Daten n (%)	0 (0,0 %)	1 (0,9 %)	3 (2,8 %)	7 (6,4 %)	9 (8,3 %)	11 (10,1 %)

Tabelle 4–3: Kardiovaskuläre Risikofaktoren: Vergleich zwischen Beginn und Ende der Beobachtung

	Test					Cochran-Q-Test 2015 bis 2020
	McNemar-Test					
	2015 vs. 2016	2016 vs. 2017	2017 vs. 2018	2018 vs. 2019	2019 vs. 2020	
Arterielle Hypertonie	0,500	0,250	1,000	1,000	1,000	< 0,001
Diabetes mellitus	-	-	-	-	-	0,152
Dyslipoproteinämie	-	-	-	-	-	0,056
Rauchen	-	-	-	-	-	1,000
Positive Familienanamnese	-	-	-	-	-	1,000
Kardiovaskuläre RF	1,000	0,500	1,000	1,000	1,000	0,006
Neue kardiovaskuläre Risikofaktoren	-	-	-	-	-	0,925

Die angegebenen p-Werte für den Cochran-Q-Test beziehen sich auf den Vergleich des Kollektivs zu Beginn und Ende der Beobachtungsdauer. Die p-Werte für den McNemar-Test beziehen sich auf den Vergleich des Kollektivs zwischen den genannten Jahren.

4.1.3 Kardiovaskuläre Medikation

Tabelle 4–4 zeigt die Anzahl der Patienten und in Klammern den Anteil der Patienten, die die unten genannten Medikamente einnehmen. Die Zeile „Kardiovaskuläre Medikation“ gibt die Anzahl der Patienten an, die mindestens eine der gelisteten Substanzen erhalten. Jede Spalte enthält die Daten für das jeweilige Jahr. Die Zeile „Fehlende Daten“ zeigt die Anzahl der Patienten, für die im jeweiligen Jahr keine Informationen vorliegen, entweder weil die Angaben in den Arztbriefen fehlen oder weil sie sich nicht mehr in der Klinik vorgestellt haben. Die entsprechenden Balkendiagramme zu den jeweiligen Medikamenten finden sich im Anhang.

Im gesamten Kollektiv nahmen zu Beginn der Beobachtungszeit 61,5 % der Patienten mindestens ein kardiovaskuläres Medikament ein. Am Ende des Beobachtungszeitraums lag dieser Anteil bei 58,7 %. Für 10,1 % der Patienten lagen jedoch keine Daten vor. Nach Ausschluss dieser Fälle wurden die beiden Anteile mithilfe des Cochran-Q-Tests verglichen. Der Test zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Zeitpunkten, sodass der Anteil der Patienten mit kardiovaskulärer Medikation über den gesamten Beobachtungszeitraum stabil blieb. Dies gilt gleichermaßen für die einzelnen Substanzgruppen.

Tabelle 4–5 fasst die Ergebnisse des Cochran-Q-Tests für die jeweiligen kardiovaskulären Substanzen zusammen; bei nicht signifikanten Veränderungen wurde auf einen McNemar-Test verzichtet. Eine tabellarische Darstellung der Ergebnisse nach Ausschluss der fehlenden Daten ist im Anhang zu finden.

Tabelle 4–4: Kardiovaskuläre Medikation

	2015	2016	2017	2018	2019	2020
Kardiovaskuläre Medikation						
Mind. 1 Medikament n (%)	67 (61,5 %)	66 (60,6 %)	66 (60,6 %)	63 (57,8 %)	63 (57,8 %)	64 (58,7 %)
Keine Medikation n (%)	42 (38,5 %)	42 (38,5 %)	40 (36,7 %)	39 (35,8 %)	37 (33,9 %)	34 (31,2 %)
Fehlende Daten n (%)	0 (0,0 %)	1 (0,9 %)	3 (2,8 %)	7 (6,4 %)	9 (8,3 %)	11 (10,1 %)

	2015	2016	2017	2018	2019	2020
Antihypertensive Therapie						
Ja n (%)	54 (49,5 %)	53 (48,6 %)	54 (49,5 %)	51 (46,8 %)	50 (45,9 %)	50 (45,9 %)
Nein n (%)	55 (50,5 %)	55 (50,5 %)	52 (47,7 %)	51 (46,8 %)	50 (45,9 %)	48 (44,0 %)
Fehlende Daten n (%)	0 (0,0 %)	1 (0,9 %)	3 (2,8 %)	7 (6,4 %)	9 (8,3 %)	11 (10,1 %)
ASS						
Ja n (%)	14 (12,8 %)	16 (14,7 %)	15 (13,8 %)	13 (11,9 %)	15 (13,8 %)	14 (12,8 %)
Nein n (%)	95 (87,2 %)	92 (84,4 %)	91 (83,5 %)	89 (81,7 %)	85 (78,0 %)	84 (77,1 %)
Fehlende Daten n (%)	0 (0,0 %)	1 (0,9 %)	3 (2,8 %)	7 (6,4 %)	9 (8,3 %)	11 (10,1 %)
Antikoagulation						
Ja n (%)	24 (22,0 %)	23 (21,1 %)	22 (20,2 %)	22 (20,2 %)	23 (21,1 %)	24 (22,0 %)
Nein n (%)	85 (78,0 %)	85 (78,0 %)	84 (77,1 %)	80 (73,4 %)	77 (70,6 %)	74 (67,9 %)
Fehlende Daten n (%)	0 (0,0 %)	1 (0,9 %)	3 (2,8 %)	7 (6,4 %)	9 (8,3 %)	11 (10,1 %)
Statine						
Ja n (%)	13 (11,9 %)	19 (17,4 %)	18 (16,5 %)	16 (14,7 %)	15 (13,8 %)	15 (13,8 %)
Nein n (%)	96 (88,1 %)	89 (81,7 %)	88 (80,7 %)	86 (78,9 %)	85 (78,0 %)	83 (76,1 %)
Fehlende Daten n (%)	0 (0,0 %)	1 (0,9 %)	3 (2,8 %)	7 (6,4 %)	9 (8,3 %)	11 (10,1 %)
Orale Antidiabetika						
Ja n (%)	2 (1,8 %)	2 (1,8 %)	2 (1,8 %)	1 (0,9 %)	2 (1,8 %)	3 (2,8 %)
Nein n (%)	107 (98,2 %)	106 (97,2 %)	104 (95,4 %)	101 (92,7 %)	98 (89,9 %)	95 (87,2 %)
Fehlende Daten n (%)	0 (0,0 %)	1 (0,9 %)	3 (2,8 %)	7 (6,4 %)	9 (8,3 %)	11 (10,1 %)
Insulin						
Ja n (%)	2 (1,8 %)	2 (1,8 %)	2 (1,8 %)	1 (0,9 %)	1 (0,9 %)	1 (0,9 %)
Nein n (%)	107 (98,2 %)	106 (97,2 %)	104 (95,4 %)	101 (92,7 %)	99 (90,8 %)	97 (89,0 %)
Fehlende Daten n (%)	0 (0,0 %)	1 (0,9 %)	3 (2,8 %)	7 (6,4 %)	9 (8,3 %)	11 (10,1 %)

Tabelle 4–5: Kardiovaskuläre Medikation: Vergleich zwischen Beginn und Ende der Beobachtung

	Test					
	McNemar-Test					Cochran-Q-Test
	2015 vs. 2016	2016 vs. 2017	2017 vs. 2018	2018 vs. 2019	2019 vs. 2020	2015 bis 2020
Kardiovaskuläre Medikation	-	-	-	-	-	0,826
Antihypertensiva	-	-	-	-	-	0,915
ASS	-	-	-	-	-	0,865
Antikoagulation	-	-	-	-	-	0,111
Statine	-	-	-	-	-	0,235
Orale Antidiabetika	-	-	-	-	-	0,152
Insulin	-	-	-	-	-	1,000

Die angegebenen p-Werte für den Cochran-Q-Test beziehen sich auf den Vergleich des Kollektivs zu Beginn und Ende der Beobachtungsdauer.

4.1.4 Antihypertensive Medikation

Tabelle 4–6 zeigt die Anzahl der Patienten und in Klammern den jeweiligen Anteil, die mit den angegebenen antihypertensiven Substanzen behandelt wurden. Jede Spalte enthält die Daten für das jeweilige Jahr. Die Zeile „Fehlende Daten“ gibt die Zahl der Patienten an, für die im entsprechenden Jahr keine Informationen vorlagen, entweder weil die Angaben in den Arztbriefen fehlen oder weil die Patienten sich nicht mehr in der Klinik vorstellten. Die zugehörigen Balkendiagramme zu den einzelnen Substanzen finden sich im Anhang.

Zu Beginn des Beobachtungszeitraums benötigten 50,5 % der Patienten keine antihypertensive Therapie. Am Ende des Beobachtungszeitraums lag dieser Anteil bei 44,0 %. Für 10,1 % der Patienten lagen keine vollständigen Daten vor. Nach Ausschluss dieser Fälle wurde der Anteil mithilfe des Cochran-Q-Tests zwischen den beiden Zeitpunkten verglichen. Der Test ergab keinen signifikanten Unterschied, sodass der Anteil an Patienten mit antihypertensivem Behandlungsbedarf über die gesamte Beobachtungsdauer als stabil einzustufen ist.

Die Analyse einzelner Substanzklassen ergab überwiegend keine signifikanten Veränderungen mit Ausnahme der Thiazid-Diuretika, bei denen ein größerer Unterschied über die Jahre beobachtet wurde ($p = 0,037$). Die anschließende paarweise Analyse mittels McNemar-Tests ergab jedoch keine signifikanten Differenzen zwischen den einzelnen Jahren. Auch die Anzahl der verordneten Antihypertensiva pro Patienten blieb über die Jahre konstant (Friedman-Test, $p = 0,471$)

Tabelle 4–7 fasst die Ergebnisse des Cochran-Q-Tests für die jeweiligen Substanzklassen zusammen; bei nicht signifikanten Veränderungen wurde auf einen McNemar-Test verzichtet.

Eine tabellarische Darstellung der Ergebnisse nach Ausschluss der fehlenden Daten findet sich im Anhang

Tabelle 4–6: Antihypertensive Medikation

	2015	2016	2017	2018	2019	2020
ACE-Hemmer						
Ja n (%)	23 (21,1 %)	19 (17,4 %)	18 (16,5 %)	19 (17,4 %)	19 (17,4 %)	19 (17,4 %)
Nein n (%)	86 (78,9 %)	89 (81,7 %)	88 (80,7 %)	83 (76,1 %)	81 (74,3 %)	79 (72,5 %)
Fehlende Daten n (%)	0 (0,0 %)	1 (0,9 %)	3 (2,8 %)	7 (6,4 %)	9 (8,3 %)	11 (10,1 %)
AT1-Antagonisten						
Ja n (%)	19 (17,4 %)	20 (18,3 %)	22 (20,2 %)	19 (17,4 %)	20 (18,3 %)	20 (18,3 %)
Nein n (%)	90 (82,6 %)	88 (80,7 %)	84 (77,1 %)	83 (76,1 %)	80 (73,4 %)	78 (71,6 %)
Fehlende Daten n (%)	0 (0,0 %)	1 (0,9 %)	3 (2,8 %)	7 (6,4 %)	9 (8,3 %)	11 (10,1 %)
Beta-Blocker						
Ja n (%)	28 (25,7 %)	29 (26,6 %)	28 (25,7 %)	26 (23,9 %)	27 (24,8 %)	25 (22,9 %)
Nein n (%)	81 (74,3 %)	79 (72,5 %)	78 (71,6 %)	76 (69,7 %)	73 (67,0 %)	73 (67,0 %)
Fehlende Daten n (%)	0 (0,0 %)	1 (0,9 %)	3 (2,8 %)	7 (6,4 %)	9 (8,3 %)	11 (10,1 %)
Calcium-Antagonisten						
Ja n (%)	11 (10,1 %)	9 (8,3 %)	10 (9,2 %)	13 (11,9 %)	12 (11,0 %)	14 (12,8 %)
Nein n (%)	98 (89,9 %)	99 (90,8 %)	96 (88,1 %)	89 (81,7 %)	88 (80,7 %)	84 (77,1 %)
Fehlende Daten n (%)	0 (0,0 %)	1 (0,9 %)	3 (2,8 %)	7 (6,4 %)	9 (8,3 %)	11 (10,1 %)

	2015	2016	2017	2018	2019	2020
Thiazid-Diuretika						
Ja n (%)	15 (13,8 %)	16 (14,7 %)	19 (17,4 %)	19 (17,4 %)	16 (14,7 %)	11 (10,1 %)
Nein n (%)	94 (86,2 %)	92 (84,4 %)	87 (79,8 %)	83 (76,1 %)	84 (77,1 %)	87 (79,8 %)
Fehlende Daten n (%)	0 (0,0 %)	1 (0,9 %)	3 (2,8 %)	7 (6,4 %)	9 (8,3 %)	11 (10,1 %)
Summe						
Kein Antihypertensivum n (%)	55 (50,5 %)	55 (50,5 %)	52 (47,7 %)	51 (46,8 %)	50 (45,9 %)	48 (44,0 %)
Ein Antihypertensivum n (%)	25 (22,9 %)	23 (21,1 %)	23 (21,1 %)	21 (19,3 %)	21 (19,3 %)	23 (21,1 %)
Zweifach-Kombination n (%)	17 (15,6 %)	22 (20,2 %)	22 (20,2 %)	18 (16,5 %)	17 (15,6 %)	17 (15,6 %)
Dreifach-Kombination n (%)	11 (10,1 %)	6 (5,5 %)	6 (5,5 %)	9 (8,3 %)	9 (8,3 %)	8 (7,3 %)
Vierfach-Kombination n (%)	1 (0,9 %)	2 (1,8 %)	3 (2,8 %)	3 (2,8 %)	3 (2,8 %)	2 (1,8 %)
Fehlende Daten n (%)	0 (0,0 %)	1 (0,9 %)	3 (2,8 %)	7 (6,4 %)	9 (8,3 %)	11 (10,1 %)

Tabelle 4–7: Antihypertensive Medikation: Vergleich zwischen Beginn und Ende der Beobachtung

	Test					Cochran-Q-Test 2015 bis 2020
	McNemar-Test					
	2015 vs. 2016	2016 vs. 2017	2017 vs. 2018	2018 vs. 2019	2019 vs. 2020	
ACE-Hemmer	-	-	-	-	-	0,877
AT1-Antagonisten	-	-	-	-	-	0,837
Beta-Blocker	-	-	-	-	-	0,795
Calcium-Antagonisten	-	-	-	-	-	0,153
Thiazid-Diuretika	1,000	0,375	1,000	0,250	0,063	0,037
Kombinationstherapien	-	-	-	-	-	Friedman-Test p-Wert: 0,471

4.1.5 Lupusmanifestationen

Tabelle 4–8 zeigt die Häufigkeiten der einzelnen Lupus-Manifestationen im gesamten SLE-Kollektiv über den Beobachtungszeitraum. Angegeben sind jeweils die absolute Anzahl sowie in Klammern der prozentuale Anteil der Patienten, die die jeweilige Manifestation gemäß den ACR-Kriterien aufwiesen. Jede Spalte repräsentiert das entsprechende Jahr. Die Zeile „Fehlende Daten“ gibt die Anzahl der Patienten an, für die im jeweiligen Jahr keine Informationen vorlagen, entweder aufgrund fehlender Angaben in den Arztbriefen oder weil sich die Patienten nicht mehr in der Klinik vorstellten. Die Symptome Schmetterlingserythem, Photosensitivität, orale Ulzerationen und Hautläsionen wurden zur besseren Übersicht unter dem Begriff Hautbeteiligung zusammengefasst.

Die häufigsten Manifestationen im gesamten Kollektiv stellten Haut- und Gelenkbeteiligungen dar. 79,8 % bzw. 56,9 % der Patienten wiesen entsprechende Symptome auf. Es folgten Nephropathie (33,9 %), Serositis (21,1 %) und ZNS-Beteiligung (12,8 %). Diese Verteilung blieb bis zum Ende des Beobachtungszeitraums weitgehend stabil. Der überwiegende Teil der Patienten (89,9 %) hatte bereits zum Zeitpunkt der Erstdiagnose einen positiven Nachweis von antinukleären Antikörpern (ANAs).

Nach Ausschluss von Fällen mit fehlenden Angaben wurden die übrigen Patienten hinsichtlich zeitlicher Veränderungen der Lupus-Manifestationen mittels Cochran-Q-Test analysiert. Für alle Manifestationen ergaben sich keine signifikanten Unterschiede im Zeitverlauf, mit Ausnahme der Augenbeteiligung. Hier zeigte sich ein deutlicherer Anstieg des Anteils an Patienten mit okulären Manifestationen im Sinne einer Kataraktentwicklung. Die anschließenden paarweisen Vergleiche mittels McNemar-Tests ergaben jedoch keine

Unterschiede zwischen den einzelnen Jahren, was darauf hindeutet, dass der globale Unterschied auf inkrementelle Veränderungen über den gesamten Beobachtungszeitraum zurückzuführen ist.

Tabelle 4–9 fasst die Ergebnisse des Cochran-Q- und McNemar-Tests zusammen. Die zugehörigen grafischen Darstellungen sowie eine tabellarische Darstellung der Ergebnisse nach Ausschluss der fehlenden Daten finden sich im Anhang.

Tabelle 4–8: Lupus-Manifestationen nach den ACR-Kriterien

	2015	2016	2017	2018	2019	2020
Haut						
Ja n (%)	87 (79,8 %)	87 (79,8 %)	86 (78,9 %)	84 (77,1 %)	82 (75,2 %)	81 (74,3 %)
Nein n (%)	22 (20,2 %)	21 (19,3 %)	20 (18,3 %)	18 (16,5 %)	18 (16,5 %)	17 (15,6 %)
Fehlende Daten n (%)	0 (0,0 %)	1 (0,9 %)	3 (2,8 %)	7 (6,4 %)	9 (8,3 %)	11 (10,1 %)
Niere						
Ja n (%)	37 (33,9 %)	37 (33,9 %)	37 (33,9 %)	37 (33,9 %)	38 (34,9 %)	38 (34,9 %)
Nein n (%)	72 (66,1 %)	71 (65,1 %)	69 (63,3 %)	65 (59,6 %)	62 (56,9 %)	60 (55,0 %)
Fehlende Daten n (%)	0 (0,0 %)	1 (0,9 %)	3 (2,8 %)	7 (6,4 %)	9 (8,3 %)	11 (10,1 %)
ZNS						
Ja n (%)	14 (12,8 %)	14 (12,8 %)	14 (12,8 %)	15 (13,8 %)	14 (12,8 %)	14 (12,8 %)
Nein n (%)	95 (87,2 %)	94 (86,2 %)	92 (84,4 %)	87 (79,8 %)	86 (78,9 %)	84 (77,1 %)
Fehlende Daten n (%)	0 (0,0 %)	1 (0,9 %)	3 (2,8 %)	7 (6,4 %)	9 (8,3 %)	11 (10,1 %)
Serositis						
Ja n (%)	23 (21,1 %)	23 (21,1 %)	23 (21,1 %)	23 (21,1 %)	23 (21,1 %)	22 (20,2 %)
Nein n (%)	86 (78,9 %)	85 (78,0 %)	83 (76,1 %)	79 (72,5 %)	77 (70,6 %)	76 (69,7 %)
Fehlende Daten n (%)	0 (0,0 %)	1 (0,9 %)	3 (2,8 %)	7 (6,4 %)	9 (8,3 %)	11 (10,1 %)
Nicht-erosive Arthritis						
Ja n (%)	62 (56,9 %)	61 (56,0 %)	60 (55,0 %)	58 (53,2 %)	57 (52,3 %)	56 (51,4 %)
Nein n (%)	47 (43,1 %)	47 (43,1 %)	46 (42,2 %)	44 (40,4 %)	43 (39,4 %)	42 (38,5 %)
Fehlende Daten n (%)	0 (0,0 %)	1 (0,9 %)	3 (2,8 %)	7 (6,4 %)	9 (8,3 %)	11 (10,1 %)
Auge						
Ja n (%)	9 (8,3 %)	9 (8,3 %)	10 (9,2 %)	11 (10,1 %)	12 (11,0 %)	13 (11,9 %)
Nein n (%)	100 (91,7 %)	99 (90,8 %)	96 (88,1 %)	91 (83,5 %)	88 (80,7 %)	85 (78,0 %)
Fehlende Daten n (%)	0 (0,0 %)	1 (0,9 %)	3 (2,8 %)	7 (6,4 %)	9 (8,3 %)	11 (10,1 %)
Herz						
Ja n (%)	10 (9,2 %)	10 (9,2 %)	10 (9,2 %)	10 (9,2 %)	11 (10,1 %)	11 (10,1 %)
Nein n (%)	99 (90,8 %)	98 (89,9 %)	96 (88,1 %)	92 (84,4 %)	89 (81,7 %)	87 (79,8 %)
Fehlende Daten n (%)	0 (0,0 %)	1 (0,9 %)	3 (2,8 %)	7 (6,4 %)	9 (8,3 %)	11 (10,1 %)

	2015	2016	2017	2018	2019	2020
Lunge						
Ja n (%)	10 (9,2 %)	9 (8,3 %)	9 (8,3 %)	9 (8,3 %)	9 (8,3 %)	8 (7,3 %)
Nein n (%)	99 (90,8 %)	99 (90,8 %)	97 (89,0 %)	93 (85,3 %)	91 (83,5 %)	90 (82,6 %)
Fehlende Daten n (%)	0 (0,0 %)	1 (0,9 %)	3 (2,8 %)	7 (6,4 %)	9 (8,3 %)	11 (10,1 %)
Hämatologie						
Ja n (%)	34 (31,2 %)	34 (31,2 %)	33 (30,3 %)	31 (28,4 %)	31 (28,4 %)	31 (28,4 %)
Nein n (%)	75 (68,8 %)	74 (67,9 %)	73 (67,0 %)	71 (65,1 %)	69 (63,3 %)	67 (61,5 %)
Fehlende Daten n (%)	0 (0,0 %)	1 (0,9 %)	3 (2,8 %)	7 (6,4 %)	9 (8,3 %)	11 (10,1 %)
Immunologie						
Ja n (%)	91 (83,5 %)	90 (82,6 %)	89 (81,7 %)	85 (78,0 %)	83 (76,1 %)	82 (75,2 %)
Nein n (%)	18 (16,5 %)	18 (16,5 %)	17 (15,6 %)	17 (15,6 %)	17 (15,6 %)	16 (14,7 %)
Fehlende Daten n (%)	0 (0,0 %)	1 (0,9 %)	3 (2,8 %)	7 (6,4 %)	9 (8,3 %)	11 (10,1 %)
ANA initial						
Ja n (%)	98 (89,9 %)	97 (89,0 %)	95 (87,2 %)	91 (83,5 %)	89 (81,7 %)	88 (80,7 %)
Nein n (%)	11 (10,1 %)	11 (10,1 %)	11 (10,1 %)	11 (10,1 %)	11 (10,1 %)	10 (9,2 %)
Fehlende Daten n (%)	0 (0,0 %)	1 (0,9 %)	3 (2,8 %)	7 (6,4 %)	9 (8,3 %)	11 (10,1 %)

Tabelle 4–9: Lupus-Manifestationen: Vergleich zwischen Beginn und Ende der Beobachtung

	Test					Cochran-Q-Test 2015 bis 2020
	McNemar-Test					
	2015 vs. 2016	2016 vs. 2017	2017 vs. 2018	2018 vs. 2019	2019 vs. 2020	
Haut	-	-	-	-	-	1,000
Niere	-	-	-	-	-	0,416
ZNS	-	-	-	-	-	0,416
Serositis	-	-	-	-	-	1,000
Arthritis	-	-	-	-	-	0,416
Auge	1,0	1,0	0,5	0,5	1,0	0,004
Herz	-	-	-	-	-	0,416
Lunge	-	-	-	-	-	1,000
Hämatologie	-	-	-	-	-	1,000
Immunologie	-	-	-	-	-	0,416
ANA Initial	-	-	-	-	-	1,000

4.1.6 Lupus-spezifische Medikation

Tabelle 4–10 zeigt die absolute Anzahl sowie in Klammern den prozentualen Anteil der Patienten, die im jeweiligen Jahr mit einer bestimmten Substanzklasse behandelt wurden. Erfasst wurden die jährlichen Verordnungsraten für Glukokortikoide, Hydroxychloroquin (HCQ), Mycophenolatmofetil (MMF), Azathioprin (AZA), Methotrexat (MTX), Cyclophosphamid (CYC) und Belimumab. Jede Spalte repräsentiert das entsprechende Kalenderjahr. Die Zeile „Fehlende Daten“ gibt die Anzahl der Patienten an, für die im jeweiligen Jahr keine Therapieangaben vorlagen. Die zugehörigen grafischen Darstellungen sowie eine tabellarische Darstellung der Ergebnisse nach Ausschluss der fehlenden Daten finden sich im Anhang.

Im gesamten Kollektiv und über den Beobachtungszeitraum hinweg stellte Hydroxychloroquin die am häufigsten eingesetzte Basistherapie dar. Zu Beginn der Beobachtung erhielten 66,1 %

der Patienten HCQ, am Ende waren es 58,7 %. Für 10,1 % der Patienten lagen zu diesem Zeitpunkt keine Therapieinformationen vor. Nach Ausschluss dieser Fälle lag der Anteil der mit HCQ behandelten Patienten zu Beginn und am Ende der Beobachtung bei 65,3 %.

Auch der Einsatz von Glukokortikoiden blieb über die Jahre hinweg hoch, zeigte jedoch einen rückläufigen Trend. Zu Beginn wurden 66,1 % der Patienten über längere Zeiträume mit Steroiden behandelt, während dieser Anteil am Ende des Beobachtungszeitraums (2020) bei 47,7 % lag. Nach Ausschluss fehlender Daten zeigte sich ebenfalls eine signifikante Abnahme des Anteils steroidbehandelter Patienten von 67,3 % auf 53,1 %.

Mycophenolatmofetil wurde zu Beginn bei 30,3 % der Patienten eingesetzt. Dieser Anteil sank über die Jahre signifikant auf 18,3 %. Auch nach Ausschluss der Patienten mit fehlenden Daten zeigte sich ein Rückgang von 32,7 % auf 20,4 %. Auch die Verordnung von Azathioprin nahm im Zeitverlauf signifikant ab. Während zu Beginn 17,4 % der Patienten AZA erhielten, waren es am Ende der Beobachtung nur noch 8,3 %. Nach Ausschluss der fehlenden Daten entspricht dies einem Rückgang von 19,4 % auf 9,2 %.

Der Einsatz von Belimumab zeigte nach Ausschluss der Fälle mit den fehlenden Daten einen leicht ansteigenden Trend. Zu Beginn wurden 35,7 % der Patienten mit Belimumab behandelt, bis 2020 stieg der Anteil leicht auf 36,7 % an.

Zur statistischen Überprüfung zeitlicher Veränderungen wurde für jede Substanzklasse ein Cochran-Q-Test durchgeführt. Dabei zeigten sich signifikante Unterschiede im Zeitverlauf für Glukokortikoide, Azathioprin, Mycophenolatmofetil und Belimumab. Für alle anderen Substanzklassen lagen die p-Werte über 0,05, was auf keine signifikante Veränderung im zeitlichen Verlauf hinweist. Für die Substanzklassen mit signifikantem Gesamtunterschied wurde anschließend ein McNemar-Test zur paarweisen Jahresvergleichsanalyse durchgeführt. Hierbei zeigte sich, dass der beobachtete Unterschied bei MMF und Belimumab überwiegend auf Veränderungen zwischen den Jahren 2017 und 2018 zurückzuführen war, in anderen Jahresvergleichen jedoch nicht durchgehend signifikant blieb. Tabelle 4–11 fasst die Ergebnisse des Cochran-Q- und McNemar-Tests zusammen.

Tabelle 4–10: Lupus-spezifische Medikation

	2015	2016	2017	2018	2019	2020
Glukokortikoide						
Ja n (%)	72 (66,1 %)	65 (59,6 %)	60 (55,0 %)	59 (54,1 %)	54 (49,5 %)	52 (47,7 %)
Nein n (%)	37 (33,9 %)	43 (39,4 %)	46 (42,2 %)	43 (39,4 %)	46 (42,2 %)	46 (42,2 %)
Fehlende Daten n (%)	0 (0,0 %)	1 (0,9 %)	3 (2,8 %)	7 (6,4 %)	9 (8,3 %)	11 (10,1 %)
HCQ						
Ja n (%)	72 (66,1 %)	74 (67,9 %)	70 (64,2 %)	68 (62,4 %)	64 (58,7 %)	64 (58,7 %)
Nein n (%)	37 (33,9 %)	34 (31,2 %)	36 (33,0 %)	34 (31,2 %)	36 (33,0 %)	34 (31,2 %)
Fehlende Daten n (%)	0 (0,0 %)	1 (0,9 %)	3 (2,8 %)	7 (6,4 %)	9 (8,3 %)	11 (10,1 %)
AZA						
Ja n (%)	19 (17,4 %)	17 (15,6 %)	14 (12,8 %)	11 (10,1 %)	12 (11,0 %)	9 (8,3 %)
Nein n (%)	90 (82,6 %)	91 (83,5 %)	92 (84,4 %)	91 (83,5 %)	88 (80,7 %)	89 (81,7 %)
Fehlende Daten n (%)	0 (0,0 %)	1 (0,9 %)	3 (2,8 %)	7 (6,4 %)	9 (8,3 %)	11 (10,1 %)
MMF						
Ja n (%)	33 (30,3 %)	30 (27,5 %)	29 (26,6 %)	22 (20,2 %)	21 (19,3 %)	20 (18,3 %)
Nein n (%)	76 (69,7 %)	78 (71,6 %)	77 (70,6 %)	80 (73,4 %)	79 (72,5 %)	78 (71,6 %)
Fehlende Daten n (%)	0 (0,0 %)	1 (0,9 %)	3 (2,8 %)	7 (6,4 %)	9 (8,3 %)	11 (10,1 %)

	2015	2016	2017	2018	2019	2020
CNI						
Ja n (%)	8 (7,3 %)	7 (6,4 %)	6 (5,5 %)	4 (3,7 %)	5 (4,6 %)	6 (5,5 %)
Nein n (%)	101 (92,7 %)	101 (92,7 %)	100 (91,7 %)	98 (89,9 %)	95 (87,2 %)	92 (84,4 %)
Fehlende Daten n (%)	0 (0,0 %)	1 (0,9 %)	3 (2,8 %)	7 (6,4 %)	9 (8,3 %)	11 (10,1 %)
MTX						
Ja n (%)	4 (3,7 %)	4 (3,7 %)	4 (3,7 %)	5 (4,6 %)	4 (3,7 %)	4 (3,7 %)
Nein n (%)	105 (96,3 %)	104 (95,4 %)	102 (93,6 %)	97 (89,0 %)	96 (88,1 %)	94 (86,2 %)
Fehlende Daten n (%)	0 (0,0 %)	1 (0,9 %)	3 (2,8 %)	7 (6,4 %)	9 (8,3 %)	11 (10,1 %)
Cyclophosphamid						
Ja n (%)	1 (0,9 %)	1 (0,9 %)	1 (0,9 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Nein n (%)	108 (99,1 %)	107 (98,2 %)	105 (96,3 %)	102 (93,6 %)	100 (91,7 %)	98 (89,9 %)
Fehlende Daten n (%)	0 (0,0 %)	1 (0,9 %)	3 (2,8 %)	7 (6,4 %)	9 (8,3 %)	11 (10,1 %)
Certolizumab						
Ja n (%)	1 (0,9 %)	1 (0,9 %)	1 (0,9 %)	1 (0,9 %)	1 (0,9 %)	1 (0,9 %)
Nein n (%)	108 (99,1 %)	107 (98,2 %)	105 (96,3 %)	101 (92,7 %)	99 (90,8 %)	97 (89,0 %)
Fehlende Daten n (%)	0 (0,0 %)	1 (0,9 %)	3 (2,8 %)	7 (6,4 %)	9 (8,3 %)	11 (10,1 %)
Belimumab						
Ja n (%)	38 (34,9 %)	34 (31,2 %)	36 (33,0 %)	41 (37,6 %)	42 (38,5 %)	36 (33,0 %)
Nein n (%)	71 (65,1 %)	74 (67,9 %)	70 (64,2 %)	61 (56,0 %)	58 (53,2 %)	62 (56,9 %)
Fehlende Daten n (%)	0 (0,0 %)	1 (0,9 %)	3 (2,8 %)	7 (6,4 %)	9 (8,3 %)	11 (10,1 %)
Rituximab						
Ja n (%)	4 (3,7 %)	4 (3,7 %)	4 (3,7 %)	4 (3,7 %)	5 (4,6 %)	3 (2,8 %)
Nein n (%)	105 (96,3 %)	104 (95,4 %)	102 (93,6 %)	98 (89,9 %)	95 (87,2 %)	95 (87,2 %)
Fehlende Daten n (%)	0 (0,0 %)	1 (0,9 %)	3 (2,8 %)	7 (6,4 %)	9 (8,3 %)	11 (10,1 %)

Tabelle 4–11: Lupus-spezifische Medikation: Vergleich zwischen Beginn und Ende der Beobachtung

	Test					
	McNemar-Test					Cochran-Q-Test
	2015 vs. 2016	2016 vs. 2017	2017 vs. 2018	2018 vs. 2019	2019 vs. 2020	2015 bis 2020
Glukokortikoide	0,180	0,289	0,687	0,125	1,000	< 0,001
Hydroxychloroquin	-	-	-	-	-	0,504
Azathioprin	0,687	0,508	0,687	0,625	0,625	0,010
Mycophenolatmofetil	0,508	1,000	0,039	1,000	1,000	0,002
Calcineurin-Inhibitoren	-	-	-	-	-	0,598
Methotrexat	-	-	-	-	-	0,416
Cyclophosphamid	-	-	-	-	-	0,700
Certolizumab	-	-	-	-	-	1,000
Belimumab	0,424	0,453	0,031	0,625	0,109	0,006
Rituximab	-	-	-	-	-	0,963

4.1.7 Kardiovaskuläre Ereignisse

Tabelle 4–12 zeigt die absolute Anzahl sowie in Klammern den prozentualen Anteil der Patienten, die im jeweiligen Jahr ein kardiovaskuläres Ereignis (KVE) erlitten haben. Im Beobachtungszeitraum von 2015 bis 2020 wurde die Inzidenz kardiovaskulärer Ereignisse im Studienkollektiv erfasst. Die folgenden Ereignisse wurden berücksichtigt: Myokardinfarkt (MI), Apoplex, Lungenarterienembolie (LAE), tiefe Beinvenenthrombose (TVT) und plötzlicher Herztod (SCD). Andere Ereignisse wurden unter „Sonstiges“ zusammengefasst. Die Zeile „Fehlende Daten“ gibt die Anzahl der Patienten an, für die im jeweiligen Jahr keine Informationen vorlagen. Die zugehörigen grafischen Darstellungen sowie eine tabellarische Darstellung der Ergebnisse nach Ausschluss der fehlenden Daten finden sich im Anhang.

Zu Beginn der Beobachtungszeit hatten 28 Patienten (25,7 %) mindestens ein kardiovaskuläres Ereignis in der Anamnese. Drei Personen (2,8 %) erlitten im Jahr 2015 ein neues Ereignis. Am Ende des Beobachtungszeitraums lag der Anteil der Personen, die jemals mindestens ein KVE erlitten hatten, bei 27,5 %. Für 11 Patienten lagen zu diesem Zeitpunkt jedoch keine Daten vor. Nach Ausschluss dieser Fälle lag der Anteil der Betroffenen mit mindestens einem kardiovaskulären Ereignis zu Beginn der Beobachtung bei 25,5 % und am Ende bei 30,6 %.

Zur Analyse der zeitlichen Veränderungen wurde ein Cochran-Q-Test durchgeführt, der eine statistisch signifikante Veränderung über die Jahre ergab ($p = 0,016$). Dies deutet darauf hin, dass der Anteil an Patienten mit dokumentierten kardiovaskulären Ereignissen im Verlauf signifikant zugenommen hat. Für paarweise Jahresvergleiche wurden McNemar-Tests durchgeführt. Hier zeigten sich jedoch keine durchgehend signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Folgejahren.

In der Einzelanalyse der spezifischen kardiovaskulären Ereignisse (MI, Apoplex, LAE, TVT, Sonstiges) zeigte sich kein signifikanter zeitlicher Unterschied beim Auftreten der jeweiligen Ereignisse (alle p -Werte $> 0,05$). Auch die Anzahl der KVE pro Patienten wurde analysiert. Der Friedman-Test ergab eine signifikante Veränderung der Gesamtzahl der Ereignisse über den Beobachtungszeitraum ($p = 0,001$). Ein anschließender Wilcoxon-Test zur paarweisen Analyse bestätigte diesen Befund teilweise; die Mehrheit der Einzelvergleiche lag jedoch im nicht signifikanten Bereich.

Insgesamt lässt sich aus den vorliegenden Daten ableiten, dass das kumulative Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse bei den SLE-Patienten über die Jahre signifikant zugenommen hat, auch wenn diese Zunahme nicht allein durch die Entwicklung einzelner Ereignistypen erklärt werden kann. Tabelle 4–13 fasst die Ergebnisse der durchgeführten statistischen Tests zusammen.

Tabelle 4–12: Kardiovaskuläre Ereignisse

	2015	2016	2017	2018	2019	2020
Kardiovaskuläre Ereignisse						
Mind. 1 KVE n (%)	28 (25,7 %)	29 (26,6 %)	28 (25,7 %)	28 (25,7 %)	28 (25,7 %)	30 (27,5 %)
Keine KVE n (%)	81 (74,3 %)	79 (72,5 %)	78 (71,6 %)	74 (67,9 %)	72 (66,1 %)	68 (62,4 %)
Fehlende Daten n (%)	0 (0,0 %)	1 (0,9 %)	3 (2,8 %)	7 (6,4 %)	9 (8,3 %)	11 (10,1 %)
Myokardinfarkt						
Ja n (%)	4 (3,7 %)	5 (4,6 %)	5 (4,6 %)	4 (3,7 %)	4 (3,7 %)	5 (4,6 %)
Nein n (%)	105 (96,3 %)	103 (94,5 %)	101 (92,7 %)	98 (89,9 %)	96 (88,1 %)	93 (85,3 %)
Fehlende Daten n (%)	0 (0,0 %)	1 (0,9 %)	3 (2,8 %)	7 (6,4 %)	9 (8,3 %)	11 (10,1 %)

	2015	2016	2017	2018	2019	2020
Apoplex						
Ja n (%)	7 (6,4 %)	7 (6,4 %)	6 (5,5 %)	7 (6,4 %)	7 (6,4 %)	7 (6,4 %)
Nein n (%)	102 (93,6 %)	101 (92,7 %)	100 (91,7 %)	95 (87,2 %)	93 (85,3 %)	91 (83,5 %)
Fehlende Daten n (%)	0 (0,0 %)	1 (0,9 %)	3 (2,8 %)	7 (6,4 %)	9 (8,3 %)	11 (10,1 %)
Lungenembolie						
Ja n (%)	7 (6,4 %)	7 (6,4 %)	7 (6,4 %)	7 (6,4 %)	7 (6,4 %)	9 (8,3 %)
Nein n (%)	102 (93,6 %)	101 (92,7 %)	99 (90,8 %)	95 (87,2 %)	93 (85,3 %)	89 (81,7 %)
Fehlende Daten n (%)	0 (0,0 %)	1 (0,9 %)	3 (2,8 %)	7 (6,4 %)	9 (8,3 %)	11 (10,1 %)
TVT						
Ja n (%)	17 (15,6 %)	17 (15,6 %)	17 (15,6 %)	17 (15,6 %)	17 (15,6 %)	18 (16,5 %)
Nein n (%)	92 (84,4 %)	91 (83,5 %)	89 (81,7 %)	85 (78,0 %)	83 (76,1 %)	80 (73,4 %)
Fehlende Daten n (%)	0 (0,0 %)	1 (0,9 %)	3 (2,8 %)	7 (6,4 %)	9 (8,3 %)	11 (10,1 %)
SCD						
Ja n (%)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Nein n (%)	109 (100,0 %)	108 (99,1 %)	106 (97,2 %)	102 (93,6 %)	100 (91,7 %)	98 (89,9 %)
Fehlende Daten n (%)	0 (0,0 %)	1 (0,9 %)	3 (2,8 %)	7 (6,4 %)	9 (8,3 %)	11 (10,1 %)
Sonstige						
Ja n (%)	7 (6,4 %)	8 (7,3 %)	7 (6,4 %)	7 (6,4 %)	7 (6,4 %)	7 (6,4 %)
Nein n (%)	102 (93,6 %)	100 (91,7 %)	99 (90,8 %)	95 (87,2 %)	93 (85,3 %)	91 (83,5 %)
Fehlende Daten n (%)	0 (0,0 %)	1 (0,9 %)	3 (2,8 %)	7 (6,4 %)	9 (8,3 %)	11 (10,1 %)
Neue KVE						
Ja n (%)	3 (2,8 %)	3 (2,8 %)	0 (0,0 %)	1 (0,9 %)	0 (0,0 %)	3 (2,8 %)
Nein n (%)	106 (97,2 %)	105 (96,3 %)	106 (97,2 %)	101 (92,7 %)	100 (91,7 %)	95 (87,2 %)
Fehlende Daten n (%)	0 (0,0 %)	1 (0,9 %)	3 (2,8 %)	7 (6,4 %)	9 (8,3 %)	11 (10,1 %)

Tabelle 4–13: Kardiovaskuläre Ereignisse: Vergleich zwischen Beginn und Ende der Beobachtung

	Test					
	McNemar-Test					Cochran-Q-Test
	2015 vs. 2016	2016 vs. 2017	2017 vs. 2018	2018 vs. 2019	2019 vs. 2020	2015 bis 2020
Kardiovaskuläre Ereignisse	0,500	1,000	1,000	1,000	0,500	0,016
Myokardinfarkt	-	-	-	-	-	0,306
Apoplex	-	-	-	-	-	0,210
Lungenembolie	-	-	-	-	-	0,075
TVT	-	-	-	-	-	0,416
SCD	-	-	-	-	-	-
Sonstige	-	-	-	-	-	0,416
Neue KVE	-	-	-	-	-	0,215
Anzahl der KVE (Friedman-Test)						Friedman-Test - χ^2 : 19,615 - p-Wert: 0,001

4.1.8 Nierenfunktion

Die Nierenfunktion des Studienkollektivs wurde anhand der Serum-Kreatininwerte sowie der berechneten eGFR nach der CKD-EPI-Formel zu Beginn und am Ende des Beobachtungszeitraums analysiert.

Der Median des Serum-Kreatinins lag zu Beginn bei 0,76 mg/dl (IQR 0,13) und am Ende bei 0,78 mg/dl (IQR 0,25). Die eGFR zeigte zu Beginn einen Median von 99,57 ml/min/1,73 m² (IQR 24,1) und am Ende von 97,19 ml/min/1,73 m² (IQR 31,61).

Im Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test zeigte sich für das Serum-Kreatinin kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Zeitpunkten (Z = -0,013; p = 0,99). Für die eGFR hingegen wurde eine signifikante Abnahme über den Beobachtungszeitraum festgestellt (Z = -2,995; p = 0,003). Der Median der eGFR-Veränderung (Δ -eGFR) lag bei -3,01 ml/min/1,73 m² (IQR 13,39). Auch der One-Sample-Wilcoxon-Test für die Veränderung der Nierenparameter (Delta-Werte) ergab für das Serum-Kreatinin keine signifikante Veränderung des Medians (p = 0,99). Die Veränderung der eGFR war hingegen signifikant negativ (p = 0,003), was auf einen statistisch signifikanten Abfall der Nierenfunktion im Beobachtungszeitraum hinweist.

Ein klinisch relevanter Rückgang der eGFR um mehr als 10 ml/min/1,73 m² wurde bei 22 % der Patienten beobachtet (n = 24). Definiert man einen relativen Abfall von mehr als 20 % als klinisch bedeutsam, waren 8,3 % der Patienten betroffen (n = 9).

Insgesamt zeigen die Ergebnisse, dass die Nierenfunktion bei SLE-Patienten im Verlauf statistisch signifikant abgenommen hat.

Tabelle 4–14 fasst die Ergebnisse zusammen. In Abbildung 4-1 wurden die Serum-Kreatininwerte bzw. in Abbildung 4-3 die eGFR-Werte zu Beginn und am Ende der Beobachtung als Boxplots dargestellt. Auch die Delta-Werte des Serum-Kreatinins (Abbildung 4-2) bzw. der eGFR (Abbildung 4-4) wurden entsprechend visualisiert.

Tabelle 4–14: Nierenparameter

	Kreatinin Beginn	Kreatinin Ende	Delta Kreatinin	eGFR Beginn	eGFR Ende	Delta eGFR
Anzahl der Patienten	99	99	99	99	99	99
Median	0,76	0,78	0,01	99,5656	97,1920	-3,0050
IQR	0,13	0,25	0,15	24,10	31,61	13,39
Minimum	0,52	0,47	-5,57	6,82	5,60	-24,33
Maximum	7,80	9,00	1,20	129,00	129,92	51,68
Range	7,28	8,53	6,77	122,19	124,32	76,01
Shapiro-Wilk-Test (p-Wert)	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001
Wilcoxon-One-Sample- Test	-	-	Z: -0,013 p: 0,990	-	-	Z: -2,995 p: 0,003

Die Kreatinin-Werte sind in mg/dl, die eGFR-Werte sind in ml/min/1,73 m²

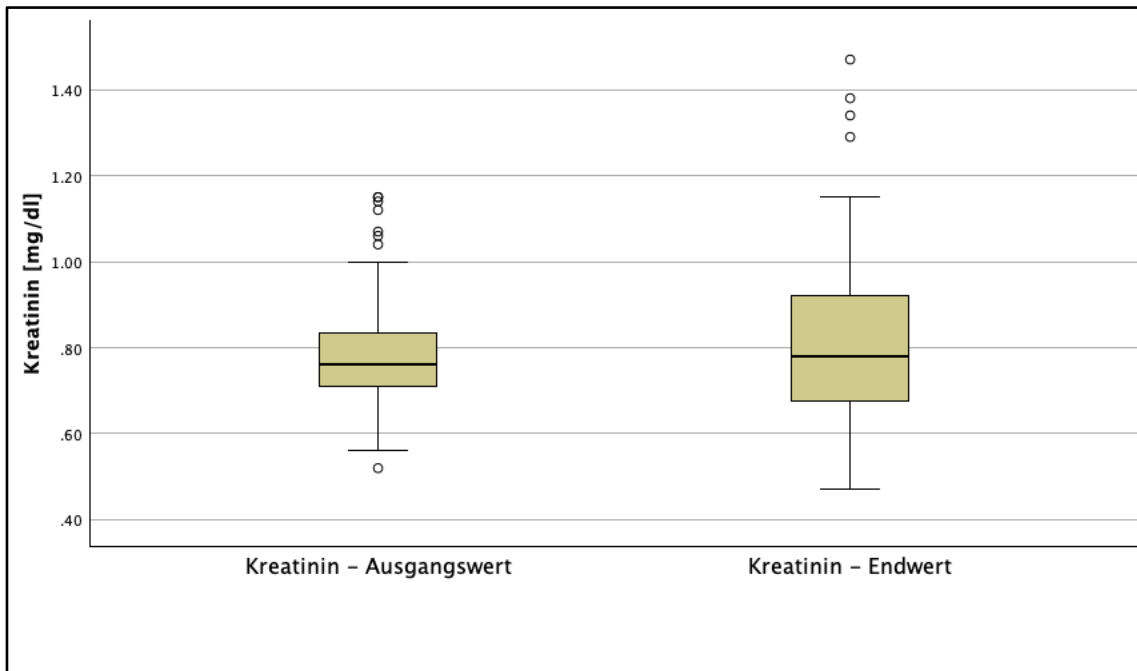


Abbildung 4-1: Boxplots der Kreatinin-Werte zum Beginn und am Ende des Beobachtungszeitraums (N = 99)
 Zur besseren Visualisierung wurde die Y-Achse auf 1,5 mg/dl begrenzt; extreme Ausreißer (N = 6) sind in der
 Abbildung nicht dargestellt, flossen jedoch in die statistische Analyse ein

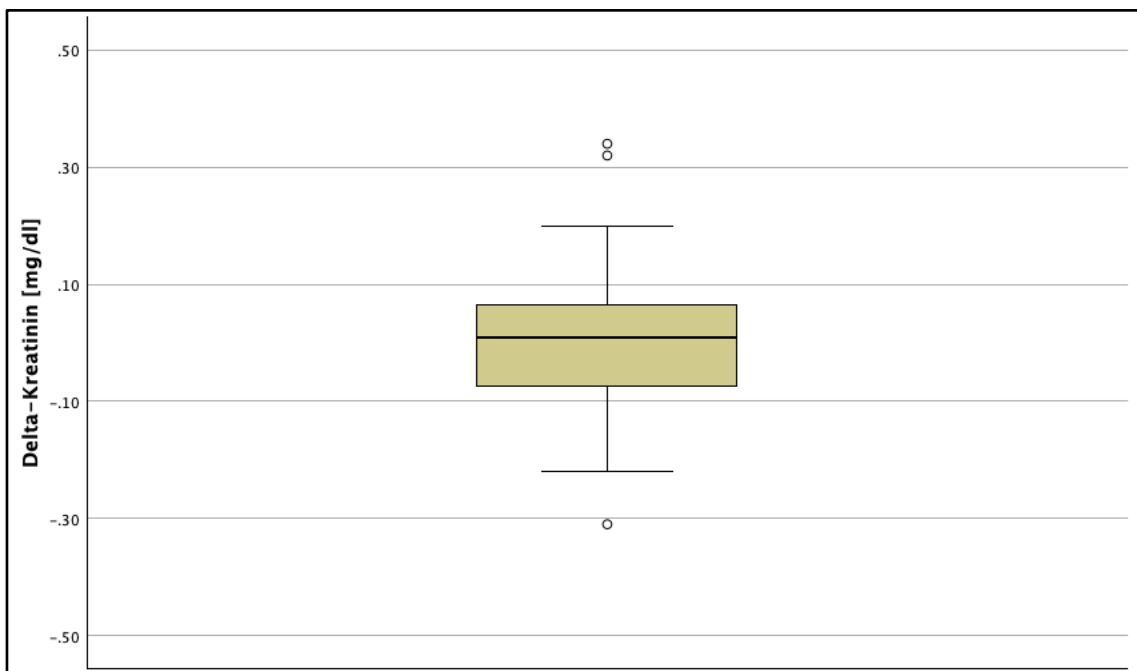


Abbildung 4-2: Boxplot der Delta-Kreatinin-Werte (N = 99)
 Zur besseren Visualisierung wurde die Y-Achse auf -0,5 bis 0,5 mg/dl begrenzt; extreme Ausreißer (n = 5) sind in
 der Abbildung nicht dargestellt, flossen jedoch in die statistische Analyse ein.

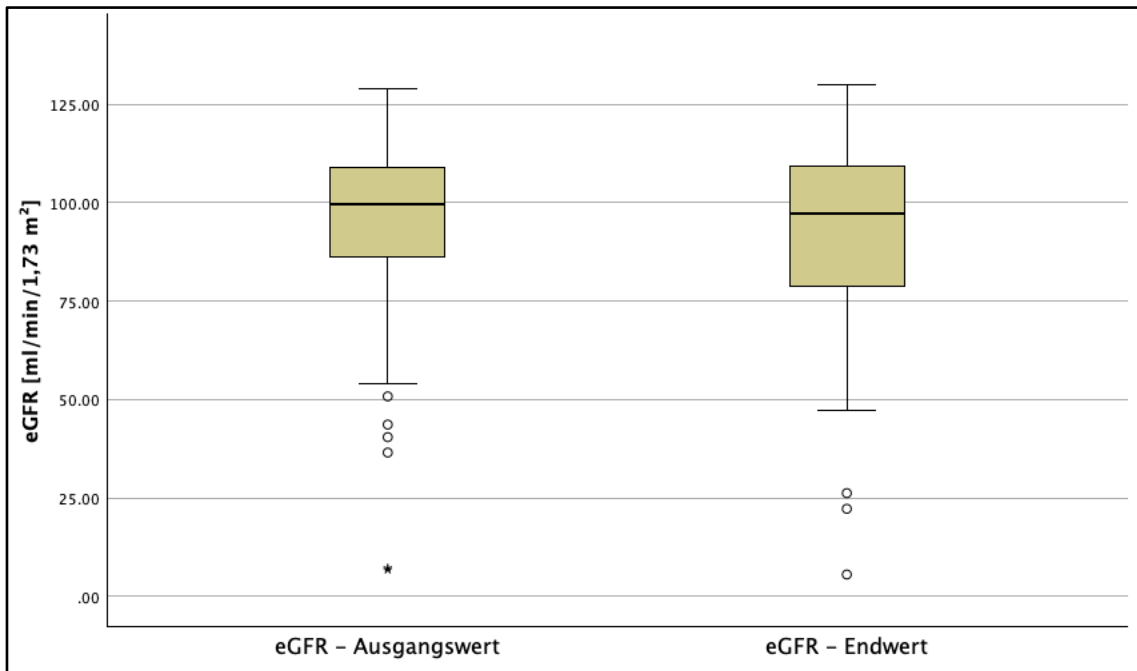


Abbildung 4-3: Boxplots der eGFR-Werte zum Beginn und am Ende des Beobachtungszeitraums (N = 99)

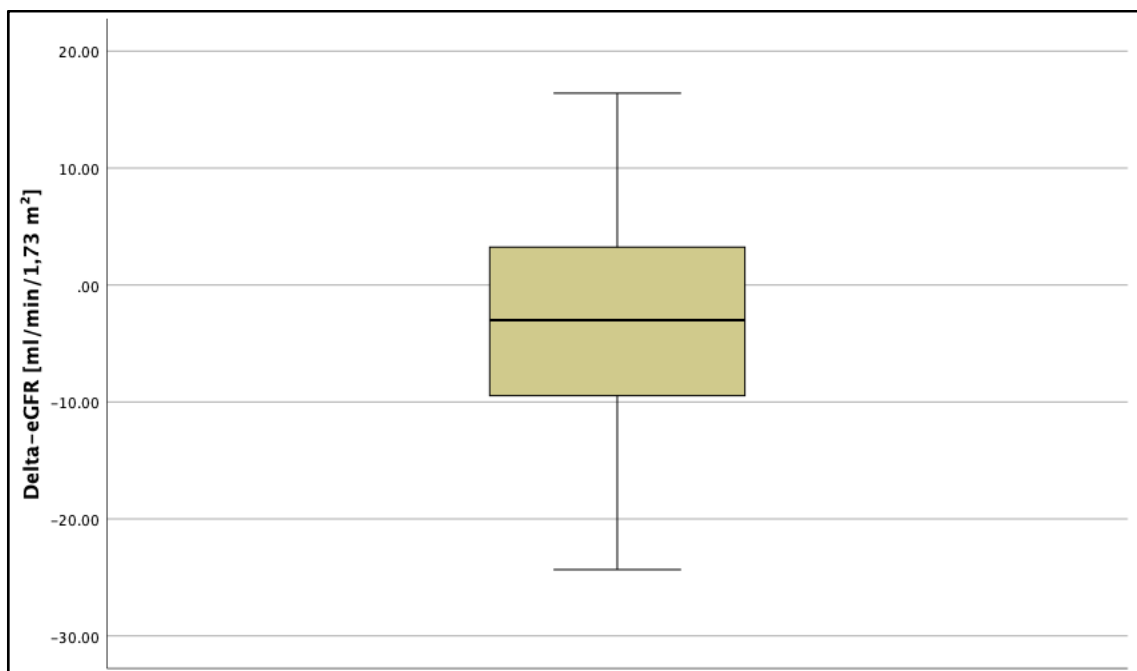


Abbildung 4-4: Boxplot der Delta-eGFR-Werte (N = 99)
Zur besseren Visualisierung wurde die Y-Achse auf -30,0 bis 20,0 ml/min/1,73 m² begrenzt; extreme Ausreißer (N = 2) sind in der Abbildung nicht dargestellt, flossen jedoch in die statistische Analyse ein.

4.1.9 Urin-Parameter

Zur weiteren Beurteilung der Entwicklung der renalen Funktion wurden zusätzlich die Parameter Proteinurie und Albuminurie untersucht. Die Entwicklung dieser Parameter wurde anhand von Albumin-Kreatinin-Verhältnis und Protein-Kreatinin-Verhältnis zum Ausgangs- und Endzeitpunkt analysiert. Allerdings war die Anzahl der Patienten, für die diese Urin-Parameter vorlagen, deutlich geringer als im gesamten Studienkollektiv, da eine Urin-Diagnostik nicht routinemäßig bei jedem Patienten durchgeführt wurde und nur vollständige Datensätze zu beiden Zeitpunkten berücksichtigt wurden.

Alle untersuchten Parameter zeigten im Shapiro-Wilk-Test eine signifikante Abweichung von der Normalverteilung ($p < 0,05$). Für das Albumin-Kreatinin-Verhältnis lagen die Werte zu Beginn bei 69,10 mg/g (IQR 150,25) und am Ende bei 84,80 mg/g (IQR 216,25). Das Protein-Kreatinin-Verhältnis zeigte einen Median von 129,80 mg/g (IQR 146,27) zu Beginn und 134,00 mg/g (IQR 188,58) am Ende des Beobachtungszeitraums. Tabelle 4–15 und Tabelle 4–16 fassen diese Ergebnisse zusammen.

Im Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test ergab sich für keinen der untersuchten Urin-Parameter ein signifikanter Unterschied zwischen Ausgangs- und Endwerten. Auch der One-Sample-Wilcoxon-Test für die Delta-Werte zeigte für die untersuchten Parameter keine signifikanten Abweichungen vom Nullwert.

Zusammenfassend zeigten die analysierten Urin-Parameter im Beobachtungszeitraum keine statistisch signifikanten Veränderungen im untersuchten Patientenkollektiv. Die Ergebnisse wurden im Anhang als Boxplots visualisiert.

Tabelle 4–15: Albumin-Kreatinin-Verhältnis zum Beginn und am Ende des Beobachtungszeitraums sowie die Delta-Werte

	Albumin-Kreatinin- Verhältnis Beginn	Albumin-Kreatinin- Verhältnis Ende	Albumin-Kreatinin- Verhältnis Delta
Anzahl der Patienten	25	25	25
Median	69,10	84,80	- 7,30
IQR	150,25	216,25	176,35
Minimum	9,50	12,30	- 1344,00
Maximum	1733,60	1588,00	1705,10
Range	1724,10	1575,70	3049,10
Shapiro-Wilk-Test (p-Wert)	< 0,001	0,001	< 0,001
Wilcoxon-Vorzeichen- Rang-Test		Z: 0,848 p: 0,397	-
Wilcoxon-One-Sample- Test	-	-	Z: -0,848 p: 0,397

Die Angaben sind in mg/g

Tabelle 4–16: Protein-Kreatinin-Verhältnis zum Beginn und am Ende des Beobachtungszeitraums sowie die Delta-Werte

	Protein-Kreatinin- Verhältnis Beginn	Protein-Kreatinin- Verhältnis Ende	Protein-Kreatinin- Verhältnis Delta
Anzahl der Patienten	34	34	34
Median	129,80	134,00	- 7,20
IQR	146,27	188,58	191,45
Minimum	40,90	51,50	- 1448,60
Maximum	2138,10	1875,00	2007,90
Range	2097,20	1823,50	3456,50
Shapiro-Wilk-Test (p-Wert)	< 0,001	0,001	< 0,001
Wilcoxon-Vorzeichen- Rang-Test		Z: 0,710 p: 0,478	-
Wilcoxon-One-Sample- Test	-	-	Z: -0,710 p: 0,478

Die Angaben sind in mg/g

4.1.10 Pulswellengeschwindigkeit

Tabelle 4–17 fasst die Ergebnisse der im Jahr 2015 bei den Patienten gemessenen karotis-femorale Pulswellengeschwindigkeit (cfPWV) zusammen.

Insgesamt liegen die Ergebnisse für 100 Patienten vor. Der Medianwert der Pulswellengeschwindigkeit betrug 6,4 m/s (IQR 1). Der Shapiro-Wilk-Test zeigte mit einem p-Wert von $< 0,001$ eine signifikante Abweichung von der Normalverteilung. Der niedrigste gemessene Wert lag bei 4,6 m/s, der höchste bei 10,2 m/s.

Die Ergebnisse wurden in Abbildung 4-5 als Boxplot visualisiert.

Tabelle 4–17: Karotis-Femorale Pulswellengeschwindigkeit (cfPWV) im gesamten Kollektiv

Anzahl der Patienten	100
Mean (Mittelwert)	6,5802
95% KI für Mittelwert	[6,3729 – 6,7875]
Standardabweichung	1,04467
Median	6,4000
Interquartile Range „IQR“	1,00
Minimum	4,60
Maximum	10,20
Range	5,60
Shapiro-Wilk-Test (p-Wert)	< 0,001

Die Angaben für die cfPWV sind in m/s

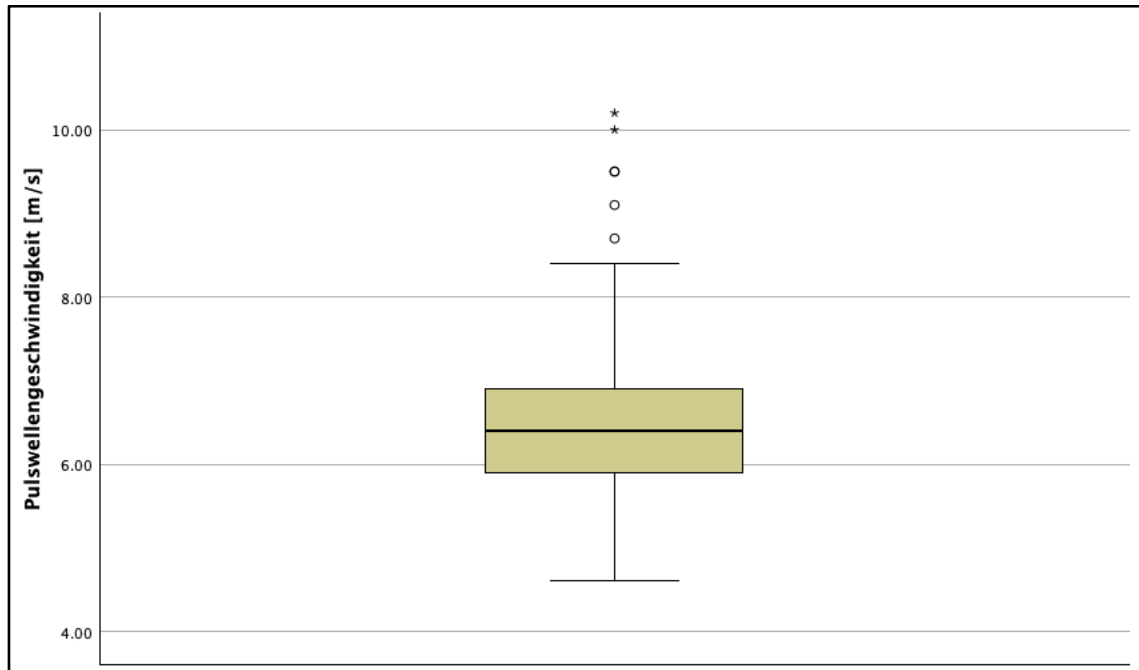


Abbildung 4-5: Boxplot der Pulswellengeschwindigkeit (N = 100)

4.2 Fragestellungen

4.2.1 Zusammenhänge zwischen cfPWV und Delta-GFR

Zur Untersuchung der Zusammenhänge zwischen der cfPWV und der Veränderung der GFR über den Beobachtungszeitraum wurden eine Korrelationsanalyse sowie eine Regressionsanalyse durchgeführt. Vom gesamten Patientenkollektiv lagen am Ende der Beobachtungszeit nur bei 92 Patienten sowohl PWV- als auch eGFR-Werte vor, sodass in die Analyse lediglich diese 92 Personen einbezogen wurden. Die Basisdaten dieser Patienten sind in Tabelle 4–18 zusammengefasst.

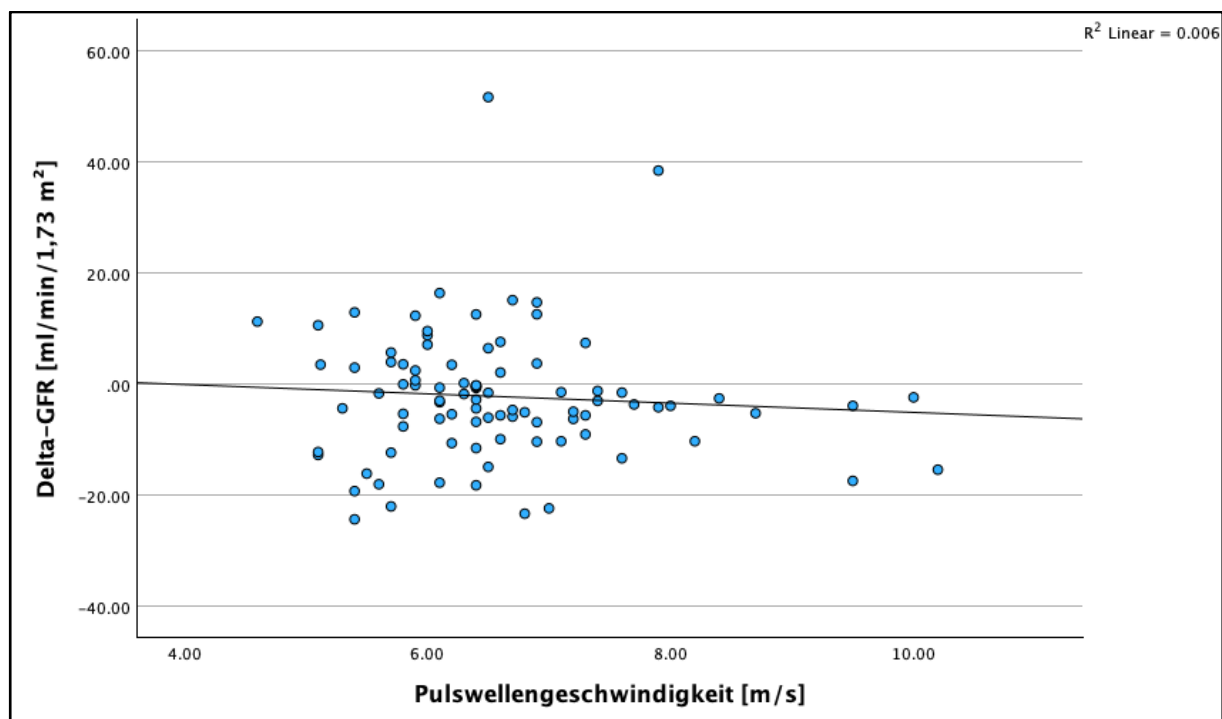
Tabelle 4–18: Basisdaten der Patienten in der Korrelations- und Regressionsanalyse

Anzahl der Patienten	92
Geschlecht	
• Männlich	11 (11,96 %)
• Weiblich	81 (88,04 %)
Alter [Jahre]	44,84 ± 13,11
Erkrankungsdauer [Jahre]	12 (13)
PWV [m/s]	6,4 (1,07)

4.2.1.1 Korrelationsanalyse

Um zu untersuchen, ob ein Zusammenhang zwischen der cfPWV und der Delta-GFR besteht, wurde im Gesamtkollektiv eine Korrelationsanalyse durchgeführt. Da beide Variablen nicht normalverteilt waren, wurde eine Spearman-Rangkorrelation eingesetzt.

Die Analyse ergab einen Korrelationskoeffizienten (Rho) von -0,111 mit einem p-Wert von 0,291. Diese negative Korrelation deutet darauf hin, dass eine höhere cfPWV tendenziell mit einem stärkeren Rückgang der GFR verbunden ist. Allerdings erreichte die Korrelation keine statistische Signifikanz.



*Abbildung 4-6: Streudiagramm für die Korrelation zwischen der cfPWV und der Delta-GFR
Eingezeichnet ist zusätzlich die Ausgleichsgerade*

4.2.1.1.1 Subgruppenanalysen (cfPWV – Delta-GFR)

Zur weiterführenden Analyse der Korrelation zwischen der cfPWV und der Delta-GFR wurden zusätzliche Korrelationsanalysen in verschiedenen Subgruppen durchgeführt. In der Subgruppe der Patienten mit Diabetes mellitus zeigte sich eine starke negative Korrelation

(Rho = -1,0; p < 0,01). Allerdings war die Fallzahl in dieser Gruppe mit drei Patienten sehr gering, weshalb die Aussagekraft dieser Korrelation stark eingeschränkt ist.

Auch in der Subgruppe der Raucher zeigte sich eine starke negative Korrelation (Rho = -0,554; p = 0,040). Somit war in dieser Subgruppe eine höhere cfPWV mit einem stärkeren Rückgang der eGFR assoziiert.

Bei den Patienten ohne hämatologische Manifestation des SLE wurde ebenfalls eine stärkere negative Korrelation beobachtet (Rho = -0,303; p = 0,016). Eine höhere cfPWV ging hier mit einem stärkeren Rückgang der GFR einher.

In den übrigen analysierten Subgruppen ergab sich keine statistisch signifikante Korrelation.

Tabelle 4–19 fasst die Ergebnisse der Korrelationsanalysen zusammen. Streudiagramme für den Zusammenhang zwischen PWV und Delta-GFR in den Subgruppen mit statistisch stärkeren Korrelationen finden sich im Anhang.

Tabelle 4–19: Korrelationsanalysen im Gesamtkollektiv und in den Subgruppen.

Subgruppe	Anzahl	Spearman's Rho	p-Wert
Gesamt-Kollektiv	92	-0,111	0,291
Baseline Characteristics			
Geschlecht			
- Männlich	11	-0,055	0,873
- Weiblich	81	-0,093	0,407
Alter			
- Alter < 50 Jahre	53	-0,029	0,836
- Alter ≥ 50 Jahre	39	-0,062	0,708
Kardiovaskuläre Risikofaktoren			
Arterielle Hypertonie			
- Ja	38	-0,156	0,350
- Nein	54	-0,041	0,767
Diabetes mellitus			
- Ja	3	-1,000	< 0,01
- Nein	89	-0,124	0,247
Dyslipoproteinämie			
- Ja	31	-0,111	0,551
- Nein	61	-0,127	0,330
Rauchen			
- Ja	14	-0,554	0,040
- Nein	78	-0,040	0,731
Positive Familienanamnese			
- Ja	8	-0,277	0,506
- Nein	84	-0,106	0,338
Lupus-Manifestationen			
Haut			
- Ja	76	-0,098	0,402
- Nein	16	-0,200	0,457
Niere			
- Ja	36	-0,250	0,141
- Nein	56	0,003	0,982
ZNS			
- Ja	12	0,200	0,533
- Nein	80	-0,080	0,482
Serositis			
- Ja	20	-0,349	0,131
- Nein	72	-0,048	0,689
Nicht-erosive Arthritis			
- Ja	53	-0,165	0,238
- Nein	39	-0,050	0,761
Hämatologische Beteiligung			
- Ja	29	0,111	0,565
- Nein	63	-0,303	0,016
Immunologische Beteiligung			
- Ja	78	-0,104	0,366
- Nein	14	-0,262	0,365

Subgruppe	Anzahl	Spearman's Rho	p-Wert
Auge			
- Ja	11	-0,514	0,106
- Nein	81	-0,057	0,612
Herz			
- Ja	10	-0,049	0,894
- Nein	82	-0,126	0,258
Lunge			
- Ja	8	-0,275	0,509
- Nein	84	-0,115	0,296
GIT			
- Ja	4	-0,949	0,051
- Nein	88	-0,090	0,403
Nachweis von ANA initial			
- Ja	83	-0,102	0,360
- Nein	9	-0,367	0,332

Korrelationskoeffizient r nach Spearman und p -Wert für die Korrelationen zwischen der cfPWV und Delta-GFR

4.2.1.2 Regressionsanalyse

4.2.1.2.1 Einfache Regressionsanalyse

Zur weiteren Untersuchung des Zusammenhangs zwischen der cfPWV und der Veränderung der GFR (Delta-GFR) wurde eine Regressionsanalyse durchgeführt. Ziel dieser Analyse war es, zu prüfen, ob die cfPWV einen unabhängigen Einfluss auf die Nierenfunktion über den Beobachtungszeitraum hat und ob zusätzliche Faktoren diesen Zusammenhang möglicherweise beeinflussen.

Zunächst wurde eine einfache lineare Regressionsanalyse durchgeführt. Dabei zeigte sich kein signifikanter linearer Zusammenhang zwischen der cfPWV und der Delta-GFR. Der standardisierte Regressionskoeffizient (Beta) betrug -0,836 mit einem p -Wert von 0,476.

Das Regressionsmodell erklärte lediglich 0,6 % der Varianz der Delta-GFR ($R^2 = 0,006$). Somit lieferte die cfPWV keinen relevanten Beitrag zur Vorhersage der Veränderung der Nierenfunktion im Beobachtungszeitraum. Tabelle 4–20 fasst die Ergebnisse der Regressionsanalyse zusammen. Abbildung 4-7 zeigt ein Streudiagramm für die einfache Regressionsanalyse.

Tabelle 4–20: Ergebnisse der einfachen Regressionsanalyse für den Zusammenhang zwischen cfPWV und Delta-GFR

Kennwert	Wert
Model Summary	
R	0,075
R2	0,006
Adjustiertes R2	-0,005
ANOVA-Tabelle	
F-Wert	0,512
p-Wert	0,476
Regressionskoeffizient	
B	-0,836
t-Wert	-0,715
p-Wert	0,476

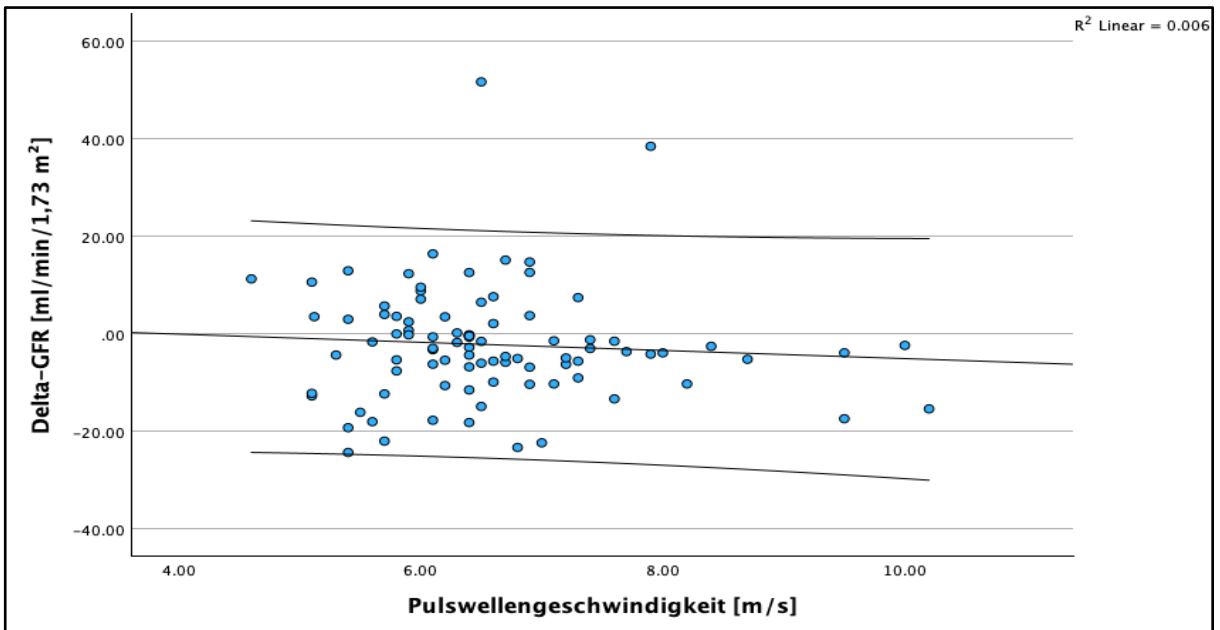


Abbildung 4-7: Streudiagramm für den Zusammenhang zwischen cfPWV und Delta-GFR
 Eingezeichnet sind die Regressionsgrade sowie die Grenzen des 95%-Konfidenzintervall

4.2.1.2.2 Multivariate lineare Regressionsanalyse

Zur weiterführenden Analyse des Zusammenhangs zwischen der cfPWV und der Delta-GFR sowie zur Kontrolle möglicher Confounder wurde eine multivariate lineare Regressionsanalyse durchgeführt. Dabei wurden die folgenden Variablen als unabhängige Confounder berücksichtigt: Geschlecht, Alter, Erkrankungsdauer, die kardiovaskulären Risikofaktoren (arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Dyslipidämie, Nikotinabusus und eine positive Familienanamnese) sowie das Vorliegen einer renalen oder kardialen Lupusmanifestation. Zusätzlich wurde das Modell für den GFR-Ausgangswert adjustiert.

Das multivariate Regressionsmodell erwies sich als statistisch signifikant (F-Wert = 2,744; $p = 0,004$) und erklärte 18,9 % der Varianz der GFR-Veränderung (adjustiertes $R^2 = 0,189$). Allerdings zeigte die cfPWV keinen signifikanten Einfluss auf die Delta-GFR ($B = -0,422$; $p = 0,788$).

Signifikante Prädiktoren waren das Vorliegen eines Diabetes mellitus ($B = 21,08$; $p = 0,002$) sowie der GFR-Ausgangswert ($B = -0,164$; $p = 0,008$). Für das Alter zeigte sich ein negativer Trend, der jedoch knapp die statistische Signifikanz verfehlte ($p = 0,073$).

Tabelle 4–21 und Tabelle 4–22 fassen die Ergebnisse der multivariaten Regressionsanalyse zusammen.

Tabelle 4–21: Multivariate lineare Regressionsanalyse. Modellgüte und -signifikanz

Kennwert	Wert
Model Summary	
R	0,545
R^2	0,297
Adjustiertes R^2	0,189
ANOVA-Tabelle	
F-Wert	2,744
p-Wert	0,004

Tabelle 4–22: Regressionskoeffizienten der multivariaten linearen Regressionsanalyse für den Zusammenhang zwischen cfPWV und Delta-GFR

Regressionskoeffizienten

Variable	Unstandardized B (Effekt)	Standardized Coefficients Beta	p-Wert
PWV	-0,422	-0,038	0,788
Geschlecht	-4,963	-0,133	0,219
Alter	-0,235	-0,264	0,073
Erkrankungsdauer	-0,195	-0,139	0,259
Hypertonie	-3,304	-0,140	0,291
Diabetes mellitus	21,077	0,323	0,002
Hyperlipidämie	1,358	0,055	0,599
Nikotin	1,649	0,051	0,607
Familienanamnese	3,203	0,078	0,443
Niere	4,560	0,192	0,155
Herz	-0,355	-0,010	0,931
eGFR-Beginn	-0,164	-0,337	0,008

4.2.2 Zusammenhänge zwischen cfPWV und kardiovaskulären Ereignissen

Zur Untersuchung des Zusammenhangs zwischen der cfPWV und dem Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen wurde zunächst die cfPWV zwischen Patienten, die mindestens ein kardiovaskuläres Ereignis erlitten hatten, und denjenigen ohne ein solches Ereignis verglichen. Für diesen Vergleich wurde ein Mann-Whitney-U-Test durchgeführt. Zur weiterführenden Auswertung erfolgten anschließend Subgruppenanalysen. Abschließend wurde eine logistische Regressionsanalyse durchgeführt, um den Zusammenhang zwischen der cfPWV und dem Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse unter Berücksichtigung möglicher Confounder zu prüfen. Vom gesamten Patientenkollektiv lagen am Ende der Beobachtungszeit nur bei 92 Patienten sowohl PWV-Werte als auch Daten zum Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen vor, sodass in die Analyse lediglich diese 92 Personen einbezogen wurden. Die Basisdaten dieser Patienten sind in Tabelle 4–23 zusammengefasst.

Tabelle 4–23: Basisdaten der Patienten in den Gruppenvergleichen und der Regressionsanalyse

Anzahl der Patienten	92
Geschlecht	
• Männlich	10 (10,87 %)
• Weiblich	82 (89,13 %)
Alter [Jahre]	44,86 ± 13,13
Erkrankungsdauer [Jahre]	11,50 (14)
PWV [m/s]	6,4 (1,07)

4.2.2.1 Gruppenvergleiche

Insgesamt lagen von 92 Patienten sowohl Werte der Pulswellengeschwindigkeit (cfPWV) als auch klinische Informationen zum Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse (KVE) vor. 64 Patienten entwickelten im Beobachtungszeitraum kein KVE, während 28 im Verlauf der Beobachtung oder bereits zu Beginn mindestens ein kardiovaskuläres Ereignis erlitten hatten.

Im Gesamtkollektiv lag der Median der cfPWV bei 6,4 m/s (IQR 1,07). In der Subgruppe mit KVE betrug der Median der cfPWV 6,1 m/s (IQR 1,28), während er in der Gruppe ohne KVE bei 6,5 m/s (IQR 1,15) lag. Für den Gruppenvergleich wurde ein Mann-Whitney-U-Test durchgeführt, der einen Z-Wert von -1,738 und einen p-Wert von 0,082 ergab. Es zeigte sich somit ein Trend, dass Patienten ohne kardiovaskuläre Ereignisse tendenziell höhere cfPWV-Werte aufwiesen als diejenigen mit Ereignissen, der Unterschied war jedoch nicht statistisch signifikant.

Tabelle 4–24 stellt die cfPWV-Werte des Gesamtkollektivs sowie der beiden Subgruppen dar. Die entsprechenden Boxplots finden sich in Abbildung 4-8 und Abbildung 4-9. Die Ergebnisse des Mann-Whitney-U-Tests sind in Tabelle 4–25 zusammengefasst.

Tabelle 4–24: PWV-Werte im Gesamtkollektiv sowie in den Subgruppen (Mit und ohne KVE)

	Gesamt-Kollektiv	Ohne KVE	Mit KVE
Anzahl der Patienten	92	64	28
Mean (Mittelwert)	6,5883	6,6566	6,4321
95% KI für Mittelwert	[6,3719 – 6,8046]	[6,4134 – 6,8997]	[5,9681 – 6,8961]
Standardabweichung	1,04470	0,97326	1,19662
Median	6,4	6,5	6,1
Interquartile Range „IQR“	1,07	1,15	1,28
Minimum	4,60	4,60	5,10
Maximum	10,20	10,20	10,00
Range	5,60	5,60	4,90
Shapiro-Wilk-Test (p-Wert)	<0,001	0,002	<0,001

Tabelle 4–25: Mann-Whitney-U-Test für den Vergleich der PWV zwischen den Subgruppen mit und ohne KVE

PWV	N		Mean Rank	Sum of Ranks
	Ohne KVE	64	49,70	3180,50
Mit KVE	28	39,20	1097,50	
Total	92	-	-	

Test-Statistik	
Mann-Whitney-U	691,500
Wilcoxon W	1097,500
Z	-1,738
p-Wert	0,082

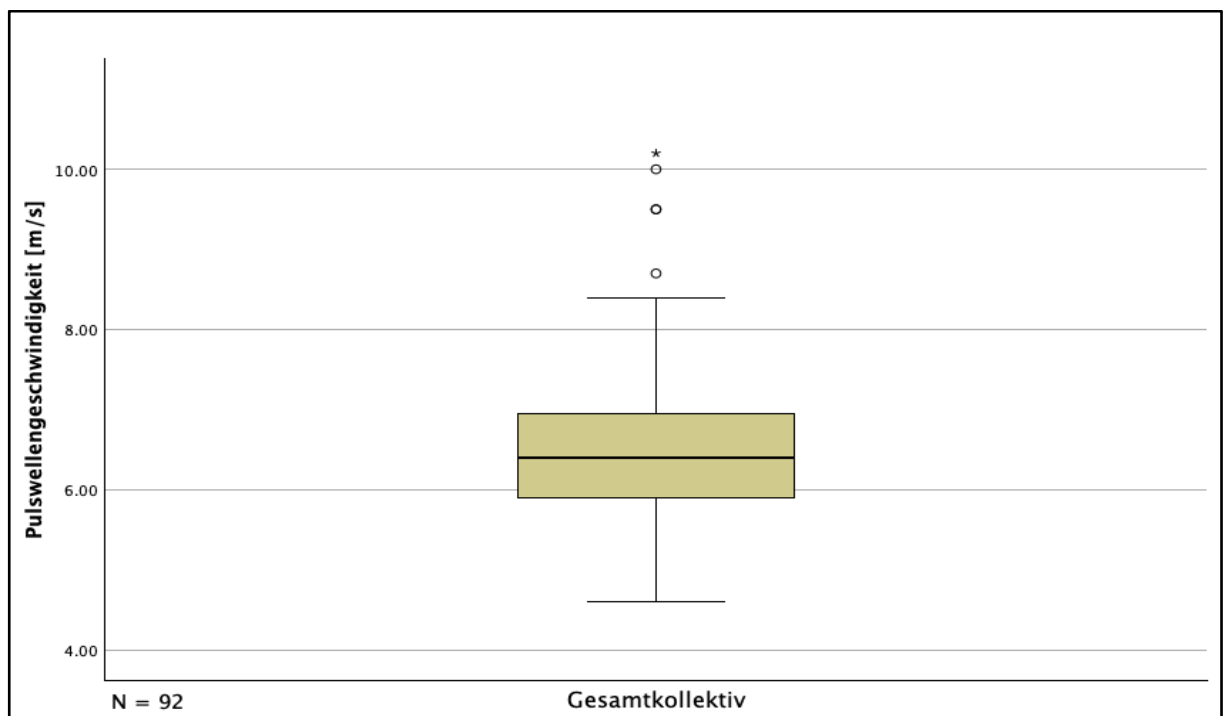


Abbildung 4-8: Boxplot der Pulswellengeschwindigkeit im Gesamtkollektiv

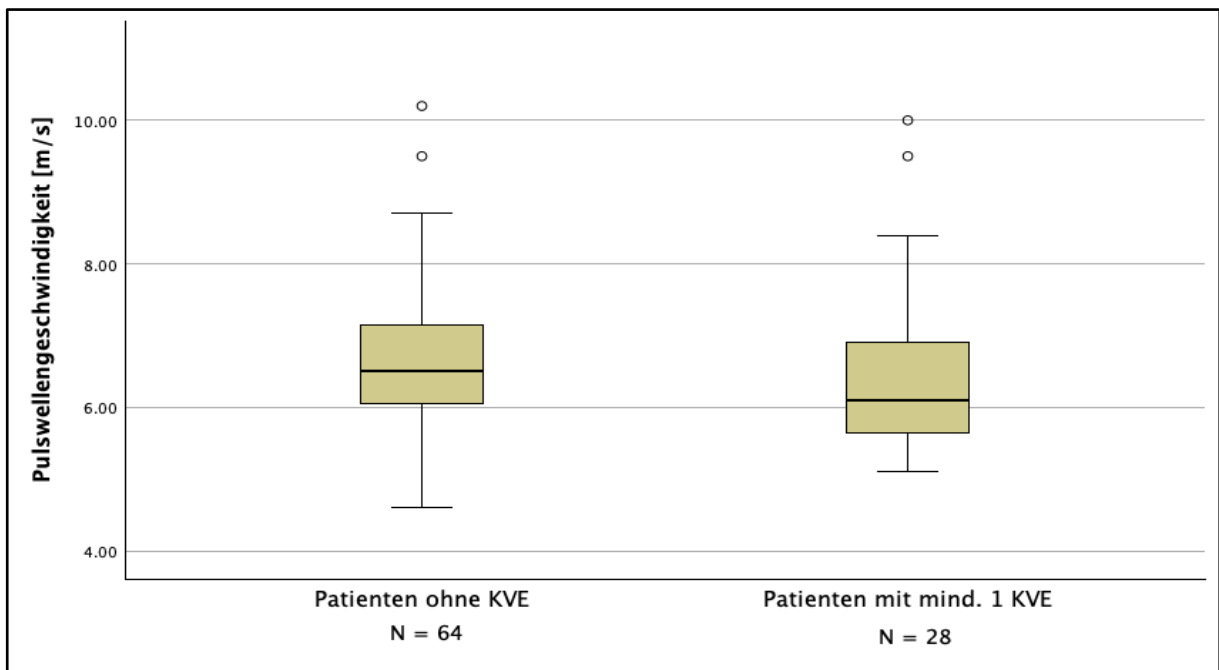


Abbildung 4-9: Boxplots der Pulswellengeschwindigkeit in beiden Subgruppen

4.2.2.1.1 Subgruppenanalysen (cfPWV – KVE)

Um den Einfluss verschiedener Faktoren auf die Pulswellengeschwindigkeit (cfPWV) bei Patienten mit und ohne kardiovaskuläre Ereignisse (KVE) zu untersuchen, wurden Subgruppenanalysen durchgeführt. Dabei wurden die PWV-Werte in verschiedenen klinischen Subgruppen verglichen. Ein ausgeprägter Unterschied zeigte sich ausschließlich in der Subgruppe der Patienten mit arthritischer SLE-Manifestation.

In dieser Subgruppe lag der Median der PWV bei den Patienten ohne KVE bei 6,6 m/s (IQR 1,0), während der Median bei denjenigen mit KVE bei 6,0 m/s (IQR 1,25) lag. Tabelle 4–26 fasst die Ergebnisse der Mann-Whitney-U-Tests in den untersuchten Subgruppen zusammen. Die deskriptiven Statistikdaten zur PWV in der Subgruppe mit Gelenkbeteiligung werden in Tabelle 4–27 dargestellt. Abbildung 4-10 visualisiert die Unterschiede der PWV-Werte in dieser Subgruppe anhand von Boxplots.

Tabelle 4–26: Ergebnisse des Mann-Whitney-U-Tests für den Vergleich der PWV zwischen Patienten mit und ohne KVE im Gesamtkollektiv und in den Subgruppen

Subgruppe	N	Mean Rank	Sum of Ranks	Z-Wert	p-Wert
Gesamt-Kollektiv					
Ohne KVE	64	49,70	3180,50	-1,738	0,082
Mit KVE	28	39,20	1097,50		
Baseline Characteristics					
Geschlecht					
Männlich	Ohne KVE	6	6,00	-0,640	0,522
	Mit KVE	4	4,75		
Weiblich	Ohne KVE	58	44,18	-1,587	0,112
	Mit KVE	24	35,02		
Alter					
Alter < 50	Ohne KVE	34	29,26	-1,431	0,152
	Mit KVE	19	22,95		
Alter ≥ 50	Ohne KVE	30	19,93	-0,067	0,947
	Mit KVE	9	20,22		
Kardiovaskuläre Risikofaktoren					
Arterielle Hypertonie					
Ja	Ohne KVE	24	20,96	-1,061	0,289
	Mit KVE	14	17,00		
Nein	Ohne KVE	40	29,83	-1,838	0,066
	Mit KVE	14	20,86		

Subgruppe		N	Mean Rank	Sum of Ranks	Z-Wert	p-Wert
Diabetes mellitus						
Ja	Ohne KVE	2	2,50	5,00	-1,225	0,221
	Mit KVE	1	1,00	1,00		
Nein	Ohne KVE	62	48,07	2980	-1,703	0,089
	Mit KVE	27	37,94	1024,50		
Hyperlipidämie						
Ja	Ohne KVE	16	16,78	268,50	-0,853	0,394
	Mit KVE	14	14,04	196,50		
Nein	Ohne KVE	48	33,66	1615,50	-1,748	0,081
	Mit KVE	14	24,11	337,50		
Rauchen						
Ja	Ohne KVE	11	7,59	83,50	-0,156	0,876
	Mit KVE	3	7,17	21,50		
Nein	Ohne KVE	53	42,77	2267,00	-1,861	0,063
	Mit KVE	25	32,56	814,00		
Positive Familienanamnese						
Ja	Ohne KVE	8	4,50	36,00	-	-
	Mit KVE	0	0,00	0,00		
Nein	Ohne KVE	56	45,50	2548,00	-1,596	0,110
	Mit KVE	28	36,50	1022,00		
Lupus-Manifestationen						
Haut						
Ja	Ohne KVE	54	40,40	2181,50	-1,176	0,240
	Mit KVE	22	33,84	744,50		
Nein	Ohne KVE	10	10,00	100,00	-1,631	0,103
	Mit KVE	6	6,00	36,00		
Niere						
Ja	Ohne KVE	22	19,86	437,00	-0,976	0,329
	Mit KVE	14	16,36	229,00		
Nein	Ohne KVE	42	30,80	1293,50	-1,829	0,067
	Mit KVE	14	21,61	302,50		
ZNS						
Ja	Ohne KVE	4	6,63	26,50	-0,085	0,932
	Mit KVE	8	6,44	51,50		
Nein	Ohne KVE	60	42,04	2522,50	-1,029	0,303
	Mit KVE	20	35,88	717,50		
Serositis						
Ja	Ohne KVE	13	12,31	160,00	-1,867	0,062
	Mit KVE	7	7,14	50,00		
Nein	Ohne KVE	51	37,95	1935,50	-0,919	0,358
	Mit KVE	21	32,98	692,50		
Nicht-erosive Arthritis						
Ja	Ohne KVE	39	29,23	1140,00	-2,258	0,024
	Mit KVE	13	18,31	238,00		
Nein	Ohne KVE	25	20,42	510,50	-0,056	0,955
	Mit KVE	15	20,63	309,50		
Auge						
Ja	Ohne KVE	11	6,00	66,00	-	-
	Mit KVE	0	0,00	0,00		
Nein	Ohne KVE	53	44,20	2342,50	-1,685	0,092
	Mit KVE	28	34,95	978,50		
Herz						
Ja	Ohne KVE	5	7,90	39,50	-2,514	0,12
	Mit KVE	5	3,10	15,50		
Nein	Ohne KVE	59	42,90	2531,00	-0,853	0,394
	Mit KVE	23	37,91	872,00		
Lunge						
Ja	Ohne KVE	6	4,25	25,50	-0,503	0,615
	Mit KVE	2	5,25	10,50		
Nein	Ohne KVE	58	45,86	2660,00	-1,890	0,059
	Mit KVE	26	35,00	910,00		

Subgruppe		N	Mean Rank	Sum of Ranks	Z-Wert	p-Wert
GIT						
Ja	Ohne KVE	4	2,50	10,00	-	-
	Mit KVE	0	0,00	0,00		
Nein	Ohne KVE	60	47,58	2855,00	-1,660	0,097
	Mit KVE	28	37,89	1061,00		
	Mit KVE	26	38,17	992,50		
Hämatologische Beteiligung						
Ja	Ohne KVE	17	15,62	265,50	-0,466	0,641
	Mit KVE	12	14,13	169,50		
Nein	Ohne KVE	47	34,10	1602,50	-1,558	0,119
	Mit KVE	16	25,84	413,50		
Immunologische Beteiligung						
Ja	Ohne KVE	53	42,50	2252,50	-1,384	0,166
	Mit KVE	26	34,90	907,50		
Nein	Ohne KVE	11	7,55	83,00	-1,201	0,230
	Mit KVE	2	4,00	8,00		
Nachweis von ANA initial						
Ja	Ohne KVE	60	45,31	2718,50	-1,671	0,095
	Mit KVE	24	35,48	851,50		
Nein	Ohne KVE	4	5,50	22,00	-1,155	0,248
	Mit KVE	4	3,50	14,00		

Tabelle 4–27: Pulswellengeschwindigkeit bei Patienten mit arthritischer Lupusmanifestation, und mit bzw. ohne KVE

PWV bei Patienten mit Gelenkbeteiligung

	Ohne KVE	Mit KVE
Anzahl der Patienten	39	13
Mean (Mittelwert)	6,8031	6,1846
95% KI für Mittelwert	[6,4535 – 7,1526]	[5,6516 – 6,7177]
Standardabweichung	1,07828	0,88209
Median	6,6	6,0
Interquartile Range „IQR“	1,0	1,25
Minimum	4,60	5,30
Maximum	10,20	8,40
Range	5,60	3,10
Shapiro-Wilk-Test (p-Wert)	0,014	0,049
Kolmogorov-Smirnov	0,021	0,200

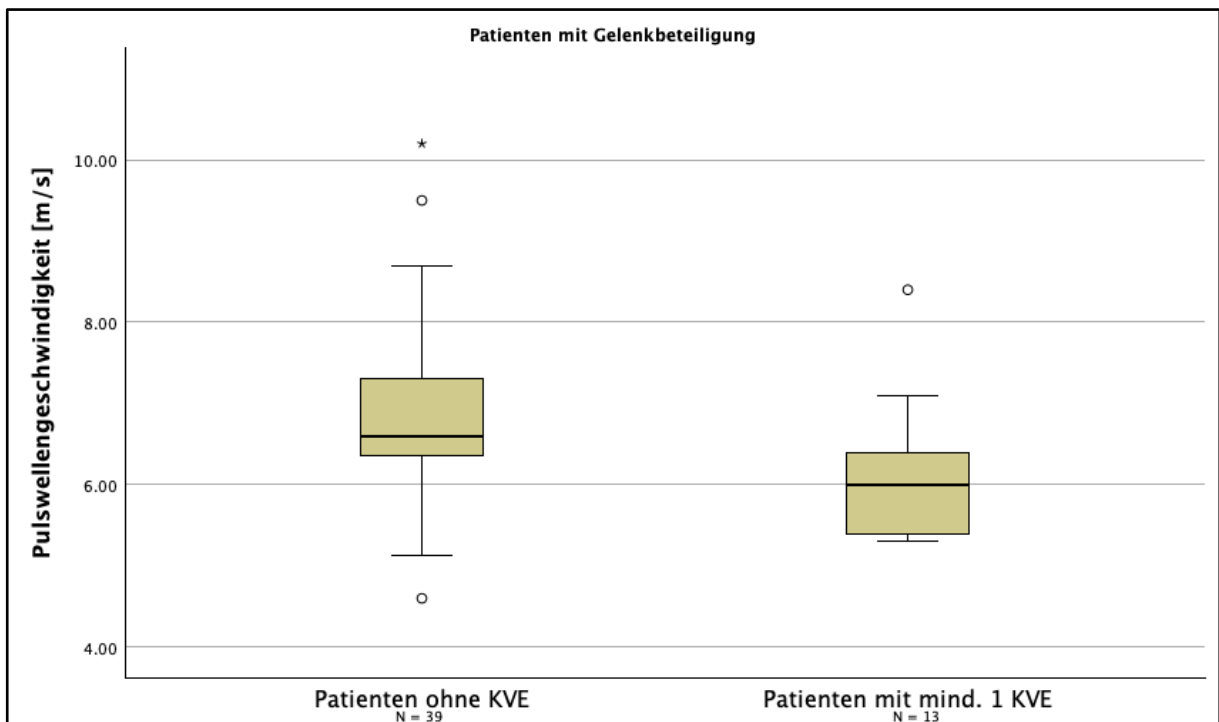


Abbildung 4-10: Boxplots der Pulswellengeschwindigkeit bei Patienten mit arthritischer Lupusmanifestation

4.2.2.2 Regressionsanalysen

Zur Untersuchung eines möglichen Zusammenhangs zwischen der Pulswellengeschwindigkeit (cfPWV) und dem Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse (KVE) im Beobachtungszeitraum wurde eine logistische Regressionsanalyse durchgeführt.

Zunächst erfolgte eine univariate Analyse, um einen direkten Zusammenhang zwischen der cfPWV und dem Auftreten von KVE zu prüfen. Im Anschluss wurde ein multiples Regressionsmodell aufgebaut, in das neben der cfPWV auch potenzielle demografische und klinische Einflussfaktoren einbezogen wurden. Hierzu zählten Alter, Geschlecht, Erkrankungsdauer, arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Hyperlipidämie, Nikotinkonsum, eine positive Familienanamnese sowie Lupus-bedingte Organmanifestationen (renale und kardiale Beteiligung).

4.2.2.2.1 Univariate logistische Regressionsanalyse

In der univariaten logistischen Regressionsanalyse zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen der cfPWV und dem Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse. Der berechnete Odds Ratio (OR) lag bei 0,80 (95%-KI: 0,503–1,271), der p-Wert lag bei 0,344.

Das Regressionsmodell war insgesamt nicht signifikant ($\chi^2 = 0,951$; $p = 0,330$) und erklärte lediglich 1,5 % der Varianz des Auftretens kardiovaskulärer Ereignisse (Nagelkerke $R^2 = 0,015$). Die Klassifikationsgenauigkeit des Modells lag bei 69,6 %, wobei jedoch keiner der Patienten mit einem kardiovaskulären Ereignis korrekt identifiziert wurde.

Tabelle 4–28 fasst die Ergebnisse der univariaten Regressionsanalyse zusammen.

Tabelle 4–28: Ergebnisse der univariaten logistischen Regressionsanalyse für den Zusammenhang zwischen cfPWV und dem Auftreten von KVE

Model Summary	
Chi-Square χ^2	0,951 (p-Wert = 0,330)
Nagelkerke R^2	0,015
Klassifikation gesamt	69,9 %
Regressionskoeffizient	
Odds Ratio (Exp (B))	0,800
95%-KI für Exp (B)	0,503 – 1,271
p-Wert für Exp (B)	0,344

4.2.2.2 Multiple logistische Regressionsanalyse

In der multiplen logistischen Regressionsanalyse unter Einbezug von elf Kovariablen erwies sich die cfPWV weiterhin nicht als signifikanter Prädiktor für das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse (OR = 0,854; 95%-KI: 0,428–1,705; p = 0,654).

Das Gesamtmodell war jedoch statistisch signifikant ($\chi^2 = 22,095$; p = 0,024) und erklärte 30,2 % der Varianz des Auftretens kardiovaskulärer Ereignisse (Nagelkerke $R^2 = 0,302$). Als einziger signifikanter unabhängiger Prädiktor im Modell zeigte sich das Vorliegen einer Hyperlipidämie (OR = 0,256; 95%-KI: 0,081–0,815; p = 0,021). Dieser Zusammenhang widerspricht allerdings gängigen Erwartungen und könnte durch eine geringe Fallzahl oder das Vorliegen von Confounding-Effekten beeinflusst sein.

Tabelle 4–29 und Tabelle 4–30 stellen die Ergebnisse der multiplen Regressionsanalyse dar.

Tabelle 4–29: Multivariate logistische Regressionsanalyse. Modellgüte und -signifikanz

Model Summary	
Chi-Square χ^2	0,951 (p-Wert = 0,330)
Nagelkerke R^2	0,015

Tabelle 4–30: Regressionskoeffizienten der multivariaten logistischen Regressionsanalyse für den Zusammenhang zwischen cfPWV und dem Auftreten von KVE

Regressionskoeffizienten			
Variable	Odds Ratio (Exp (B))	95%-KI	p-Wert
PWV	0,854	0,428 – 1,705	0,654
Geschlecht	1,139	0,172 – 7,552	0,893
Alter	0,957	0,901 – 1,016	0,152
Erkrankungsdauer	1,078	0,993 – 1,170	0,074
Hypertonie	0,790	0,204 – 3,057	0,732
Diabetes mellitus	0,445	0,022 – 8,903	0,597
Hyperlipidämie	0,256	0,081 – 0,815	0,021
Nikotin	2,906	0,571 – 14,789	0,199
Familienanamnese	-	-	-
Niere	0,947	0,233 – 3,848	0,939
Herz	0,353	0,051 – 2,424	0,290

5 Diskussion

5.1 Diskussion der Methoden

5.1.1 Messung der Pulswellengeschwindigkeit

5.1.1.1 Verwendete Methode

Die Werte der karotis-femorale Pulswellengeschwindigkeit (cfPWV) wurden in einer früheren Studie an der Universitätsmedizin Mainz bei 100 Patientinnen und Patienten mit systemischem Lupus erythematodes in den Jahren 2015 und 2016 gemessen und für die vorliegende Arbeit zur Verfügung gestellt.

Die Messung der cfPWV erfolgte als nicht-invasive Methode zur Erfassung der arteriellen Gefäßsteifigkeit. Diese Methode gilt als einfach durchführbar, nicht-invasiv sowie reproduzierbar und stellt derzeit den Goldstandard zur Bestimmung der arteriellen Steifigkeit dar (177). Die cfPWV wird insbesondere zur Beurteilung der aortalen Gefäßsteifigkeit herangezogen, da sie in zahlreichen epidemiologischen Studien einen unabhängigen prädiktiven Wert für kardiovaskuläre Ereignisse gezeigt hat (177).

Für die Erhebung der cfPWV-Werte wurde das Messgerät Vicorder® verwendet. Es existieren verschiedene etablierte Verfahren zur nicht-invasiven Bestimmung der cfPWV, wobei sich die Messung mittels Vicorder® durch eine einfache Handhabung und geringe Abhängigkeit von der Erfahrung des Untersuchers auszeichnet (216, 222, 223).

5.1.1.2 Einschränkungen und Nachteile der Methode

Die gemessenen PWV-Werte sind abhängig von der Distanz zwischen den beiden Messorten, da die PWV sich nach der folgenden Formel berechnet: $PWV = \text{Distanz}/\text{Zeit}$. Die Distanz zwischen den beiden Messpunkten wird an der Körperoberfläche mithilfe eines Maßbands ermittelt. In den Validierungsstudien für den Vicorder® wurden unterschiedliche Methoden zur Distanzmessung angewendet. So definierten Hickson et al. die zurückgelegte Strecke als die Entfernung von der suprasternalen Kerbe bis zum oberen Rand der Oberschenkelmanschette (216). Van Leeuwen-Segarceanu et al. hingegen ermittelten die Strecke als die Entfernung von der suprasternalen Kerbe bis zum oberen Rand der Oberschenkelmanschette, abzüglich der Distanz vom unteren Rand der Karotismanschette bis zur suprasternalen Kerbe (217). Bei allen Verfahren handelt es sich um Näherungswerte für die tatsächlich zurückgelegte Wegstrecke der Pulswelle. In Interventionsstudien mit wiederholten Messungen sind absolute Unterschiede in der berechneten PWV von untergeordneter Bedeutung, sofern dieselbe Messmethode durchgehend angewendet wird. Problematisch wird dies hingegen beim Vergleich unterschiedlicher Populationen oder Studien, in denen verschiedene Messmethoden zum Einsatz kamen (177). Zudem existieren weitere methodische Limitationen. Bei Patienten mit metabolischem Syndrom, Adipositas, Diabetes mellitus oder peripherer arterieller Verschlusskrankheit (pAVK) kann die Registrierung der Pulswellen erschwert sein. Auch abdominelles Fettgewebe bei Männern oder eine größere Brustgröße bei Frauen können die Distanzmessung erschweren und ungenau machen (177, 224).

In der vorliegenden Arbeit wurde eine Methode verwendet, bei der die Entfernung zwischen der rechten A. carotis communis und der rechten A. femoralis an der Körperoberfläche gemessen und anschließend mit dem Faktor 0,8 multipliziert wurde, um die aortale Wegstrecke der Pulswelle zu schätzen (214). Diese Methode wurde von einem Expertengremium der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie als Standard für die klinische Praxis empfohlen, da sie als einfache und zugleich zuverlässige Methode gilt, die am wenigsten durch Körperformvariationen beeinflusst wird. Darüber hinaus wurde diese Methode bei der Festlegung der Referenzwerte für die aortale PWV verwendet (225).

5.1.1.3 Alternative Methoden der PWV-Messung

5.1.1.3.1 Tonometrische Messung mittels SphygmoCor®

Das SphygmoCor®-System wurde in mehreren vergleichbaren Studien zur Messung der cfPWV eingesetzt (226-230). Die Messmethode basiert auf der Applanationstonometrie, bei der Druckwellen der A. carotis und der A. femoralis mit einem hochsensitiven Tonometer sequentiell aufgezeichnet werden. Während der Messung wird zusätzlich ein Elektrokardiogramm (EKG) registriert, wodurch die erfassten Pulswellen in Bezug zur R-Zacke synchronisiert und so die Transitzeit der Pulswelle zwischen beiden Messpunkten ermittelt werden kann. Die Distanzmessung erfolgt analog zu anderen Verfahren über die Körperoberfläche mithilfe eines Maßbands. Die cfPWV ergibt sich als Quotient aus der gemessenen Strecke und der Transitzeit (231-233). Ein wesentlicher Vorteil dieser Methode liegt in der umfangreichen Evidenzlage. Das SphygmoCor®-System gilt als Referenzmethode und wird häufig zur Validierung neuer Verfahren herangezogen (234-236). Ein Nachteil besteht jedoch in der sequentiellen Ableitung der Druckwellen an den beiden Messpunkten. Diese kann durch kurzfristige Veränderungen des Schlagvolumens oder Blutdrucks zwischen den Messungen beeinflusst und damit verzerrt werden (234). Darüber hinaus ist die Methode untersucherabhängig, was ebenfalls die Reproduzierbarkeit einschränken kann (237). Die mittels SphygmoCor® gemessenen PWV-Werte zeigen eine hohe Korrelation mit den piezoelektrisch ermittelten Werten des Complior®-Systems ($r = 0,87$) (232). Im Vergleich zum Vicorder® waren die gemessenen Transitzeiten signifikant unterschiedlich (mittlere Differenz 22 ± 9 ms, $p < 0,001$). Dennoch korrelierten sowohl die Transitzeiten ($r = 0,86$) als auch die berechneten PWV-Werte ($r = 0,85$) stark miteinander (216).

5.1.1.3.2 Piezoelektrische Messung mittels Complior®

In verschiedenen vergleichbaren Studien wurde das Complior®-System zur Erfassung der cfPWV eingesetzt (238-241). Dieses System basiert auf dem piezoelektrischen Prinzip und ermöglicht die simultane Registrierung der Pulswellen an zwei Messpunkten. Hierfür werden zwei mechanosensitive Transducer auf der Körperoberfläche über der A. carotis communis und der A. femoralis angebracht. Die Pulswellenlaufzeit (Pulse Wave Transit Time „PWTT“) wird mithilfe der Fuß-zu-Fuß-Methode ermittelt (231, 233). Die Distanz zwischen den beiden Messpunkten wird vom Untersucher manuell über die Körperoberfläche mittels eines Maßbands gemessen und zur Berechnung der PWV herangezogen (231). Ein zentraler Vorteil des Complior®-Systems liegt in der simultanen Ableitung der Pulswellen, wodurch die Messung weniger anfällig für Verzerrungen durch kurzfristige Schwankungen des Schlagvolumens ist (232). Darüber hinaus hat sich das Complior®-System in Studien als verlässliches Instrument zur Bestimmung der arteriellen Steifigkeit etabliert und liefert äquivalente Ergebnisse zur etablierten SphygmoCor®-Methode (242). Ein wesentlicher Nachteil besteht, wie bei anderen tonometrischen Verfahren auch, in der notwendigen manuellen Distanzmessung sowie in der Untersucherabhängigkeit (232). Vergleichende Studien, die die Messergebnisse von Vicorder® und Complior® direkt gegenüberstellen, liegen bislang nicht vor.

5.1.1.3.3 Magnetresonanztomographie (MRT)

Die Messung der aortalen PWV mittels MRT stellt eine bildgebende Alternative zu tonometrischen oder oszillometrischen Verfahren dar und wurde in mehreren vergleichbaren Studien eingesetzt (243-245). Bei der MRT-basierten PWV-Bestimmung kommt eine phasenkontrastbasierte Sequenz (Phase-Contrast MRI) zum Einsatz, bei der der Blutfluss in den arteriellen Gefäßen aufgezeichnet wird. Aus der zeitlichen Verzögerung zwischen verschiedenen Flusskurven innerhalb eines definierten Gefäßsegments lässt sich anschließend die PWV berechnen (246, 247). Ein wesentlicher Vorteil dieser Methode liegt in der direkten Messung innerhalb zentraler Gefäße, die maßgeblich zur arteriellen Steifigkeit beitragen. Zudem ermöglicht die MRT eine hochpräzise, reproduzierbare Messung, die unabhängig vom Untersucher oder dem exakten Messort ist (246, 248, 249). Als nachteilig sind jedoch der hohe technische Aufwand, die langen Untersuchungszeiten sowie die hohen Kosten zu nennen, wodurch die Methode derzeit nur in spezialisierten Zentren zur Verfügung steht (246, 250, 251). Die mittels MRT gemessenen PWV-Werte zeigten eine moderate bis

starke Korrelation mit den mittels Vicorder® bestimmten Werten ($r = 0,27-0,64$). Dabei lagen die Vicorder®-PWV-Werte im Mittel um 1,6 m/s höher als die mittels MRT ermittelten Werte (252, 253).

5.1.1.3.4 Doppler-Sonographie

Die Doppler-Sonographie stellt eine weitere nicht-invasive Methode zur Messung der PWV dar. Dabei wird der Doppler-Effekt genutzt, um Flussveränderungen im Gefäß zu detektieren und so das Eintreffen der Pulswelle festzustellen. Die Messung erfolgt sequenziell an zwei Messpunkten, zunächst an der A. carotis communis, anschließend an der A. femoralis, jeweils synchronisiert mit dem EKG. Die PWV lässt sich anschließend als Quotient aus der gemessenen Wegstrecke und der Transitzeit der Pulswelle berechnen (246, 254). Zu den Vorteilen dieser Methode zählen der vergleichsweise geringe technische Aufwand, die niedrigen Kosten sowie die Möglichkeit, in Echtzeit detaillierte Informationen über die Dynamik des Blutflusses zu erhalten (246). Als Nachteile sind die starke Abhängigkeit vom Untersucher sowie die sequentielle Erfassung der Pulswelle zu nennen, wodurch die Methode anfällig für Verzerrungen ist. Zudem ist die Doppler-Sonographie im Vergleich zu anderen Verfahren bislang weniger gut validiert (254). Die mittels Doppler-Sonographie bestimmten PWV-Werte zeigen eine hohe Korrelation mit den durch das Complior®-System gemessenen Werten ($r = 0,91$) sowie mit invasiv erhobenen PWV-Werten ($r = 0,93$) (254, 255).

5.1.1.4 Fazit zur Methode der PWV-Messung

Für die Erfassung der Pulswellengeschwindigkeit (PWV) stehen verschiedene Messverfahren zur Verfügung, die jeweils ihre Vor- und Nachteile haben. Obwohl die Messwerte der unterschiedlichen Methoden meist mäßig bis stark miteinander korrelieren, unterscheiden sich die absoluten Werte zum Teil signifikant. Diese Unterschiede sind unter anderem auf die untersucherabhängige Durchführung vieler Verfahren sowie auf die Anwendung unterschiedlicher Methoden zur Distanzmessung zurückzuführen. Für Interventionsstudien oder longitudinale Analysen innerhalb eines Kollektivs, bei denen alle Messungen mit derselben Methode durchgeführt werden, sind diese Unterschiede von geringer Relevanz. Problematisch wird es jedoch bei Studienvergleichen oder Interpretation von Referenzwerten, wenn unterschiedliche Messmethoden verwendet wurden. In solchen Fällen ist eine direkte Vergleichbarkeit der absoluten PWV-Werte nicht uneingeschränkt möglich. Eine Standardisierung der Messverfahren wäre daher wünschenswert, insbesondere im Hinblick auf die Etablierung einheitlicher Referenzbereiche. Zudem besteht ein Bedarf an validierten, untersucherunabhängigen, kosteneffizienten und praktikablen Verfahren zur Erhebung der PWV im klinischen Alltag.

5.1.2 Berechnung der GFR nach der CKD-EPI-Formel

Zur Beurteilung der Nierenfunktion und ihrer Veränderung über den Beobachtungszeitraum wurde die glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) nach der neuen CKD-EPI-Formel basierend auf dem Alter, Geschlecht und Serum-Kreatinin zu Beginn und am Ende der Beobachtung berechnet. Die neue CKD-EPI-Formel beinhaltet keine Anpassung für die ethnische Herkunft. In den Validierungsstudien hat die neue Formel die GFR bei Schwarzen unterschätzt und bei Nicht-Schwarzen überschätzt (219). Da die ethnische Herkunft der Patienten im klinischen System und in den Arztbriefen nicht systematisch dokumentiert war, wurde diese Formel gewählt. Die Berechnung der GFR nach der CKD-EPI-Formel und ihre Verwendung als Verlaufsparemeter wurde in mehreren vergleichbaren Studien eingesetzt und stellt einen etablierten Marker zur Beurteilung der Nierenfunktion dar (256-258). Allerdings ist zu beachten, dass die Serum-Kreatininwerte, die zur Berechnung der GFR benutzt werden, durch extrarenale Faktoren beeinflusst werden können (z. B. Muskelmasse, Ernährung, Medikamente), was zu Verzerrungen führen kann. Der Ausschluss solcher Faktoren bei retrospektiver Datenerhebung ist nicht uneingeschränkt möglich. Hinzu kommt, dass die Erhebung der Kreatininwerte punktuell erfolgte und zwar lediglich an zwei Messpunkten. Diese Vorgehensweise erlaubt nur eine grobe Einschätzung der Veränderung der Nierenfunktion über die Jahre, ohne intermittierende Schwankungen oder akute Verschlechterungen zu berücksichtigen. Es wurde bei der Auswahl der Kreatininwerte darauf geachtet, dass die Patienten zu diesem Zeitpunkt keine Infekte oder akute Verschlechterungen hatten, allerdings

sind vorübergehende Einflussfaktoren wie z.B. der Hydratationsstatus, vor allem bei retrospektiver Erhebung der Daten, nicht auszuschließen.

Aus methodischer Sicht wäre daher die Erhebung der GFR über mehrere Zeitpunkte hinweg sowie die Kombination mit einem zweiten Marker (z. B. Cystatin C) wünschenswert gewesen. Für die Zielsetzung dieser Arbeit, nämlich die Detektion eines generellen Trends der Nierenfunktion im Kollektiv, ist die ausgewählte Methode ausreichend.

5.1.3 Erhebung der Patientendaten aus Arztbriefen

Die retrospektive Erhebung der klinischen Daten erfolgte anhand der digitalisierten Arztbriefe und Anamnesedokumente, die im Rahmen ambulanter sowie stationärer Behandlungen erstellt und elektronisch archiviert wurden. Dieses Vorgehen bildet den klinischen Alltag ab und erlaubt eine longitudinale Nachverfolgung von Krankheitsverläufen, Therapieänderungen und Komorbiditäten unter realen Bedingungen. Gleichzeitig ist dieses Vorgehen jedoch mit methodischen Limitationen verbunden. Die Inhalte der Arztbriefe folgen keiner einheitlichen Dokumentationsstruktur, sondern variieren teils erheblich im Umfang und in der Detailtiefe. Besonders die Erhebung von Lupusmanifestationen, Laborwerten, Medikationen und Begleiterkrankungen ist in vielen Fällen weder vollständig noch systematisch strukturiert. Ein relevanter Schwachpunkt besteht insbesondere in der Dokumentation lupusassoziierter Organbeteiligungen, die oft nicht anhand international standardisierter Kriterien, sondern in klinisch deskriptiver Form festgehalten wurden. Um diesem Problem zu begegnen, wurde bei der Datenauswertung ein strukturiertes Erhebungsschema verwendet. Alle Angaben wurden mehrfach überprüft und die Arztbriefe systematisch durchsucht. Dennoch kann ein Restrisiko für Fehlklassifikationen, Untererfassungen oder Transkriptionsfehler nicht vollständig ausgeschlossen werden und muss bei der Interpretation der Ergebnisse mitbedacht werden. Vor diesem Hintergrund erscheint die Einführung eines standardisierten Registers sowie einheitlicher Anamnesebögen bei jeder Patientenaufnahme als wünschenswert, um zukünftig eine höhere Datenqualität und Vergleichbarkeit zu gewährleisten.

5.2 Diskussion des Kollektivs

5.2.1 Alter

Das Alter der Patienten im beobachteten Kollektiv lag zu Beginn der Beobachtung (2015) zwischen 20 und 77 Jahren mit einem mittleren Alter von $46,05 \pm 13,68$ Jahren, was eine breite Streuung zeigt und die Heterogenität der Kohorte unterstreicht. In die weiterführenden Korrelations- und Regressionsanalysen flossen nur diejenigen Patienten ein, für die bis zum Ende der Beobachtungszeit sowohl klinische als auch laborchemische Daten vorlagen. Das Alter in dieser Gruppe lag zwischen 20 und 74 Jahren mit einem mittleren Alter von $44,8 \pm 13,1$ Jahren. Ähnliche Arbeiten, die die PWV und das kardiovaskuläre Risiko bei SLE-Patienten untersuchten, hatte teilweise ein älteres Patientenkollektiv (230, 259, 260), während viele andere Arbeiten jüngere Patienten untersuchten (238, 240, 261). Zwei Arbeiten bezogen sich ausschließlich auf juvenile SLE-Patienten (262, 263). Zudem war die Altersspanne in vielen Studien deutlich enger als in der vorliegenden Arbeit (228, 241, 260, 262, 263). Durch die Altersunterschiede ist die Vergleichbarkeit der Ergebnisse der verschiedenen Arbeiten erschwert, vor allem weil die PWV mit dem Alter korreliert und die Gefäßsteifigkeit mit dem Alter zunimmt (240). Gleichzeitig spiegelt die hier untersuchte Altersverteilung auch die Realität wider, dass SLE in jedem Alter auftreten und sich dabei unterschiedlich zeigen kann (264). Insofern bietet das breite Altersspektrum dieses Kollektivs möglicherweise den Vorteil, dass die Ergebnisse auf die tatsächliche Versorgungssituation von Lupus-Patienten im klinischen Alltag besser übertragbar sind.

5.2.2 Geschlecht

Das hier untersuchte Kollektiv beinhaltete sowohl weibliche als auch männliche SLE-Patienten. Zu Beginn der Beobachtungszeit (2015) waren von den 109 eingeschlossenen Patienten 93 Frauen und 16 Männer, was einem Verhältnis von etwa 6:1 entspricht. Die Patienten, die in die weiterführende Korrelations- und Regressionsanalyse eingeschlossen wurden, zeigten eine Verteilung von 82 Frauen zu 10 Männern (Korrelationsanalyse) bzw. 81 Frauen zu 11 Männern (Regressionsanalyse). Dabei zeigte unser Kollektiv ein leicht geringeres Frauen-Männer-Verhältnis als in epidemiologischen Studien beschrieben wurde (265). Es sind geschlechtsspezifische Unterschiede in SLE-Patienten in Bezug auf Erkrankungsmanifestation und -schwere beschrieben. Es wurde gezeigt, dass Männer häufiger als Frauen an Nephritis, thrombotischen Ereignissen und kardiovaskulären Erkrankungen leiden (266, 267). Auch die Langzeitprognose von Männern mit SLE ist schlechter als die Prognose von Frauen (268, 269). Diese Unterschiede sind für die Untersuchungen dieser Arbeit von Bedeutung und wurden bei der Analyse berücksichtigt. Da beide Geschlechter in diesem Kollektiv repräsentiert wurden, könnten die Ergebnisse auf allgemeine SLE-Populationen übertragen werden. Allerdings erschwert dies die Vergleichbarkeit mit anderen Studien, die ausschließlich weibliche SLE-Patientinnen untersuchten (238, 239, 241, 260, 270, 271).

5.2.3 Erkrankungsdauer

Die Erkrankungsdauer der Patienten im untersuchten Kollektiv variierte zu Beginn der Beobachtungszeit (2015) zwischen 0 und 33 Jahren, mit einem Median von 11 Jahren (IQR 14). Auch bei den Patienten, die in die weiterführende Korrelations- und Regressionsanalysen eingeschlossen wurden, lag der Median der Erkrankungsdauer bei 11,50 Jahren (IQR 14) für die Regressionsanalyse bzw. bei 12 Jahren (IQR 13) für die Korrelationsanalyse. In manchen ähnlichen Studien lag der Median der Erkrankungsdauer unter dem Median dieser Studie (239, 259, 263, 272), während in anderen Studien der Median darüber lag (260, 261, 273). Diese Unterschiede erschweren ebenfalls den direkten Vergleich der Ergebnisse dieser Studien miteinander. Außerdem ist der Einfluss der Erkrankungsdauer auf die PWV noch nicht abschließend geklärt. In der Studie von Sacre et al. zeigte sich keine Korrelation zwischen der PWV und der Erkrankungsdauer (273), während Sozeri et al. von einer positiven Korrelation zwischen der PWV und den Erkrankungsaktivitätsparametern inkl. Erkrankungsdauer berichteten (263). Wang et al. untersuchten im Jahr 2018 in einer Metaanalyse verschiedene Studien, die den Zusammenhang zwischen PWV und lupusassoziierten Faktoren betrachteten. In der Subgruppenanalyse zeigte sich bei Patienten mit einer Erkrankungsdauer ≥ 10 Jahren eine höhere PWV. Allerdings waren die

Studienkollektive sehr heterogen, wodurch die Ergebnisse nur eingeschränkt vergleichbar waren (274). Um den Einfluss der Erkrankungsdauer zu untersuchen, wurde sie als unabhängiger Faktor bei der Analyse berücksichtigt. Das breite Spektrum des untersuchten Kollektivs, von neu diagnostizierten Patienten bis hin zu langjährig erkrankten, trägt zur Heterogenität des Kollektivs bei und bildet das Spektrum von Lupuspatienten im klinischen Alltag realistisch ab, was die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf die SLE-Population im klinischen Alltag ermöglicht.

5.3 Diskussion der Ergebnisse

5.3.1 Kardiovaskuläre Risikofaktoren und Medikation

5.3.1.1 Eigene Ergebnisse

Das untersuchte Kollektiv wurde über den Beobachtungszeitraum hinweg hinsichtlich des Vorliegens kardiovaskulärer Risikofaktoren sowie der Einnahme kardiovaskulär wirksamer Medikamente analysiert. Zu Beginn der Beobachtung wiesen 67 % der Patienten mindestens einen kardiovaskulären Risikofaktor auf. Bis zum Ende des Beobachtungszeitraums lag dieser Anteil bei 64,2 %. Allerdings lagen am Ende des Beobachtungszeitraums für 13 Patienten keine entsprechenden Daten vor. Nach Ausschluss dieser Fälle von der Analyse lag der Anteil der Patienten mit mindestens einem Risikofaktor zu Beginn bei 67,7 % und stieg bis zum Ende der Beobachtungsdauer auf 72,9 % an, was im Cochran-Q-Test als statistisch signifikanter Unterschied bewertet wurde ($p = 0,006$). Unter den verschiedenen Risikofaktoren nahm insbesondere der Anteil der Patienten mit arterieller Hypertonie zu (42,4 % zu Beginn vs. 48,5 % am Ende; $p < 0,001$). Im Jahr 2015 erhielten 48,9 % der Betroffenen eine antihypertensive Medikation; dieser Anteil stieg bis 2020 leicht auf 51 % an, wobei der Unterschied statistisch nicht signifikant war ($p = 0,676$).

Zu Beginn der Beobachtung litten 3 Personen (3,03 %) an einem Diabetes mellitus, davon eine Person (1,03 %) mit insulinpflichtiger Therapie. Nach fünf Jahren erhöhte sich die Zahl der Diabetesfälle auf 5 (5,05 %), wobei weiterhin nur ein Patient insulinpflichtig war und drei mit oralen Antidiabetika behandelt wurden (3,06 %). Auch dieser Anstieg erreichte keine statistische Signifikanz ($p = 0,152$).

Im Jahr 2015 lag bei 32,3 % der Patienten eine Dyslipoproteinämie vor, jedoch nahmen nur 11,2 % ein Statin ein. Am Ende des Beobachtungszeitraums waren 35,4 % von einer Dyslipoproteinämie betroffen und 15,03 % erhielten eine Statintherapie. Beide Unterschiede blieben statistisch unter dem Signifikanzniveau ($p = 0,056$ bzw. $p = 0,235$). Die Diskrepanz zwischen der Zahl der Patienten mit Dyslipoproteinämie und jenen, die eine Statintherapie erhielten, könnte auf eine Unterverordnung von Statinen hindeuten. Zudem waren 18,37 % des Kollektivs aktive Raucher und 9,38 % wiesen eine positive Familienanamnese für kardiovaskuläre Erkrankungen auf.

5.3.1.2 Ergebnisse anderer Studien

Einige Studien haben die Prävalenz von kardiovaskulären Risikofaktoren bei Patienten mit SLE untersucht und mit den Prävalenzen in Kontrollprobanden verglichen. Arterielle Hypertonie erwies sich in diesen Studien als einer der bedeutendsten Risikofaktoren für die Entwicklung von Atherosklerose und kardiovaskulären Erkrankungen bei SLE-Patienten (275). Die Prävalenz der arteriellen Hypertonie zeigte in den Studien eine erhebliche Spannbreite und variierte zwischen 9 % und 77 %. In allen Arbeiten war die Prävalenz bei den SLE-Patienten signifikant höher als in den jeweiligen Kontrollgruppen (148, 169, 276-282). Zum Vergleich lag die Prävalenz der arteriellen Hypertonie in einer US-amerikanischen Kohorte von 5521 Frauen im Alter zwischen 20 und 44 Jahren aus der Gesamtbevölkerung bei etwa 8 % (283).

Für Diabetes mellitus variierte der Anteil der betroffenen Patienten je nach Studie zwischen 4 % und 15 % (148, 169, 278-282, 284), während die Prävalenz der Dyslipoproteinämie zwischen 21 % und 50 % lag (148, 276-280).

Eine Diskrepanz zwischen der Zahl der verordneten Statine und der Zahl der Patienten mit Dyslipoproteinämie wurde auch in anderen SLE-Kohorten beschrieben und untersucht. In einer US-amerikanischen Lupus-Kohorte mit Patienten mit kutanem Lupus erythematodes (CLE) und/oder SLE wurden die Teilnehmer anhand ihres Risikoprofils für atherosklerotisch bedingte kardiovaskuläre Erkrankungen (ASCVD) in Gruppen eingeteilt. Etwa zwei Drittel der Patienten mit hohem bis sehr hohem Risiko für ASCVD und hohen LDL-Werten erhielten keine lipidsenkende Therapie (285). In einer weiteren großen US-Studie wurden die Daten von 1,2 Millionen Patienten analysiert und die Statinverordnung in der Allgemeinbevölkerung mit jener bei Personen mit rheumatologischen Erkrankungen verglichen. Hier zeigte sich, dass Patienten mit einer rheumatologischen Erkrankung seltener mit Statinen behandelt wurden als

Patienten ohne rheumatologische Diagnose (63,2 % vs. 71,7 %; $p < 0,001$) (286). In der Subgruppe der SLE-Patienten war der Einsatz von Statinen ebenfalls geringer als bei den Patienten ohne SLE (58,6 % vs. 71,4 %; $p < 0,001$) (286). Darüber hinaus zeigte sich ein Unterschied in der Verordnungsrate von Statinen zwischen den Geschlechtern: Männer erhielten insgesamt häufiger Statine als Frauen (286). Die Ursachen für die geringere Anwendung bei Frauen sind multifaktoriell. Zum einen treten Statin-assoziierte Muskelbeschwerden bei Frauen häufiger auf (286, 287). Zudem sind Ablehnungs- und Abbruchraten einer Statintherapie bei Frauen höher (286, 288). Ein weiterer möglicher Grund ist die Zurückhaltung behandelnder Ärzte, Statine bei Frauen im gebärfähigen Alter zu verordnen, da Statine potenziell teratogen wirken können (286). All diese Faktoren können dazu beitragen, dass Frauen und damit auch Patienten mit rheumatologischen Erkrankungen, einschließlich SLE, seltener mit Statinen behandelt werden.

5.3.1.3 Diskussion der Unterschiede zwischen den Arbeiten

Die Kollektive in den verschiedenen Studien unterscheiden sich in mehreren Aspekten voneinander. Zum einen variierte das Alter der untersuchten Patientengruppen. In einigen Arbeiten war das Kollektiv jünger (148, 278, 281, 284), während in anderen Studien ältere Patienten als in der vorliegenden Arbeit eingeschlossen wurden (125, 169, 280). Zudem unterscheiden sich die Studien hinsichtlich der Geschlechterverteilung; einige Arbeiten beschränkten sich ausschließlich auf weibliche Kollektive (148, 280-282).

Ein weiterer relevanter Unterschied betrifft die medikamentöse Behandlung, insbesondere mit Glukokortikoiden und Immunsuppressiva. Der Anteil der Patienten, die unter einer solchen Therapie standen, variiert zwischen den Kohorten erheblich. Dies erschwert den Vergleich, da bekannt ist, dass diese Therapien den arteriellen Blutdruck bei SLE-Patienten beeinflussen können (275).

Auch die Größe der Studienkollektive unterscheidet sich. Während einige Arbeiten kleinere Kollektive als in der vorliegenden Studie untersuchten (277, 278), wurden in anderen deutlich größere Patientengruppen analysiert (148, 169, 276, 282). In der Studie von Santos et al. wurden beispielsweise 100 SLE-Patientinnen eingeschlossen, von denen 53 % an arterieller Hypertonie litten; ein Anteil, der leicht über dem Wert in der vorliegenden Arbeit liegt (41,8 %). Gleichzeitig waren in der Studie von Santos et al. 60 % der Patientinnen mit Steroiden behandelt worden, während der entsprechende Anteil in der vorliegenden Kohorte bei 66 % lag (280).

5.3.1.4 Einordnung der Ergebnisse dieser Studie

Arterielle Hypertonie stellt, unabhängig vom untersuchten Kollektiv, einen zentralen kardiovaskulären Risikofaktor dar und betrifft zahlreiche SLE-Patienten. Auch das in dieser Arbeit untersuchte Kollektiv bildet hier keine Ausnahme. Der Anteil der Betroffenen lag im mittleren Bereich der in vergleichbaren Studien berichteten Prävalenzen. Eine Zunahme des Anteils hypertensiv erkrankter Patienten im Verlauf der Beobachtungszeit wurde ebenfalls bereits in anderen Studien beschrieben. Sowohl die chronische systemische Inflammation als auch die Behandlung mit Glukokortikoiden und Immunsuppressiva können zur Entstehung arterieller Hypertonie beitragen (151).

Eine Unterverordnung von Statinen im untersuchten Kollektiv könnte, möglicherweise aus den in der Literatur beschriebenen Gründen, vorliegen. Angesichts des hohen kardiovaskulären Risikos von SLE-Patienten sollte eine konsequente und aggressive Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren erfolgen, wobei klare therapeutische Ziele definiert und angestrebt werden müssen.

Das untersuchte Patientenkollektiv war hinsichtlich Alter und Geschlecht heterogen, da sowohl jüngere als auch ältere sowie männliche und weibliche Patienten einbezogen wurden. Diese Vielfalt spiegelt die klinische Realität von SLE-Patienten besser wider und unterstützt eine hohe Übertragbarkeit der Ergebnisse auf die SLE-Population. Gleichzeitig erschwert diese Heterogenität jedoch den direkten Vergleich mit anderen Studien, insbesondere solchen mit stärker selektionierten Kollektiven.

5.3.2 Lupusmanifestationen und -Medikation

5.3.2.1 Eigene Ergebnisse

Die Patienten in der vorliegenden Arbeit wurden über den gesamten Beobachtungszeitraum hinsichtlich ihrer Lupus-Manifestationen sowie der eingesetzten Lupus-Medikation untersucht. Die häufigsten Manifestationen in diesem Kollektiv waren eine immunologische Beteiligung mit Komplementverbrauch (83,5 %), eine mukokutane Beteiligung (79,8 %), eine nicht-erosive Arthritis (56,9 %), eine renale Beteiligung (33,9 %), eine hämatologische Beteiligung (31,2 %) sowie eine Serositis (21,1 %). Weitere Manifestationen wie ZNS-, Herz-, Lungen- oder Augenbeteiligung traten seltener auf. Die Prozentangaben beziehen sich auf den Anteil der Patienten, die im Jahr 2015 eine entsprechende Manifestation aufwiesen. Bei 91,2 % der Patienten konnte bei Erstdiagnose ein positiver ANA-Nachweis festgestellt werden (Siehe Tabelle 4–8 und Abbildung 8-15).

Die Veränderung der Manifestationen über den Beobachtungszeitraum wurde mit dem Cochran-Q-Test analysiert. Lediglich die Augenbeteiligung im Sinne eines Katarakts zeigte einen signifikanten Unterschied zwischen Beginn und Ende der Beobachtungsdauer. Nach Ausschluss der fehlenden Daten lag der Anteil der Patienten mit Augenbeteiligung zu Beginn der Beobachtung bei 8,2 % und stieg bis Ende 2020 auf 13,3 % an ($p = 0,004$). Die Analyse der einzelnen Jahre mittels McNemar-Tests ergab keine signifikanten Unterschiede zwischen den Jahren, sodass davon ausgegangen werden kann, dass die Zunahme kumulativ über die Jahre hinweg erfolgte.

Bezüglich der Lupus-Medikation stellten Glukokortikoide und Anti-Malaria-Mittel mit Abstand die häufigsten Medikamente im SLE-Kollektiv dar (jeweils 66,1 %), gefolgt von Belimumab (34,9 %), Mycophenolatmofetil (30,3 %) und Azathioprin (17,4 %). Andere Medikamente wurden seltener eingenommen bzw. verabreicht (Siehe Tabelle 4–10 und Abbildung 8-16). Die Prozentangaben beziehen sich auf den Anteil der Patienten, die im Jahr 2015 die entsprechenden Medikamente erhielten.

Die Veränderung der Einnahme dieser Medikamente über den Beobachtungszeitraum hinweg wurde mit dem Cochran-Q-Test untersucht. Es zeigte sich eine signifikante Veränderung der Einnahme von Glukokortikoiden, Azathioprin, Mycophenolatmofetil und Belimumab. Nach Ausschluss der fehlenden Daten zeigte sich ein abnehmender Trend der Einnahme von Glukokortikoiden (67,3 % vs. 53,1 %; $p < 0,001$), Azathioprin (19,4 % vs. 9,2 %; $p = 0,01$) sowie Mycophenolatmofetil (32,7 % vs. 20,4 %; $p = 0,002$). Für Belimumab zeigte sich hingegen ein eher steigender Trend. Der Anteil der Patienten, die mit Belimumab behandelt wurde, stieg von 35,7 % im Jahr 2015 auf 42,9 % im Jahr 2019 an und fiel im Jahr 2020 erneut auf 36,7 % ab. Insgesamt war die Veränderung signifikant ($p = 0,006$).

5.3.2.2 Ergebnisse anderer Studien

Mehrere Studien haben die Prävalenz der verschiedenen Organmanifestationen von SLE-Patienten untersucht. Die Prävalenz variierte stark zwischen den einzelnen Studien. In drei verschiedenen Arbeiten stellte eine Gelenkbeteiligung mit einer Prävalenz zwischen 69 % und 78 % die häufigste Manifestation dar (289-291). In der Arbeit von Wen et al. war eine renale Beteiligung mit 88 % die häufigste SLE-Manifestation (292), während die immunologische Manifestation mit 94 % in der Arbeit von Prevete et al. am häufigsten war (293). Eine ZNS-Beteiligung lag in allen Arbeiten selten vor und die Prävalenz lag zwischen 4 % und 12 % (290, 292). Die Häufigkeit einer Serositis war relativ ähnlich in den Arbeiten und variierte zwischen 20 % und 27 % (289, 290, 292, 293). Das Vorliegen einer renalen Beteiligung variierte stark zwischen den einzelnen Studien und lag zwischen 21 % in der Arbeit von Alonso et al. und 88 % in der Arbeit von Wen et al. (289, 292). In einer Studie von Schwarting et al. wurden 1160 Patientinnen und Patienten mit SLE analysiert. Mukokutane Manifestationen traten bei 78,71 % der Patienten auf und stellten damit die häufigste Manifestation dar (25). Arthritische Beschwerden waren mit 38,45 % die zweithäufigste Manifestation und eine renale Beteiligung war bei 21,98 % der Patienten zu finden (25).

Auch bezüglich der Medikation von SLE-Patienten variieren die Studien sehr stark in den Häufigkeiten der eingesetzten Therapien. Die Arbeit von Cornet et al. untersuchte 4375

Patientinnen und Patienten mit SLE aus 35 verschiedenen europäischen Ländern. Anti-Malaria-Mittel waren mit 75 % die am häufigsten eingenommenen Medikamente, gefolgt von oralen Steroiden mit 52,4 %. 39,8 % der Patienten erhielten eine immunsuppressive Therapie und 10,9 % wurden mit Biologika behandelt (294). In einem anderen Kollektiv in der Arbeit von Sassi et al. wurden 95 % der Patienten mit Anti-Malaria-Mittel bzw. 90 % der Patienten mit Steroiden behandelt. Azathioprin wurden von 45 % der Patienten eingenommen und Cyclophosphamid wurde bei 29,2 % der Patienten verabreicht (290).

5.3.2.3 Diskussion der Unterschiede zwischen den Arbeiten

Sowohl in Bezug auf die Lupus-Manifestationen als auch auf die Lupus-Medikation bestehen zum Teil deutliche Unterschiede zwischen den verschiedenen Studien. Diese Unterschiede können zum Teil darauf zurückzuführen sein, dass die Kollektive in den unterschiedlichen Studien nicht einheitlich sind. Häufig unterscheiden sich die Patienten hinsichtlich ihres Alters und auch des Alters bei Diagnosestellung des SLE. In einigen Arbeiten zeigte sich ein Unterschied im klinischen Erkrankungsbild abhängig vom Manifestationsalter des SLE (289-291). Diese Unterschiede können auch zu unterschiedlichen Therapieformen führen, da schwere Organbeteiligungen einer intensiveren immunsuppressiven Behandlung bedürfen. Zudem ist der Vergleich der Studien miteinander erschwert, da die Lupus-Manifestationen in den Studien unterschiedlich dargestellt werden. Einige Studien präsentieren die Manifestationen nach Organsystemen (292), während andere Studien die Manifestationen detailliert auflisten. So wird in einigen Studien die Häufigkeit von Leukopenie, Anämie und Thrombozytopenie einzeln angegeben (289), während andere Arbeiten diese unter dem Sammelbegriff „hämatologische Manifestation“ zusammenfassen (25, 293). Auch die mukokutanen Manifestationen werden in vielen Studien detailliert aufgelistet (289-292), während sie in anderen Arbeiten unter dem Begriff „mukokutane Beteiligung“ zusammengefasst werden (25).

5.3.2.4 Einordnung der Ergebnisse dieser Arbeit

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit stimmen teilweise mit den Ergebnissen anderer Studien überein. So war die immunologische Beteiligung die häufigste Manifestation bei den SLE-Patienten, ähnlich wie in der Arbeit von Prevete et al. (83,5 % vs. 94 %) (293). Auch die mukokutane Beteiligung in diesem Kollektiv entsprach weitgehend den Ergebnissen der Arbeit von Schwarting et al. (79,8 % vs. 78,7 %) (25). Die Häufigkeit von Arthritis in diesem Kollektiv lag mit 56,9 % etwa im mittleren Bereich. Die meisten Studien berichteten von einer höheren Prävalenz (289-293), während in der Kohorte von Schwarting et al. eine niedrigere Prävalenz berichtet wurde (25). Bezüglich der Lupus-Medikation zeigten sich ebenfalls deutliche Unterschiede zwischen den Studien. Allerdings stellten Glukokortikoide und Anti-Malaria-Mittel die am häufigsten verwendeten Substanzen dar, was mit dem Ergebnis der vorliegenden Arbeit übereinstimmt (281, 290, 294). Obwohl die Einnahme von HCQ allen Patienten ab der Diagnosestellung empfohlen wird (295), bleibt ein Anteil der Patienten ohne HCQ-Therapie. In der vorliegenden Arbeit erhielten nur 66,1 % der Patienten eine Therapie mit HCQ. Eine solche Unterverordnung von HCQ wurde auch in anderen SLE-Kohorten beschrieben. Lee et al. zeigten in einer Beobachtungsstudie aus Korea, dass 63 % der Patienten mit SLE im Jahr 2004 eine HCQ-Therapie erhielten; dieser Anteil stieg bis 2019 auf 76 % an (296). Manabe et al. untersuchten in einer SLE-Kohorte mit 265 Patienten die Faktoren, die mit einem fehlenden Einsatz von HCQ assoziiert waren (297). Die Autoren fanden, dass nur 50,2 % der Patienten mit HCQ behandelt wurden. Der fehlende Einsatz war mit einer längeren Erkrankungsdauer (OR 1,08; $p < 0,001$), einer Prednisolon-Dosis $\leq 7,5$ mg/Tag (OR 4,03; $p = 0,001$), einem C3-Spiegel ≥ 73 mg/dl (OR 2,15; $p = 0,046$) sowie mit einem länger zurückliegenden Abschluss des behandelnden Arztes (> 10 Jahre) (OR 3,19; $p = 0,002$) assoziiert (297). Die ersten drei Faktoren können mit einem stabilen SLE-Verlauf verbunden sein, wodurch Ärzte zögern könnten, eine HCQ-Therapie einzuleiten (297). Dieses Phänomen wird durch das Konzept der „klinischen Trägheit“ (Clinical Inertia) erklärt, das sich auf das Versäumnis von Ärzten bezieht, eine Therapie einzuleiten oder zu intensivieren, obwohl dies durch Leitlinien empfohlen wird (297, 298).

Der Einsatz von Belimumab war in der vorliegenden Arbeit deutlich höher. 34,9 % der Patienten wurden zu Beginn der Beobachtungsdauer mit Belimumab behandelt. In der Arbeit

von Cornet et al. (siehe oben) erhielten hingegen nur 10,9 % der befragten Patienten Biologika, darunter auch Belimumab (294). Der hohe Anteil an mit Belimumab behandelten Patienten in der vorliegenden Arbeit lässt sich durch einen Selektionsbias erklären, da eine der Fragestellungen der Arbeit von Stortz et al., bei der die Patienten rekrutiert wurden, war, zu untersuchen, ob neue Therapieoptionen wie Belimumab einen Einfluss auf aortale Gefäßsteifigkeit haben. Daher wurden gezielt Patienten mit Belimumab-Therapie für die Studie rekrutiert (214).

Über den Beobachtungszeitraum hinweg stieg der Anteil der Patienten mit einer okulären Beteiligung im Sinne eines Katarakts signifikant an. SLE-Patienten haben im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung ein erhöhtes Risiko, an Katarakt zu erkranken (299). Dieses erhöhte Risiko könnte auch durch die Behandlung mit Glukokortikoiden erklärt werden, da eine langjährige Steroidtherapie mit zahlreichen Nebenwirkungen verbunden ist (300).

Darüber hinaus zeigte sich im Beobachtungszeitraum ein abnehmender Trend in der Einnahme von Glukokortikoiden, Azathioprin und Mycophenolatmofetil, während der Einsatz von Belimumab initial bis 2019 zunahm und im Jahr 2020 zurückging. Es lassen sich mehrere Entwicklungen nennen, die den steigenden Einsatz von Belimumab erklären. Zum einen wurde Belimumab 2019 erstmals in den EULAR-Leitlinien als Add-on-Therapie zur Standardbehandlung bei Patienten mit SLE empfohlen (87). Zudem erfolgte 2017 die Zulassung der subkutanen Formulierung (301). Der Rückgang der Belimumab-Verordnungen im Jahr 2020 fällt zeitlich mit der COVID-19-Pandemie zusammen. In einer Studie aus Frankreich konnte gezeigt werden, dass die Einleitung einer Biologika-Therapie bei Patienten mit Psoriasis während der Pandemie um 57 % zurückging (302). Entsprechende Daten für SLE-Patienten liegen zwar nicht vor, die Gründe für einen ähnlichen Rückgang dürften jedoch vergleichbar sein. Belimumab wurde in der Mehrzahl der Fälle als Infusion verabreicht, da die subkutane Formulierung zu diesem Zeitpunkt noch nicht etabliert war. Lockdowns und Personalmangel während der Pandemie könnten die Durchführung regelmäßiger Infusionen erschwert haben. Darüber hinaus könnte die Sorge vor Infektionen unter immunsuppressiver Therapie dazu beigetragen haben, die Einleitung der Behandlung bei neuen Patienten hinauszuzögern.

Der zunehmende Einsatz von Biologika könnte einen steroid- und immunsuppressiva-sparenden Effekt haben, wodurch die Einnahme von Glukokortikoiden, Azathioprin und Mycophenolatmofetil zurückging. Allerdings bedarf dieser Trend einer genaueren Beobachtung und Untersuchung. Ziel dieser Arbeit war es nicht, die Prävalenz der verschiedenen Lupus-Manifestationen oder bestimmter Lupus-Medikamente systematisch zu untersuchen, sondern das SLE-Kollektiv über den Beobachtungszeitraum hinweg zu begleiten und die Entwicklungen zu beschreiben.

5.3.3 Kardiovaskuläre Ereignisse

5.3.3.1 Eigene Ergebnisse

Das Patientenkollektiv der vorliegenden Arbeit wurde im Verlauf des Beobachtungszeitraums hinsichtlich des Auftretens kardiovaskulärer Ereignisse untersucht. Zu Beginn der Beobachtung hatten 28 Patienten (25,7 %) bereits mindestens ein kardiovaskuläres Ereignis erlitten. Diese Zahl stieg im Verlauf auf 30 (27,5 %) an. Allerdings lagen am Ende des Beobachtungszeitraums für 11 Patienten keine entsprechenden Daten vor. Nach Ausschluss dieser Fälle von der Analyse lag der Anteil der Betroffenen zu Beginn bei 25 (25,5 %) und stieg bis zum Ende der Beobachtungsdauer auf 30 (30,6 %) an.

Die häufigsten kardiovaskulären Ereignisse waren tiefe Beinvenenthrombosen (15,6 %), gefolgt von Lungenembolien (6,4 %), Schlaganfällen (6,4 %) und Myokardinfarkten (3,7 %). Unter der Kategorie „Sonstige“ wurden seltenere vaskuläre Ereignisse wie Milzinfarkte sowie Aborte bei schwangeren Patientinnen zusammengefasst. Die prozentualen Angaben beziehen sich auf den Anteil der Patienten, bei denen das entsprechende Ereignis aufgetreten ist.

Die Veränderung der Häufigkeit kardiovaskulärer Ereignisse im Beobachtungszeitraum wurde mittels des Cochran-Q-Tests analysiert. Dabei zeigte sich ein signifikanter Anstieg des Anteils der Patienten mit mindestens einem kardiovaskulären Ereignis (25,5 % vs. 30,6 %; $p = 0,016$). Eine differenzierte Analyse der Einzeljahre mittels McNemar-Tests ergab keine signifikanten

Unterschiede zwischen den Jahren. Daraus lässt sich schließen, dass die beobachtete Zunahme über den Zeitraum hinweg kumulativ erfolgte. Auch für die einzelnen kardiovaskulären Ereignisse konnte über die Jahre hinweg kein signifikanter Anstieg festgestellt werden.

5.3.3.2 Ergebnisse anderer Studien

Mehrere Studien haben das Auftreten kardiovaskulärer sowie venöser thromboembolischer Ereignisse bei Patienten mit SLE untersucht. Die Prävalenz von Patienten, die mindestens ein kardiovaskuläres Ereignis erlitten hatten, variierte dabei erheblich zwischen den Studien. In der LUMINA-Kohorte lag der Anteil bei 6,2 % (164), während in der Schweizer SLE-Kohorte 13,3 % der Patienten betroffen waren (303). In einer großen Kohortenstudie aus den USA wurde bei 17,8 % der SLE-Patienten mindestens ein kardiovaskuläres Ereignis dokumentiert (304). Eine Metaanalyse aus dem Jahr 2023 bestätigte das erhöhte Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse bei SLE-Patienten. Insbesondere das Risiko für Schlaganfälle, Myokardinfarkte und andere kardiovaskuläre Erkrankungen war im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung signifikant erhöht (305). Auch für venöse thromboembolische Ereignisse zeigten Metaanalysen ein erhöhtes Risiko bei SLE-Patienten. So wurde unter anderem ein signifikant erhöhtes Risiko für das Auftreten tiefer Beinvenenthrombosen und Lungenembolien festgestellt (306). Eine weitere Metaanalyse ergab, dass das Risiko für eine Lungenembolie bei SLE-Patienten um das 4,5-Fache und für eine tiefe Beinvenenthrombose um das 5,5-Fache gegenüber der Allgemeinbevölkerung erhöht ist (307).

5.3.3.3 Diskussion der Unterschiede zwischen den Arbeiten

Die Studien, die das Auftreten kardiovaskulärer und venöser thromboembolischer Ereignisse bei SLE-Patienten untersucht haben, sind in vielen Aspekten heterogen und daher nur eingeschränkt miteinander vergleichbar. Zunächst unterscheiden sich die Studien erheblich in Größe und Zusammensetzung der untersuchten Kollektive. Das Kollektiv in der vorliegenden Arbeit umfasste 109 Patientinnen und Patienten, während größere Kohorten wie die LUMINA-Kohorte und die Schweizer SLE-Kohorte 546 bzw. 241 Patientinnen und Patienten einschlossen (164, 303). Nationale Registerstudien verfügen über deutlich größere Stichproben. So wurden in einer koreanischen Studie 18.575 SLE-Patienten untersucht (308), während die Kohortenstudie von Barbhaiya et al. die Daten von 40.212 Patientinnen und Patienten analysierte (304).

Auch die Geschlechterverteilung sowie das kardiovaskuläre Risikoprofil, einschließlich Risikofaktoren, Krankheitsmanifestationen und Medikation, unterscheiden sich zwischen den Studien. Diese Unterschiede beeinflussen maßgeblich das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse und erschweren den direkten Vergleich der Ergebnisse. Hinzu kommt, dass die Definition der Endpunkte in den Studien unterschiedlich ausfällt. Während in der vorliegenden Arbeit kardiovaskuläre Ereignisse als Sammelkategorie betrachtet wurden und keine Unterscheidung zwischen arteriellen und venösen Ereignissen erfolgte, differenzierten viele andere Studien diese Ereignistypen klar voneinander. Auch die Definition dessen, was als kardiovaskuläres Ereignis gilt, variiert. Während in der vorliegenden Arbeit nur manifeste Ereignisse wie Schlaganfall und Myokardinfarkt berücksichtigt wurden, zählten andere Studien auch das Vorliegen einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (pAVK) oder breitere Definitionen von kardiovaskulären und zerebrovaskulären Erkrankungen als Endpunkte.

Ein weiterer bedeutsamer Faktor ist die ethnische Herkunft der untersuchten Patienten, die das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse ebenfalls beeinflussen kann. In der Studie von Barbhaiya et al. zeigte sich beispielsweise ein geringeres Risiko für Myokardinfarkte bei hispanischen und asiatischen Patienten im Vergleich zu weißen, während das Risiko für Schlaganfälle bei schwarzen und hispanischen Patienten höher war (309).

5.3.3.4 Einordnung der Ergebnisse dieser Arbeit

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit stehen zum Teil im Einklang mit den Ergebnissen anderer Studien. So lag der Anteil der Patienten, die einen Myokardinfarkt in einer spanischen Kohortenstudie bei 1,9 % (310) und in einer Studie aus Malaysia bei 3,8 % (311). In einer Kohorte aus der Schweiz war dieser Anteil hingegen deutlich höher und lag bei 9,3 % (303).

Auch im Hinblick auf Schlaganfälle war der Anteil der Betroffenen in der vorliegenden Arbeit vergleichbar mit den Angaben anderer Studien. In der spanischen Kohorte von Fernández-Nebro et al. lag der Anteil bei 5,7 % (310), in der Schweizer Studie von Koenig et al. bei 5 % (303), während in der vorliegenden Arbeit ein leicht höherer Wert von 6,4 % beobachtet wurde. Der insgesamt höhere Anteil an Patienten mit mindestens einem kardiovaskulären Ereignis in dieser Arbeit lässt sich durch die Definition der erfassten Ereignisse erklären. In der vorliegenden Arbeit wurden sowohl arterielle als auch venöse thromboembolische Ereignisse als kardiovaskuläre Ereignisse zusammengefasst, während in anderen Studien diese Ereignisse meist getrennt ausgewiesen wurden.

Trotz der eingeschränkten Vergleichbarkeit aufgrund der Heterogenität der Studienkollektive verdeutlichen die vorliegenden Daten, dass SLE-Patienten ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung kardiovaskulärer Ereignisse aufweisen. Der signifikante Anstieg des Anteils an Betroffenen im Beobachtungszeitraum spricht für die Relevanz kumulativer Organschäden im Krankheitsverlauf von SLE.

5.3.4 Nierenfunktion

5.3.4.1 Eigene Ergebnisse

Das Patientenkollektiv der vorliegenden Arbeit wurde auf die Veränderung der Nierenfunktion über den Beobachtungszeitraum hinweg untersucht. Es lagen vollständige Daten von 99 Patientinnen und Patienten vor. Zu Beginn der Beobachtung lag der Median der Serum-Kreatininwerte bei 0,76 mg/dl (IQR 0,13), am Ende der Beobachtung bei 0,78 mg/dl (IQR 0,25). Die Veränderung der Kreatininwerte wurde als Differenz zwischen End- und Ausgangswert berechnet und zeigte eine Zunahme von 0,01 mg/dl (IQR 0,15). Der Wilcoxon-Test ergab jedoch keine signifikante Veränderung zwischen den beiden Zeitpunkten.

Da der Serum-Kreatininwert durch zahlreiche extrarenale Faktoren beeinflusst wird, wie etwa Muskelmasse, Proteinzufuhr oder die Stoffwechsellage zum Zeitpunkt der Messung, wurde zur Beurteilung der Nierenfunktion ergänzend die geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) nach der CKD-EPI-Formel herangezogen.

Zu Beginn des Beobachtungszeitraums lag der Median der eGFR bei 99,57 ml/min/1,73m² (IQR 24,10), am Ende bei 97,19 ml/min/1,73m² (IQR 31,61). Die Differenz zwischen End- und Ausgangswert zeigte eine mediane Abnahme der eGFR von -3,01 ml/min/1,73m² (IQR 13,39). Der Wilcoxon-Test ergab hierbei eine statistisch signifikante Veränderung der eGFR über den Beobachtungszeitraum hinweg.

Zusätzlich wurden weitere renale Parameter untersucht, darunter Protein- und Albuminurie, das Albumin-Kreatinin-Verhältnis sowie das Protein-Kreatinin-Verhältnis. Da diese Parameter nicht bei allen Patienten routinemäßig erhoben wurden, lagen hierzu nur geringe Daten vor. Die Veränderungen dieser Parameter über den Beobachtungszeitraum waren nicht signifikant; aufgrund der geringen Fallzahlen ist eine Interpretation jedoch nur eingeschränkt möglich. Der Median des Albumin-Kreatinin-Verhältnisses lag bei 84,80 mg/g, jener des Protein-Kreatinin-Verhältnisses bei 134 mg/g.

5.3.4.2 Ergebnisse anderer Studien

Viele Studien, welche die Entwicklung der Nierenfunktion bei SLE-Patienten untersuchen, fokussieren sich hauptsächlich auf Betroffene mit einer bestätigten Lupus-Nephritis. Nur wenige Arbeiten beziehen gesamte SLE-Kohorten ein, als auch Patienten ohne Lupus-Nephritis.

Yip et al. untersuchten in der Hopkins-Lupus-Kohorte 494 SLE-Patienten hinsichtlich ihrer Nierenfunktion über eine mediane Beobachtungsdauer von 8,8 Jahren. Dabei zeigten 308 Personen einen stabilen GFR-Verlauf, während bei 37 Patienten eine abnehmende GFR beobachtet wurde. Als abnehmender Verlauf galt eine Reduktion der GFR um ≥ 4 ml/min/1,73m² pro Jahr (312). Die Mehrheit der Patienten zeigte somit über die Jahre hinweg eine stabile Nierenfunktion, während bei einem kleineren Teil eine Veränderung festgestellt wurde, meist im Sinne einer Verschlechterung.

Innerhalb dieser Kohorte hatten 129 Patienten eine histologisch bestätigte Lupus-Nephritis. In dieser Subgruppe war der Anteil derjenigen mit einem abnehmenden GFR-Verlauf höher als in der Gruppe ohne Lupus-Nephritis (45 % vs. 31 %; $p = 0,0033$) (312).

Auch eine weitere Studie, die eine Kohorte von 1158 SLE-Patienten untersuchte, darunter 37 % mit histologisch gesicherter Lupus-Nephritis, zeigte einen signifikanten Unterschied in der medianen eGFR zwischen Patienten mit und ohne Lupus-Nephritis (84,9 vs. 157 ml/min/1,73m²; $p < 0,0001$) (313).

5.3.4.3 Diskussion der Unterschiede zwischen den Studien

Da sich die meisten Studien auf Patienten mit einer histologisch gesicherten Lupus-Nephritis konzentrierten, ist ein direkter Vergleich der Daten der vorliegenden Arbeit mit anderen Studien nur eingeschränkt möglich. Darüber hinaus sind die Kollektive der verschiedenen Arbeiten hinsichtlich ethnischer Herkunft, Ausmaß der renalen Beteiligung, immunsuppressiver Therapie sowie Schwere der Erkrankung sehr heterogen.

In der Studie von Yip et al. zeigten sich verschiedene Faktoren, die mit einem abnehmenden GFR-Verlauf assoziiert waren. Dazu zählten eine arterielle Hypertonie, ein erniedrigter C4-Komplementspiegel, ein niedriger Hämatokrit sowie eine erhöhte Proteinurie. Zudem wiesen Patienten afroamerikanischer Herkunft eine geringere Wahrscheinlichkeit auf, eine Verbesserung der GFR zu erzielen. Interessanterweise war eine Steroidtherapie mit einem stabileren GFR-Verlauf assoziiert (312). Solche Unterschiede in den Zusammensetzungen der Studienkollektive können den Verlauf der Nierenfunktion wesentlich beeinflussen und erschweren somit die Vergleichbarkeit der Ergebnisse.

5.3.4.4 Einordnung der Ergebnisse dieser Arbeit

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigen eine annähernd ähnliche Tendenz wie in der Arbeit von Yip et al., nämlich dass die Patienten über den Beobachtungszeitraum tendenziell einen leicht abnehmenden GFR-Verlauf aufwiesen. Da jedoch nur zwei Messwerte zur Beurteilung der Nierenfunktion herangezogen wurden, ist die Aussagekraft dieser Veränderung begrenzt. Für eine fundierte Bewertung wäre die Analyse mehrerer Messwerte über den gesamten Beobachtungszeitraum erforderlich, um die Dynamik der GFR-Veränderung besser abbilden zu können. Nichtsdestotrotz war das Ziel dieser Arbeit primär deskriptiv und zeigt, dass SLE-Patientinnen und -Patienten tendenziell über die Jahre eine Verschlechterung der Nierenfunktion aufweisen.

5.3.5 Zusammenhang von PWV und GFR-Veränderung bei SLE

5.3.5.1 Eigene Ergebnisse

Das Patientenkollektiv der vorliegenden Arbeit wurde auf einen Zusammenhang zwischen der cfPWV und der Veränderung der eGFR im Verlauf untersucht. Dafür wurde eine Spearman-Korrelationsanalyse durchgeführt. Der Spearman-Korrelationskoeffizient lag bei -0,111, was auf einen tendenziellen Zusammenhang zwischen höherer cfPWV und einem stärkeren Rückgang der eGFR hinweist. Dieser Zusammenhang war jedoch statistisch nicht signifikant ($p = 0,291$).

Für eine weiterführende explorative Analyse wurden Subgruppenanalysen nach Geschlecht, Altersgruppen, kardiovaskulären Risikofaktoren und Lupus-Manifestationen durchgeführt. In den Subgruppen der Raucher sowie der Diabetiker zeigt sich eine stärkere Korrelation zwischen PWV und eGFR-Veränderung. Auch bei Patienten ohne hämatologische Beteiligung war die Korrelation stärker als in der Gesamtkohorte. In den übrigen Subgruppen blieb die Korrelation schwach.

Um den Einfluss weiterer Faktoren auf den Zusammenhang zwischen cfPWV und eGFR-Veränderung zu prüfen, wurde eine lineare Regressionsanalyse durchgeführt. In der einfachen linearen Regression zeigte sich ein negativer Trend zwischen der cfPWV und der eGFR-Veränderung ($B = -0,836$; $p = 0,476$), der jedoch nicht statistisch signifikant war. Das Modell erklärte nur einen sehr geringen Anteil der Varianz ($R^2 = 0,006$).

In der multivariaten linearen Regressionsanalyse wurde das Modell um Faktoren ergänzt, die potenziell Einfluss auf die Delta-eGFR und die cfPWV haben könnten. Berücksichtigt wurden Alter, Geschlecht, Erkrankungsdauer, klassische kardiovaskuläre Risikofaktoren, eine renale und kardiale Lupus-Beteiligung sowie der Ausgangswert der eGFR. Dieses Regressionsmodell war statistisch signifikanter als das einfache Modell und erklärte 18,9 % der Varianz der eGFR-Veränderung ($F = 2,744$; $p = 0,004$; adjustiertes $R^2 = 0,189$). Hier zeigte die cfPWV keinen signifikanten Zusammenhang mit der eGFR-Veränderung ($B = -0,422$; $p = 0,788$). Unabhängige Prädiktoren der eGFR-Veränderung waren das Vorliegen eines Diabetes mellitus ($B = 21,08$; $p = 0,002$) sowie der eGFR-Ausgangswert ($B = -0,164$; $p = 0,008$). Das Alter wies einen negativen Trend auf, erreichte jedoch nicht das Signifikanzniveau ($B = -0,235$; $p = 0,073$).

5.3.5.2 Ergebnisse anderer Studien

Mehrere Studien haben den Zusammenhang zwischen der PWV und der GFR in SLE-Kohorten untersucht, allerdings zeigten sich dabei unterschiedliche Ergebnisse.

In der Studie von Stortz et al. wurde die cfPWV bei 125 Patientinnen und Patienten mit SLE sowie bei 104 Kontrollprobanden gemessen und verglichen. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied der cfPWV zwischen beiden Gruppen. Allerdings war die cfPWV in der SLE-Gruppe unabhängig mit dem Alter, dem mittleren arteriellen Blutdruck (MAP) und der eGFR assoziiert (18).

Auch in der Studie von Tziomalos et al., in der 55 SLE-Patientinnen und -Patienten mit 61 Kontrollpersonen hinsichtlich Parameter der arteriellen Steifigkeit – darunter die PWV – verglichen wurden, ergab sich nach Adjustierung für mehrere Faktoren kein Unterschied zwischen den Gruppen. Die PWV korrelierte zunächst mit der eGFR ($r = -0,402$; $p = < 0,005$), dieser Zusammenhang blieb jedoch in der linearen Regressionsanalyse nicht bestehen (230).

Sacre et al. untersuchten 41 SLE-Patientinnen und -Patienten sowie 35 Kontrollprobanden. Die cfPWV war in der SLE-Gruppe höher als in der Kontrollgruppe. In der multivariaten Regressionsanalyse zeigte sich jedoch keine Assoziation zwischen cfPWV und eGFR (273).

In einer kürzlich publizierten Arbeit von Pędzich et al. wurden 60 Frauen mit SLE und/oder Antiphospholipid-Syndrom (APS) untersucht. In der Korrelationsanalyse fand sich eine negative Korrelation zwischen eGFR und cfPWV. Auch in der einfachen linearen Regressionsanalyse war eine Assoziation erkennbar, die jedoch nach Adjustierung für andere Faktoren in der multiplen Regressionsanalyse ihre Signifikanz verlor (314).

Insgesamt ist die Evidenzlage zum Zusammenhang zwischen cfPWV und eGFR bei SLE-Patientinnen und -Patienten heterogen.

Auch die Evidenzlage zur Assoziation zwischen PWV und der Veränderung der eGFR ist uneinheitlich. Mehrere Studien haben untersucht, ob die PWV mit Veränderungen der eGFR assoziiert ist und ob sie als Prädiktor für die Entwicklung der Nierenfunktion dienen kann.

Ein Teil der Arbeiten zeigte einen unabhängigen Zusammenhang zwischen arterieller Steifigkeit und GFR-Abfall. In der großen prospektiven CRIC-Kohortenstudie (Chronic Renal Insufficiency Cohort) wurden 2795 Patientinnen und Patienten mit chronischer Nierenkrankheit eingeschlossen. Hier zeigte sich, dass Personen im höchsten PWV-Tertil ($> 10,3$ m/s) ein signifikant höheres Risiko für einen starken Rückgang der eGFR oder die Entwicklung einer terminalen Nierenkrankheit hatten. Die PWV erwies sich dabei als signifikanter Prädiktor für das Fortschreiten der CKD (194).

Auch in der Arbeit von Ford et al. wurden 133 Patientinnen und Patienten mit chronischer Nierenkrankheit (Stadium III-IV) hinsichtlich arterieller Steifigkeit und Entwicklung der Nierenfunktion untersucht. Sowohl ein Abfall der Nierenfunktion als auch der Beginn einer Nierenersatztherapie waren unabhängig mit der aortalen Pulswellengeschwindigkeit assoziiert, sodass die Autoren zu dem Schluss kamen, dass die aortale Steifigkeit ein unabhängiger Prädiktor für die Veränderung der Nierenfunktion ist (315).

Ähnliche Ergebnisse zeigte die Rotterdam-Studie mit 3666 Teilnehmenden, die über einen Zeitraum von elf Jahren hinsichtlich arterieller Steifigkeit und Nierenfunktion beobachtet

wurden. Während des Follow-Up entwickelten 601 Personen eine chronische Nierenkrankheit. Eine höhere PWV war mit einem stärkeren Rückgang der GFR assoziiert (316).

In einer japanischen Studie mit 2053 Angestellten ohne fortgeschrittene Nierenkrankheit ($eGFR \geq 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$) wurde ebenfalls ein signifikanter Zusammenhang zwischen erhöhter Brachial-Knöchel-PWV (baPWV) und einem künftigen Rückgang der Nierenfunktion festgestellt (317).

Demgegenüber stehen Studien, die keinen Zusammenhang zwischen der PWV und der Entwicklung der eGFR nachweisen konnten. So zeigte sich in der Arbeit von Michener et al. bei 940 Teilnehmenden zwar zunächst eine Assoziation zwischen cfPWV und eGFR, diese verlor jedoch in adjustierten Analysen ihre Signifikanz (318). Auch in der Arbeit von Briet et al. mit 180 Patientinnen und Patienten mit CKD fand sich keine Assoziation zwischen Parametern der arteriellen Steifigkeit – einschließlich der cfPWV – und der Progression der Nierenkrankheit (319).

Die meisten Studien zu cfPWV und renaler Prognose wurden in Kollektiven mit chronischer Nierenerkrankung allgemein durchgeführt. Bislang liegen keine Studien vor, die die cfPWV als Prädiktor für einen zukünftigen Nierenfunktionsverlust bei SLE-Patienten untersucht haben.

5.3.5.3 Diskussion der Unterschiede zwischen den Studien

Die Ergebnisse der Studien, die den Zusammenhang zwischen PWV und eGFR sowie der Entwicklung der eGFR untersuchten, sind heterogen und lassen sich weder untereinander noch mit den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit direkt vergleichen.

Ein wesentlicher Unterschied liegt in der Kohortengröße: Während Arbeiten aus der CRIC- oder Rotterdam-Studie sowie die japanische Kohortenstudie von Tomiyama et al. mehrere Tausend Teilnehmende einschlossen (194, 316, 317), basierten andere Studien auf deutlich kleineren Kollektiven (315, 318, 319). Auch die Zusammensetzung der untersuchten Populationen variiert erheblich. So untersuchte die Arbeit von Michener et al. überwiegend ältere Patientinnen und Patienten (Alter $75,8 \pm 4,7$ Jahre) (318), während in der Studie von Tomiyama et al. deutlich jüngere Teilnehmende eingeschlossen waren (Alter 33-47 Jahre) (317). Darüber hinaus wurden einige Studien in Kollektiven mit bestehender chronischer Nierenkrankheit durchgeführt (315, 319), während andere Arbeiten Probanden mit normaler Nierenfunktion oder beginnender Nierenkrankheit untersuchten (316, 317).

Der Vergleich mit Studien, die die Assoziation zwischen PWV und eGFR speziell in SLE-Kohorten analysierten, gestaltet sich noch schwieriger, da sich diese Populationen in mehreren Punkten unterscheiden. Besonders auffällig ist die Geschlechterverteilung: Aufgrund der höheren SLE-Prävalenz bei Frauen bestanden die SLE-Kohorten in der vorliegenden Arbeit sowie in der Studie von Stortz et al. überwiegend aus Frauen (18), während die Kohorten in den Arbeiten von Townsend et al. und Ford et al. hauptsächlich männlich waren (194, 315) und die Studie von Peźdich et al. ausschließlich Frauen untersuchte (314).

Ein weiterer Unterschied betrifft die Nierenfunktion zu Studienbeginn. Die SLE-Kohorten – einschließlich der vorliegenden Arbeit – umfassten überwiegend Patienten mit normaler oder nur leicht eingeschränkter eGFR (18, 230, 273, 314). Dagegen basierten die Arbeiten, die die cfPWV als Prädiktor für die eGFR-Entwicklung evaluierten, auf Populationen mit fortgeschrittener chronischer Nierenkrankheit (194, 315, 319). Auch das Vorliegen weiterer kardiovaskulärer Risikofaktoren, wie Diabetes mellitus oder arterielle Hypertonie, unterscheidet sich deutlich zwischen den Studien. So lag der Anteil der Teilnehmenden mit Diabetes mellitus in der Arbeit von Townsend et al. bei 47 % (194) und in der von Ford et al. bei 23,3 % (315), während er in der vorliegenden Arbeit lediglich 4,6 % betrug.

Vor diesem Hintergrund lassen sich die Ergebnisse der unterschiedlichen Studien nicht direkt aufeinander übertragen und sollten nur mit Vorsicht miteinander verglichen werden.

5.3.5.4 Einordnung der Ergebnisse dieser Arbeit

In der vorliegenden Arbeit wurde der Zusammenhang zwischen der cfPWV und der Veränderung der GFR in einem SLE-Kollektiv untersucht. In der Korrelationsanalyse zeigte sich eine negative, jedoch nicht statistisch signifikante Korrelation zwischen der cfPWV und

der GFR-Veränderung. Eine stärkere Korrelation wurde in den Subgruppen der Raucher, Diabetiker und Patienten ohne hämatologische Beteiligung beobachtet.

In der Regressionsanalyse konnte – auch nach Adjustierung für mehrere Einflussfaktoren – kein signifikanter Zusammenhang zwischen der cfPWV und der eGFR-Veränderung nachgewiesen werden. In der multivariaten Regressionsanalyse stellten sich hingegen das Vorliegen eines Diabetes mellitus sowie der eGFR-Ausgangswert als unabhängige Prädiktoren für die eGFR-Veränderung dar.

Insgesamt war die Veränderung der eGFR über den Beobachtungszeitraum gering ausgeprägt. Der Median der Delta-GFR lag bei $-3,01 \text{ ml/min/1,73m}^2$, und der Median der eGFR am Ende der Beobachtungszeit betrug $97,19 \text{ ml/min/1,73m}^2$. Dies weist darauf hin, dass die Mehrheit der Patienten im untersuchten Kollektiv eine Nierenfunktion im Normbereich hatte und der Rückgang der eGFR über die Jahre nur gering war. Ein längerer Beobachtungszeitraum könnte daher hilfreich sein, um mögliche Zusammenhänge zwischen der cfPWV und der eGFR-Veränderung deutlicher zu erfassen. Zudem wurde die eGFR lediglich zu zwei Zeitpunkten – zu Beginn und am Ende der Beobachtung – erhoben, während die cfPWV nur einmal gemessen wurde. Sowohl die arterielle Steifigkeit als auch die Nierenfunktion sind jedoch dynamische Parameter, die im Zeitverlauf deutlichen Veränderungen und Schwankungen unterliegen können. Künftige Untersuchungen sollen daher wiederholte Messungen sowohl der cfPWV als auch der renalen Funktionsparameter vorsehen, um diese Dynamik adäquat abzubilden und auf Zusammenhänge hin zu analysieren.

Die in den Subgruppen beobachteten stärkeren Korrelationen sind aufgrund der geringen Fallzahlen und der erhöhten Fehlerwahrscheinlichkeit (Fehler 1. Art) nur eingeschränkt interpretierbar. So umfasste die Subgruppe der Diabetiker lediglich drei Personen, während die Gruppe der Raucher aus 14 Personen bestand. Dennoch ist bekannt, dass Rauchen ein relevanter Risikofaktor für kardiovaskuläre Ereignisse ist und mit einer erhöhten arteriellen Steifigkeit assoziiert wird (320, 321). Auch Diabetes mellitus gilt als ein Faktor, der die Progression der arteriellen Steifigkeit fördern kann (siehe Kapitel 2.3.3.5). Die Subgruppenanalysen sind daher als rein explorativ zu verstehen.

Auch die Ergebnisse der multivariaten Regressionsanalyse müssen mit Vorsicht interpretiert werden. Die festgestellte Assoziation zwischen eGFR-Veränderung und dem Vorliegen eines Diabetes mellitus könnte aufgrund der geringen Fallzahl auf einem Selektionsbias beruhen. Ebenso sollte der negative Zusammenhang zwischen dem Ausgangswert der eGFR und ihrer Veränderung vorsichtig bewertet werden, da nur zwei Messzeitpunkte vorlagen, die zur Darstellung eines dynamischen Prozesses nicht ausreichen.

Zusammenfassend zeigte sich in der vorliegenden Arbeit ein leichter Trend zu einem Zusammenhang zwischen der cfPWV und der Veränderung der eGFR bei SLE-Patienten. Künftige Studien sollten diesen Zusammenhang über einen längeren Zeitraum und mit wiederholten Messungen beider Parameter näher untersuchen.

5.3.6 Zusammenhang von PWV und kardiovaskulären Ereignissen bei SLE

5.3.6.1 Eigene Ergebnisse

Das Patientenkollektiv der vorliegenden Arbeit wurde hinsichtlich eines möglichen Zusammenhangs zwischen der gemessenen cfPWV und dem Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen (KVE) sowie venösen thromboembolischen Ereignissen (VTE) untersucht. Dazu wurde das Kollektiv in zwei Gruppen unterteilt: Patienten mit mindestens einem KVE oder VTE und Patienten ohne Ereignisse. Anschließend wurde die cfPWV zwischen beiden Gruppen mittels Mann-Whitney-U-Tests verglichen. Der Test zeigte einen Trend zu höheren cfPWV-Werten in der Gruppe ohne Ereignisse im Vergleich zu den Patienten mit mindestens einem KVE oder VTE ($6,5 (1,15)$ vs. $6,1 (1,28) \text{ m/s}$). Der Unterschied erreichte jedoch mit einem p-Wert von 0,082 keine statistische Signifikanz.

Zur weiteren explorativen Analyse wurden Subgruppenuntersuchungen nach Geschlecht, Altersgruppen, kardiovaskulären Risikofaktoren und Lupus-Manifestationen durchgeführt. Nur in der Subgruppe der Patienten mit Gelenkbeteiligung war der Unterschied deutlicher

ausgeprägt: hier zeigten Patienten ohne stattgehabte Ereignisse höhere cfPWV-Werte als Patienten mit einem KVE oder VTE (6,6 (1,0) vs. 6,0 (1,25) m/s; $p = 0,024$).

Zur Prüfung des Einflusses weiterer Faktoren wurde eine logistische Regressionsanalyse durchgeführt. In der einfachen logistischen Regression ergab sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen cfPWV und dem Auftreten von KVE oder VTE im Beobachtungszeitraum (OR = 0,8; 95%-KI: 0,503–1,271; $p = 0,344$). Das Modell war insgesamt nicht statistisch signifikant ($\chi^2 = 0,951$; $p = 0,330$).

In der multivariaten logistischen Regressionsanalyse wurde das Modell um Alter, Geschlecht, Erkrankungsdauer, klassische kardiovaskuläre Risikofaktoren sowie eine renale und kardiale Lupus-Beteiligung ergänzt. Dieses Modell war statistisch signifikanter als das einfache ($\chi^2 = 22,095$; $p = 0,024$). Auch hier zeigte die cfPWV keinen signifikanten Einfluss auf das Auftreten von KVE oder VTE (OR = 0,854; 95%-KI: 0,428–1,705; $p = 0,654$). Der einzige signifikante Prädiktor war eine Hyperlipidämie, die mit einem reduzierten Risiko für KVE und VTE assoziiert war (OR = 0,256; 95%-KI: 0,081–0,815; $p = 0,021$).

5.3.6.2 Ergebnisse anderer Studien

Mehrere Studien haben das erhöhte kardiovaskuläre Risiko bei SLE-Patienten untersucht und gezeigt, dass es nicht allein von traditionellen Risikofaktoren, sondern auch von krankheitsspezifischen Mechanismen abhängt. In einer Übersichtsarbeit von Semalulu et al. wird berichtet, dass verschiedene SLE-spezifische Mechanismen zur fortgeschrittenen Atherosklerose beitragen, welche durch klassische Risikoscores nicht erfasst werden (322). Daher empfehlen die Autoren den Einsatz bildgebender Verfahren sowie Methoden zur Erfassung der arteriellen Steifigkeit, beispielsweise die Messung der PWV, zur besseren Einschätzung des kardiovaskulären Risikos bei diesen Patienten (322). Auch Berger et al. betonen in ihrer Übersichtsarbeit, dass kardiovaskuläre Erkrankungen die führende Todesursache bei SLE darstellen und die erhöhte Mortalität nicht allein durch traditionelle Risikofaktoren erklärbar ist. Sie empfehlen daher, die Risikobewertung bei chronisch entzündlichen Autoimmunerkrankungen um Parameter der arteriellen Steifigkeit wie PWV zu ergänzen (323). Diese Empfehlungen basieren auf zahlreichen Studien, die den unabhängigen prädiktiven Wert der PWV für KVE und Mortalität in allgemeinen Bevölkerungskohorten belegen (323).

Zahlreiche Kohortenstudien haben den Zusammenhang zwischen PWV und KVE untersucht. Laurent et al. zeigten in einer Kohorte von 1980 Patienten mit essentieller Hypertonie, dass die cfPWV signifikant mit kardiovaskulärer (OR 2,35; 95%-KI: 1,76-3,14; $p < 0,0001$) und Gesamtmortalität (OR 2,14; 95%-KI: 1,71-2,67; $p < 0,0001$) assoziiert war (13). Boutouyrie et al. berichteten in einer Kohorte von 1045 Patienten, dass das Risiko für KVE mit steigender PWV zunahm (324). Ähnliche Ergebnisse zeigten Meaume et al. bei älteren Patienten im Alter zwischen 70 und 100 Jahren, wobei die aortale PWV der wichtigste Prädiktor für kardiovaskuläre Mortalität war (OR 1,19; 95%-KI: 1,03-1,37; $p = 0,016$) (325). Auch bei Patienten mit terminaler Nierenkrankheit war die PWV ein signifikanter und unabhängiger Prädiktor für kardiovaskuläre Mortalität (326).

Auch große Bevölkerungsstudien bestätigten diesen Zusammenhang. In der Health ABC-Studie mit 2488 Teilnehmern war eine höhere aPWV sowohl mit der Gesamtmortalität (RRs 1,5/1,6/1,7 für die Quartile 2/3/4; $p = 0,019$) als auch mit der kardiovaskulären Mortalität (RRs 2,1/3,0/2,3; $p = 0,004$) assoziiert. Zudem bestand eine signifikante Assoziation mit koronarer Herzerkrankung ($p = 0,007$) und Schlaganfällen ($p = 0,001$). Diese Assoziation blieb nach der Adjustierung für mehrere Variablen bestehen (327). In der Rotterdam-Studie mit 2835 Teilnehmern stieg das Risiko für koronare Herzkrankheit und Schlaganfälle mit zunehmender PWV ebenfalls an (17).

Diese Ergebnisse wurden in zwei großen Metaanalysen bestätigt. Vlachopoulos et al. analysierten die Daten von 15.877 Probanden aus 17 Studien und zeigten, dass ein Anstieg der aPWV um 1 m/s mit einem um 14 % höheren Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse sowie einem um 15 % höheren Risiko für kardiovaskuläre und Gesamtmortalität verbunden war (328). Eine spätere Metaanalyse von Ben-Shlomo et al. mit 17.635 Teilnehmern zeigte, dass die aPWV auch nach Adjustierung für traditionelle Risikofaktoren ein unabhängiger Prädiktor

für koronare Herzkrankheit, Schlaganfälle und kardiovaskuläre Ereignisse blieb (329). Damit ist der prädiktive Wert der aPWV für KVE in der Allgemeinbevölkerung eindeutig belegt. Für SLE-Patienten fehlen jedoch vergleichbare Daten. Die Evidenzlage ist hier spärlich und teilweise widersprüchlich: Während mehrere Studien eine erhöhte arterielle Steifigkeit bei SLE-Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollen fanden (272, 273, 330-332), konnten andere diesen Unterschied nach Adjustierung für Kovariablen nicht bestätigen (18, 230, 330, 333). Der direkte Zusammenhang zwischen PWV und dem Auftreten von KVE in SLE-Kohorten wurde bisher nicht untersucht. Lediglich Ikdahl et al. zeigten in einer Kohorte von Patienten mit rheumatoider Arthritis, dass die PWV ein signifikanter Prädiktor für KVE war (HR 1,85; $p < 0,001$) (334).

Die meisten Studien fokussierten sich auf arterielle Ereignisse. Ein möglicher Zusammenhang zwischen arterieller Dysfunktion und VTE wurde von Prasad et al. beschrieben: In einer Kohorte von 502 Patienten mit koronarer Atherosklerose war eine endotheliale Dysfunktion über eine mediane Beobachtungszeit von 6,3 Jahren mit einem erhöhten VTE-Risiko assoziiert (335). Außerdem wurde eine mögliche Assoziation zwischen Parametern der aortalen Steifigkeit und dem Auftreten von VTE in einigen Studien untersucht. Aykan et al. fanden in einer Fall-Kontroll-Studie mit 52 Patienten mit Beinvenenthrombose und 52 Kontrollen, dass der Kardio-Knöchel-Gefäßindex ein unabhängiger Prädiktor für venöse Thrombosen war (OR 1,864; 95%-KI: 1,370-2,536; $p < 0,001$) (336). Duran et al. zeigten zudem, dass die aortale Elastizität bei Patienten mit spontanen VTE im Vergleich zu gesunden Probanden reduziert war (337).

Der mögliche Zusammenhang zwischen arterieller Steifigkeit und dem Risiko für das Auftreten von VTE wurde in einer großen Kohortenstudie von Ko et al. untersucht. Hier wurde bei 8261 Teilnehmern der Framingham-Kohorten die cfPWV gemessen und auf eine mögliche Assoziation mit VTE untersucht. Nach Adjustierung für Alter und Geschlecht zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang (HR 1,32; 95%-KI: 1,05-1,66; $p = 0,02$), der jedoch nach weiterer Adjustierung nicht mehr bestand (HR 1,24; 95%-KI: 0,96-1,61; $p = 0,10$) (338). Somit bleibt eine mögliche Assoziation zwischen PWV und VTE unklar. Vergleichbare Studien in SLE-Kohorten existieren bislang nicht.

5.3.6.3 Diskussion der Unterschiede zwischen den Studien

Die Studien, die den Zusammenhang zwischen arterieller Steifigkeit und dem Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen (KVE) bzw. venösen thromboembolischen Ereignissen (VTE) untersucht haben, unterscheiden sich in mehreren Aspekten, was den Vergleich und die Übertragbarkeit ihrer Ergebnisse erschwert. Bislang liegen keine Arbeiten vor, die diesen Zusammenhang in SLE-Kohorten analysiert haben, und die aktuellen Literaturdaten stammen aus anderen Patientenkohorten. In der Metaanalyse von Vlachopoulos et al. wurden 17 Studien ausgewertet, davon neun in der Allgemeinbevölkerung, vier bei Patienten mit terminaler Nierenkrankheit, zwei bei Hypertonikern sowie jeweils eine bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit bzw. Diabetes mellitus (328).

Auch die Zusammensetzung der untersuchten Kollektive unterscheidet sich erheblich. Der Anteil männlicher Patienten lag in den Studien der Metaanalyse zwischen 27 % und 67,6 % (328) und damit deutlich höher als in der vorliegenden Arbeit (10,87 %). Zudem variiert die Dauer des Follow-Up erheblich: In einigen Arbeiten wurden die Patienten bis zu 19,6 Jahre lang nachverfolgt (328). Unterschiede zeigen sich auch in der Methodik der PWV-Messung, die je nach Studie per Doppler, tonometrisch oder piezoelektrisch erfolgte (328) (siehe auch 5.1.1.3).

Ein weiterer wichtiger Aspekt, der den Vergleich mit SLE-Kohorten erschwert, ist die medikamentöse Therapie. Glukokortikoide und andere SLE-spezifische Medikamente beeinflussen die arterielle Steifigkeit. So zeigten Blachut et al., dass SLE-Patienten unter Glukokortikoidtherapie niedrigere cfPWV-Werte aufwiesen als Patienten ohne Steroide ($p = 0,032$) (339). Auch für Hydroxychloroquin ist ein positiver Effekt auf das kardiovaskuläre Risiko bei SLE beschrieben worden (340, 341), jedoch hatte Hydroxychloroquin bei Patienten mit rheumatischen Erkrankungen, inkl. SLE, keinen messbaren Einfluss auf die arterielle Steifigkeit (342).

Insgesamt lässt sich die Evidenz zum prädiktiven Wert der PWV für KVE in allgemeinen Populationen daher nicht direkt auf SLE-Patienten übertragen. Weitere Studien sind notwendig, um diesen Zusammenhang speziell in SLE-Kohorten zu untersuchen.

5.3.6.4 Einordnung der Ergebnisse dieser Arbeit

In der vorliegenden Arbeit wurde der Zusammenhang zwischen der cfPWV und dem Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen (KVE) und venösen thromboembolischen Ereignissen (VTE) in einem SLE-Kollektiv untersucht. Im Gesamtkollektiv zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der cfPWV zwischen Patienten mit mindestens einem KVE oder VTE und solchen ohne Ereignisse (6,5 vs. 6,1 m/s; $p = 0,082$). Ein ausgeprägterer Unterschied fand sich in der Subgruppe mit Gelenkbeteiligung, in der Patienten ohne KVE eine höhere cfPWV aufwiesen (6,6 vs. 6,0 m/s; $p = 0,024$). In der logistischen Regressionsanalyse konnte – auch nach Adjustierung für mehrere Einflussfaktoren – kein Zusammenhang zwischen der cfPWV und dem Risiko für KVE oder VTE gezeigt werden. Lediglich das Vorliegen einer Hyperlipidämie war mit einem geringeren Risiko für KVE/VTE assoziiert (OR 0,26; 95%-KI: 0,081-0,815; $p = 0,021$).

Der Zusammenhang zwischen cfPWV und dem Risiko für KVE oder VTE wurde bislang bei SLE-Patienten nicht untersucht. Hinweise auf eine mögliche Assoziation stammen ausschließlich aus Studien in anderen Kohorten. In dieser Arbeit konnten weder ein Unterschied in der PWV zwischen Patienten mit und ohne KVE noch ein Zusammenhang zwischen cfPWV und dem Auftreten von Ereignissen gezeigt werden. Der Anteil der Patienten, die im Beobachtungszeitraum ein Ereignis erlitten, stieg zwar an (25,3% vs. 30,8%), jedoch war die absolute Zahl der neu aufgetretenen Ereignisse klein, was die Aussagekraft einschränkt. Ein längerer Beobachtungszeitraum könnte erforderlich sein, um eine mögliche Assoziation zu erfassen, die sich erst über längere Zeit zeigt. Zudem wurden KVE und VTE gemeinsam erfasst, was eine spezifische Assoziation mit einer der beiden Ereignisarten überdecken könnte. Insbesondere ist die Evidenzlage für eine Assoziation zwischen PWV und KVE deutlich stärker als für einen Zusammenhang mit VTE. Darüber hinaus wurde die PWV nur einmal zu Beginn der Beobachtungsdauer gemessen, was zur Abbildung eines dynamischen Prozesses wie der arteriellen Steifigkeit nicht ausreichend ist.

Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen sind aufgrund der geringen Fallzahlen und der wiederholten Testung nur eingeschränkt interpretierbar. Die Subgruppe mit Gelenkbeteiligung umfasste lediglich 52 Patienten, von denen 13 ein KVE erlitten. Ein Selektionsbias ist daher nicht auszuschließen, und die Ergebnisse sind rein explorativ zu verstehen. Auch die Resultate der multivariaten Regressionsanalyse sind durch möglich Confounder und Selektionsbias limitiert. So werden Patienten mit Hyperlipidämie meist mit Statinen behandelt. Der Effekt einer Statintherapie auf die PWV wurde in einer prospektiven Studie mit SLE-Patientinnen untersucht: Nach acht Wochen Atorvastatin-Therapie war die PWV signifikant niedriger als vor Therapiebeginn (343).

Zusammenfassend konnte in der vorliegenden Arbeit kein Zusammenhang zwischen cfPWV und dem Auftreten von KVE gezeigt werden. Künftige Untersuchungen sollten diesen Zusammenhang in prospektiven Studien mit längerer Beobachtungszeit und wiederholten Messungen näher evaluieren.

5.4 Einschränkungen der Arbeit

5.4.1 Studiendesign und Statistische Power

Die Aussagekraft der Ergebnisse dieser Arbeit ist aufgrund der relativ geringen Fallzahl und der damit verbundenen eingeschränkten statistischen Power limitiert. Auch die niedrige Zahl an Ereignissen trägt zu einer reduzierten Aussagekraft bei. Zudem handelt es sich um eine retrospektive Beobachtungsstudie, sodass keine Kausalitätsaussagen möglich sind. Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen sind ausschließlich explorativ zu interpretieren, da durch mehrfache Testungen ohne strikte Adjustierung das Risiko eines Fehlers 1. Art ansteigt.

5.4.2 Endpunkte und Messungen

Viele der in dieser Arbeit untersuchten Faktoren stellen dynamische Größen dar, die im Verlauf Veränderungen und Schwankungen unterliegen. Variablen wie cfPWV und eGFR wurden jedoch nur einmalig bzw. an zwei Zeitpunkten erhoben und können daher diese Dynamik nicht adäquat abbilden. Zudem wurden zahlreiche Faktoren als binäre Variablen erfasst, wodurch ihr Effekt nur unzureichend beschrieben wird. Diese Einschränkungen sind insbesondere für die Korrelations- und Regressionsanalysen von Bedeutung.

Ein weiterer methodischer Aspekt betrifft die Definition der kardiovaskulären Ereignisse. In dieser Arbeit wurden arterielle (z. B. Myokardinfarkt, Schlaganfall) und venöse Ereignisse (z. B. Lungenembolie, tiefe Beinvenenthrombose) zusammengefasst, was zu einer Verzerrung führen und eine mögliche Assoziation mit einer der beiden Ereignisarten maskieren könnte.

Darüber hinaus wurden fehlende Werte nach dem Complete-Case-Ansatz behandelt. Da das Vorliegen fehlender Daten plausibel sowohl von beobachteten als auch von unbeobachteten Faktoren (z. B. Krankheitsaktivität, externe Behandlungen) abhängen konnte, lässt sich eine Verzerrung der Ergebnisse nicht ausschließen. Der Ausschluss unvollständiger Fälle führte zudem zu einer weiteren Reduktion der statistischen Power, insbesondere in Subgruppen- und Ereignisanalysen.

5.4.3 Berücksichtigung potenzieller Confounder

Eine weitere Einschränkung dieser Arbeit betrifft den Umgang mit potenziellen Einflussfaktoren auf die PWV, die eGFR sowie das Auftreten von KVE und VTE. Es wurden zwar die verfügbaren Faktoren berücksichtigt, die einen plausiblen Einfluss auf diese Variablen haben könnten, jedoch fehlen weitere Kovariablen, deren Bedeutung in der Literatur beschrieben ist und die in diesem Kollektiv nicht erhoben wurden. So stellt beispielsweise das Vorliegen eines Antiphospholipid-Syndroms einen wesentlichen Risikofaktor für die Entwicklung sowohl von VTE (344) als auch von KVE (150) dar.

Darüber hinaus werden einige Einflussgrößen wie arterielle Hypertonie und Hyperlipidämie lediglich als binäre Variablen erfasst. Dadurch konnten Schweregrad und Ausprägung dieser Erkrankungen nicht abgebildet werden, was die Aussagekraft der Ergebnisse zusätzlich einschränkt.

5.4.4 Einfluss der Einschränkungen auf das Ziel der Arbeit

Das Ziel der vorliegenden Arbeit bestand darin, das SLE-Kollektiv über mehrere Jahre hinweg zu beschreiben, einen Überblick über die im Verlauf aufgetretenen Veränderungen zu geben und mögliche Ansatzpunkte für weiterführende Untersuchungen aufzuzeigen. Dieses Ziel konnte trotz der genannten Einschränkungen erreicht werden und liefert damit eine Grundlage für zukünftige Studien.

6 Zusammenfassung

SLE-Patienten weisen ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko im Vergleich zur Normalbevölkerung auf, und kardiovaskuläre Erkrankungen stellen die häufigste Todesursache bei diesen Patienten dar. Dieses erhöhte Risiko lässt sich nicht vollständig durch traditionelle kardiovaskuläre Risikofaktoren erklären und hängt zum Teil mit krankheitsspezifischen Mechanismen zusammen, die zur beschleunigten Atherosklerose beitragen. Die erhöhte kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität bei SLE-Patienten wird durch klassische Risikoscores unterschätzt, da diese die krankheitsspezifischen Mechanismen nicht berücksichtigen. Die karotis-femorale Pulswellengeschwindigkeit (cfPWV) hat sich in der Allgemeinbevölkerung und bei verschiedenen Patientenkollektiven als unabhängiger Prädiktor für kardiovaskuläre Ereignisse und Mortalität erwiesen. Außerdem wurde in einer Arbeit von Stortz et al. eine Assoziation zwischen cfPWV und eGFR gezeigt.

Ziel dieser Arbeit war es, das Patientenkollektiv, bei dem die cfPWV 2015 von Stortz et al. gemessen wurde, über die folgenden fünf Jahre (bis 2020) retrospektiv zu beobachten und die Veränderungen, die dieses Kollektiv aufwies, zu beschreiben. Des Weiteren wurde geprüft, ob ein Zusammenhang zwischen der im Jahr 2015 gemessenen cfPWV und dem späteren Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse sowie der Veränderung der Nierenfunktion besteht.

Hierzu wurden die Daten von 109 SLE-Patienten (mittleres Alter 46 ± 14 Jahre, 85,3 % weiblich) von 2015 bis 2020 retrospektiv erhoben und analysiert. Es wurden Daten zu kardiovaskulären Risikofaktoren und Medikation, Lupus-Manifestationen sowie Lupus-spezifischer Medikation erfasst. Außerdem wurde das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse dokumentiert, und Kreatininwerte zu Beginn und am Ende der Beobachtungsdauer wurden ausgewählt. Anhand dieser Kreatininwerte wurde die glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) nach der neuen CKD-EPI-Formel berechnet und die Veränderung der eGFR über diesen Zeitraum bestimmt. Die im Jahr 2015 gemessenen Werte der cfPWV wurden für die Analyse herangezogen.

Bezüglich kardiovaskulärer Risikofaktoren wiesen viele Patienten traditionelle Risikofaktoren auf. 67,7 % der Patienten hatten mindestens einen Risikofaktor, und dieser Anteil stieg im Verlauf auf 72,9 % ($p = 0,006$). Arterielle Hypertonie stellte den häufigsten kardiovaskulären Risikofaktor dar; der Anteil der Hypertoniker im Kollektiv nahm über den Beobachtungszeitraum zu (42,4 % vs. 48,5 %; $p < 0,001$).

Die häufigsten Lupus-Manifestationen im untersuchten Kollektiv waren eine immunologische Beteiligung mit Komplementverbrauch (83,5 %) sowie eine mukokutane Beteiligung (79,8 %). Über den Beobachtungszeitraum blieb der Anteil der Patienten mit den einzelnen Manifestationen stabil; lediglich der Anteil der Patienten mit einer Augenbeteiligung im Sinne eines Katarakts stieg an (8,2 % vs. 13,3 %; $p = 0,004$). Bezüglich der Lupus-spezifischen Medikation stellten Glukokortikoide und Anti-Malaria-Mittel die am häufigsten eingesetzten Substanzklassen dar (jeweils 66,1 %), gefolgt von Belimumab (34,9 %), Mycophenolatmofetil (30,3 %) und Azathioprin (17,4 %). Über den Beobachtungszeitraum zeigte sich ein abnehmender Trend bei der Einnahme von Glukokortikoiden (67,3 % vs. 53,1 %; $p < 0,001$), Azathioprin (19,4 % vs. 9,2 %; $p = 0,01$) sowie Mycophenolatmofetil (32,7 % vs. 20,4 %; $p = 0,002$). Für Belimumab zeigte sich ein schwankender Verlauf mit initialem Anstieg und anschließendem Rückgang.

Der Anteil der Patienten, die mindestens ein kardiovaskuläres Ereignis (KVE/VTE) erlitten hatten, stieg im Beobachtungszeitraum signifikant an (25,5 % vs. 30,6 %; $p = 0,016$). Die häufigsten Ereignisse waren tiefe Beinvenenthrombosen (15,6 %), gefolgt von Lungenembolien (6,4 %), Schlaganfällen (6,4 %) sowie Myokardinfarkten (3,7 %).

Über den Beobachtungszeitraum zeigte sich im gesamten Kollektiv eine leichte Abnahme der eGFR (99,57 vs. 97,19 ml/min/1,73 m²). Die Delta-eGFR wies eine mediane Abnahme von -3,01 ml/min/1,73m² auf ($p = 0,003$). Die Protein-/Albuminurie-Parameter zeigten keine signifikanten Veränderungen, allerdings war die Datenmenge sehr gering.

In der Korrelationsanalyse nach Spearman zeigte sich eine geringe negative Korrelation zwischen der cfPWV und der Delta-GFR, die jedoch nicht das statistische Signifikanzniveau

erreichte ($\rho = -0,111$; $p = 0,291$). Eine stärkere Korrelation zeigte sich bei Rauchern, Diabetikern sowie bei Patienten ohne hämatologische Beteiligung. Ein Zusammenhang zwischen der cfPWV und der eGFR-Veränderung konnte in der linearen Regressionsanalyse auch nach Adjustierung für mögliche Confounder nicht gezeigt werden.

Zudem zeigte sich kein Unterschied in der cfPWV zwischen Patienten mit und ohne kardiovaskuläre Ereignisse (6,5 vs. 6,1 m/s; $p = 0,082$). Nur bei Patienten mit Gelenkbeteiligung war der Unterschied ausgeprägter als in der Gesamtkohorte (6,6 vs. 6,0 m/s; $p = 0,024$). In der logistischen Regressionsanalyse ergab sich, auch nach Adjustierung, keine Assoziation zwischen cfPWV und dem Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse (OR 0,854; 95 %-KI: 0,428–1,750; $p = 0,654$).

In diesem SLE-Kollektiv nahmen klassische Risikofaktoren und die kumulative Häufigkeit von KVE/VTE zu. Die eGFR sank leicht, aber signifikant. Die cfPWV zeigte weder für die eGFR-Veränderung noch für das Auftreten von KVE/VTE einen unabhängigen Zusammenhang.

Bei dem retrospektiven Studiendesign und aufgrund der relativ geringen Fall- und Ereigniszahl sowie der Vielzahl an durchgeführten statistischen Tests ist die statistische Power gering, und die Ergebnisse besitzen nur eingeschränkte Aussagekraft.

Die Ergebnisse dieser Arbeit sollten in einem größeren Kollektiv und über einen längeren Beobachtungszeitraum weiter untersucht werden. Es sollten häufigere Messungen der kontinuierlichen Variablen erfolgen. Außerdem sollten die traditionellen Risikofaktoren und die Schwere der Lupus-Manifestationen quantifiziert werden. Zur Überprüfung des prädiktiven Werts der cfPWV für die renale Funktion und kardiovaskuläre Ereignisse sind prospektive Beobachtungsstudien notwendig.

7 Literaturverzeichnis

1. Alberta Hoi TI, Chi Chiu Mok, Laurent Arnaud. Systemic lupus erythematosus. *The Lancet*. 2024/04/17.
2. Tian J, Zhang D, Yao X, Huang Y, Lu Q. Global epidemiology of systemic lupus erythematosus: a comprehensive systematic analysis and modelling study. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2023/03;82(3).
3. Cojocaru M, Cojocaru IM, Silosi I, Vrabie CD. Manifestations of systemic lupus erythematosus. *Maedica (Bucur)*. 2011;6(4):330-6.
4. Siegel CH, Sammaritano LR. Systemic Lupus Erythematosus: A Review. *Jama*. 2024;331(17):1480-91.
5. Tektonidou MG, Lewandowski LB, Hu J, Dasgupta A, Ward MM. Survival in adults and children with systemic lupus erythematosus: a systematic review and Bayesian meta-analysis of studies from 1950 to 2016. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(12):2009-16.
6. Zen M, Salmaso L, Barbiellini Amidei C, Fedeli U, Bellio S, Iaccarino L, et al. Mortality and causes of death in systemic lupus erythematosus over the last decade: Data from a large population-based study. *Eur J Intern Med*. 2023;112:45-51.
7. Doria A, Iaccarino L, Ghirardello A, Zampieri S, Arienti S, Sarzi-Puttini P, et al. Long-term prognosis and causes of death in systemic lupus erythematosus. *Am J Med*. 2006;119(8):700-6.
8. Lee YH, Choi SJ, Ji JD, Song GG. Overall and cause-specific mortality in systemic lupus erythematosus: an updated meta-analysis. *Lupus*. 2016;25(7):727-34.
9. de Leeuw K, Freire B, Smit AJ, Bootsma H, Kallenberg CG, Bijl M. Traditional and non-traditional risk factors contribute to the development of accelerated atherosclerosis in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2006;15(10):675-82.
10. Al-Herz A, Ensworth S, Shojania K, Esdaile JM. Cardiovascular risk factor screening in systemic lupus erythematosus. *The Journal of Rheumatology*. 2003;30(3):493.
11. Esdaile JM, Abrahamowicz M, Grodzicky T, Li Y, Panaritis C, du Berger R, et al. Traditional Framingham risk factors fail to fully account for accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2001;44(10):2331-7.
12. Regnault V, Lacolley P, Laurent S. Arterial Stiffness: From Basic Primers to Integrative Physiology. *Annu Rev Physiol*. 2024;86:99-121.
13. Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, Gautier I, Laloux B, Guize L, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension*. 2001;37(5):1236-41.
14. Cruickshank K, Riste L, Anderson SG, Wright JS, Dunn G, Gosling RG. Aortic pulse-wave velocity and its relationship to mortality in diabetes and glucose intolerance: an integrated index of vascular function? *Circulation*. 2002;106(16):2085-90.

15. Blacher J, Pannier B, Guerin AP, Marchais SJ, Safar ME, London GM. Carotid arterial stiffness as a predictor of cardiovascular and all-cause mortality in end-stage renal disease. *Hypertension*. 1998;32(3):570-4.
16. Mitchell GF, Hwang SJ, Vasan RS, Larson MG, Pencina MJ, Hamburg NM, et al. Arterial stiffness and cardiovascular events: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2010;121(4):505-11.
17. Mattace-Raso FU, van der Cammen TJ, Hofman A, van Popele NM, Bos ML, Schalekamp MA, et al. Arterial stiffness and risk of coronary heart disease and stroke: the Rotterdam Study. *Circulation*. 2006;113(5):657-63.
18. Stortz M, Triantafyllias K, Schwarting A, Weinmann-Menke J. Vascular stiffness: influencing factors on carotid-femoral pulse wave velocity in systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol*. 2020;38(1):74-81.
19. Barber MRW, Drenkard C, Falasinnu T, Hoi A, Mak A, Kow NY, et al. Global epidemiology of systemic lupus erythematosus. *Nature Reviews Rheumatology*. 2021;17(9):515-32.
20. Petri M. Epidemiology of systemic lupus erythematosus. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*. 2002/12/01;16(5).
21. Nossent JC. Systemic lupus erythematosus on the Caribbean island of Curaçao: an epidemiological investigation. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 1992-11-01;51(11).
22. Al-Maini MH, El-Ageb EM, Al-Wahaibi SS, Al-Farsi Y, Richens ER, Al-Maini MH, et al. Demographic, autoimmune, and clinical profiles of patients with systemic lupus erythematosus in Oman. *Rheumatology International* 2003 23:4. 2003-04-02;23(4).
23. Anthony NDJASMS. Epidemiology of systemic lupus erythematosus: a comparison of worldwide disease burden. *Lupus*. 2006;15(5).
24. Rees F, Doherty M, Grainge M, Davenport G, Lanyon P, Zhang W. Extended report: The incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus in the UK, 1999–2012. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2016/01;75(1).
25. Schwarting A, Friedel H, Garal-Pantaler E, Pignot M, Wang X, Nab H, et al. The Burden of Systemic Lupus Erythematosus in Germany: Incidence, Prevalence, and Healthcare Resource Utilization. *Rheumatol Ther*. 2021;8(1):375-93.
26. Isenberg LLGMD. Systemic lupus erythematosus. *The Lancet*. 2014/11/22;384(9957).
27. Moser KL KJ, Lessard CJ, Harley JB. Recent insights into the genetic basis of systemic lupus erythematosus - PubMed. *Genes and immunity*. 2009 Jul;10(5).
28. Deapen D, Escalante A, Weinrib L, Horwitz D, Bachman B, Roy-Burman P, et al. A revised estimate of twin concordance in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1992;35(3):311-8.

29. Ameer MA, Chaudhry H, Mushtaq J, Khan OS, Babar M, Hashim T, et al. An Overview of Systemic Lupus Erythematosus (SLE) Pathogenesis, Classification, and Management. *Cureus*. 2022;14(10):e30330.
30. Tsokos GC, Kammer GM. Molecular aberrations in human systemic lupus erythematosus. *Mol Med Today*. 2000;6(11):418-24.
31. Pan Q, Chen J, Guo L, Lu X, Liao S, Zhao C, et al. Mechanistic insights into environmental and genetic risk factors for systemic lupus erythematosus. *Am J Transl Res*. 2019;11(3):1241-54.
32. Armstrong DL, Zidovetzki R, Alarcón-Riquelme ME, Tsao BP, Criswell LA, Kimberly RP, et al. GWAS identifies novel SLE susceptibility genes and explains the association of the HLA region. *Genes Immun*. 2014;15(6):347-54.
33. Parks CG, Conrad K, Cooper GS. Occupational exposure to crystalline silica and autoimmune disease. *Environ Health Perspect*. 1999;107 Suppl 5(Suppl 5):793-802.
34. Steenland K, Brown D. Mortality study of gold miners exposed to silica and nonasbestiform amphibole minerals: an update with 14 more years of follow-up. *Am J Ind Med*. 1995;27(2):217-29.
35. Brown JM, Archer AJ, Pfau JC, Holian A. Silica accelerated systemic autoimmune disease in lupus-prone New Zealand mixed mice. *Clin Exp Immunol*. 2003;131(3):415-21.
36. Costenbader KH, Kim DJ, Peerzada J, Lockman S, Nobles-Knight D, Petri M, et al. Cigarette smoking and the risk of systemic lupus erythematosus: a meta-analysis. *Arthritis Rheum*. 2004;50(3):849-57.
37. Speyer CB, Costenbader KH. Cigarette smoking and the pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Expert Rev Clin Immunol*. 2018;14(6):481-7.
38. Kochevar IE. Action spectrum and mechanisms of UV radiation-induced injury in lupus erythematosus. *J Invest Dermatol*. 1985;85(1 Suppl):140s-3s.
39. Cheng Y, Li M, Zhao J, Ye Z, Li C, Li X, et al. Chinese SLE Treatment and Research Group (CSTAR) registry:VIII. Influence of socioeconomic and geographical variables on disease phenotype and activity in Chinese patients with SLE. *Int J Rheum Dis*. 2018;21(3):716-24.
40. Achtman JC, Werth VP. Pathophysiology of cutaneous lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther*. 2015;17(1):182.
41. Yu C, Chang C, Zhang J. Immunologic and genetic considerations of cutaneous lupus erythematosus: a comprehensive review. *J Autoimmun*. 2013;41:34-45.
42. Kang I, Quan T, Nolasco H, Park SH, Hong MS, Crouch J, et al. Defective control of latent Epstein-Barr virus infection in systemic lupus erythematosus. *J Immunol*. 2004;172(2):1287-94.
43. James JA, Robertson JM. Lupus and Epstein-Barr. *Curr Opin Rheumatol*. 2012;24(4):383-8.

44. Poole BD, Scofield RH, Harley JB, James JA. Epstein-Barr virus and molecular mimicry in systemic lupus erythematosus. *Autoimmunity*. 2006;39(1):63-70.
45. Rahman A, Isenberg DA. Systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*. 2008;358(9):929-39.
46. Moulton VR. Sex Hormones in Acquired Immunity and Autoimmune Disease. *Front Immunol*. 2018;9:2279.
47. Marie Wahren-Herlenius TD. Immunopathogenic mechanisms of systemic autoimmune disease. *The Lancet*. 2013/08/31;382(9894).
48. Cervera R, Khamashta MA, Hughes GR. The Euro-lupus project: epidemiology of systemic lupus erythematosus in Europe. *Lupus*. 2009;18(10):869-74.
49. Stull C, Sprow G, Werth VP. Cutaneous Involvement in Systemic Lupus Erythematosus: A Review for the Rheumatologist. *J Rheumatol*. 2023;50(1):27-35.
50. Yell JA, Mbuagbaw J, Burge SM. Cutaneous manifestations of systemic lupus erythematosus. *Br J Dermatol*. 1996;135(3):355-62.
51. Tebbe B, Mansmann U, Wollina U, Auer-Grumbach P, Licht-Mbalyohere A, Arensmeier M, et al. Markers in cutaneous lupus erythematosus indicating systemic involvement. A multicenter study on 296 patients. *Acta Derm Venereol*. 1997;77(4):305-8.
52. Okon LG, Werth VP. Cutaneous lupus erythematosus: diagnosis and treatment. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2013;27(3):391-404.
53. Herzum A, Gasparini G, Cozzani E, Burlando M, Parodi A. Atypical and Rare Forms of Cutaneous Lupus Erythematosus: The Importance of the Diagnosis for the Best Management of Patients. *Dermatology*. 2022;238(2):195-204.
54. Miner JJ, Kim AH. Cardiac manifestations of systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am*. 2014;40(1):51-60.
55. Moyssakis I, Tektonidou MG, Vasilliou VA, Samarkos M, Votteas V, Moutsopoulos HM. Libman-Sacks endocarditis in systemic lupus erythematosus: prevalence, associations, and evolution. *Am J Med*. 2007;120(7):636-42.
56. Alves SC, Fasano S, Isenberg DA. Autoimmune gastrointestinal complications in patients with systemic lupus erythematosus: case series and literature review. *Lupus*. 2016;25(14):1509-19.
57. Ebert EC, Hagspiel KD. Gastrointestinal and hepatic manifestations of systemic lupus erythematosus. *J Clin Gastroenterol*. 2011;45(5):436-41.
58. Brewer BN, Kamen DL. Gastrointestinal and Hepatic Disease in Systemic Lupus Erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am*. 2018;44(1):165-75.
59. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1997;40(9):1725.

60. Petri M, Orbai AM, Alarcón GS, Gordon C, Merrill JT, Fortin PR, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2012;64(8):2677-86.
61. Chock YP, Moulinet T, Dufrost V, Erkan D, Wahl D, Zuily S. Antiphospholipid antibodies and the risk of thrombocytopenia in patients with systemic lupus erythematosus: A systematic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev*. 2019;18(11):102395.
62. Bernardoff I, Picq A, Loiseau P, Foret T, Dufrost V, Moulinet T, et al. Antiphospholipid antibodies and the risk of autoimmune hemolytic anemia in patients with systemic lupus erythematosus: A systematic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev*. 2022;21(1):102913.
63. Dörner T, Vital EM, Ohrndorf S, Alten R, Bello N, Haladyj E, et al. A Narrative Literature Review Comparing the Key Features of Musculoskeletal Involvement in Rheumatoid Arthritis and Systemic Lupus Erythematosus. *Rheumatol Ther*. 2022;9(3):781-802.
64. Schwartz N, Stock AD, Putterman C. Neuropsychiatric lupus: new mechanistic insights and future treatment directions. *Nat Rev Rheumatol*. 2019;15(3):137-52.
65. Alforaih N, Whittall-Garcia L, Touma Z. A Review of Lupus Nephritis. *J Appl Lab Med*. 2022;7(6):1450-67.
66. Singh S, Saxena R. Lupus nephritis. *Am J Med Sci*. 2009;337(6):451-60.
67. Mok CC, Kwok RC, Yip PS. Effect of renal disease on the standardized mortality ratio and life expectancy of patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2013;65(8):2154-60.
68. Yu H, Nagafuchi Y, Fujio K. Clinical and Immunological Biomarkers for Systemic Lupus Erythematosus. *Biomolecules*. 2021;11(7).
69. Wu H, Zeng J, Yin J, Peng Q, Zhao M, Lu Q. Organ-specific biomarkers in lupus. *Autoimmun Rev*. 2017;16(4):391-7.
70. Aringer M, Costenbader K, Daikh D, Brinks R, Mosca M, Ramsey-Goldman R, et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71(9):1400-12.
71. Bossuyt X, De Langhe E, Borghi MO, Meroni PL. Understanding and interpreting antinuclear antibody tests in systemic rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol*. 2020;16(12):715-26.
72. Leuchten N, Hoyer A, Brinks R, Schoels M, Schneider M, Smolen J, et al. Performance of Antinuclear Antibodies for Classifying Systemic Lupus Erythematosus: A Systematic Literature Review and Meta-Regression of Diagnostic Data. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2018;70(3):428-38.
73. Choi MY, Clarke AE, St Pierre Y, Hanly JG, Urowitz MB, Romero-Diaz J, et al. Antinuclear Antibody-Negative Systemic Lupus Erythematosus in an International Inception Cohort. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2019;71(7):893-902.

74. Nilsson BO, Skogh T, Ernerudh J, Johansson B, Löfgren S, Wikby A, et al. Antinuclear antibodies in the oldest-old women and men. *J Autoimmun.* 2006;27(4):281-8.
75. Ishizaki J, Saito K, Nawata M, Mizuno Y, Tokunaga M, Sawamukai N, et al. Low complements and high titre of anti-Sm antibody as predictors of histopathologically proven silent lupus nephritis without abnormal urinalysis in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford).* 2015;54(3):405-12.
76. Ahn SS, Yoo BW, Song JJ, Park YB, Lee SK, Lee SW. Anti-Sm is associated with the early poor outcome of lupus nephritis. *Int J Rheum Dis.* 2016;19(9):897-902.
77. Franceschini F, Cavazzana I. Anti-Ro/SSA and La/SSB antibodies. *Autoimmunity.* 2005;38(1):55-63.
78. Chevalier K, Chassagnon G, Leonard-Louis S, Cohen P, Dunogue B, Regent A, et al. Anti-U1RNP antibodies are associated with a distinct clinical phenotype and a worse survival in patients with systemic sclerosis. *J Autoimmun.* 2024;146:103220.
79. Dima A, Jurcut C, Baicus C. The impact of anti-U1-RNP positivity: systemic lupus erythematosus versus mixed connective tissue disease. *Rheumatol Int.* 2018;38(7):1169-78.
80. Dima A, Opris D, Jurcut C, Baicus C. Is there still a place for erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein in systemic lupus erythematosus? *Lupus.* 2016;25(11):1173-9.
81. Lu W, Tian F, Ma J, Zhong Y, Liu Z, Xue L. Diagnostic accuracy of the European League against rheumatism/American College of Rheumatology-2019 versus the Systemic Lupus International Collaborating Clinics-2012 versus the ACR-1997 classification criteria in adult systemic lupus erythematosus: A systematic review and meta-analysis. *Front Immunol.* 2022;13:1023451.
82. Nikolopoulos D, Lourenço MH, Depascale R, Triantafyllias K, Parodis I. Evolving Concepts in Treat-to-Target Strategies for Systemic Lupus Erythematosus. *Mediterr J Rheumatol.* 2024;35(Suppl 2):328-41.
83. Parisi D, Bernier C, Chasset F, Arnaud L. Impact of tobacco smoking upon disease risk, activity and therapeutic response in systemic lupus erythematosus: A systematic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev.* 2019;18(11):102393.
84. Ahluwalia J, Marsch A. Photosensitivity and photoprotection in patients with lupus erythematosus. *Lupus.* 2019;28(6):697-702.
85. Dima A, Jurcut C, Chasset F, Felten R, Arnaud L. Hydroxychloroquine in systemic lupus erythematosus: overview of current knowledge. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2022;14:1759720x211073001.
86. Olsen NJ, Schleich MA, Karp DR. Multifaceted effects of hydroxychloroquine in human disease. *Semin Arthritis Rheum.* 2013;43(2):264-72.
87. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Alunno A, Aringer M, Bajema I, Boletis JN, et al. 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2019;78(6):736-45.

88. Gordon C, Amisshah-Arthur MB, Gayed M, Brown S, Bruce IN, D'Cruz D, et al. The British Society for Rheumatology guideline for the management of systemic lupus erythematosus in adults. *Rheumatology (Oxford)*. 2018;57(1):e1-e45.
89. Pons-Estel BA, Bonfa E, Soriano ER, Cardiel MH, Izcovich A, Popoff F, et al. First Latin American clinical practice guidelines for the treatment of systemic lupus erythematosus: Latin American Group for the Study of Lupus (GLADEL, Grupo Latino Americano de Estudio del Lupus)-Pan-American League of Associations of Rheumatology (PANLAR). *Ann Rheum Dis*. 2018;77(11):1549-57.
90. Hahn BH, McMahon MA, Wilkinson A, Wallace WD, Daikh DI, Fitzgerald JD, et al. American College of Rheumatology guidelines for screening, treatment, and management of lupus nephritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64(6):797-808.
91. Mucke J, Aringer M. [EULAR recommendations 2023 on the treatment of systemic lupus erythematosus -Implications for treatment in Germany]. *Z Rheumatol*. 2024;83(6):431-8.
92. Kavanaugh A, Adams-Huet B, Jain R, Denke M, McFarlin J. Hydroxychloroquine Effects on Lipoprotein Profiles (the HELP trial): A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Pilot Study In Patients With Systemic Lupus Erythematosus. *J Clin Rheumatol*. 1997;3(1):3-8.
93. Meng J, Lu Y, Dong X, Liu H. [Long-term effects of hydroxychloroquine on metabolism of serum lipids and left ventricular structure and function in patients of systemic lupus erythematosus]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2014;94(13):965-8.
94. Akhavan PS, Su J, Lou W, Gladman DD, Urowitz MB, Fortin PR. The early protective effect of hydroxychloroquine on the risk of cumulative damage in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2013;40(6):831-41.
95. Mok CC, Teng YKO, Saxena R, Tanaka Y. Treatment of lupus nephritis: consensus, evidence and perspectives. *Nat Rev Rheumatol*. 2023;19(4):227-38.
96. Saag KG, Koehnke R, Caldwell JR, Brasington R, Burmeister LF, Zimmerman B, et al. Low dose long-term corticosteroid therapy in rheumatoid arthritis: an analysis of serious adverse events. *Am J Med*. 1994;96(2):115-23.
97. Zonana-Nacach A, Barr SG, Magder LS, Petri M. Damage in systemic lupus erythematosus and its association with corticosteroids. *Arthritis Rheum*. 2000;43(8):1801-8.
98. Saegusa K, Tsuchida Y, Komai T, Tsuchiya H, Fujio K. Advances in Targeted Therapy for Systemic Lupus Erythematosus: Current Treatments and Novel Approaches. *Int J Mol Sci*. 2025;26(3).
99. Gödecke V, Witte T. [What is proven in the treatment of systemic lupus erythematosus?]. *Z Rheumatol*. 2024;83(6):439-46.
100. Ordi-Ros J, Sáez-Comet L, Pérez-Conesa M, Vidal X, Mitjavila F, Castro Salomó A, et al. Enteric-coated mycophenolate sodium versus azathioprine in patients with active systemic lupus erythematosus: a randomised clinical trial. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(9):1575-82.
101. Ginzler EM, Wofsy D, Isenberg D, Gordon C, Lisk L, Dooley MA. Nonrenal disease activity following mycophenolate mofetil or intravenous cyclophosphamide as induction treatment for

- lupus nephritis: findings in a multicenter, prospective, randomized, open-label, parallel-group clinical trial. *Arthritis Rheum.* 2010;62(1):211-21.
102. Aringer M, Fischer-Betz R, Hiepe F. [Statement on the use of mycophenolate mofetil for systemic lupus erythematosus]. *Z Rheumatol.* 2013;72(6):575-80.
103. Rovin BH, Ayoub IM, Chan TM, Liu Z-H, Mejía-Vilet JM, Floege J. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the management of LUPUS NEPHRITIS. *Kidney International.* 2024;105(1, Supplement):S1-S69.
104. Pego-Reigosa JM, Cobo-Ibáñez T, Calvo-Alén J, Loza-Santamaría E, Rahman A, Muñoz-Fernández S, et al. Efficacy and safety of nonbiologic immunosuppressants in the treatment of nonrenal systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2013;65(11):1775-85.
105. Houssiau FA, Vasconcelos C, D'Cruz D, Sebastiani GD, de Ramon Garrido E, Danieli MG, et al. The 10-year follow-up data of the Euro-Lupus Nephritis Trial comparing low-dose and high-dose intravenous cyclophosphamide. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(1):61-4.
106. Houssiau FA, Vasconcelos C, D'Cruz D, Sebastiani GD, Garrido Ed Ede R, Danieli MG, et al. Immunosuppressive therapy in lupus nephritis: the Euro-Lupus Nephritis Trial, a randomized trial of low-dose versus high-dose intravenous cyclophosphamide. *Arthritis Rheum.* 2002;46(8):2121-31.
107. Carneiro JR, Sato EI. Double blind, randomized, placebo controlled clinical trial of methotrexate in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 1999;26(6):1275-9.
108. Rovin BH, Teng YKO, Ginzler EM, Arriens C, Caster DJ, Romero-Diaz J, et al. Efficacy and safety of voclosporin versus placebo for lupus nephritis (AURORA 1): a double-blind, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2021;397(10289):2070-80.
109. Saxena A, Ginzler EM, Gibson K, Satirapoj B, Santillán AEZ, Levchenko O, et al. Safety and Efficacy of Long-Term Voclosporin Treatment for Lupus Nephritis in the Phase 3 AURORA 2 Clinical Trial. *Arthritis Rheumatol.* 2024;76(1):59-67.
110. Levy RA, Gonzalez-Rivera T, Khamashta M, Fox NL, Jones-Leone A, Rubin B, et al. 10 Years of belimumab experience: What have we learnt? *Lupus.* 2021;30(11):1705-21.
111. Cancro MP, D'Cruz DP, Khamashta MA. The role of B lymphocyte stimulator (BLyS) in systemic lupus erythematosus. *J Clin Invest.* 2009;119(5):1066-73.
112. Stohl W, Kwok A. Belimumab for the treatment of pediatric patients with lupus nephritis. *Expert Opin Biol Ther.* 2023;23(3):243-51.
113. Furie R, Petri M, Zamani O, Cervera R, Wallace DJ, Tegzová D, et al. A phase III, randomized, placebo-controlled study of belimumab, a monoclonal antibody that inhibits B lymphocyte stimulator, in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2011;63(12):3918-30.
114. Navarra SV, Guzmán RM, Gallacher AE, Hall S, Levy RA, Jimenez RE, et al. Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2011;377(9767):721-31.

115. Furie R, Rovin BH, Houssiau F, Malvar A, Teng YKO, Contreras G, et al. Two-Year, Randomized, Controlled Trial of Belimumab in Lupus Nephritis. *N Engl J Med.* 2020;383(12):1117-28.
116. Riggs JM, Hanna RN, Rajan B, Zerrouki K, Karnell JL, Sagar D, et al. Characterisation of anifrolumab, a fully human anti-interferon receptor antagonist antibody for the treatment of systemic lupus erythematosus. *Lupus Sci Med.* 2018;5(1):e000261.
117. Morand EF, Furie R, Tanaka Y, Bruce IN, Askanase AD, Richez C, et al. Trial of Anifrolumab in Active Systemic Lupus Erythematosus. *N Engl J Med.* 2020;382(3):211-21.
118. Pierpont TM, Limper CB, Richards KL. Past, Present, and Future of Rituximab-The World's First Oncology Monoclonal Antibody Therapy. *Front Oncol.* 2018;8:163.
119. Merrill JT, Neuwelt CM, Wallace DJ, Shanahan JC, Latinis KM, Oates JC, et al. Efficacy and safety of rituximab in moderately-to-severely active systemic lupus erythematosus: the randomized, double-blind, phase II/III systemic lupus erythematosus evaluation of rituximab trial. *Arthritis Rheum.* 2010;62(1):222-33.
120. Rovin BH, Furie R, Latinis K, Looney RJ, Fervenza FC, Sanchez-Guerrero J, et al. Efficacy and safety of rituximab in patients with active proliferative lupus nephritis: the Lupus Nephritis Assessment with Rituximab study. *Arthritis Rheum.* 2012;64(4):1215-26.
121. Alshaiqi F, Obaid E, Almuallim A, Taha R, El-Haddad H, Almoallim H. Outcomes of rituximab therapy in refractory lupus: A meta-analysis. *Eur J Rheumatol.* 2018;5(2):118-26.
122. Bultink IEM, de Vries F, van Vollenhoven RF, Lalmohamed A. Mortality, causes of death and influence of medication use in patients with systemic lupus erythematosus vs matched controls. *Rheumatology (Oxford).* 2021;60(1):207-16.
123. Falasinnu T, Chaichian Y, Simard JF. Impact of Sex on Systemic Lupus Erythematosus-Related Causes of Premature Mortality in the United States. *J Womens Health (Larchmt).* 2017;26(11):1214-21.
124. Reppe Moe SE, Molberg Ø, Strøm EH, Lerang K. Assessing the relative impact of lupus nephritis on mortality in a population-based systemic lupus erythematosus cohort. *Lupus.* 2019;28(7):818-25.
125. Rees F, Doherty M, Grainge MJ, Lanyon P, Davenport G, Zhang W. Mortality in systemic lupus erythematosus in the United Kingdom 1999-2012. *Rheumatology (Oxford).* 2016;55(5):854-60.
126. Yee CS, Su L, Toescu V, Hickman R, Situnayake D, Bowman S, et al. Birmingham SLE cohort: outcomes of a large inception cohort followed for up to 21 years. *Rheumatology (Oxford).* 2015;54(5):836-43.
127. Ingvarsson RF, Landgren AJ, Bengtsson AA, Jönsen A. Good survival rates in systemic lupus erythematosus in southern Sweden, while the mortality rate remains increased compared with the population. *Lupus.* 2019;28(12):1488-94.
128. Duarte-García A, Hocaoglu M, Valenzuela-Almada M, Osei-Onomah SA, Dabit JY, Sanchez-Rodriguez A, et al. Rising incidence and prevalence of systemic lupus

- erythematosus: a population-based study over four decades. *Ann Rheum Dis.* 2022;81(9):1260-6.
129. Doria A, Sherer Y, Meroni PL, Shoenfeld Y. Inflammation and accelerated atherosclerosis: basic mechanisms. *Rheum Dis Clin North Am.* 2005;31(2):355-62, viii.
130. Björkegren JLM, Lusis AJ. Atherosclerosis: Recent developments. *Cell.* 2022;185(10):1630-45.
131. Debus ES, Torsello G, Schmitz-Rixen T, Flessenkämper I, Storck M, Wenk H, et al. Ursachen und Risikofaktoren der Arteriosklerose. *Gefäßchirurgie.* 2013;18(6):544-50.
132. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature.* 2002;420(6917):868-74.
133. Zhang X, Sessa WC, Fernández-Hernando C. Endothelial Transcytosis of Lipoproteins in Atherosclerosis. *Front Cardiovasc Med.* 2018;5:130.
134. Gimbrone MA, Jr., García-Cardeña G. Endothelial Cell Dysfunction and the Pathobiology of Atherosclerosis. *Circ Res.* 2016;118(4):620-36.
135. Tabas I, Bornfeldt KE. Intracellular and Intercellular Aspects of Macrophage Immunometabolism in Atherosclerosis. *Circ Res.* 2020;126(9):1209-27.
136. Basatemur GL, Jørgensen HF, Clarke MCH, Bennett MR, Mallat Z. Vascular smooth muscle cells in atherosclerosis. *Nat Rev Cardiol.* 2019;16(12):727-44.
137. Roy P, Orecchioni M, Ley K. How the immune system shapes atherosclerosis: roles of innate and adaptive immunity. *Nat Rev Immunol.* 2022;22(4):251-65.
138. Proto JD, Doran AC, Gusarova G, Yurdagul A, Jr., Sozen E, Subramanian M, et al. Regulatory T Cells Promote Macrophage Efferocytosis during Inflammation Resolution. *Immunity.* 2018;49(4):666-77.e6.
139. Sage AP, Tsiantoulas D, Binder CJ, Mallat Z. The role of B cells in atherosclerosis. *Nat Rev Cardiol.* 2019;16(3):180-96.
140. Libby P. The changing landscape of atherosclerosis. *Nature.* 2021;592(7855):524-33.
141. Urowitz MB, Bookman AA, Koehler BE, Gordon DA, Smythe HA, Ogryzlo MA. The bimodal mortality pattern of systemic lupus erythematosus. *Am J Med.* 1976;60(2):221-5.
142. Shoenfeld SR, Kasturi S, Costenbader KH. The epidemiology of atherosclerotic cardiovascular disease among patients with SLE: a systematic review. *Semin Arthritis Rheum.* 2013;43(1):77-95.
143. Björnådal L, Yin L, Granath F, Klareskog L, Ekbom A. Cardiovascular disease a hazard despite improved prognosis in patients with systemic lupus erythematosus: results from a Swedish population based study 1964-95. *J Rheumatol.* 2004;31(4):713-9.

144. Manzi S, Meilahn EN, Rairie JE, Conte CG, Medsger TA, Jr., Jansen-McWilliams L, et al. Age-specific incidence rates of myocardial infarction and angina in women with systemic lupus erythematosus: comparison with the Framingham Study. *Am J Epidemiol.* 1997;145(5):408-15.
145. Ward MM. Premature morbidity from cardiovascular and cerebrovascular diseases in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1999;42(2):338-46.
146. Roman MJ, Shanker BA, Davis A, Lockshin MD, Sammaritano L, Simantov R, et al. Prevalence and correlates of accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med.* 2003;349(25):2399-406.
147. Ahmad Y, Shelmerdine J, Bodill H, Lunt M, Patrick MG, Teh LS, et al. Subclinical atherosclerosis in systemic lupus erythematosus (SLE): the relative contribution of classic risk factors and the lupus phenotype. *Rheumatology (Oxford).* 2007;46(6):983-8.
148. Bruce IN, Urowitz MB, Gladman DD, Ibañez D, Steiner G. Risk factors for coronary heart disease in women with systemic lupus erythematosus: the Toronto Risk Factor Study. *Arthritis Rheum.* 2003;48(11):3159-67.
149. Petri M, Perez-Gutthann S, Spence D, Hochberg MC. Risk factors for coronary artery disease in patients with systemic lupus erythematosus. *Am J Med.* 1992;93(5):513-9.
150. Gustafsson J, Gunnarsson I, Börjesson O, Pettersson S, Möller S, Fei GZ, et al. Predictors of the first cardiovascular event in patients with systemic lupus erythematosus - a prospective cohort study. *Arthritis Res Ther.* 2009;11(6):R186.
151. Ambler WG, Kaplan MJ. Vascular damage in systemic lupus erythematosus. *Nat Rev Nephrol.* 2024;20(4):251-65.
152. Nikpour M, Urowitz MB, Ibanez D, Harvey PJ, Gladman DD. Importance of cumulative exposure to elevated cholesterol and blood pressure in development of atherosclerotic coronary artery disease in systemic lupus erythematosus: a prospective proof-of-concept cohort study. *Arthritis Res Ther.* 2011;13(5):R156.
153. Gandelman JS, Khan OA, Shuey MM, Neal JE, McNeer E, Dickson A, et al. Increased Incidence of Resistant Hypertension in Patients With Systemic Lupus Erythematosus: A Retrospective Cohort Study. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2020;72(4):534-43.
154. Tselios K, Koumaras C, Gladman DD, Urowitz MB. Dyslipidemia in systemic lupus erythematosus: just another comorbidity? *Semin Arthritis Rheum.* 2016;45(5):604-10.
155. Sun W, Li P, Cai J, Ma J, Zhang X, Song Y, et al. Lipid Metabolism: Immune Regulation and Therapeutic Prospectives in Systemic Lupus Erythematosus. *Front Immunol.* 2022;13:860586.
156. Urowitz MB, Gladman D, Ibañez D, Fortin P, Sanchez-Guerrero J, Bae S, et al. Clinical manifestations and coronary artery disease risk factors at diagnosis of systemic lupus erythematosus: data from an international inception cohort. *Lupus.* 2007;16(9):731-5.

157. Urowitz MB, Gladman D, Ibañez D, Fortin P, Sanchez-Guerrero J, Bae S, et al. Accumulation of coronary artery disease risk factors over three years: data from an international inception cohort. *Arthritis Rheum.* 2008;59(2):176-80.
158. Telles R, Lanna C, Ferreira G, Ribeiro A. Metabolic syndrome in patients with systemic lupus erythematosus: association with traditional risk factors for coronary heart disease and lupus characteristics. *Lupus.* 2010;19(7):803-9.
159. Tyrrell PN, Beyene J, Benseler SM, Sarkissian T, Silverman ED. Predictors of lipid abnormalities in children with new-onset systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 2007;34(10):2112-9.
160. Merayo-Chalico J, Apodaca E, Barrera-Vargas A, Alcocer-Varela J, Colunga-Pedraza I, González-Patiño A, et al. Clinical outcomes and risk factors for posterior reversible encephalopathy syndrome in systemic lupus erythematosus: a multicentric case-control study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2016;87(3):287-94.
161. Reich HN, Gladman DD, Urowitz MB, Bargman JM, Hladunewich MA, Lou W, et al. Persistent proteinuria and dyslipidemia increase the risk of progressive chronic kidney disease in lupus erythematosus. *Kidney Int.* 2011;79(8):914-20.
162. Cardoso CR, Signorelli FV, Papi JA, Salles GF. Prevalence and factors associated with dyslipoproteinemias in Brazilian systemic lupus erythematosus patients. *Rheumatol Int.* 2008;28(4):323-7.
163. Hernández-Negrín H, Ricci M, Mancebo-Sevilla JJ, Sanz-Cánovas J, López-Sampalo A, Cobos-Palacios L, et al. Obesity, Diabetes, and Cardiovascular Risk Burden in Systemic Lupus Erythematosus: Current Approaches and Knowledge Gaps-A Rapid Scoping Review. *Int J Environ Res Public Health.* 2022;19(22).
164. Toloza SM, Uribe AG, McGwin G, Jr., Alarcón GS, Fessler BJ, Bastian HM, et al. Systemic lupus erythematosus in a multiethnic US cohort (LUMINA). XXIII. Baseline predictors of vascular events. *Arthritis Rheum.* 2004;50(12):3947-57.
165. Bertoli AM, Vilá LM, Alarcón GS, McGwin G, Edberg JC, Petri M, et al. Factors associated with arterial vascular events in PROFILE: a Multiethnic Lupus Cohort. *Lupus.* 2009;18(11):958-65.
166. Gustafsson JT, Simard JF, Gunnarsson I, Elvin K, Lundberg IE, Hansson LO, et al. Risk factors for cardiovascular mortality in patients with systemic lupus erythematosus, a prospective cohort study. *Arthritis Res Ther.* 2012;14(2):R46.
167. Yanbaeva DG, Dentener MA, Creutzberg EC, Wesseling G, Wouters EF. Systemic effects of smoking. *Chest.* 2007;131(5):1557-66.
168. Urowitz MB, Gladman D, Ibañez D, Bae SC, Sanchez-Guerrero J, Gordon C, et al. Atherosclerotic vascular events in a multinational inception cohort of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2010;62(6):881-7.
169. Bengtsson C, Ohman ML, Nived O, Rantapää Dahlqvist S. Cardiovascular event in systemic lupus erythematosus in northern Sweden: incidence and predictors in a 7-year follow-up study. *Lupus.* 2012;21(4):452-9.

170. Mikdashi J, Handwerger B, Langenberg P, Miller M, Kittner S. Baseline disease activity, hyperlipidemia, and hypertension are predictive factors for ischemic stroke and stroke severity in systemic lupus erythematosus. *Stroke*. 2007;38(2):281-5.
171. Karp I, Abrahamowicz M, Fortin PR, Pilote L, Neville C, Pineau CA, et al. Recent corticosteroid use and recent disease activity: independent determinants of coronary heart disease risk factors in systemic lupus erythematosus? *Arthritis Rheum*. 2008;59(2):169-75.
172. Petri M, Lakatta C, Magder L, Goldman D. Effect of prednisone and hydroxychloroquine on coronary artery disease risk factors in systemic lupus erythematosus: a longitudinal data analysis. *Am J Med*. 1994;96(3):254-9.
173. Ruiz-Irastorza G, Egurbide MV, Pijoan JI, Garmendia M, Villar I, Martinez-Berriotxo A, et al. Effect of antimalarials on thrombosis and survival in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2006;15(9):577-83.
174. Burgos PI, Vilá LM, Reveille JD, Alarcón GS. Peripheral vascular damage in systemic lupus erythematosus: data from LUMINA, a large multi-ethnic U.S. cohort (LXIX). *Lupus*. 2009;18(14):1303-8.
175. Touma Z, Gladman DD, Ibañez D, Urowitz MB. Ability of non-fasting and fasting triglycerides to predict coronary artery disease in lupus patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2012;51(3):528-34.
176. Boutouyrie P, Chowienczyk P, Humphrey JD, Mitchell GF. Arterial Stiffness and Cardiovascular Risk in Hypertension. *Circ Res*. 2021;128(7):864-86.
177. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, Boutouyrie P, Giannattasio C, Hayoz D, et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J*. 2006;27(21):2588-605.
178. Chirinos JA, Segers P, Hughes T, Townsend R. Large-Artery Stiffness in Health and Disease: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(9):1237-63.
179. Gavish B, Izzo JL, Jr. Arterial Stiffness: Going a Step Beyond. *Am J Hypertens*. 2016;29(11):1223-33.
180. Safar ME, Asmar R, Benetos A, Blacher J, Boutouyrie P, Lacolley P, et al. Interaction Between Hypertension and Arterial Stiffness. *Hypertension*. 2018;72(4):796-805.
181. Safar ME, Lacolley P. Disturbance of macro- and microcirculation: relations with pulse pressure and cardiac organ damage. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2007;293(1):H1-7.
182. Palombo C, Kozakova M. Arterial stiffness, atherosclerosis and cardiovascular risk: Pathophysiologic mechanisms and emerging clinical indications. *Vascul Pharmacol*. 2016;77:1-7.
183. Veerasamy M, Ford GA, Neely D, Bagnall A, MacGowan G, Das R, et al. Association of aging, arterial stiffness, and cardiovascular disease: a review. *Cardiol Rev*. 2014;22(5):223-32.

184. Bank AJ, Wang H, Holte JE, Mullen K, Shammass R, Kubo SH. Contribution of collagen, elastin, and smooth muscle to in vivo human brachial artery wall stress and elastic modulus. *Circulation*. 1996;94(12):3263-70.
185. Fleenor BS. Large elastic artery stiffness with aging: novel translational mechanisms and interventions. *Aging Dis*. 2013;4(2):76-83.
186. Payne RA, Wilkinson IB, Webb DJ. Arterial stiffness and hypertension: emerging concepts. *Hypertension*. 2010;55(1):9-14.
187. Flamant M, Placier S, Dubroca C, Esposito B, Lopes I, Chatziantoniou C, et al. Role of matrix metalloproteinases in early hypertensive vascular remodeling. *Hypertension*. 2007;50(1):212-8.
188. Kaess BM, Rong J, Larson MG, Hamburg NM, Vita JA, Levy D, et al. Aortic stiffness, blood pressure progression, and incident hypertension. *Jama*. 2012;308(9):875-81.
189. Ben David D, Reznick AZ, Srouji S, Livne E. Exposure to pro-inflammatory cytokines upregulates MMP-9 synthesis by mesenchymal stem cells-derived osteoprogenitors. *Histochem Cell Biol*. 2008;129(5):589-97.
190. Lacolley P, Regnault V, Laurent S. Mechanisms of Arterial Stiffening: From Mechanotransduction to Epigenetics. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2020;40(5):1055-62.
191. Death AK, Fisher EJ, McGrath KC, Yue DK. High glucose alters matrix metalloproteinase expression in two key vascular cells: potential impact on atherosclerosis in diabetes. *Atherosclerosis*. 2003;168(2):263-9.
192. Lavrentyev EN, Estes AM, Malik KU. Mechanism of high glucose induced angiotensin II production in rat vascular smooth muscle cells. *Circ Res*. 2007;101(5):455-64.
193. Bornfeldt KE, Tabas I. Insulin resistance, hyperglycemia, and atherosclerosis. *Cell Metab*. 2011;14(5):575-85.
194. Townsend RR, Wimmer NJ, Chirinos JA, Parsa A, Weir M, Perumal K, et al. Aortic PWV in chronic kidney disease: a CRIC ancillary study. *Am J Hypertens*. 2010;23(3):282-9.
195. Briet M, Boutouyrie P, Laurent S, London GM. Arterial stiffness and pulse pressure in CKD and ESRD. *Kidney Int*. 2012;82(4):388-400.
196. Scialla JJ, Leonard MB, Townsend RR, Appel L, Wolf M, Budoff MJ, et al. Correlates of osteoprotegerin and association with aortic pulse wave velocity in patients with chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6(11):2612-9.
197. Coban M, Inci A, Yilmaz U, Asilturk E. The Association of Fibroblast Growth Factor 23 with Arterial Stiffness and Atherosclerosis in Patients with Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *Kidney Blood Press Res*. 2018;43(4):1160-73.
198. Peyster E, Chen J, Feldman HI, Go AS, Gupta J, Mitra N, et al. Inflammation and Arterial Stiffness in Chronic Kidney Disease: Findings From the CRIC Study. *Am J Hypertens*. 2017;30(4):400-8.

199. Raggi P, Bellasi A, Ferramosca E, Islam T, Muntner P, Block GA. Association of pulse wave velocity with vascular and valvular calcification in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2007;71(8):802-7.
200. Mehdi UF, Adams-Huet B, Raskin P, Vega GL, Toto RD. Addition of angiotensin receptor blockade or mineralocorticoid antagonism to maximal angiotensin-converting enzyme inhibition in diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2009;20(12):2641-50.
201. Converse RL, Jr., Jacobsen TN, Toto RD, Jost CM, Cosentino F, Fouad-Tarazi F, et al. Sympathetic overactivity in patients with chronic renal failure. *N Engl J Med.* 1992;327(27):1912-8.
202. Zamani P, Bluemke DA, Jacobs DR, Jr., Duprez DA, Kronmal R, Lilly SM, et al. Resistive and pulsatile arterial load as predictors of left ventricular mass and geometry: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Hypertension.* 2015;65(1):85-92.
203. Chirinos JA, Kips JG, Jacobs DR, Jr., Brumback L, Duprez DA, Kronmal R, et al. Arterial wave reflections and incident cardiovascular events and heart failure: MESA (Multiethnic Study of Atherosclerosis). *J Am Coll Cardiol.* 2012;60(21):2170-7.
204. Chirinos JA, Segers P, Duprez DA, Brumback L, Bluemke DA, Zamani P, et al. Late systolic central hypertension as a predictor of incident heart failure: the Multi-ethnic Study of Atherosclerosis. *J Am Heart Assoc.* 2015;4(3):e001335.
205. Weber T, O'Rourke MF, Ammer M, Kvas E, Punzengruber C, Eber B. Arterial stiffness and arterial wave reflections are associated with systolic and diastolic function in patients with normal ejection fraction. *Am J Hypertens.* 2008;21(11):1194-202.
206. Shaikh AY, Wang N, Yin X, Larson MG, Vasan RS, Hamburg NM, et al. Relations of Arterial Stiffness and Brachial Flow-Mediated Dilation With New-Onset Atrial Fibrillation: The Framingham Heart Study. *Hypertension.* 2016;68(3):590-6.
207. Chirinos JA, Phan TS, Syed AA, Hashmath Z, Oldland HG, Koppula MR, et al. Late Systolic Myocardial Loading Is Associated With Left Atrial Dysfunction in Hypertension. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2017;10(6):e006023.
208. Hashimoto J, Ito S. Central pulse pressure and aortic stiffness determine renal hemodynamics: pathophysiological implication for microalbuminuria in hypertension. *Hypertension.* 2011;58(5):839-46.
209. O'Rourke MF, Safar ME. Relationship between aortic stiffening and microvascular disease in brain and kidney: cause and logic of therapy. *Hypertension.* 2005;46(1):200-4.
210. Rabkin SW. Arterial stiffness: detection and consequences in cognitive impairment and dementia of the elderly. *J Alzheimers Dis.* 2012;32(3):541-9.
211. Meyer ML, Palta P, Tanaka H, Deal JA, Wright J, Knopman DS, et al. Association of Central Arterial Stiffness and Pressure Pulsatility with Mild Cognitive Impairment and Dementia: The Atherosclerosis Risk in Communities Study-Neurocognitive Study (ARIC-NCS). *J Alzheimers Dis.* 2017;57(1):195-204.

212. Henskens LH, Kroon AA, van Oostenbrugge RJ, Gronenschild EH, Fuss-Lejeune MM, Hofman PA, et al. Increased aortic pulse wave velocity is associated with silent cerebral small-vessel disease in hypertensive patients. *Hypertension*. 2008;52(6):1120-6.
213. Hughes TM, Kuller LH, Barinas-Mitchell EJ, McDade EM, Klunk WE, Cohen AD, et al. Arterial stiffness and β -amyloid progression in nondemented elderly adults. *JAMA Neurol*. 2014;71(5):562-8.
214. Stortz M. Der Einfluss des systemischen Lupus erythematodes auf die aortale Gefäßsteifigkeit: Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz; 2018.
215. Mengden T, Hausberg M, Heiss C, Mitchell A, Nixdorff U, Ott C, et al. Arterielle Gefäßsteifigkeit – Ursachen und Konsequenzen. *Der Kardiologe*. 2016;10(1):38-46.
216. Hickson SS, Butlin M, Broad J, Avolio AP, Wilkinson IB, McEniery CM. Validity and repeatability of the Vicorder apparatus: a comparison with the SphygmoCor device. *Hypertens Res*. 2009;32(12):1079-85.
217. van Leeuwen-Segarceanu EM, Tromp WF, Bos WJ, Vogels OJ, Groothoff JW, van der Lee JH. Comparison of two instruments measuring carotid-femoral pulse wave velocity: Vicorder versus SphygmoCor. *J Hypertens*. 2010;28(8):1687-91.
218. Determinants of pulse wave velocity in healthy people and in the presence of cardiovascular risk factors: 'establishing normal and reference values'. *Eur Heart J*. 2010;31(19):2338-50.
219. Inker LA, Eneanya ND, Coresh J, Tighiouart H, Wang D, Sang Y, et al. New Creatinine- and Cystatin C-Based Equations to Estimate GFR without Race. *N Engl J Med*. 2021;385(19):1737-49.
220. Kramer HJ, Jaar BG, Choi MJ, Palevsky PM, Vassalotti JA, Rocco MV. An Endorsement of the Removal of Race From GFR Estimation Equations: A Position Statement From the National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative. *Am J Kidney Dis*. 2022;80(6):691-6.
221. Stevens PE, Levin A. Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline. *Ann Intern Med*. 2013;158(11):825-30.
222. Kracht D, Shroff R, Baig S, Doyon A, Jacobi C, Zeller R, et al. Validating a new oscillometric device for aortic pulse wave velocity measurements in children and adolescents. *Am J Hypertens*. 2011;24(12):1294-9.
223. Müller J, Oberhoffer R, Barta C, Hulpke-Wette M, Hager A. Oscillometric carotid to femoral pulse wave velocity estimated with the Vicorder device. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2013;15(3):176-9.
224. Van Bortel LM, Duprez D, Starmans-Kool MJ, Safar ME, Giannattasio C, Cockcroft J, et al. Clinical applications of arterial stiffness, Task Force III: recommendations for user procedures. *Am J Hypertens*. 2002;15(5):445-52.

225. Van Bortel LM, Laurent S, Boutouyrie P, Chowienczyk P, Cruickshank JK, De Backer T, et al. Expert consensus document on the measurement of aortic stiffness in daily practice using carotid-femoral pulse wave velocity. *J Hypertens*. 2012;30(3):445-8.
226. Qureshi G, Saliccioli L, Lee S, Qureshi M, Kapoor A, Ginzler E, et al. QPV interval as a measure of arterial stiffness in women with systemic lupus erythematosus. *Clin Cardiol*. 2009;32(3):154-8.
227. Norby GE, Günther A, Mjøen G, Andersen R, Dolgos S, Hartmann A, et al. Prevalence and risk factors for coronary artery calcification following kidney transplantation for systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50(9):1659-64.
228. Barbulescu AL, Vreju F, Cojocaru-Gofita IR, Musetescu AE, Ciurea PL. Impaired arterial stiffness in systemic lupus erythematosus - correlations with inflammation markers. *Curr Health Sci J*. 2012;38(2):61-5.
229. Čypienė A, Dadonienė J, Miltinienė D, Rinkūnienė E, Rugienė R, Stropuvienė S, et al. The fact not to ignore: Mean blood pressure is the main predictor of increased arterial stiffness in patients with systemic rheumatic diseases. *Adv Med Sci*. 2017;62(2):223-9.
230. Tziomalos K, Gkougkourelas I, Sarantopoulos A, Bekiari E, Makri E, Raptis N, et al. Arterial stiffness and peripheral arterial disease in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int*. 2017;37(2):293-8.
231. Davies JM, Bailey MA, Griffin KJ, Scott DJ. Pulse wave velocity and the non-invasive methods used to assess it: Complior, SphygmoCor, Arteriograph and Vicorder. *Vascular*. 2012;20(6):342-9.
232. Baulmann J, Schillings U, Rickert S, Uen S, Düsing R, Illyes M, et al. A new oscillometric method for assessment of arterial stiffness: comparison with tonometric and piezo-electronic methods. *J Hypertens*. 2008;26(3):523-8.
233. Grillo A, Parati G, Rovina M, Moretti F, Salvi L, Gao L, et al. Short-Term Repeatability of Noninvasive Aortic Pulse Wave Velocity Assessment: Comparison Between Methods and Devices. *Am J Hypertens*. 2017;31(1):80-8.
234. Butlin M, Qasem A. Large Artery Stiffness Assessment Using SphygmoCor Technology. *Pulse (Basel)*. 2017;4(4):180-92.
235. Wilkinson IB, McEniery CM, Schillaci G, Boutouyrie P, Segers P, Donald A, et al. ARTERY Society guidelines for validation of non-invasive haemodynamic measurement devices: Part 1, arterial pulse wave velocity. *Artery Research*. 2010;4(2):34-40.
236. McEniery CM, Yasmin, Hall IR, Qasem A, Wilkinson IB, Cockcroft JR. Normal vascular aging: differential effects on wave reflection and aortic pulse wave velocity: the Anglo-Cardiff Collaborative Trial (ACCT). *J Am Coll Cardiol*. 2005;46(9):1753-60.
237. Elliot CA, Hamlin MJ, Lizamore CA. Inter-operator Reliability for Measuring Pulse Wave Velocity and Augmentation Index. *Front Cardiovasc Med*. 2020;7:72.

238. Yildiz M, Yildiz BS, Soy M, Tutkan H. Impairment of arterial distensibility in premenopausal women with systemic lupus erythematosus. *Kardiol Pol.* 2008;66(11):1194-9; discussion 200-1.
239. Sabio JM, Vargas-Hitos JA, Martínez-Bordonado J, Navarrete-Navarrete N, Díaz-Chamorro A, Olvera-Porcel C, et al. Relationship between homocysteine levels and hypertension in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014;66(10):1528-35.
240. Kocabay G, Hasdemir H, Yildiz M. Evaluation of pulse wave velocity in systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis and Behçet's disease. *J Cardiol.* 2012;59(1):72-7.
241. Sabio JM, Vargas-Hitos JA, Martínez-Bordonado J, Navarrete-Navarrete N, Díaz-Chamorro A, Olvera-Porcel C, et al. Cumulated organ damage is associated with arterial stiffness in women with systemic lupus erythematosus irrespective of renal function. *Clin Exp Rheumatol.* 2016;34(1):53-7.
242. Stea F, Bozec E, Millasseau S, Khettab H, Boutouyrie P, Laurent S. Comparison of the Complior Analyse device with Sphygmocor and Complior SP for pulse wave velocity and central pressure assessment. *J Hypertens.* 2014;32(4):873-80.
243. Varma N, Hinojar R, D'Cruz D, Arroyo Ucar E, Indermuehle A, Peel S, et al. Coronary vessel wall contrast enhancement imaging as a potential direct marker of coronary involvement: integration of findings from CAD and SLE patients. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2014;7(8):762-70.
244. Karp G, Wolak A, Baumfeld Y, Bar-Am N, Novack V, Wolak T, et al. Assessment of aortic stiffness among patients with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis by magnetic resonance imaging. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2016;32(6):935-44.
245. Winau L, Hinojar Baydes R, Braner A, Drott U, Burkhardt H, Sangle S, et al. High-sensitive troponin is associated with subclinical imaging biosignature of inflammatory cardiovascular involvement in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2018;77(11):1590-8.
246. Pilz N, Heinz V, Ax T, Fessler L, Patzak A, Bothe TL. Pulse Wave Velocity: Methodology, Clinical Applications, and Interplay with Heart Rate Variability. *Rev Cardiovasc Med.* 2024;25(7):266.
247. Wentland AL, Grist TM, Wieben O. Review of MRI-based measurements of pulse wave velocity: a biomarker of arterial stiffness. *Cardiovasc Diagn Ther.* 2014;4(2):193-206.
248. Huybrechts SA, Devos DG, Vermeersch SJ, Mahieu D, Achten E, de Backer TL, et al. Carotid to femoral pulse wave velocity: a comparison of real travelled aortic path lengths determined by MRI and superficial measurements. *J Hypertens.* 2011;29(8):1577-82.
249. Joly L, Perret-Guillaume C, Kearney-Schwartz A, Salvi P, Mandry D, Marie PY, et al. Pulse wave velocity assessment by external noninvasive devices and phase-contrast magnetic resonance imaging in the obese. *Hypertension.* 2009;54(2):421-6.
250. Manso Jimeno M, Vaughan JT, Geethanath S. Superconducting magnet designs and MRI accessibility: A review. *NMR Biomed.* 2023:e4921.

251. Jalloul M, Miranda-Schaeubinger M, Noor AM, Stein JM, Amiruddin R, Derbew HM, et al. MRI scarcity in low- and middle-income countries. *NMR Biomed.* 2023;36(12):e5022.
252. Parikh JD, Hollingsworth KG, Kunadian V, Blamire A, MacGowan GA. Measurement of pulse wave velocity in normal ageing: comparison of Vicorder and magnetic resonance phase contrast imaging. *BMC Cardiovasc Disord.* 2016;16:50.
253. Hickson SS, Butlin M, Graves M, Wilkinson IB, McEniery CM. 5.4 The Repeatability and Validity of Pulse Wave Velocity Measured Using Phase Contrast Magnetic Resonance Imaging. *Artery Research.* 2009;3(4):156-.
254. Calabria J, Torguet P, Garcia M, Garcia I, Martin N, Guasch B, et al. Doppler ultrasound in the measurement of pulse wave velocity: agreement with the Complior method. *Cardiovasc Ultrasound.* 2011;9:13.
255. Styczynski G, Rdzanek A, Pietrasik A, Kochman J, Huczek Z, Sobieraj P, et al. Echocardiographic Assessment of Aortic Pulse-Wave Velocity: Validation against Invasive Pressure Measurements. *J Am Soc Echocardiogr.* 2016;29(11):1109-16.
256. Martínez-Martínez MU, Mandeville P, Llamazares-Azuara L, Abud-Mendoza C. CKD-EPI is the most reliable equation to estimate renal function in patients with systemic lupus erythematosus. *Nefrologia.* 2013;33(1):99-106.
257. Martínez-Martínez MU, Borjas-García JA, Magaña-Aquino M, Cuevas-Orta E, Llamazares-Azuara L, Abud-Mendoza C. Renal function assessment in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int.* 2012;32(8):2293-9.
258. Farinha F, Barreira S, Couto M, Cunha M, Fonseca D, Freitas R, et al. Risk of chronic kidney disease in 260 patients with lupus nephritis: analysis of a nationwide multicentre cohort with up to 35 years of follow-up. *Rheumatology (Oxford).* 2025;64(3):1201-9.
259. Blachut D, Przywara-Chowaniec B, Mazurkiewicz M, Tomasik A. Assessment of Arterial Stiffness and Biochemical Markers in Systemic Lupus Erythematosus in the Diagnosis of Subclinical Atherosclerosis. *J Pers Med.* 2024;14(3).
260. Bjarnegråd N, Bengtsson C, Brodzki J, Sturfelt G, Nived O, Länne T. Increased aortic pulse wave velocity in middle aged women with systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2006;15(10):644-50.
261. Dziedzic-Oleksy H, Mazurek A, Bugała K, Perricone C, Drabik L, Płazak W. Arterial stiffness and atherosclerosis in systemic lupus erythematosus patients. *Reumatologia.* 2022;60(3):165-72.
262. Canpolat N, Kasapcopur O, Caliskan S, Gokalp S, Bor M, Tasdemir M, et al. Ambulatory blood pressure and subclinical cardiovascular disease in patients with juvenile-onset systemic lupus erythematosus. *Pediatr Nephrol.* 2013;28(2):305-13.
263. Sozeri B, Deveci M, Dincel N, Mir S. The early cardiovascular changes in pediatric patients with systemic lupus erythematosus. *Pediatr Nephrol.* 2013;28(3):471-6.
264. Ambrose N, Morgan TA, Galloway J, Ionnoau Y, Beresford MW, Isenberg DA. Differences in disease phenotype and severity in SLE across age groups. *Lupus.* 2016;25(14):1542-50.

265. Nusbaum JS, Mirza I, Shum J, Freilich RW, Cohen RE, Pillinger MH, et al. Sex Differences in Systemic Lupus Erythematosus: Epidemiology, Clinical Considerations, and Disease Pathogenesis. *Mayo Clin Proc.* 2020;95(2):384-94.
266. Tan TC, Fang H, Magder LS, Petri MA. Differences between male and female systemic lupus erythematosus in a multiethnic population. *J Rheumatol.* 2012;39(4):759-69.
267. Crosslin KL, Wiginton KL. Sex differences in disease severity among patients with systemic lupus erythematosus. *Gend Med.* 2011;8(6):365-71.
268. Andrade RM, Alarcón GS, Fernández M, Apte M, Vilá LM, Reveille JD. Accelerated damage accrual among men with systemic lupus erythematosus: XLIV. Results from a multiethnic US cohort. *Arthritis Rheum.* 2007;56(2):622-30.
269. Garcia MA, Marcos JC, Marcos AI, Pons-Estel BA, Wojdyla D, Arturi A, et al. Male systemic lupus erythematosus in a Latin-American inception cohort of 1214 patients. *Lupus.* 2005;14(12):938-46.
270. Selzer F, Sutton-Tyrrell K, Fitzgerald S, Tracy R, Kuller L, Manzi S. Vascular stiffness in women with systemic lupus erythematosus. *Hypertension.* 2001;37(4):1075-82.
271. Garcia-Garcia P, Castejon R, Tutor-Ureta P, Silvestre RA, Mellor-Pita S, Jimenez-Ortiz C, et al. Serum cystatin C is associated with kidney function but not with cardiovascular risk factors or subclinical atherosclerosis in patients with Systemic Lupus Erythematosus. *Clin Rheumatol.* 2017;36(12):2709-17.
272. Ammar W, Taha M, Baligh E, Osama D. Assessment of vascular stiffness using different modalities in patients with systemic lupus erythematosus: a case control study. *Egypt Heart J.* 2020;72(1):24.
273. Sacre K, Escoubet B, Pasquet B, Chauveheid MP, Zennaro MC, Tubach F, et al. Increased arterial stiffness in systemic lupus erythematosus (SLE) patients at low risk for cardiovascular disease: a cross-sectional controlled study. *PLoS One.* 2014;9(4):e94511.
274. Wang P, Mao YM, Zhao CN, Liu LN, Li XM, Li XP, et al. Increased Pulse Wave Velocity in Systemic Lupus Erythematosus: A Meta-Analysis. *Angiology.* 2018;69(3):228-35.
275. Munguia-Realpozo P, Mendoza-Pinto C, Sierra Benito C, Escarcega RO, Garcia-Carrasco M, Mendez Martinez S, et al. Systemic lupus erythematosus and hypertension. *Autoimmun Rev.* 2019;18(10):102371.
276. Rees F, Doherty M, Grainge M, Lanyon P, Davenport G, Zhang W. Burden of Comorbidity in Systemic Lupus Erythematosus in the UK, 1999-2012. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2016;68(6):819-27.
277. Nienhuis HL, de Leeuw K, Bijzet J, van Doormaal JJ, van Roon AM, Smit AJ, et al. Small artery elasticity is decreased in patients with systemic lupus erythematosus without increased intima media thickness. *Arthritis Res Ther.* 2010;12(5):R181.
278. de Leeuw K, Smit AJ, de Groot E, van Roon AM, Kallenberg CG, Bijl M. Longitudinal study on premature atherosclerosis in patients with systemic lupus erythematosus. *Atherosclerosis.* 2009;206(2):546-50.

279. Medeiros MM, Xavier de Oliveira Í M, Ribeiro Á T. Prevalence of metabolic syndrome in a cohort of systemic lupus erythematosus patients from Northeastern Brazil: association with disease activity, nephritis, smoking, and age. *Rheumatol Int.* 2016;36(1):117-24.
280. Santos MJ, Vinagre F, Silva JJ, Gil V, Fonseca JE. Cardiovascular risk profile in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis: a comparative study of female patients. *Acta Reumatol Port.* 2010;35(3):325-32.
281. Sabio JM, Vargas-Hitos JA, Navarrete-Navarrete N, Mediavilla JD, Jiménez-Jáimez J, Díaz-Chamorro A, et al. Prevalence of and factors associated with hypertension in young and old women with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 2011;38(6):1026-32.
282. McMahon M, Skaggs BJ, Sahakian L, Grossman J, FitzGerald J, Ragavendra N, et al. High plasma leptin levels confer increased risk of atherosclerosis in women with systemic lupus erythematosus, and are associated with inflammatory oxidised lipids. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(9):1619-24.
283. Bateman BT, Shaw KM, Kuklina EV, Callaghan WM, Seely EW, Hernández-Díaz S. Hypertension in women of reproductive age in the United States: NHANES 1999-2008. *PLoS One.* 2012;7(4):e36171.
284. Yang L, Tao J, Tang X, Wang Y, He X, Xu G, et al. Prevalence and correlation of conventional and lupus-specific risk factors for cardiovascular disease in Chinese systemic lupus erythematosus patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2012;26(1):95-101.
285. Zhao M, Feng R, Werth VP, Williams KJ. State of current management of the heightened risk for atherosclerotic cardiovascular events in an established cohort of patients with lupus erythematosus. *Lupus Sci Med.* 2023;10(2).
286. Avenatti E, DiGregorio H, Hajj EE, Gullapelli R, Williams K, Shahid I, et al. Disparities in statin use in patients with ASCVD with vs without rheumatologic diseases in a large integrated healthcare system: Houston methodist CVD learning health system registry. *Am J Prev Cardiol.* 2025;22:100959.
287. Stoes ES, Thompson PD, Corsini A, Vladutiu GD, Raal FJ, Ray KK, et al. Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy-European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management. *Eur Heart J.* 2015;36(17):1012-22.
288. Nanna MG, Wang TY, Xiang Q, Goldberg AC, Robinson JG, Roger VL, et al. Sex Differences in the Use of Statins in Community Practice. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2019;12(8):e005562.
289. Alonso MD, Martinez-Vazquez F, de Teran TD, Miranda-Fillooy JA, Dierssen T, Blanco R, et al. Late-onset systemic lupus erythematosus in Northwestern Spain: differences with early-onset systemic lupus erythematosus and literature review. *Lupus.* 2012;21(10):1135-48.
290. Sassi RH, Hendler JV, Piccoli GF, Gasparin AA, da Silva Chakr RM, Brenol JC, et al. Age of onset influences on clinical and laboratory profile of patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol.* 2017;36(1):89-95.

291. Riveros Frutos A, Holgado S, Sanvisens Bergé A, Casas I, Olivé A, López-Longo FJ, et al. Late-onset versus early-onset systemic lupus: characteristics and outcome in a national multicentre register (RELESSER). *Rheumatology (Oxford)*. 2021;60(4):1793-803.
292. Wen L, Chen Z, Jin Z, Pan W, Liu L, Wu M, et al. Clinical and laboratorial outcome of different age-onset systemic lupus erythematosus patients in Jiangsu, China: a multicentre retrospective study. *Sci Rep*. 2022;12(1):10683.
293. Prevele I, Iuliano A, Cauli A, Piga M, Iannone F, Coladonato L, et al. Similarities and differences between younger and older disease onset patients with newly diagnosed systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol*. 2023;41(1):145-50.
294. Cornet A, Andersen J, Myllys K, Edwards A, Arnaud L. Living with systemic lupus erythematosus in 2020: a European patient survey. *Lupus Sci Med*. 2021;8(1).
295. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Andersen J, Aringer M, Arnaud L, Bae SC, et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus: 2023 update. *Ann Rheum Dis*. 2024;83(1):15-29.
296. Lee JE, Nam DR, Sung YK, Kim YJ, Jung SY. Nationwide patterns of hydroxychloroquine dosing and monitoring of retinal toxicity in patients with systemic lupus erythematosus. *Sci Rep*. 2023;13(1):7270.
297. Manabe A, Sada RM, Miyake H, Akebo H, Tsugihashi Y, Hatta K. An observational study to identify causative factors for not using hydroxychloroquine in systemic lupus erythematosus. *Sci Rep*. 2024;14(1):7750.
298. Phillips LS, Branch WT, Cook CB, Doyle JP, El-Kebbi IM, Gallina DL, et al. Clinical inertia. *Ann Intern Med*. 2001;135(9):825-34.
299. Hsu CS, Hsu CW, Lu MC, Koo M. Risks of ophthalmic disorders in patients with systemic lupus erythematosus - a secondary cohort analysis of population-based claims data. *BMC Ophthalmol*. 2020;20(1):96.
300. Frodlund M, Jönsen A, Remkus L, Telg G, Söderdahl F, Leonard D. Glucocorticoid treatment in SLE is associated with infections, comorbidities and mortality-a national cohort study. *Rheumatology (Oxford)*. 2024;63(4):1104-12.
301. GSK. GSK receives European marketing authorisation for self-injectable formulation of Benlysta for the treatment of systemic lupus erythematosus | GSK 2017 [Available from: <https://www.gsk.com/en-gb/media/press-releases/gsk-receives-european-marketing-authorisation-for-self-injectable-formulation-of-benlysta-for-the-treatment-of-systemic-lupus-erythematosus/>].
302. Penso L, Dray-Spira R, Weill A, Zureik M, Sbidian E. Drop in biological initiation for patients with psoriasis during the COVID-19 pandemic. *Br J Dermatol*. 2021;185(3):671-3.
303. Koenig KF, Ribi C, Radosavac M, Zulewski H, Trendelenburg M. Prevalence of vascular disease in systemic lupus erythematosus compared with type-1 diabetes mellitus: a cross-sectional study of two cohorts. *Lupus*. 2015;24(1):58-65.

304. Barbhaiya M, Feldman CH, Chen SK, Guan H, Fischer MA, Everett BM, et al. Comparative Risks of Cardiovascular Disease in Patients With Systemic Lupus Erythematosus, Diabetes Mellitus, and in General Medicaid Recipients. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020;72(10):1431-9.
305. Bello N, Meyers KJ, Workman J, Hartley L, McMahon M. Cardiovascular events and risk in patients with systemic lupus erythematosus: Systematic literature review and meta-analysis. *Lupus*. 2023;32(3):325-41.
306. Bello N, Meyers KJ, Workman J, Marcano Belisario J, Cervera R. Systematic Literature Review and Meta-analysis of Venous Thromboembolism Events in Systemic Lupus Erythematosus. *Rheumatol Ther*. 2023;10(1):7-34.
307. Pooley N, Yazdany J, Langham J, Nicholson L, Langham S, Embleton N, et al. FRI0249 THE RISK OF VENOUS THROMBOEMBOLIC EVENTS IN ADULT PATIENTS WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS: SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2019;78:804.
308. Lim SY, Bae EH, Han KD, Jung JH, Choi HS, Kim HY, et al. Systemic lupus erythematosus is a risk factor for cardiovascular disease: a nationwide, population-based study in Korea. *Lupus*. 2018;27(13):2050-6.
309. Barbhaiya M, Feldman CH, Guan H, Gómez-Puerta JA, Fischer MA, Solomon DH, et al. Race/Ethnicity and Cardiovascular Events Among Patients With Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol*. 2017;69(9):1823-31.
310. Fernández-Nebro A, Rúa-Figueroa Í, López-Longo FJ, Galindo-Izquierdo M, Calvo-Alén J, Olivé-Marqués A, et al. Cardiovascular Events in Systemic Lupus Erythematosus: A Nationwide Study in Spain From the RELESSER Registry. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(29):e1183.
311. Shaharir SS, Kadir WDA, Nordin F, Bakar FA, Ting MWH, Jamil A, et al. Systemic lupus erythematosus among male patients in Malaysia: how are we different from other geographical regions? *Lupus*. 2019;28(1):137-44.
312. Yip TC, Saria S, Petri M, Magder LS. Predictors of the start of declining eGFR in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2021;30(1):15-24.
313. Tang TS, Liao F, Webber D, Gold N, Cao J, Dominguez D, et al. Genetics of longitudinal kidney function in children and adults with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)*. 2023;62(11):3749-56.
314. Pędzich E, Bednarek A, Klimczak-Tomaniak D, Apanel-Kotarska A, Rdzanek A, Włoszek E, et al. Association between renal function and arterial stiffness among women with systemic lupus erythematosus or antiphospholipid syndrome. *Cardiol J*. 2025.
315. Ford ML, Tomlinson LA, Chapman TP, Rajkumar C, Holt SG. Aortic stiffness is independently associated with rate of renal function decline in chronic kidney disease stages 3 and 4. *Hypertension*. 2010;55(5):1110-5.
316. Sedaghat S, Mattace-Raso FU, Hoorn EJ, Uitterlinden AG, Hofman A, Ikram MA, et al. Arterial Stiffness and Decline in Kidney Function. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015;10(12):2190-7.

317. Tomiyama H, Tanaka H, Hashimoto H, Matsumoto C, Odaira M, Yamada J, et al. Arterial stiffness and declines in individuals with normal renal function/early chronic kidney disease. *Atherosclerosis*. 2010;212(1):345-50.
318. Michener KH, Mitchell GF, Noubary F, Huang N, Harris T, Andresdottir MB, et al. Aortic stiffness and kidney disease in an elderly population. *Am J Nephrol*. 2015;41(4-5):320-8.
319. Briet M, Collin C, Karras A, Laurent S, Bozec E, Jacquot C, et al. Arterial remodeling associates with CKD progression. *J Am Soc Nephrol*. 2011;22(5):967-74.
320. Rehill N, Beck CR, Yeo KR, Yeo WW. The effect of chronic tobacco smoking on arterial stiffness. *Br J Clin Pharmacol*. 2006;61(6):767-73.
321. Saz-Lara A, Martínez-Vizcaíno V, Sequí-Domínguez I, Álvarez-Bueno C, Notario-Pacheco B, Caverro-Redondo I. The effect of smoking and smoking cessation on arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cardiovasc Nurs*. 2022;21(4):297-306.
322. Semalulu T, Tago A, Zhao K, Tselios K. Managing Cardiovascular Risk in Systemic Lupus Erythematosus: Considerations for the Clinician. *Immunotargets Ther*. 2023;12:175-86.
323. Berger M, Fesler P, Roubille C. Arterial stiffness, the hidden face of cardiovascular risk in autoimmune and chronic inflammatory rheumatic diseases. *Autoimmun Rev*. 2021;20(9):102891.
324. Boutouyrie P, Tropeano AI, Asmar R, Gautier I, Benetos A, Lacolley P, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of primary coronary events in hypertensive patients: a longitudinal study. *Hypertension*. 2002;39(1):10-5.
325. Meaume S, Benetos A, Henry OF, Rudnichi A, Safar ME. Aortic pulse wave velocity predicts cardiovascular mortality in subjects >70 years of age. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2001;21(12):2046-50.
326. Pannier B, Guérin AP, Marchais SJ, Safar ME, London GM. Stiffness of capacitive and conduit arteries: prognostic significance for end-stage renal disease patients. *Hypertension*. 2005;45(4):592-6.
327. Sutton-Tyrrell K, Najjar SS, Boudreau RM, Venkitachalam L, Kupelian V, Simonsick EM, et al. Elevated aortic pulse wave velocity, a marker of arterial stiffness, predicts cardiovascular events in well-functioning older adults. *Circulation*. 2005;111(25):3384-90.
328. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(13):1318-27.
329. Ben-Shlomo Y, Spears M, Boustred C, May M, Anderson SG, Benjamin EJ, et al. Aortic pulse wave velocity improves cardiovascular event prediction: an individual participant meta-analysis of prospective observational data from 17,635 subjects. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(7):636-46.
330. Triantafyllias K, Thiele LE, Cavagna L, Baraliakos X, Bertsias G, Schwarting A. Arterial Stiffness as a Surrogate Marker of Cardiovascular Disease and Atherosclerosis in Patients

- with Arthritides and Connective Tissue Diseases: A Literature Review. *Diagnostics (Basel)*. 2023;13(11).
331. El Gamal YM, Elmasry OA, El Hadidi IS, Soliman OK. Proximal aortic stiffness is increased in systemic lupus erythematosus activity in children and adolescents. *ISRN Pediatr*. 2013;2013:765253.
332. Sabio JM, Vargas-Hitos JA, Martinez-Bordonado J, Navarrete-Navarrete N, Díaz-Chamorro A, Olvera-Porcel C, et al. Association between low 25-hydroxyvitamin D, insulin resistance and arterial stiffness in nondiabetic women with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2015;24(2):155-63.
333. Vázquez-Del Mercado M, Perez-Vazquez FJ, Gomez-Bañuelos E, Chavarria-Avila E, Llamas-García A, Arrona-Rios KI, et al. Subclinical parameters of arterial stiffness and arteriosclerosis correlate with QRISK3 in systemic lupus erythematosus. *PLoS One*. 2018;13(12):e0207520.
334. Ikdahl E, Rollefstad S, Wibetoe G, Olsen IC, Berg IJ, Hisdal J, et al. Predictive Value of Arterial Stiffness and Subclinical Carotid Atherosclerosis for Cardiovascular Disease in Patients with Rheumatoid Arthritis. *J Rheumatol*. 2016;43(9):1622-30.
335. Prasad M, McBane R, Reriani M, Lerman LO, Lerman A. Coronary endothelial dysfunction is associated with increased risk of venous thromboembolism. *Thromb Res*. 2016;139:17-21.
336. Aykan A, Hatem E, Kalaycıoğlu E, Gökdeniz T, Karabay CY. Assessment of arterial stiffness in patients with venous thromboembolism: Separate or continuous circuits? *Phlebology*. 2017;32(5):316-21.
337. Duran NE, Oğuz E, Duran I, Aykan AC, Ertürk E, Bayram Z, et al. Aortic elastic properties in patients with venous thromboembolism. *Phlebology*. 2010;25(5):246-51.
338. Ko D, Preis SR, Johnson AD, Vasan RS, Benjamin EJ, Hamburg NM, et al. Relations of arterial stiffness and endothelial dysfunction with incident venous thromboembolism. *Thromb Res*. 2021;204:108-13.
339. Blachut D, Przywara-Chowaniec B, Harpula J, Tomasik A, Nowalany-Kozielska E, Morawiec B. The effects of glucocorticoid treatment on cardiovascular system in patients with systemic lupus erythematosus. *Arch Rheumatol*. 2022;37(4):495-503.
340. Liu D, Li X, Zhang Y, Kwong JS, Li L, Zhang Y, et al. Chloroquine and hydroxychloroquine are associated with reduced cardiovascular risk: a systematic review and meta-analysis. *Drug Des Devel Ther*. 2018;12:1685-95.
341. Rempenault C, Combe B, Barnetche T, Gaujoux-Viala C, Lukas C, Morel J, et al. Metabolic and cardiovascular benefits of hydroxychloroquine in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(1):98-103.
342. Wahlin B, Braune A, Jönsson E, Wållberg-Jonsson S, Bengtsson C. Beneficial effects of hydroxychloroquine on blood lipids and glycated haemoglobin: A randomised interventional study in patients with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *PLoS One*. 2024;19(10):e0312546.

343. Castejon R, Castañeda A, Sollet A, Mellor-Pita S, Tutor-Ureta P, Jimenez-Ortiz C, et al. Short-term atorvastatin therapy improves arterial stiffness of middle-aged systemic lupus erythematosus patients with pathological pulse wave velocity. *Lupus*. 2017;26(4):355-64.

344. Nossent JC, Keen HI, Preen DB, Inderjeeth CA. Long-term incidence, risk factors and complications for venous thromboembolism in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2024;33(8):787-96.

8 Anhang

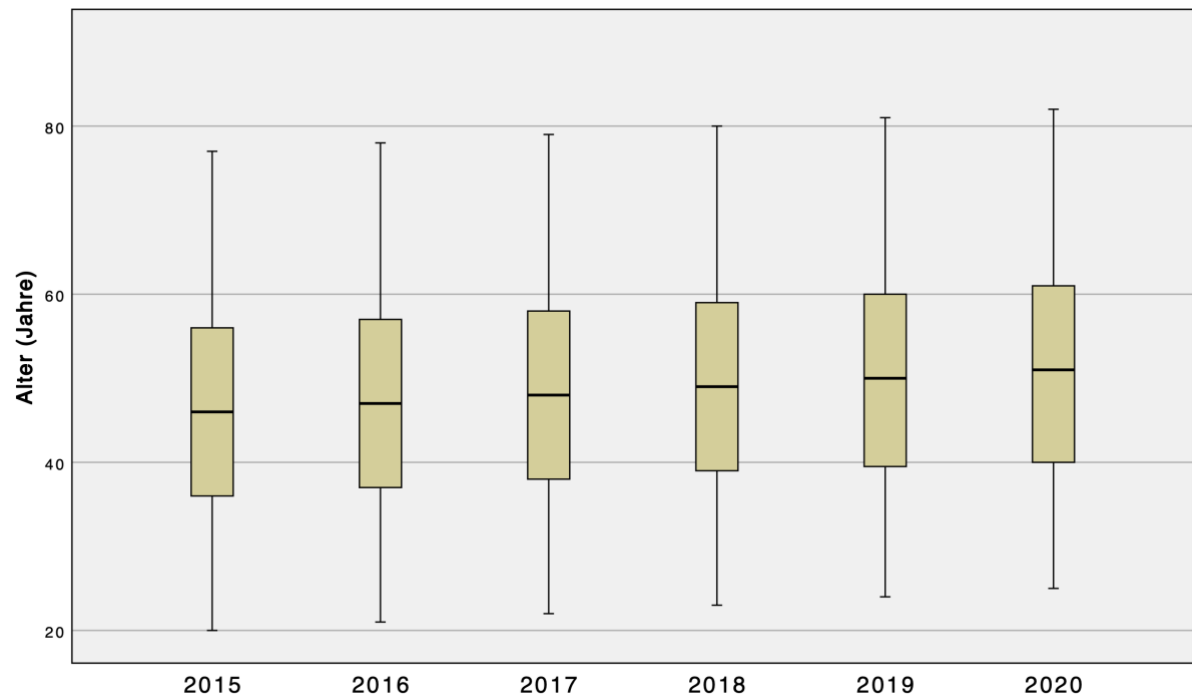


Abbildung 8-1: Boxplots der Altersverteilung über den Beobachtungszeitraum

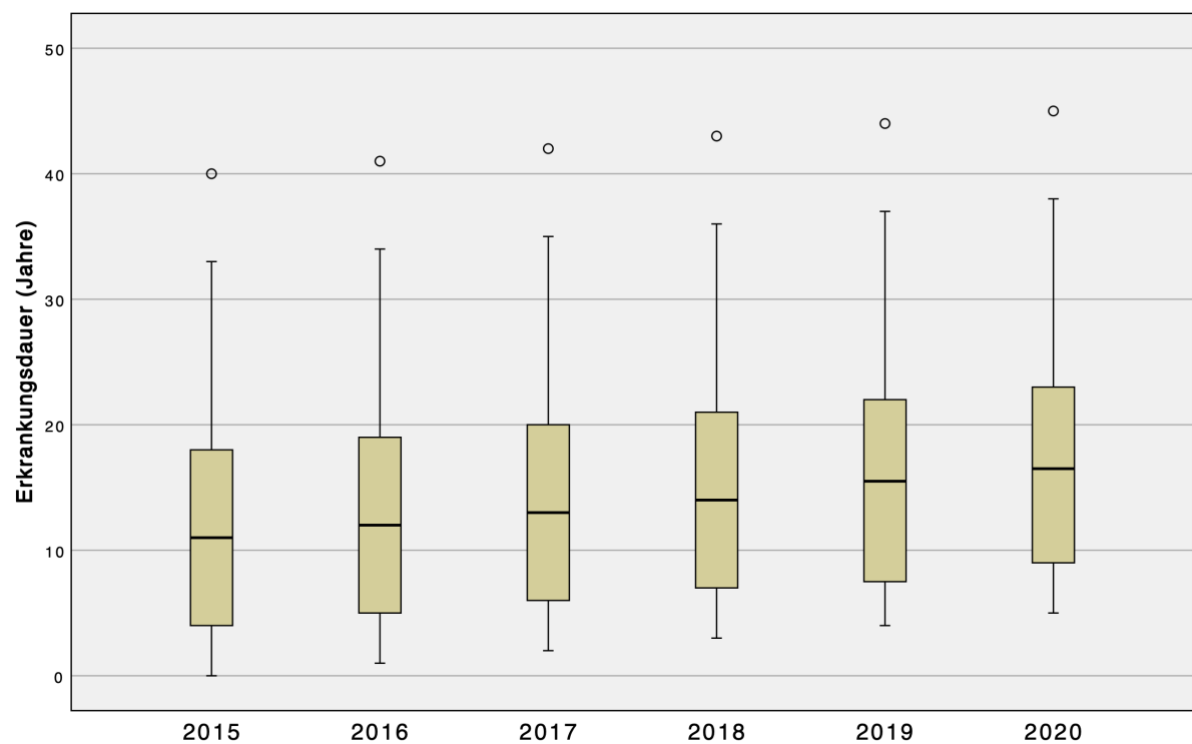


Abbildung 8-2: Boxplots der Erkrankungsdauer über den Beobachtungszeitraum

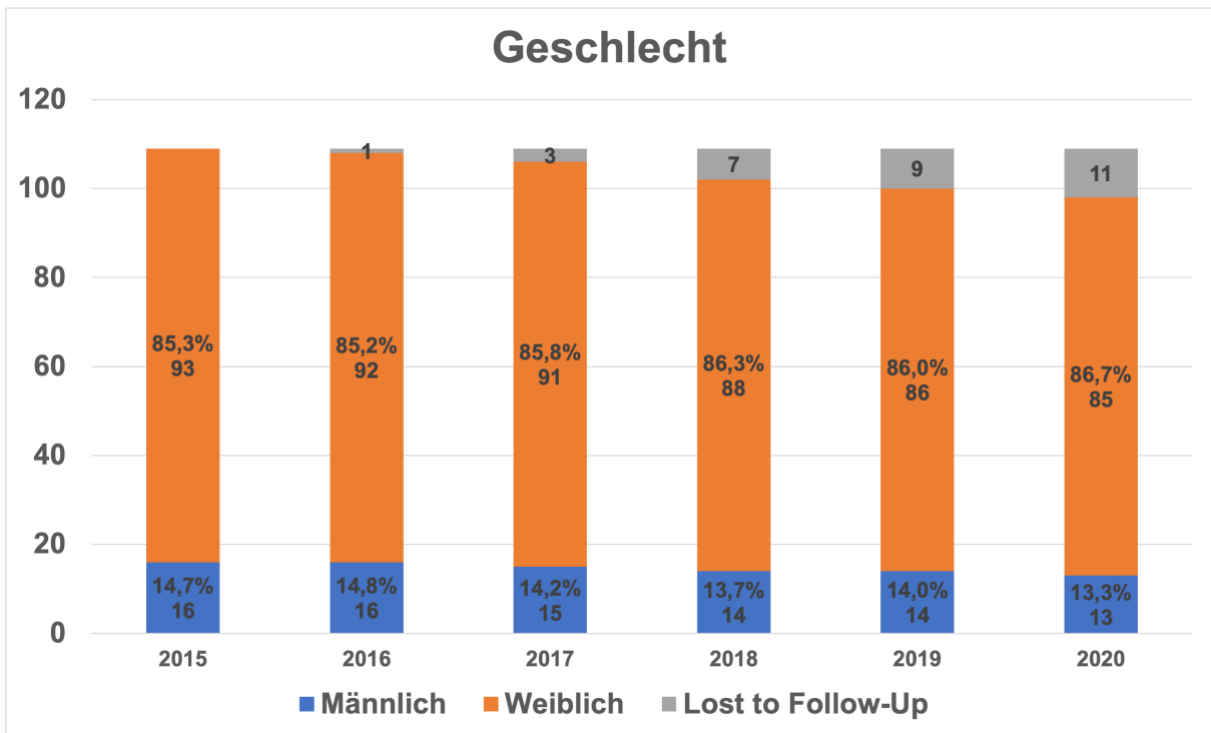


Abbildung 8-3: Geschlechtsverteilung im SLE-Kollektiv über den Beobachtungszeitraum

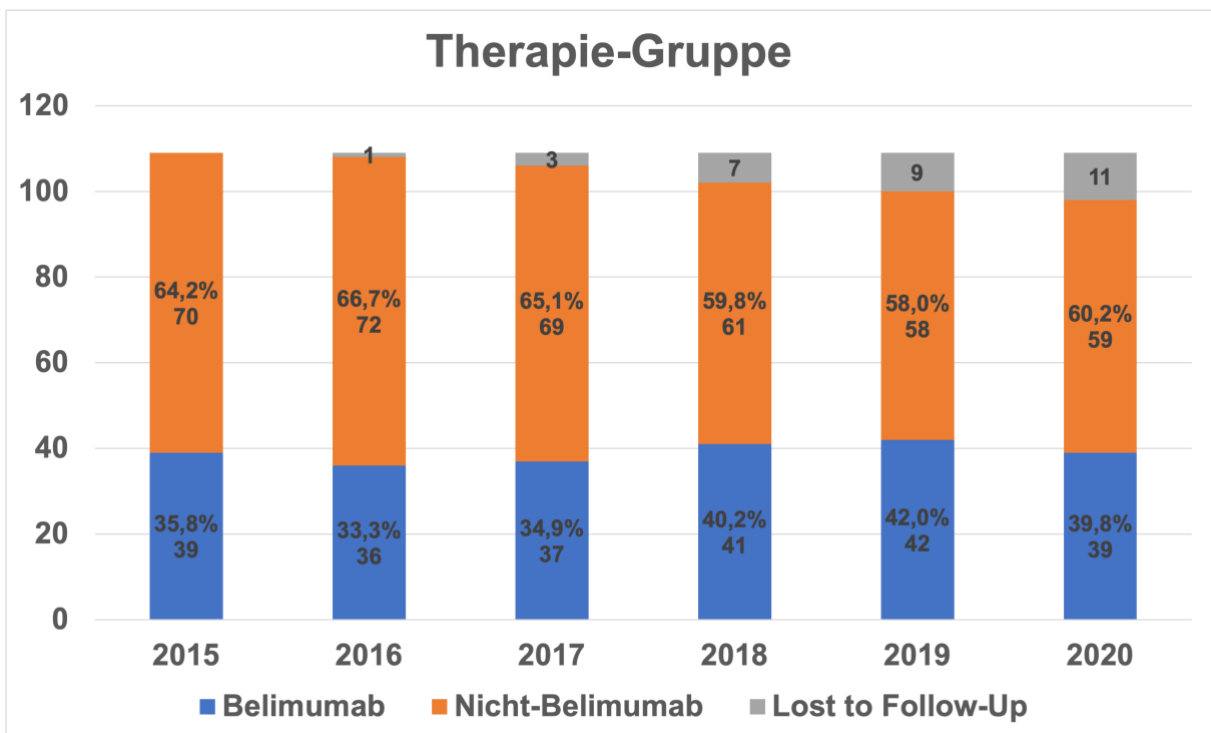


Abbildung 8-4: Verteilung der Therapie-Gruppen über den Beobachtungszeitraum

Tabelle 8–1: Kardiovaskuläre Risikofaktoren nach Ausschluss fehlender Daten

	2015	2016	2017	2018	2019	2020
Kardiovaskuläre Risikofaktoren (N = 96)						
Mind. 1 Risikofaktor n (%)	65 (67,7 %)	66 (68,8%)	68 (70,8 %)	69 (71,9 %)	69 (71,9 %)	70 (72,9 %)
Keine Risikofaktoren n (%)	31 (32,3 %)	30 (31,3 %)	28 (29,2 %)	27 (28,1 %)	27 (28,1 %)	26 (27,1 %)
Arterielle Hypertonie (N = 99)						
Ja n (%)	42 (42,4 %)	43 (43,4 %)	46 (46,5 %)	47 (47,5 %)	47 (47,5 %)	48 (48,5 %)
Nein n (%)	57 (57,6 %)	56 (56,6 %)	53 (53,5 %)	52 (52,5 %)	52 (52,5 %)	51 (51,5 %)
Diabetes mellitus (N = 99)						
Ja n (%)	3 (3,0 %)	3 (3,0 %)	3 (3,0 %)	3 (3,0 %)	4 (4,0 %)	5 (5,1 %)
Nein n (%)	96 (97,0 %)	96 (97,0 %)	96 (97,0 %)	96 (97,0 %)	95 (96,0 %)	94 (94,9 %)
Dyslipoproteinämie (N = 99)						
Ja n (%)	32 (32,3 %)	34 (34,3 %)	34 (34,3 %)	35 (35,4 %)	35 (35,4 %)	35 (35,4 %)
Nein n (%)	67 (67,7 %)	65 (65,7 %)	65 (65,7 %)	64 (64,6 %)	64 (64,6 %)	64 (64,6 %)
Rauchen (N = 98)						
Ja n (%)	18 (18,4 %)	18 (18,4 %)	18 (18,4 %)	18 (18,4 %)	18 (18,4 %)	18 (18,4 %)
Nein n (%)	80 (81,6 %)	80 (81,6 %)	80 (81,6 %)	80 (81,6 %)	80 (81,6 %)	80 (81,6 %)
Positive Familienanamnese (N = 96)						
Ja n (%)	9 (9,4 %)	9 (9,4 %)	9 (9,4 %)	9 (9,4 %)	9 (9,4 %)	9 (9,4 %)
Nein n (%)	87 (90,6 %)	87 (90,6 %)	87 (90,6 %)	87 (90,6 %)	87 (90,6 %)	87 (90,6 %)
Neue kardiovaskuläre Risikofaktoren (N = 98)						
Ja n (%)	2 (2,0 %)	3 (3,1 %)	3 (3,1 %)	2 (2,0 %)	1 (1,0 %)	2 (2,0 %)
Nein n (%)	96 (98,0 %)	95 (96,9 %)	95 (96,9 %)	96 (98,0 %)	97 (99,0 %)	96 (98,0 %)

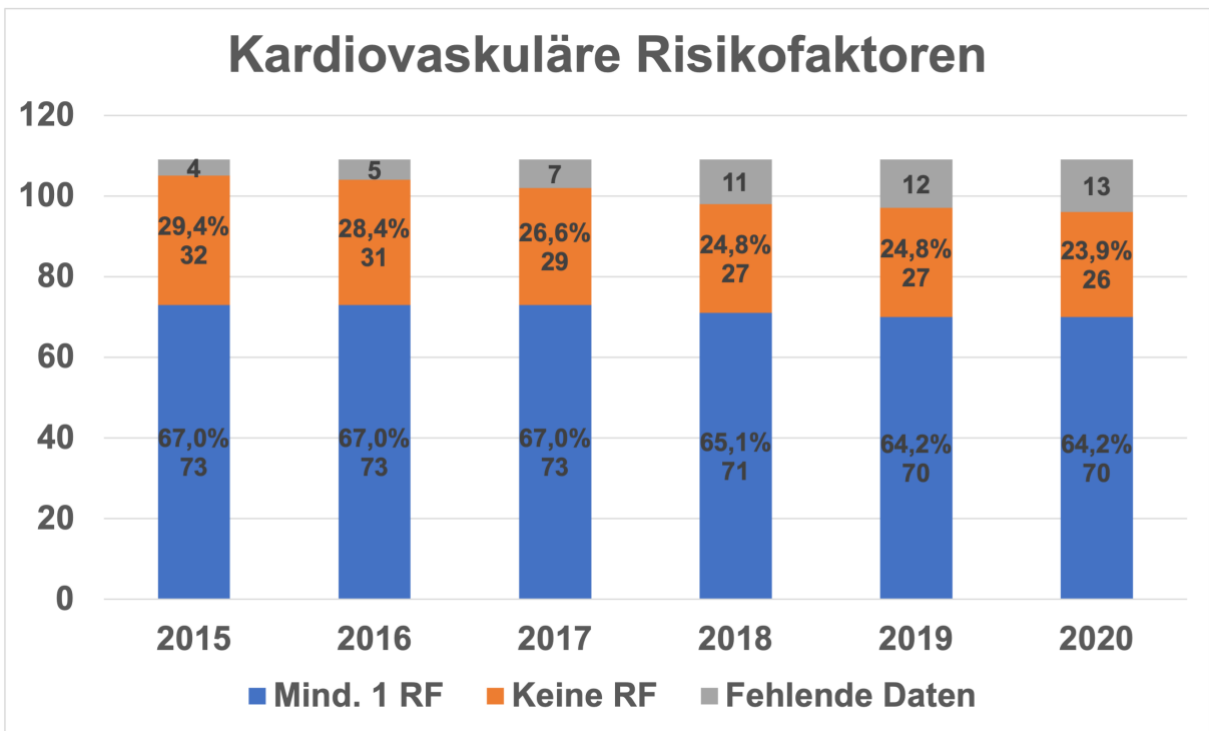


Abbildung 8-5: Häufigkeitsverteilung der kardiovaskulären Risikofaktoren über den Beobachtungszeitraum

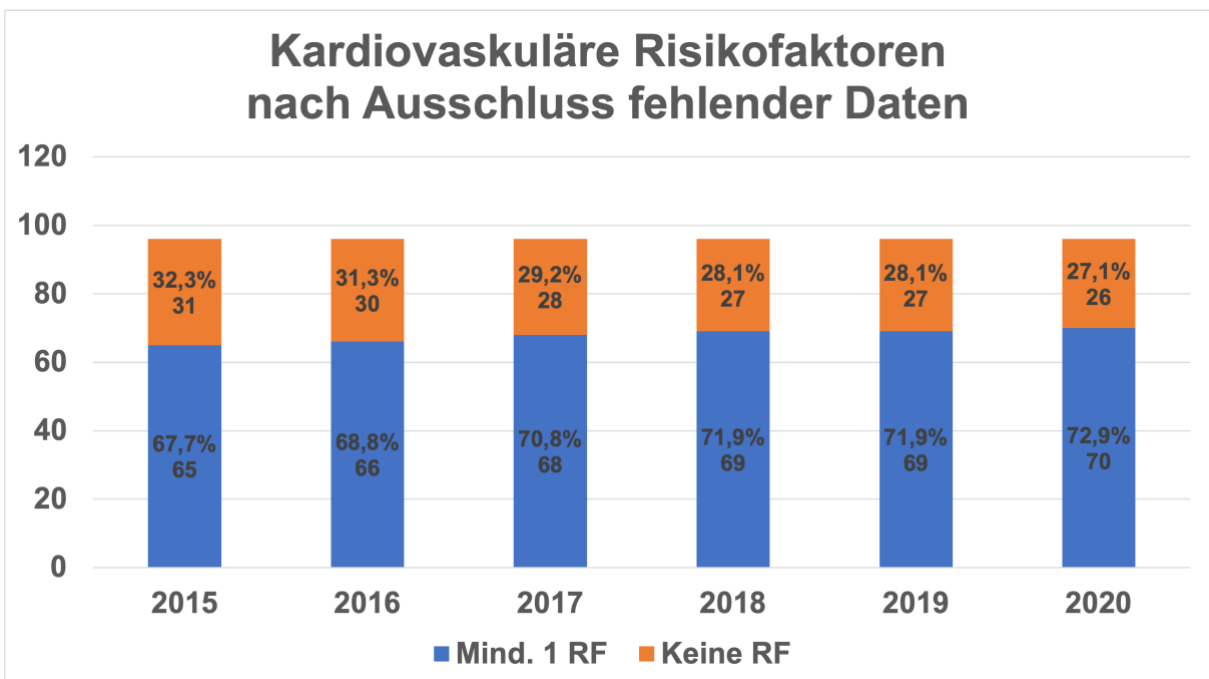


Abbildung 8-6: Häufigkeitsverteilung der kardiovaskulären Risikofaktoren über den Beobachtungszeitraum nach Ausschluss der fehlenden Daten (N = 96)

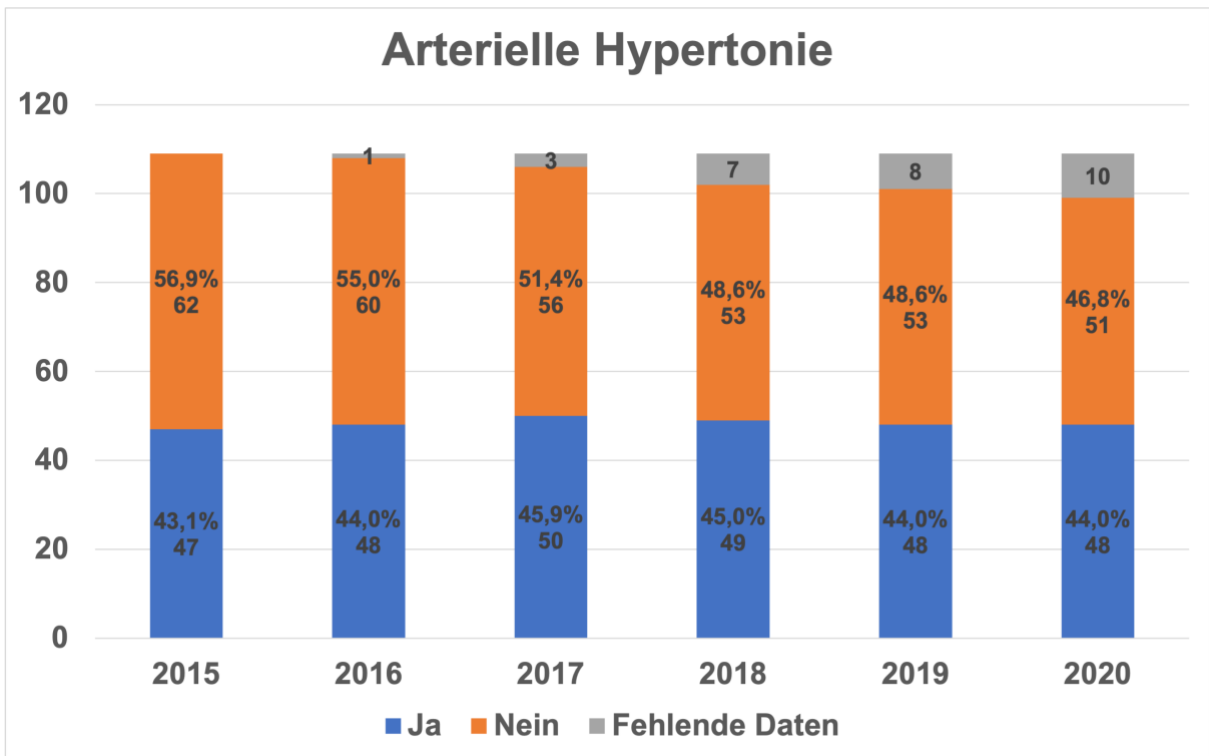


Abbildung 8-7: Häufigkeitsverteilung der arteriellen Hypertonie über den Beobachtungszeitraum

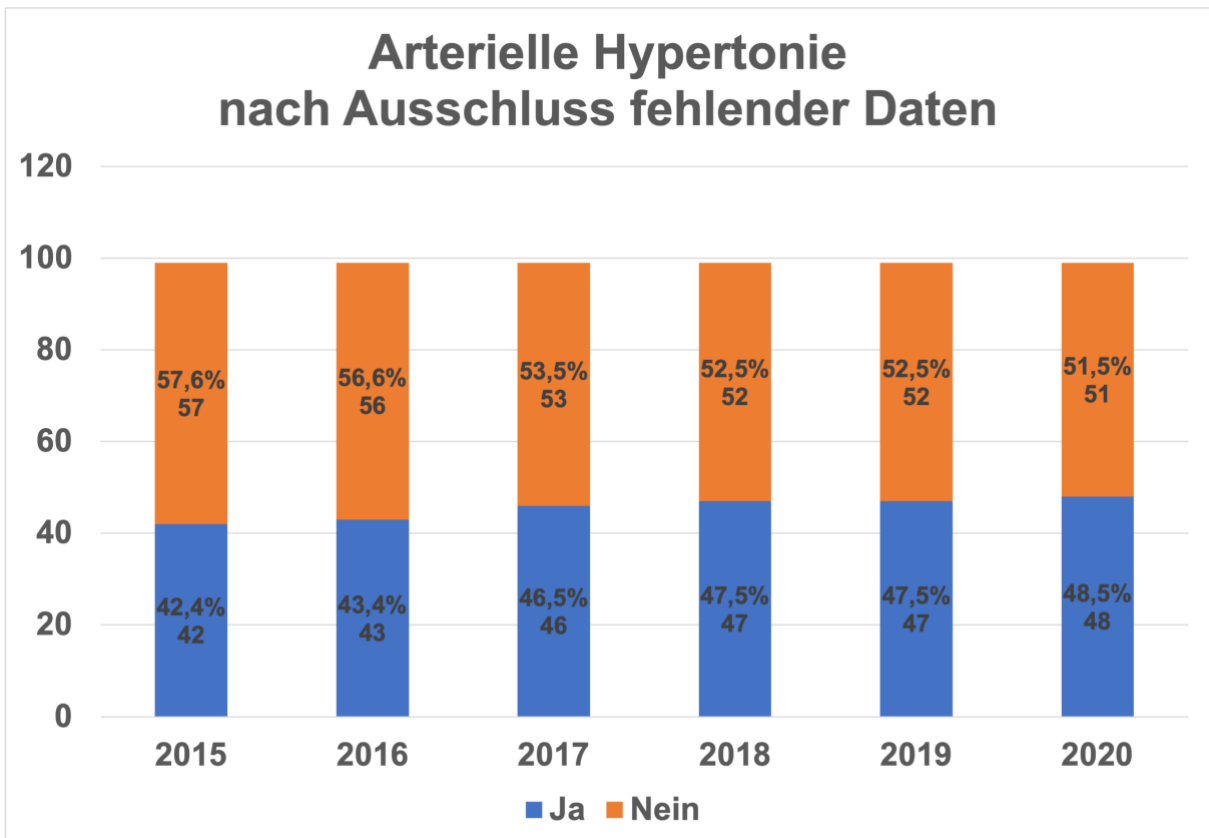


Abbildung 8-8: Häufigkeitsverteilung der arteriellen Hypertonie über den Beobachtungszeitraum nach Ausschluss der fehlenden Daten (N = 99)

Tabelle 8-2: Kardiovaskuläre Medikation nach Ausschluss fehlender Daten

	2015	2016	2017	2018	2019	2020
Kardiovaskuläre Medikation (N = 98)						
Mind. 1 Medikament n (%)	61 (62,2 %)	62 (63,3 %)	63 (64,3 %)	62 (63,3 %)	62 (63,3 %)	64 (65,3 %)
Keine Medikation n (%)	37 (37,8 %)	36 (36,7 %)	35 (35,7 %)	36 (36,7 %)	36 (36,7 %)	34 (34,7 %)
Antihypertensive Therapie (N = 98)						
Ja n (%)	48 (49,0 %)	49 (50,0 %)	51 (52,0 %)	50 (51,0 %)	49 (50,0 %)	50 (51,0 %)
Nein n (%)	50 (51,0 %)	49 (50,0 %)	47 (48,0 %)	48 (49,0 %)	49 (50,0 %)	48 (49,0 %)
ASS (N = 98)						
Ja n (%)	13 (13,3 %)	15 (15,3 %)	15 (15,3 %)	13 (13,3 %)	15 (15,3 %)	14 (14,3 %)
Nein n (%)	85 (86,7 %)	83 (84,7 %)	83 (84,7 %)	85 (86,7 %)	83 (84,7 %)	84 (85,7 %)
Antikoagulation (N = 98)						
Ja n (%)	20 (20,4 %)	20 (20,4 %)	20 (20,4 %)	21 (21,4 %)	22 (22,4 %)	24 (24,5 %)
Nein n (%)	78 (79,6 %)	78 (79,6 %)	78 (79,6 %)	77 (78,6 %)	76 (77,6 %)	74 (75,5 %)
Statine (N = 98)						
Ja n (%)	11 (11,2 %)	16 (16,3 %)	16 (16,3 %)	16 (16,3 %)	15 (15,3 %)	15 (15,3 %)
Nein n (%)	87 (88,8 %)	82 (83,7 %)	82 (83,7 %)	82 (83,7 %)	83 (84,7 %)	83 (84,7 %)
Orale Antidiabetika (N = 98)						
Ja n (%)	1 (1,0 %)	1 (1,0 %)	1 (1,0 %)	1 (1,0 %)	2 (2,0 %)	3 (3,1 %)
Nein n (%)	97 (99,0 %)	97 (99,0 %)	97 (99,0 %)	97 (99,0 %)	96 (98,0 %)	95 (96,9 %)
Insulin (N = 98)						
Ja n (%)	1 (1,0 %)	1 (1,0 %)	1 (1,0 %)	1 (1,0 %)	1 (1,0 %)	1 (1,0 %)
Nein n (%)	97 (99,0 %)	97 (99,0 %)	97 (99,0 %)	97 (99,0 %)	97 (99,0 %)	97 (99,0 %)

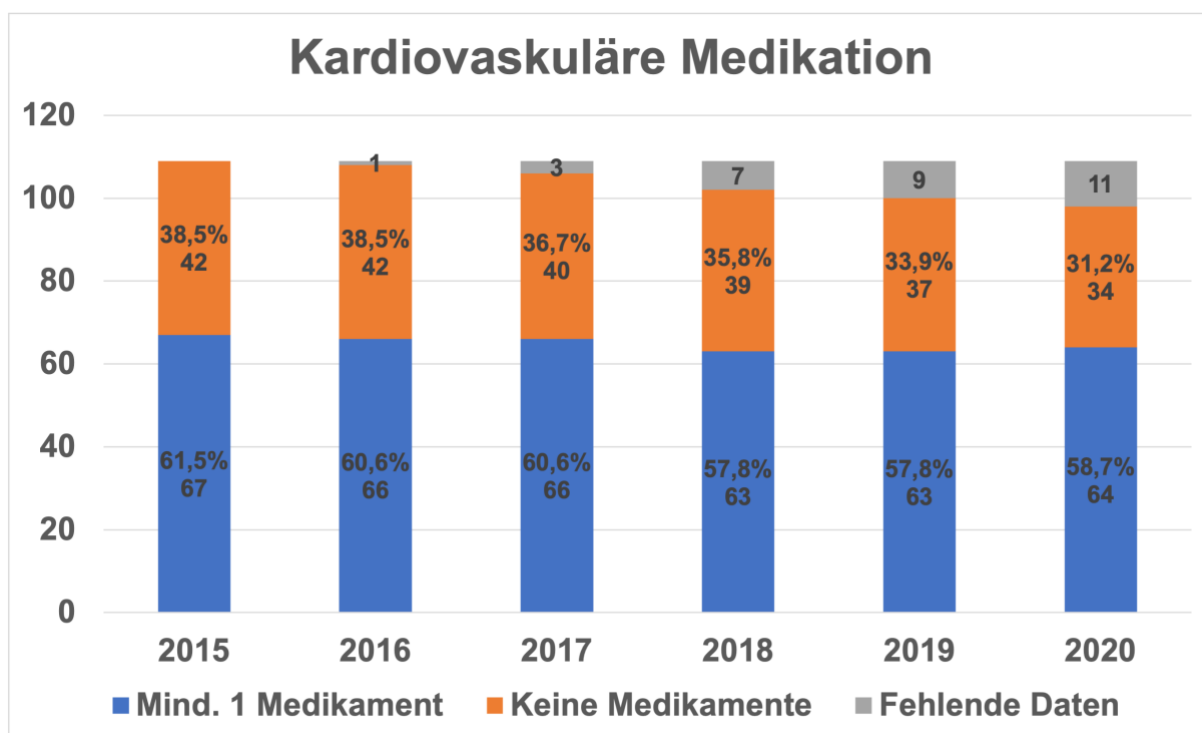


Abbildung 8-9: Häufigkeitsverteilung der kardiovaskulären Medikation über den Beobachtungszeitraum

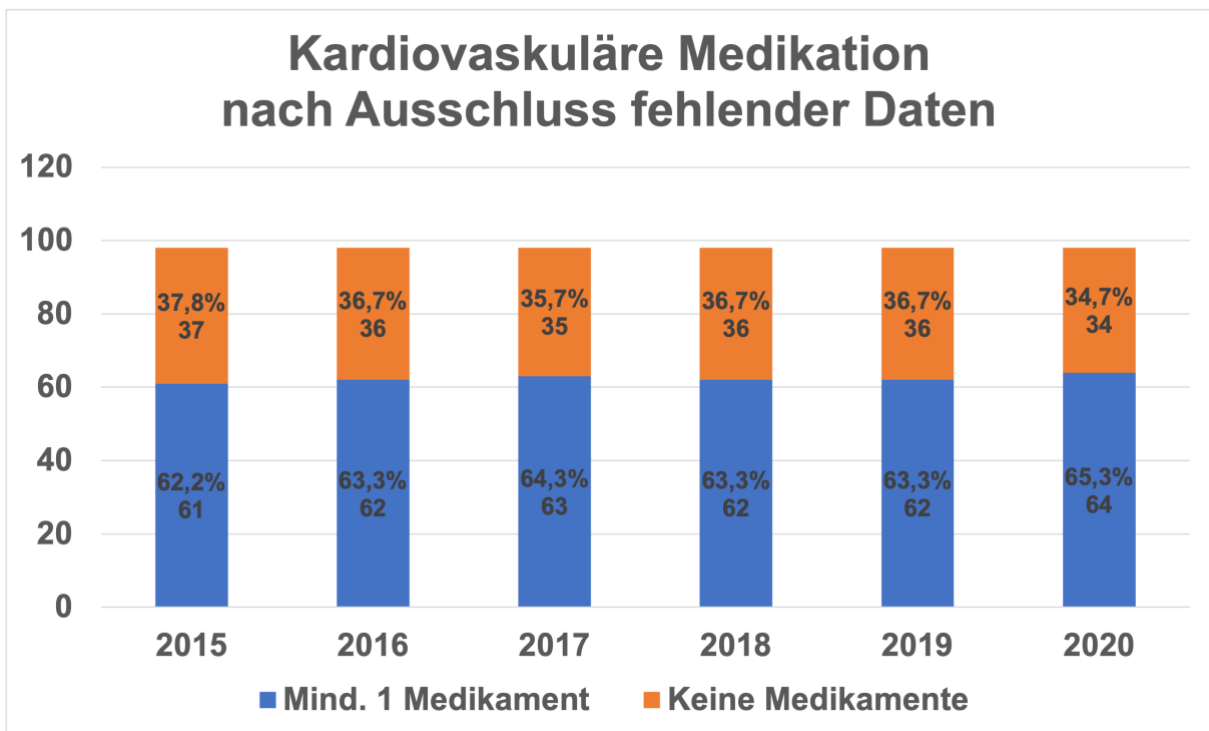


Abbildung 8-10: Häufigkeitsverteilung der kardiovaskulären Medikation über den Beobachtungszeitraum nach Ausschluss der fehlenden Daten (N = 98)

Tabelle 8-3: Antihypertensive Medikation nach Ausschluss fehlender Daten

	2015	2016	2017	2018	2019	2020
ACE-Hemmer (N = 98)						
Ja n (%)	21 (21,4 %)	19 (19,4 %)	18 (18,4 %)	19 (19,4 %)	19 (19,4 %)	19 (19,4 %)
Nein n (%)	77 (78,6 %)	79 (80,6 %)	80 (81,6 %)	79 (80,6 %)	79 (80,6 %)	79 (80,6 %)
AT1-Antagonisten (N = 98)						
Ja n (%)	18 (18,4 %)	19 (19,4 %)	21 (21,4 %)	19 (19,4 %)	20 (20,4 %)	20 (20,4 %)
Nein n (%)	80 (81,6 %)	79 (80,6 %)	77 (78,6 %)	79 (80,6 %)	78 (79,6 %)	78 (79,6 %)
Beta-Blocker (N = 98)						
Ja n (%)	23 (23,5 %)	25 (25,5 %)	25 (25,5 %)	25 (25,5 %)	26 (26,5 %)	25 (25,5 %)
Nein n (%)	75 (76,5 %)	73 (74,5 %)	73 (74,5 %)	73 (74,5 %)	72 (73,5 %)	73 (74,5 %)
Calcium-Antagonisten (N = 98)						
Ja n (%)	9 (9,2 %)	9 (9,2 %)	9 (9,2 %)	12 (12,2 %)	12 (12,2 %)	14 (14,3 %)
Nein n (%)	89 (90,8 %)	89 (90,8 %)	89 (90,8 %)	86 (87,8 %)	86 (87,8 %)	84 (85,7 %)
Thiazid-Diuretika (N = 98)						
Ja n (%)	15 (15,3 %)	15 (15,3 %)	18 (18,4 %)	18 (18,4 %)	16 (16,3 %)	11 (11,2 %)
Nein n (%)	83 (84,7 %)	83 (84,7 %)	80 (81,6 %)	80 (81,6 %)	82 (83,7 %)	87 (88,8 %)

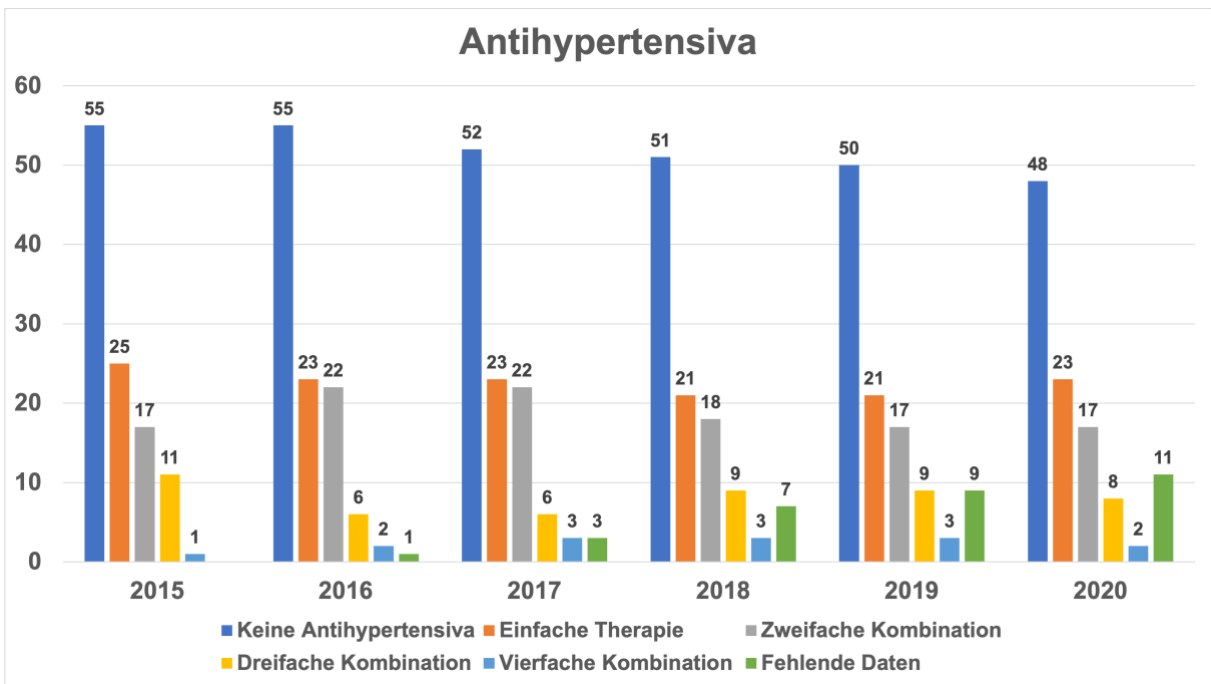


Abbildung 8-11: Häufigkeitsverteilung der Antihypertensiva im SLE-Kollektiv über den Beobachtungszeitraum

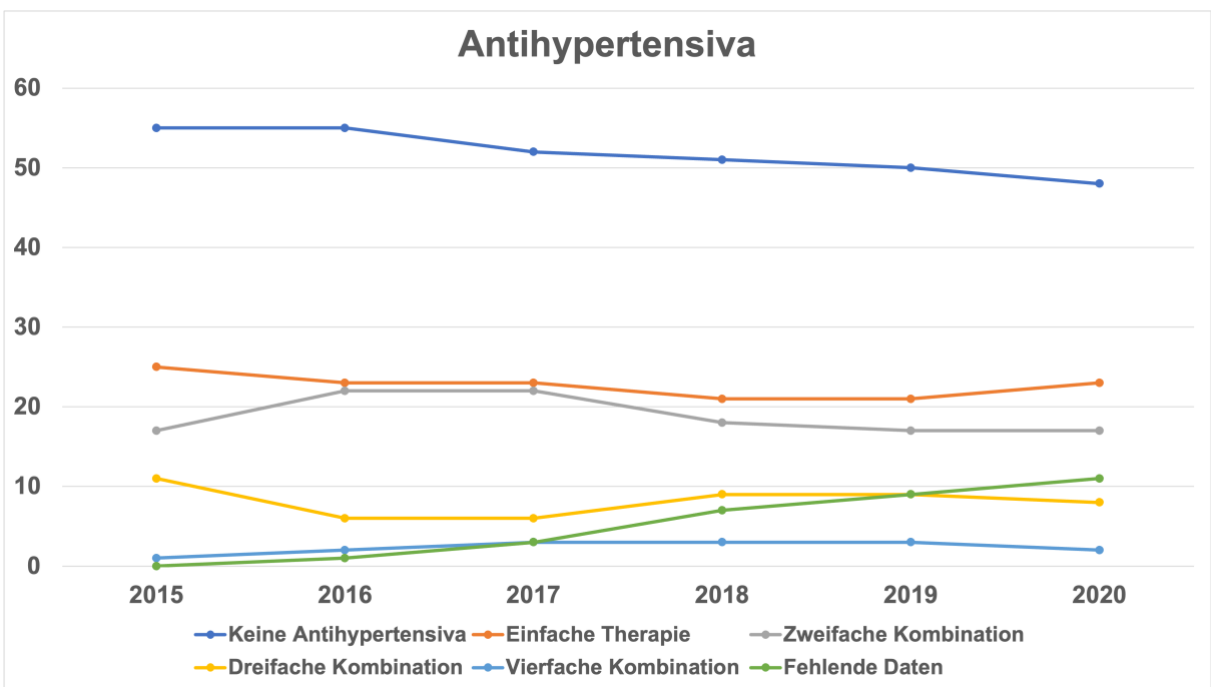


Abbildung 8-12: Häufigkeitsentwicklung der Antihypertensiva im SLE-Kollektiv über den Beobachtungszeitraum

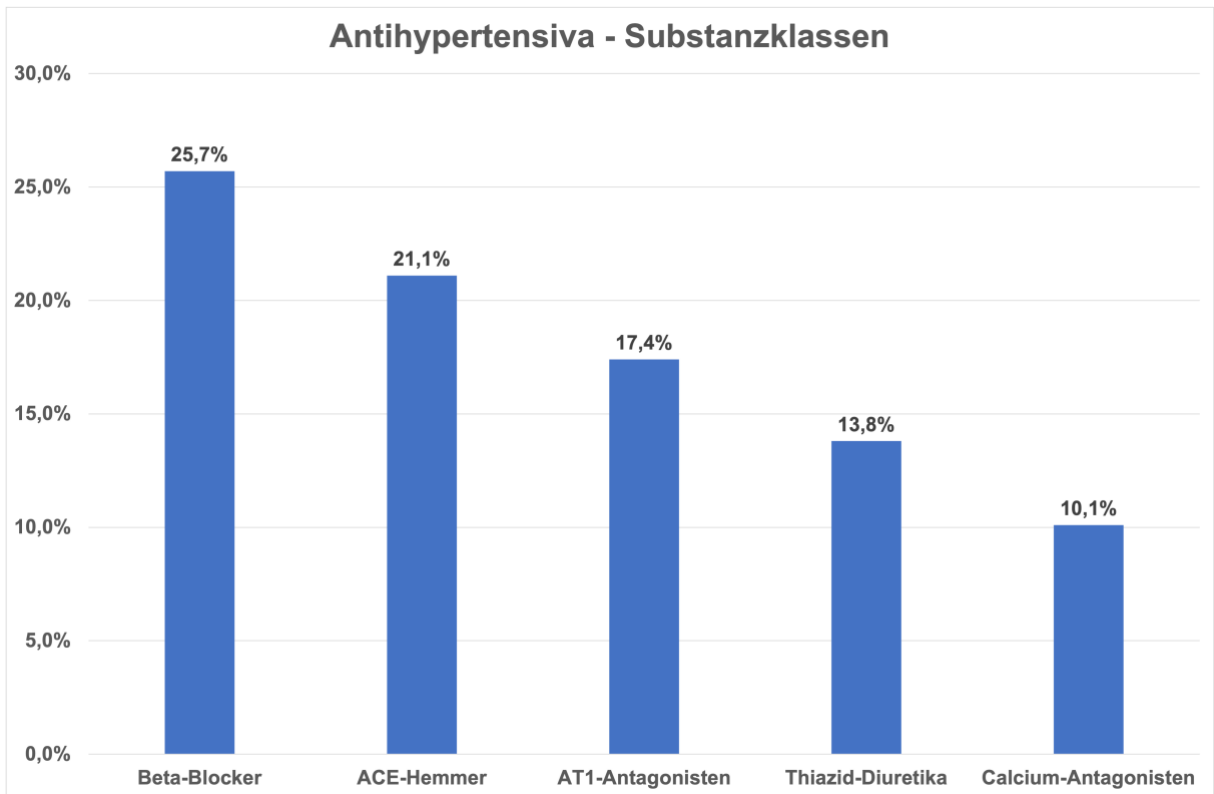


Abbildung 8-13: Häufigkeitsverteilung der Substanzklassen der Antihypertensiva im SLE-Kollektiv zum Beginn des Beobachtungszeitraums (2015) (N = 109)

Tabelle 8–4: Lupus-Manifestationen gemäß den ACR-Kriterien und nach Ausschluss der fehlenden Daten (N = 98)

	2015	2016	2017	2018	2019	2020
Haut						
Ja n (%)	81 (82,7 %)	81 (82,7 %)	81 (82,7 %)	81 (82,7 %)	81 (82,7 %)	81 (82,7 %)
Nein n (%)	17 (17,3 %)	17 (17,3 %)	17 (17,3 %)	17 (17,3 %)	17 (17,3 %)	17 (17,3 %)
Niere						
Ja n (%)	37 (37,8 %)	37 (37,8 %)	37 (37,8 %)	37 (37,8 %)	38 (38,8 %)	38 (38,8 %)
Nein n (%)	61 (62,2 %)	61 (62,2 %)	61 (62,2 %)	61 (62,2 %)	60 (61,2 %)	60 (61,2 %)
ZNS						
Ja n (%)	13 (13,3 %)	13 (13,3 %)	13 (13,3 %)	14 (14,3 %)	14 (14,3 %)	14 (14,3 %)
Nein n (%)	85 (86,7 %)	85 (86,7 %)	85 (86,7 %)	84 (85,7 %)	84 (85,7 %)	84 (85,7 %)
Serositis						
Ja n (%)	22 (22,4 %)	22 (22,4 %)	22 (22,4 %)	22 (22,4 %)	22 (22,4 %)	22 (22,4 %)
Nein n (%)	76 (77,6 %)	76 (77,6 %)	76 (77,6 %)	76 (77,6 %)	76 (77,6 %)	76 (77,6 %)
Nicht-erosive Arthritis						
Ja n (%)	55 (56,1 %)	55 (56,1 %)	55 (56,1 %)	56 (57,1 %)	56 (57,1 %)	56 (57,1 %)
Nein n (%)	43 (43,9 %)	43 (43,9 %)	43 (43,9 %)	42 (42,9 %)	42 (42,9 %)	42 (42,9 %)
Auge						
Ja n (%)	8 (8,2 %)	8 (8,2 %)	9 (9,2 %)	10 (10,2 %)	12 (12,2 %)	13 (13,3 %)
Nein n (%)	90 (91,8 %)	90 (91,8 %)	89 (90,8 %)	88 (89,8 %)	86 (87,8 %)	85 (86,7 %)
Herz						
Ja n (%)	10 (10,2 %)	10 (10,2 %)	10 (10,2 %)	10 (10,2 %)	11 (11,2 %)	11 (11,2 %)
Nein n (%)	88 (89,8 %)	88 (89,8 %)	88 (89,8 %)	88 (89,8 %)	87 (88,8 %)	87 (88,8 %)
Lunge						
Ja n (%)	8 (8,2 %)	8 (8,2 %)	8 (8,2 %)	8 (8,2 %)	8 (8,2 %)	8 (8,2 %)
Nein n (%)	90 (91,8 %)	90 (91,8 %)	90 (91,8 %)	90 (91,8 %)	90 (91,8 %)	90 (91,8 %)
Hämatologie						
Ja n (%)	31 (31,6 %)	31 (31,6 %)	31 (31,6 %)	31 (31,6 %)	31 (31,6 %)	31 (31,6 %)
Nein n (%)	67 (68,4 %)	67 (68,4 %)	67 (68,4 %)	67 (68,4 %)	67 (68,4 %)	67 (68,4 %)
Immunologie						
Ja n (%)	81 (82,7 %)	81 (82,7 %)	82 (83,7 %)	82 (83,7 %)	82 (83,7 %)	82 (83,7 %)
Nein n (%)	17 (17,3 %)	17 (17,3 %)	16 (16,3 %)	16 (16,3 %)	16 (16,3 %)	16 (16,3 %)

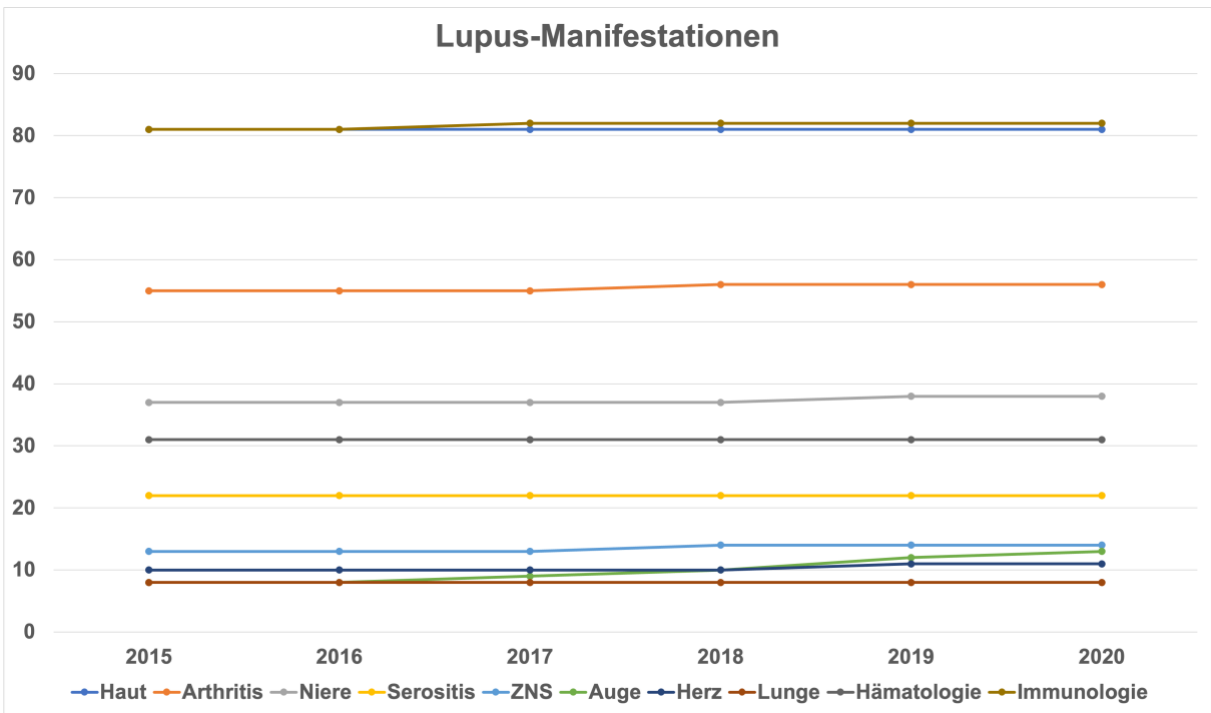


Abbildung 8-14: Häufigkeitsentwicklung der Lupus-Manifestationen über den Beobachtungszeitraum nach Ausschluss der fehlenden Daten (N = 98)

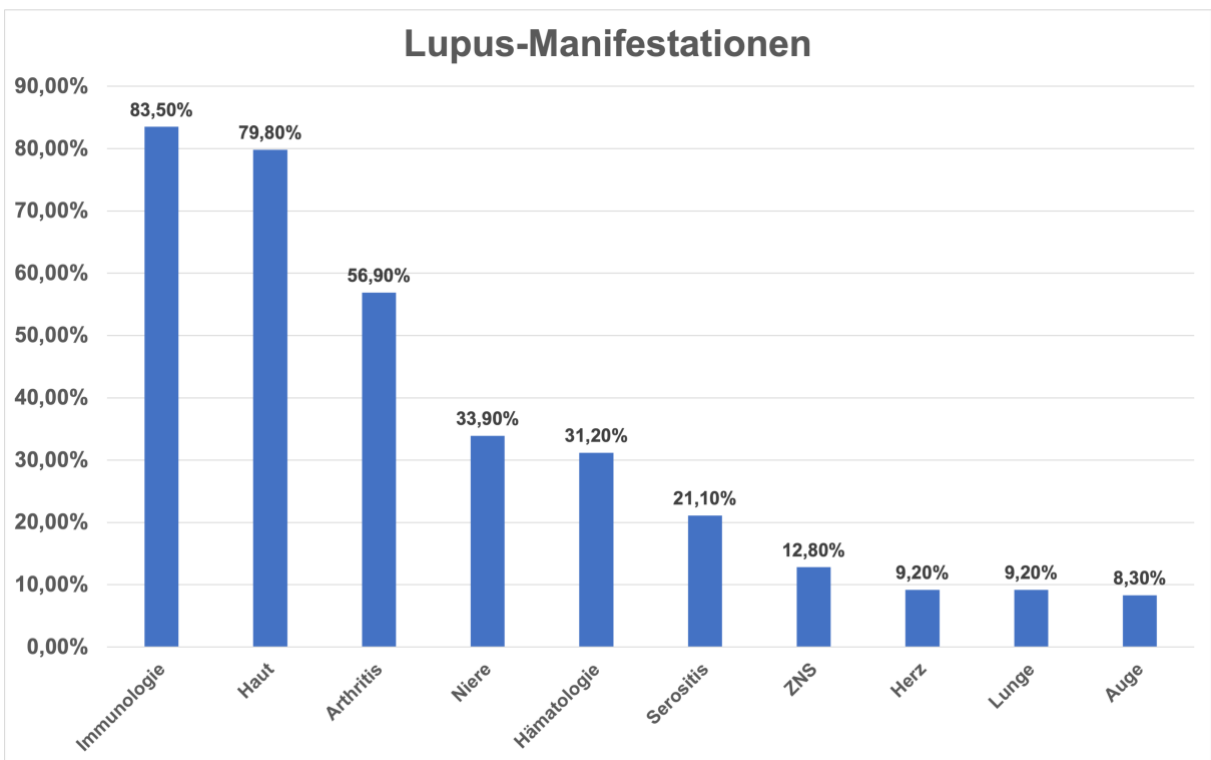


Abbildung 8-15: Häufigkeitsverteilung der Lupus-Manifestationen im SLE-Kollektiv zum Beginn des Beobachtungszeitraums (2015) (N = 109)

Tabelle 8–5: Lupus-spezifische Medikation nach Ausschluss der fehlenden Daten (N = 98)

	2015	2016	2017	2018	2019	2020
Glukokortikoide						
Ja n (%)	66 (67,3 %)	59 (60,2 %)	55 (56,1 %)	57 (58,2 %)	53 (54,1 %)	52 (53,1 %)
Nein n (%)	32 (32,7 %)	39 (39,8 %)	43 (43,9 %)	41 (41,8 %)	45 (45,9 %)	46 (46,9 %)
HCQ						
Ja n (%)	64 (65,3 %)	68 (69,4 %)	65 (66,3 %)	65 (66,3 %)	63 (64,3 %)	64 (65,3 %)
Nein n (%)	34 (34,7 %)	30 (30,6 %)	33 (33,7 %)	33 (33,7 %)	35 (35,7 %)	34 (34,7 %)
AZA						
Ja n (%)	19 (19,4 %)	16 (16,3 %)	13 (13,3 %)	10 (10,2 %)	12 (12,2 %)	9 (9,2 %)
Nein n (%)	79 (80,6 %)	82 (83,7 %)	85 (86,7 %)	88 (89,8 %)	86 (87,8 %)	89 (90,8 %)
MMF						
Ja n (%)	32 (32,7 %)	28 (28,6 %)	29 (29,6 %)	22 (22,4 %)	21 (21,4 %)	20 (20,4 %)
Nein n (%)	66 (67,3 %)	70 (71,4 %)	69 (70,4 %)	76 (77,6 %)	77 (78,6 %)	78 (79,6 %)
CNI						
Ja n (%)	7 (7,1 %)	6 (6,1 %)	5 (5,1 %)	4 (4,1 %)	5 (5,1 %)	6 (6,1 %)
Nein n (%)	91 (92,9 %)	92 (93,9 %)	93 (94,9 %)	94 (95,9 %)	93 (94,9 %)	92 (93,9 %)
MTX						
Ja n (%)	3 (3,1 %)	3 (3,1 %)	4 (4,1 %)	5 (5,1 %)	4 (4,1 %)	4 (4,1 %)
Nein n (%)	95 (96,9 %)	95 (96,9 %)	94 (95,9 %)	93 (94,9 %)	94 (95,9 %)	94 (95,9 %)
Cyclophosphamid						
Ja n (%)	1 (1,0 %)	1 (1,0 %)	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Nein n (%)	97 (99,0 %)	97 (99,0 %)	97 (99,0 %)	98 (100,0 %)	98 (100,0 %)	98 (100,0 %)
Certolizumab						
Ja n (%)	1 (1,0 %)	1 (1,0 %)	1 (1,0 %)	1 (1,0 %)	1 (1,0 %)	1 (1,0 %)
Nein n (%)	97 (99,0 %)	97 (99,0 %)	97 (99,0 %)	97 (99,0 %)	97 (99,0 %)	97 (99,0 %)
Belimumab						
Ja n (%)	35 (35,7 %)	30 (30,6 %)	34 (34,7 %)	40 (40,8 %)	42 (42,9 %)	36 (36,7 %)
Nein n (%)	63 (64,3 %)	68 (69,4 %)	64 (65,3 %)	58 (59,2 %)	56 (57,1 %)	62 (63,3 %)
Rituximab						
Ja n (%)	4 (4,1 %)	4 (4,1 %)	3 (3,1 %)	3 (3,1 %)	4 (4,1 %)	3 (3,1 %)
Nein n (%)	94 (95,9 %)	94 (95,9 %)	95 (96,9 %)	95 (96,9 %)	94 (95,9 %)	95 (96,9 %)

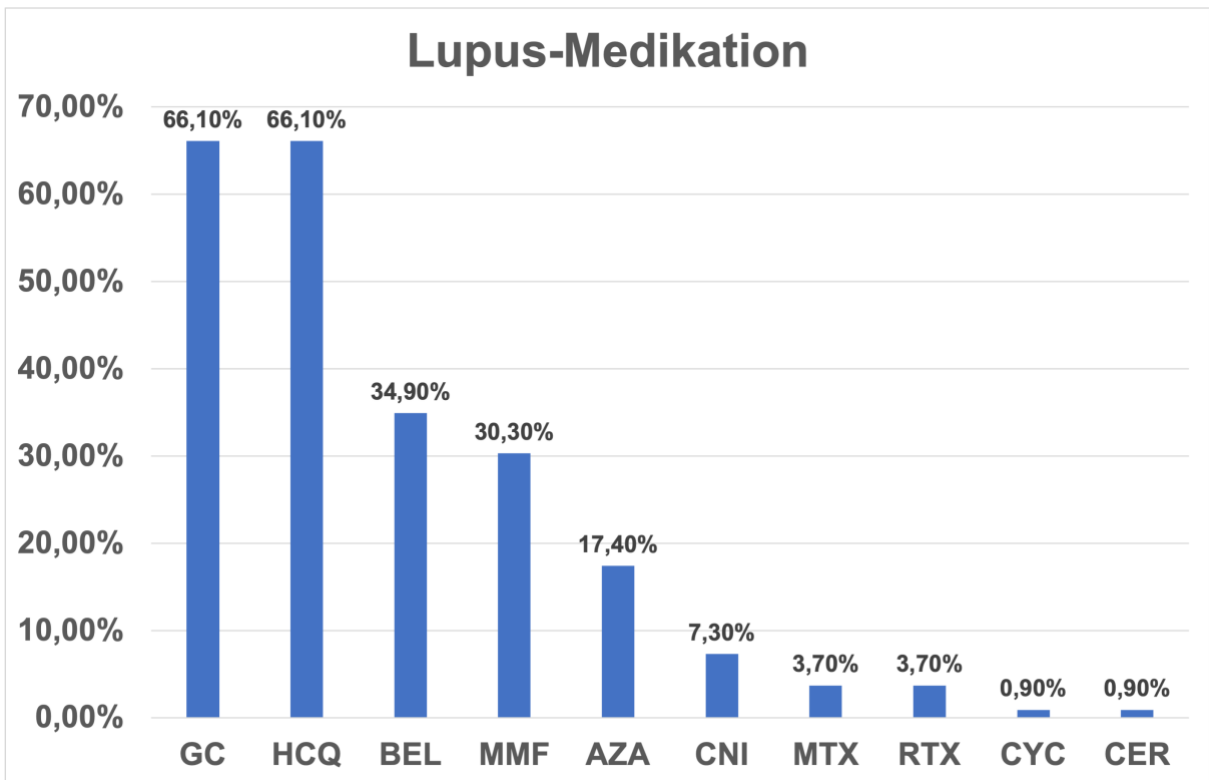


Abbildung 8-16: Häufigkeitsverteilung der Lupus-Medikation im SLE-Kollektiv zu Beginn der Beobachtungsdauer (2015) (N = 109)

GC: Glukokortikoide, HCQ: Hydroxychloroquin, BEL: Belimumab, MMF: Mycophenolatmofetil, AZA: Azathioprin, CNI: Calcineurin-Inhibitoren, MTX: Methotrexat, RTX: Rituximab, CYC: Cyclophosphamid, CER: Certolizumab

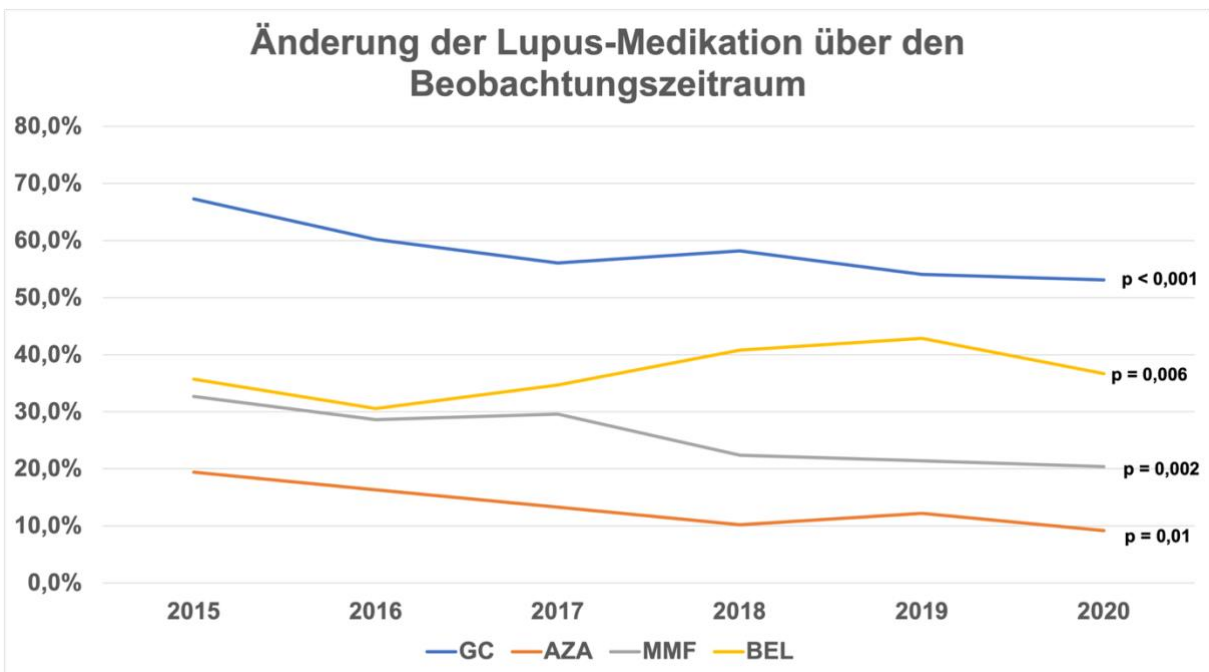


Abbildung 8-17: Änderung der Lupus-Medikation über den Beobachtungszeitraum

Tabelle 8–6: Kardiovaskuläre Ereignisse nach Ausschluss der fehlenden Daten (N = 98)

	2015	2016	2017	2018	2019	2020
Kardiovaskuläre Ereignisse						
Mind. 1 KVE n (%)	25 (25,5 %)	27 (27,6 %)	27 (27,6 %)	28 (28,6 %)	28 (28,6 %)	30 (30,6 %)
Keine KVE n (%)	73 (74,5 %)	71 (72,4 %)	71 (72,4 %)	70 (71,4 %)	70 (71,4 %)	68 (69,4 %)
Myokardinfarkt						
Ja n (%)	3 (3,1 %)	4 (4,1 %)	4 (4,1 %)	4 (4,1 %)	4 (4,1 %)	5 (5,1 %)
Nein n (%)	95 (96,9 %)	94 (95,9 %)	94 (95,9 %)	94 (95,9 %)	94 (95,9 %)	93 (94,9 %)
Apoplex						
Ja n (%)	5 (5,1 %)	6 (6,1 %)	6 (6,1 %)	7 (7,1 %)	7 (7,1 %)	7 (7,1 %)
Nein n (%)	93 (94,9 %)	92 (93,9 %)	92 (93,9 %)	91 (92,9 %)	91 (92,9 %)	91 (92,9 %)
Lungenembolie						
Ja n (%)	7 (7,1 %)	7 (7,1 %)	7 (7,1 %)	7 (7,1 %)	7 (7,1 %)	9 (9,2 %)
Nein n (%)	91 (92,9 %)	91 (92,9 %)	91 (92,9 %)	91 (92,9 %)	91 (92,9 %)	89 (90,8 %)
TVT						
Ja n (%)	17 (17,3 %)	17 (17,3 %)	17 (17,3 %)	17 (17,3 %)	17 (17,3 %)	18 (18,4 %)
Nein n (%)	81 (82,7 %)	81 (82,7 %)	81 (82,7 %)	81 (82,7 %)	81 (82,7 %)	80 (81,6 %)
SCD						
Ja n (%)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Nein n (%)	98 (100,0 %)	98 (100,0 %)	98 (100,0 %)	98 (100,0 %)	98 (100,0 %)	98 (100,0 %)
Sonstige						
Ja n (%)	6 (6,1 %)	7 (7,1 %)	7 (7,1 %)	7 (7,1 %)	7 (7,1 %)	7 (7,1 %)
Nein n (%)	92 (93,9 %)	91 (92,9 %)	91 (92,9 %)	91 (92,9 %)	91 (92,9 %)	91 (92,9 %)
Neue KVE						
Ja n (%)	3 (3,1 %)	3 (3,1 %)	0 (0,0 %)	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)	3 (3,1 %)
Nein n (%)	95 (96,9 %)	95 (96,9 %)	98 (100,0 %)	97 (99,0 %)	98 (100,0 %)	95 (96,9 %)

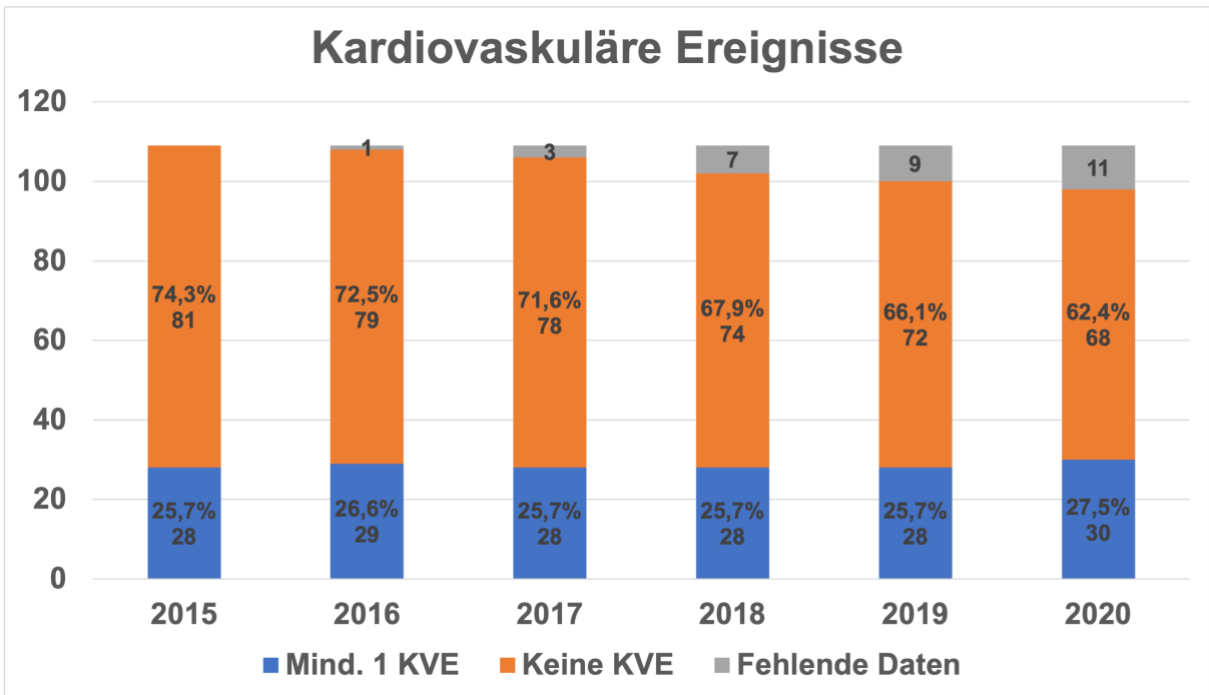


Abbildung 8-18: Verteilung der Patienten mit mindestens einem kardiovaskulären Ereignis und ohne kardiovaskuläre Ereignisse über den Beobachtungszeitraum (N = 109)

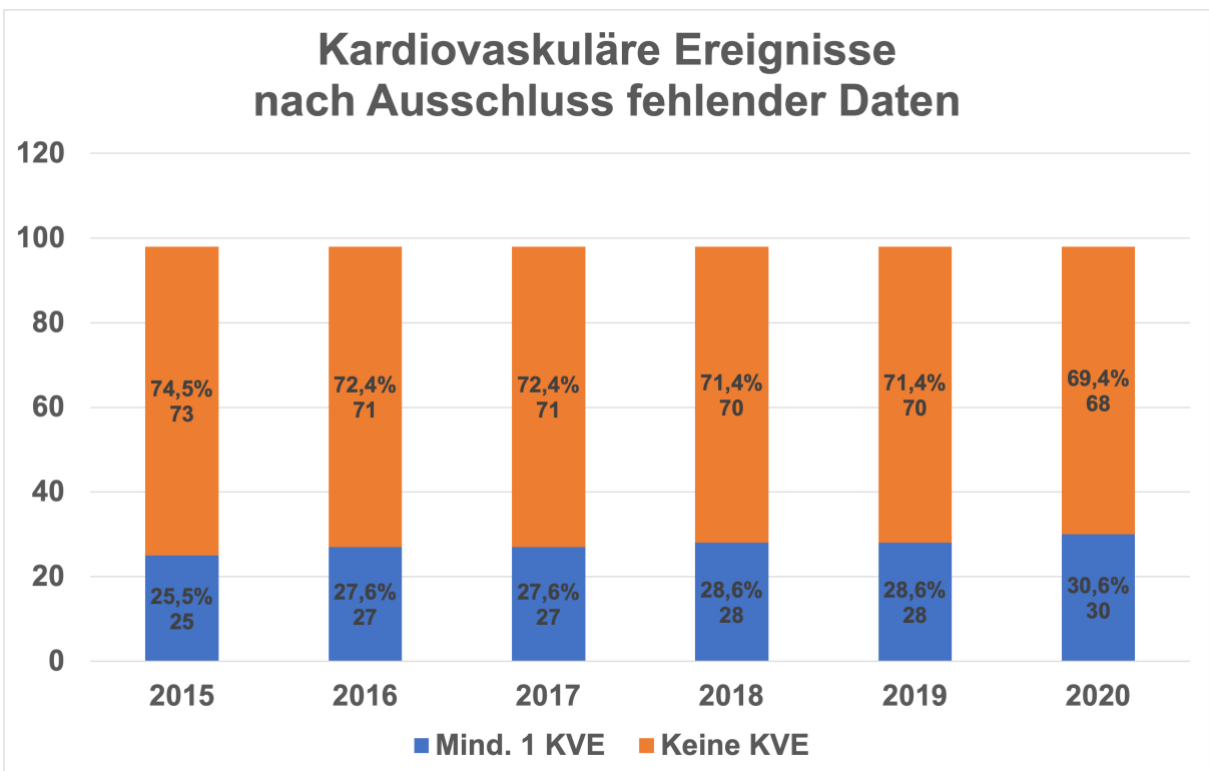


Abbildung 8-19: Verteilung der Patienten mit mindestens einem kardiovaskulären Ereignis und ohne kardiovaskuläre Ereignisse über den Beobachtungszeitraum nach Ausschluss der fehlenden Daten (N = 98)

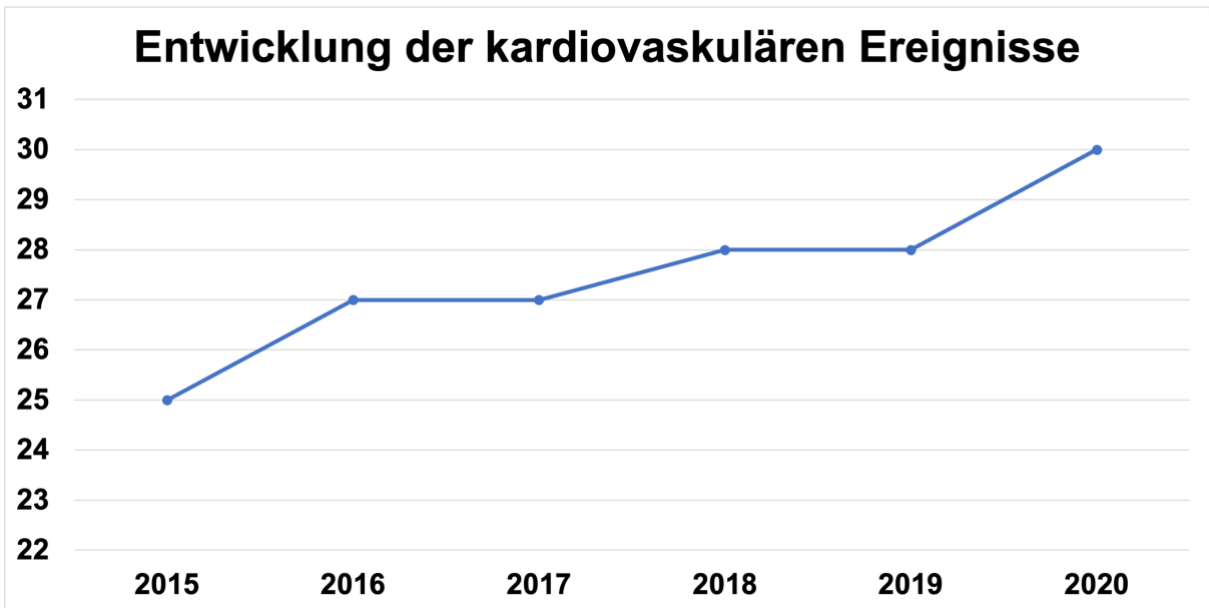


Abbildung 8-20: Häufigkeitsentwicklung der kardiovaskulären Ereignisse über den Beobachtungszeitraum nach Ausschluss der fehlenden Daten (N = 98)

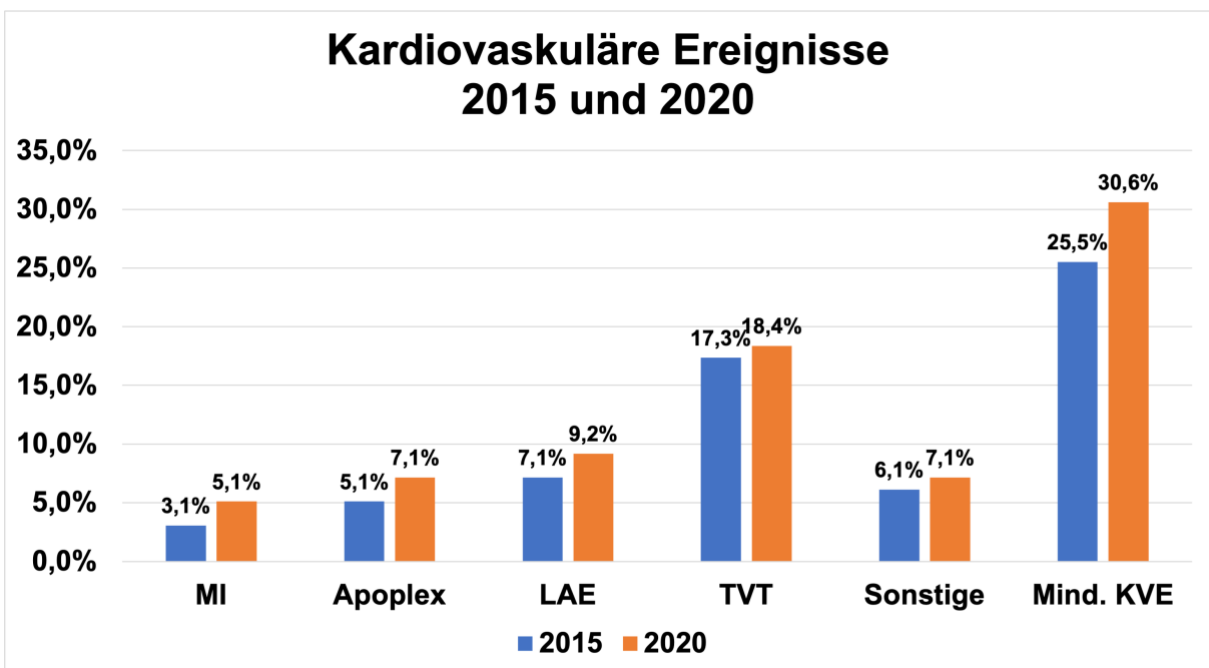


Abbildung 8-21: Häufigkeitsverteilung der kardiovaskulären Ereignisse zu Beginn und am Ende des Beobachtungszeitraums nach Ausschluss der fehlenden Daten (N = 98)

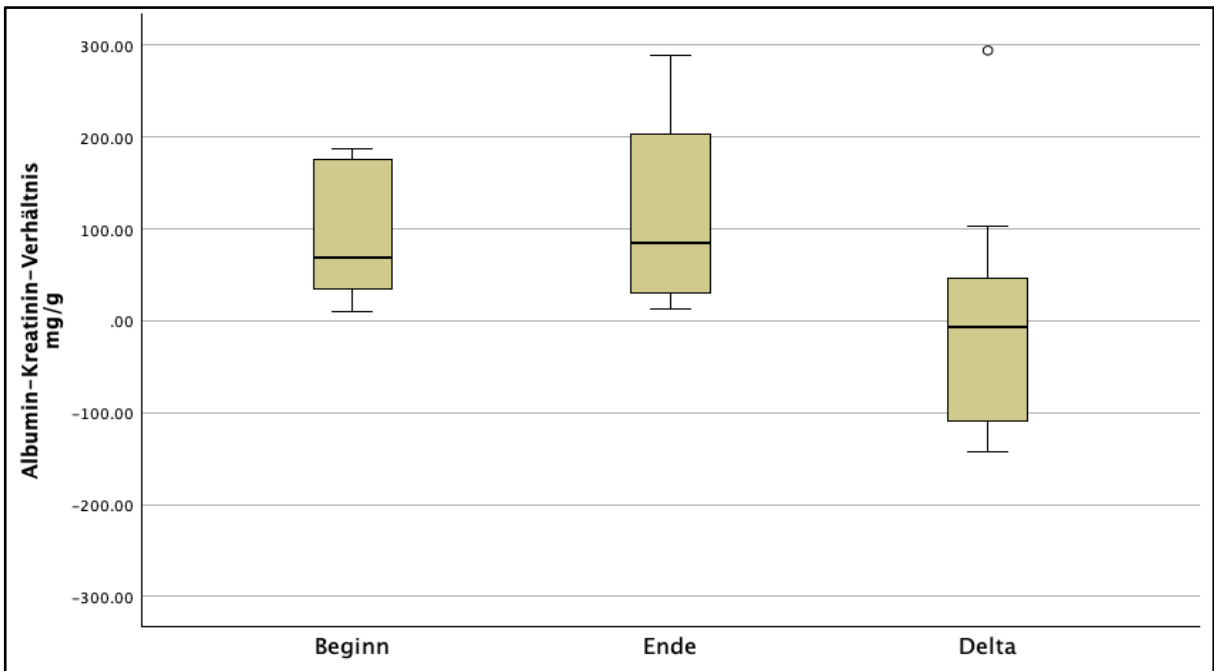


Abbildung 8-22: Boxplots des Albumin-Kreatinin-Verhältnisses zum Beginn und am Ende des Beobachtungszeitraums sowie der Delta-Werte (N = 25)
 Zur besseren Visualisierung wurde die Y-Achse auf -300 bis 300 mg/g begrenzt; Ausreißer außerhalb dieser Grenzen (N = 9) wurden nicht abgebildet, sind aber in der statistischen Analyse berücksichtigt worden.

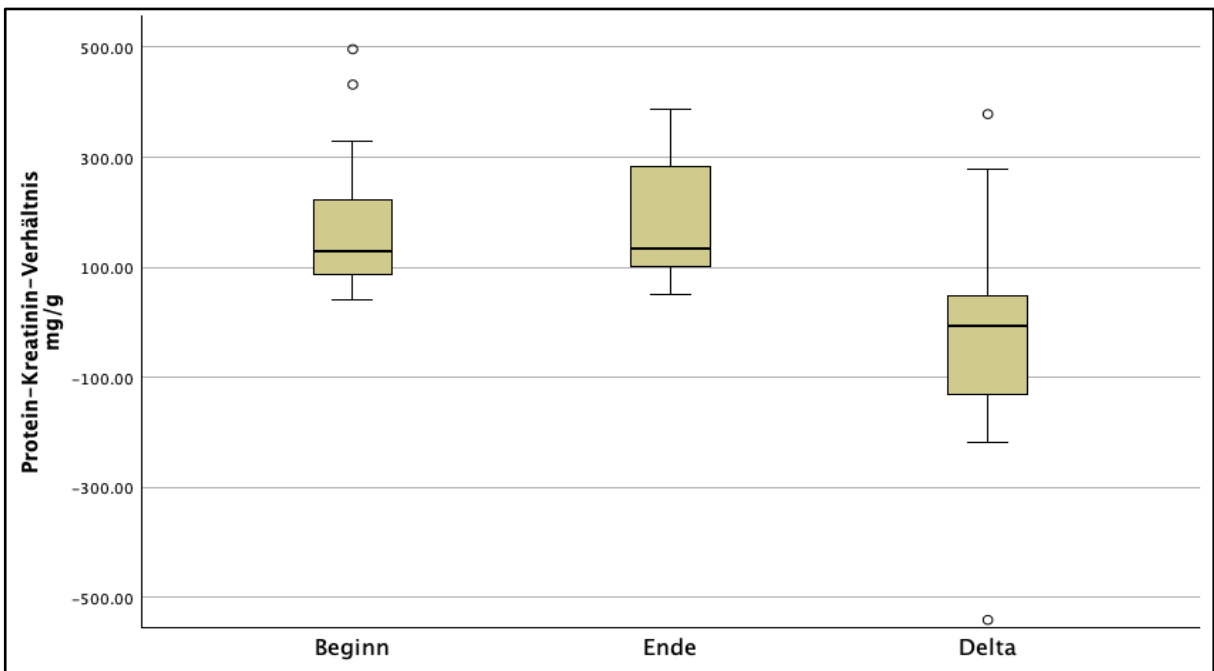


Abbildung 8-23: Boxplots des Protein-Kreatinin-Verhältnisses zum Beginn und am Ende des Beobachtungszeitraums sowie der Delta-Werte (N = 34)
 Zur besseren Visualisierung wurde die Y-Achse auf -500 bis 500 mg/g begrenzt. Ausreißer außerhalb dieser Grenzen (N = 8) wurden nicht abgebildet, sind aber in der statistischen Analyse berücksichtigt worden.

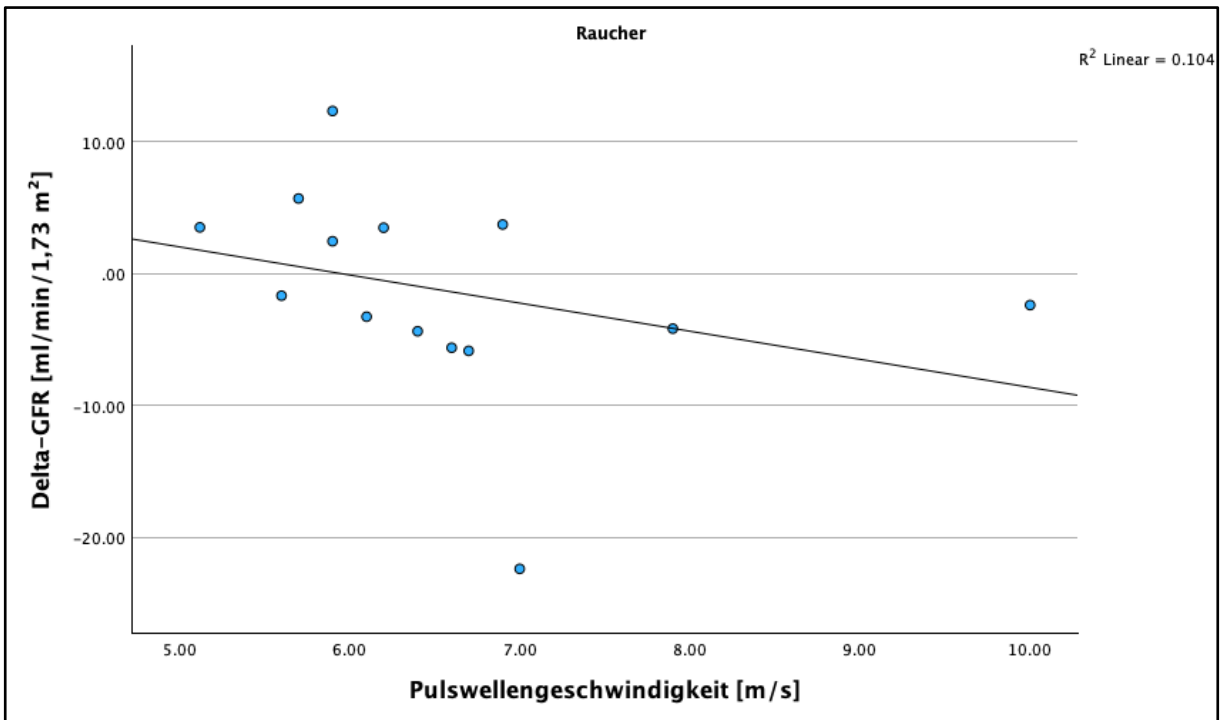


Abbildung 8-24: Streudiagramm für den Zusammenhang zwischen der cfPWV und der Delta-GFR bei rauchenden Patienten. Eingezeichnet ist zusätzlich die Ausgleichsgerade

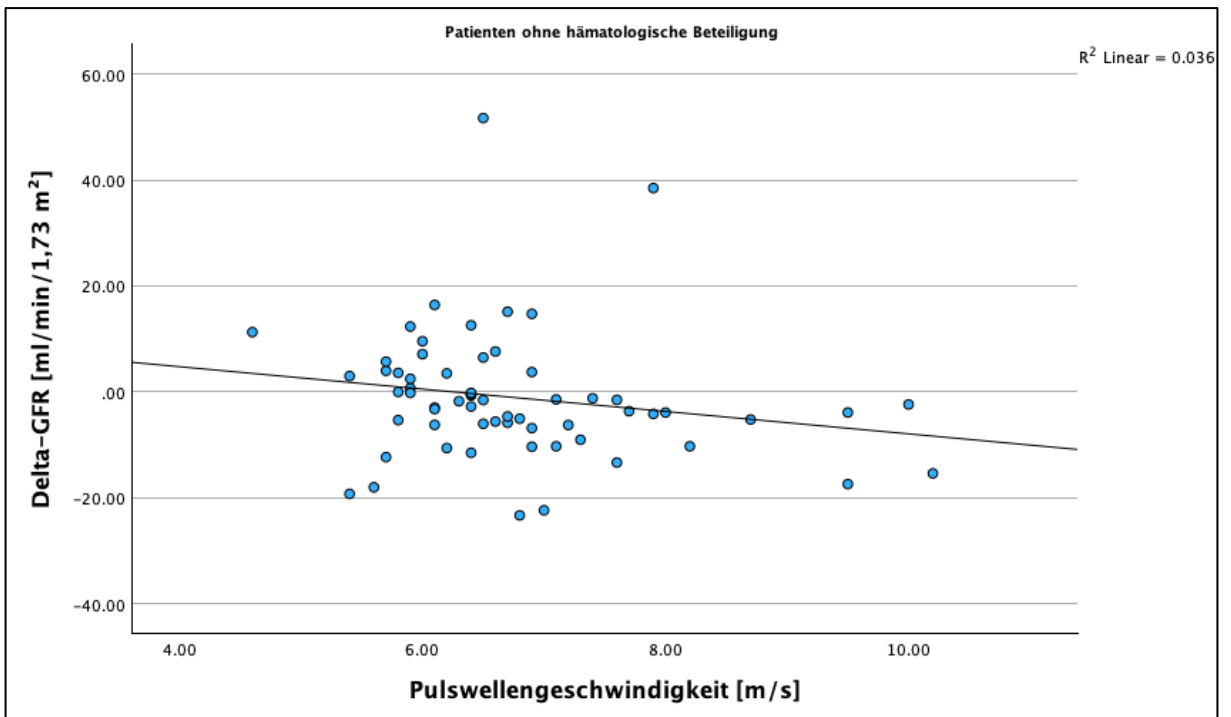


Abbildung 8-25: Streudiagramm für den Zusammenhang zwischen der cfPWV und der Delta-GFR bei Patienten ohne hämatologische Manifestation des SLE. Eingezeichnet ist zusätzlich die Ausgleichsgerade

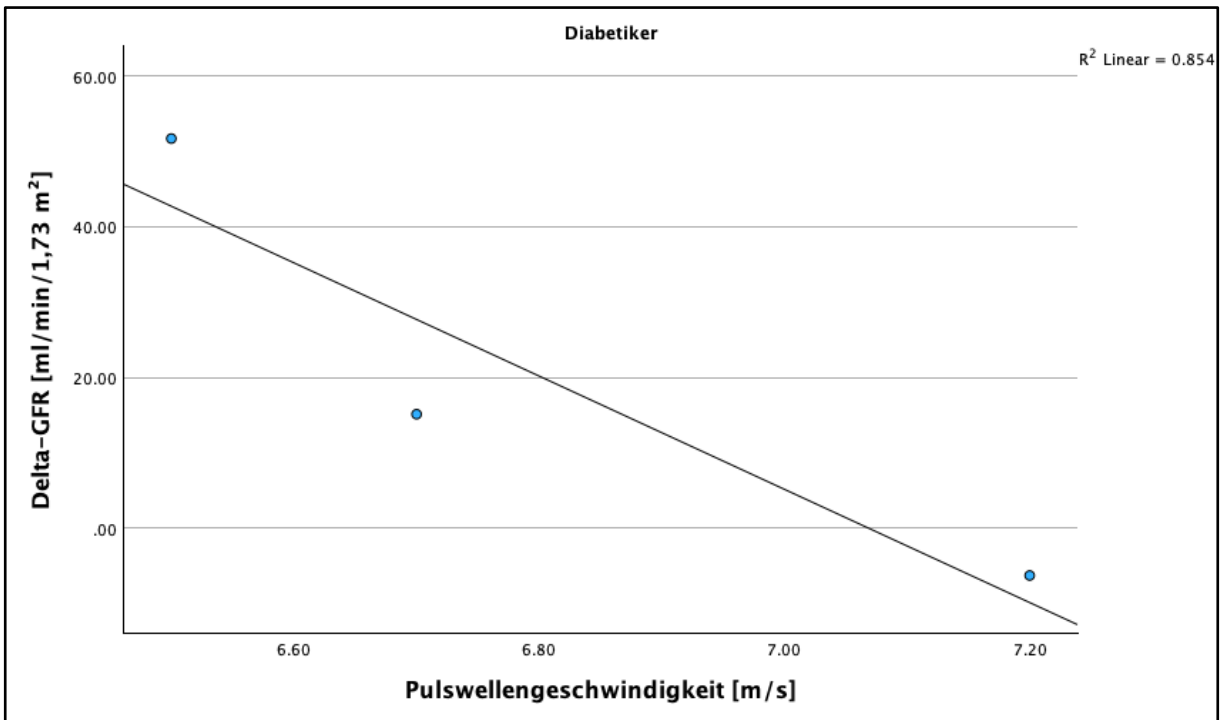


Abbildung 8-26: Streudiagramm für den Zusammenhang zwischen der cfPWV und der Delta-GFR bei Patienten mit Diabetes mellitus. Eingezeichnet ist zusätzlich die Ausgleichsgerade

9 Danksagung

10 Tabellarischer Lebenslauf

