

**Relevanz regelmäßiger  
Endomyokardbiopsien nach  
Herztransplantation in der heutigen Zeit  
moderner Immunsuppressiva**

Eine retrospektive Studie

**Dissertation**

verfasst von

Maurer Ulrich

Aus der Herzchirurgischen Klinik und Poliklinik  
Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität München

**Vorstand: Prof. Dr. med. Christian M. Hagl**

**Relevanz regelmäßiger Endomyokardbiopsien  
nach Herztransplantation in der heutigen Zeit  
moderner Immunsuppressiva**

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät der  
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Maurer Ulrich

aus

Wels

2019

**Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München**

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Sandra Eifert

---

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Christian Schulz

---

Prof. Dr. Michael Fischereder

---

Prof. Dr. Heinrich Netz

---

Mitbetreuung durch die

promovierten Mitarbeiter:

Dr. med. Ulrich Grabmaier

---

Dr. med. Ludwig Weckbach

---

Dekan:

Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

---

Tag der mündlichen Prüfung: 14.11.2019

---

# Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung .....	3
1.1	Hintergrund der Arbeit .....	3
1.2	Zielsetzung der Arbeit .....	5
1.3	Die Geschichte der Herztransplantation .....	6
1.4	Zahlen und Fakten .....	7
1.5	Indikationen und Kontraindikationen zur Herztransplantation .....	10
1.6	Durchführung der Transplantation .....	12
1.7	Immunsuppression .....	14
1.7.1	Induktionstherapie .....	14
1.7.2	Dauertherapie .....	15
1.7.3	Therapie einer akuten Abstoßung .....	16
1.7.4	Ablauf der Immunreaktion .....	16
1.7.5	Wirkungsweise der gebräuchlichsten Immunsuppressiva .....	17
1.8	Nachsorge herztransplantierte Patienten .....	20
1.9	Abstoßungsdiagnostik .....	21
1.10	Abstoßungsreaktionen .....	26
1.11	Neue, nicht invasive Methoden der Abstoßungsüberwachung .....	29
2	Material und Methoden .....	30
2.1	Patientenkollektiv .....	30
2.2	Material .....	32
2.3	Methoden .....	35
2.3.1	Entnahme und Beurteilung der EMB .....	35
2.3.2	Statistische Auswertung .....	35
3	Ergebnisse .....	37
3.1	Daten Charakteristik .....	37
3.1.1	Patientencharakteristik .....	37
3.1.2	Verwendete Immunsuppressionsgruppen .....	39

3.1.3	Transplantationszahlen pro Jahr .....	40
3.2	Ergebnisse der rsEMBs und stEMBs im ersten postoperativen Jahr .....	41
3.2.1	Abstoßungsgrade .....	41
3.2.2	Behandlungsbedürftigkeit .....	44
3.3	Komplikationen der regelmäßigen EMBs .....	47
3.3.1	„major“ und „minor“ Komplikationen.....	47
3.3.2	Langzeitkomplikationen nach regelmäßigen EMBs.....	49
3.4	Outcome .....	50
3.4.1	Überlebenskurven.....	50
3.4.2	Todesstatistik.....	51
3.5	Risikofaktoren für das Auftreten einer Abstoßungsreaktion.....	53
3.5.1	Immunsuppression.....	53
3.5.2	Patienten und Therapiemerkmale .....	54
4	Diskussion .....	59
4.1	Diskussion von Material und Methoden .....	59
4.1.1	Patientenkollektiv .....	59
4.2	Zusammenfassung der Ergebnisse.....	60
4.3	Diskussion der Ergebnisse .....	62
4.3.1	Biopsie Ergebnisse.....	63
4.3.2	Komplikationen .....	64
4.3.3	Outcome .....	65
4.3.4	Risikofaktoren für Abstoßungen .....	66
4.4	Limitationen .....	68
5	Zusammenfassung .....	70
6	Abkürzungen .....	72
7	Literatur.....	74
8	Danksagung .....	83
9	Lebenslauf .....	84

# 1 Einleitung

## 1.1 Hintergrund der Arbeit

Die Herztransplantation ist heute die Therapie der Wahl und letzte lebensrettende Maßnahme für Patienten mit terminaler Herzerkrankung, welche durch Ausschöpfung aller anderen medikamentösen und technischen Therapiemethoden keine Besserung ihrer Erkrankung erfahren. Ziele sind eine Lebensverlängerung und vor allem eine Verbesserung der Lebensqualität. [18] [6]

Um beides zu erreichen und aufrechtzuerhalten, ist die optimale Funktion des transplantierten Herzens essentiell. Die größte Gefahr für das Transplantat stellt die akute oder chronische Abstoßung dar. [10]

Zur Überwachung einer Abstoßungsreaktion des Transplantats werden seit Jahrzehnten regelmäßig invasive Endomyokardbiopsien (EMBs) durchgeführt und sind nach wie vor der Goldstandard in der Abstoßungsüberwachung. [48, 76] Gleichzeitig zeigen neue, nicht invasive Verfahren zur Diagnostik von Abstoßungen in Studien zunehmend Erfolge. [39]

Akute zelluläre Abstoßungsreaktionen stellten einst ein häufiges Problem herztransplantierten Patienten, mit einer Erhöhung der Mortalität und Morbidität, besonders im ersten Jahr nach HTx dar. [16] So fanden beispielsweise Kobashigawa et al. im Jahr 1998, dass 45-52,9% der Patienten in den ersten 6 Monaten nach Transplantation eine Abstoßung  $\geq 2$  R (3 A nach Klassifikation von 1990) zeigten. [38] Zehn Jahre später beschrieben Hamour et al. das Auftreten einer Abstoßung  $\geq 2$  R im ersten postoperativen Jahr mit nur noch 20,7-29,3%. [28] Eine ähnliche Abnahme der Abstoßungen zeigen auch die Daten der ISHLT, laut denen die Häufigkeit therapiebedürftiger Abstoßungen von 24% (Transplantationen zwischen 2004 bis 2006) auf 13% (Transplantationen 2010 und 2014) sank. [32, 47] Diese Abnahme der Zahl akuter Abstoßungen wurde hauptsächlich der Verfügbarkeit potenterer Immunsuppressiva zugeschrieben und führte zu der Diskussion, ob die derzeit hohe Zahl an routinemäßigen Überwachungsbiopsien noch angemessen erscheint. [28, 46, 66] So fanden beispielsweise Hamour et al., dass lediglich 1,87% ihrer durchgeführten Surveillance-Biopsien (rsEMB) von diagnostischem Nutzen waren und Shah et al., dass

dieser diagnostische Nutzen in den ersten 6 Monaten nach HTx bei etwa 3%, in den darauffolgenden 6 Monaten bei annähernd 0% lag. [28, 66] Trotzdem rechtfertigt laut ISHLT die Tatsache, dass Abstoßungsreaktion vor allem kurze Zeit nach Transplantation häufig asymptomatisch verlaufen, ein gewisses Maß an Abstoßungsüberwachung. Allerdings herrscht keine Einigkeit über die optimale Anzahl, mit welcher routinemäßige EMBs im ersten postoperativen Jahr durchzuführen sind. [10]

Dem Nutzen der EMB stehen die Komplikationen gegenüber, welche durch den Eingriff verursacht werden können. Einerseits sind die Biopsie Entnahmen für die Patienten sehr unangenehm, andererseits entstehen dadurch auch lebensbedrohliche Situationen, wie beispielsweise eine Herzbeutelamponade nach Perforation des Herzmuskels, Arrhythmien und Schädigungen der Trikuspidalklappe mit Erhöhung der Morbidität des Patienten. [10]

Beim Vergleich des Nutzens und Schadens der EMBs, in Kombination mit der Abnahme akuter Abstoßungsreaktionen, stellte sich die Frage, ob die derzeitige häufig hohe Zahl an rsEMBs noch angemessen ist und ob es Patientengruppen gibt, welche auf Grund bestimmter Spender, Patienten oder Therapiemerkmale ein höheres Risiko für Abstoßungsreaktion zeigten und daher eventuell von häufigeren Überwachungsbiopsien profitieren würden. In Anbetracht dieser Situation war anzunehmen, dass die derzeit praktizierte Zahl an EMBs nicht mehr zeitgemäß ist und Patienten mit geringerer Anzahl an durchgeführten EMBs möglicherweise keinen Nachteil erleiden.

## 1.2 Zielsetzung der Arbeit

Im Rahmen der Nachsorge von herztransplantierten Patienten wird von der ISHLT empfohlen, in regelmäßigen Abständen routinemäßig Endomyokardbiopsien (EMBs) zu entnehmen, um eine symptomlose, akute Abstoßung des Transplantats auszuschließen oder bei Vorhandensein eventueller Symptome eine Abstoßungsreaktion zu sichern oder auszuschließen. Dabei gibt es aktuell noch keine klare Empfehlung zur optimalen Untersuchungsfrequenz. [10] Da die Zahl an akuten Abstoßungen in der heutigen Zeit neuerer Immunsuppressiva rückläufig ist und durch EMBs auch schwere, zum Teil lebensbedrohliche Komplikationen entstehen können, ist es wichtig, auch unter dem Aspekt der Entwicklung neuer, nicht invasiver Methoden, in Zukunft das richtige Maß an invasiver Abstoßungsüberwachung mittels EMB zu finden. [15, 66] [39]

Ziel der Studie war es, den Stellenwert der invasiven, regelmäßigen EMBs bei Patienten nach Herztransplantation im ersten postoperativen Jahr in der heutigen Zeit moderner Immunsuppressiva und geringerer Abstoßungsereignissen, zu evaluieren. Dazu wurden die Ergebnisse sogenannter Surveillance-Biopsien (rsEMB), also routinemäßig durchgeführter Kontrollbiopsien an symptomlosen, herztransplantierten Patienten, sowie die Häufigkeit von Symptom getriggerten Biopsien (stEMBs) im ersten postoperativen Jahr, untersucht.

Ein Hauptaugenmerk lag dabei darauf, wie häufig rsEMBs eine therapiebedürftige Abstoßungsreaktion zeigten und wie hoch die Rate an Komplikationen durch die Gewinnung der Biopsien lag.

Im untersuchten Patientenkollektiv lag die durchschnittliche im ersten Jahr nach HTx durchgeführte Anzahl an Biopsien deutlich unter jenen vergleichbarer Studien. [28, 66] Daher wurden ebenfalls Überlebenskurven und Todesstatistiken der untersuchten Patienten erstellt, um sie mit internationalen Zahlen zu vergleichen und so Hinweise auf die Sicherheit einer geringeren Anzahl an rsEMBs zu gewinnen.

Zusätzlich wurde versucht, im Patientenkollektiv Risikogruppen zu ermitteln, die auf Grund von Patienten oder Spendermerkmalen vermehrt zu Abstoßungsreaktionen innerhalb des ersten postoperativen Jahres neigen und somit wahrscheinlich eher von einer engmaschigeren Kontrolle mittels EMB profitieren würden.

Untersuchte Risikofaktoren waren:

- Alter des Patienten

- Geschlecht des Patienten und des Spenders
- Operationstechnik (biatrial/bicaval)
- CMV-Status von Spender und Empfänger
- Ischämiezeit des Transplantats
- Durchführung einer präoperativen Überbrückung mit einem Assist Device
- Grunderkrankung des Patienten
- Dauer der postoperativen Überwachung auf einer Intensivstation

Wir hoffen mit unseren Ergebnissen neue Erkenntnisse über die optimale Frequenz, mit welcher EMBs an herztransplantierten Patienten im ersten postoperativen Jahr durchzuführen sind, zu gewinnen.

### **1.3 Die Geschichte der Herztransplantation**

1967 führte Christiaan Barnard die erste homologe Herztransplantation (HTx) in Kapstadt durch. Seit dem hat sich diese Methode zur Behandlung therapieresistenter, terminaler Herzinsuffizienz zu einem verbreiteten und etablierten Verfahren entwickelt. Allerdings blieb bis in die 80er Jahre der Durchbruch der Herztransplantation als weltweit erfolgreich angewandtes Verfahren aus. Grund dafür war die hohe Sterblichkeit der Patienten an Abstoßungen und tödlichen Infektionen, da potente und vor allem spezifische Immunsuppressiva fehlten. [19] Erst mit der Isolierung eines neuen Stoffes aus Pilzen durch Forscher in Norwegen und dessen Einführung als neues Medikament Ciclosporin im Jahr 1980, konnte die 1-Jahres-Überlebensrate von ca. 30% auf 80% gesteigert werden. [18] Mit Verbesserungen im Bereich der Abstoßungsdiagnostik, der Etablierung neuer Immunsuppressions-Schemata und neuer Transport- und Operationstechniken in den letzten 30 Jahren wurden heutige Überlebensraten von 85%, 72% und 50% nach 1, 5 und 10 Jahren erst möglich. [19, 68] Heutige Limitationen dieser Therapie liegen in der immer knapper werdenden Zahl an Spenderorganen bei steigender Zahl an herzkranken Menschen. [19]

## 1.4 Zahlen und Fakten

Seit ca. 15 Jahren ist eine kontinuierliche Zunahme der weltweit an die ISHLT gemeldeten Herztransplantationen zu verzeichnen. Ihre Zahl lag 2017 bei über 4700 durchgeführten Operationen, wohingegen in Europa die Transplantationszahlen stagnierten. (Abbildung 1) [47]

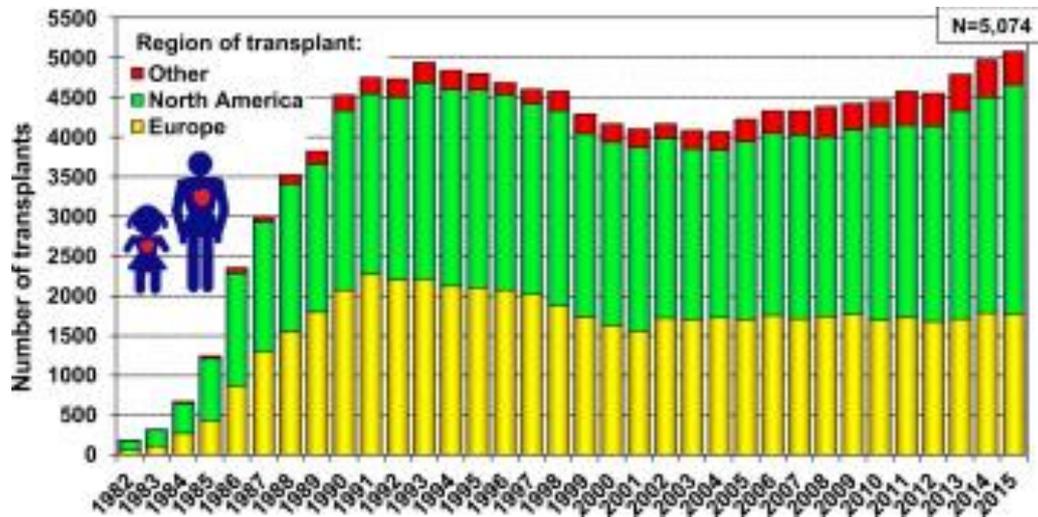
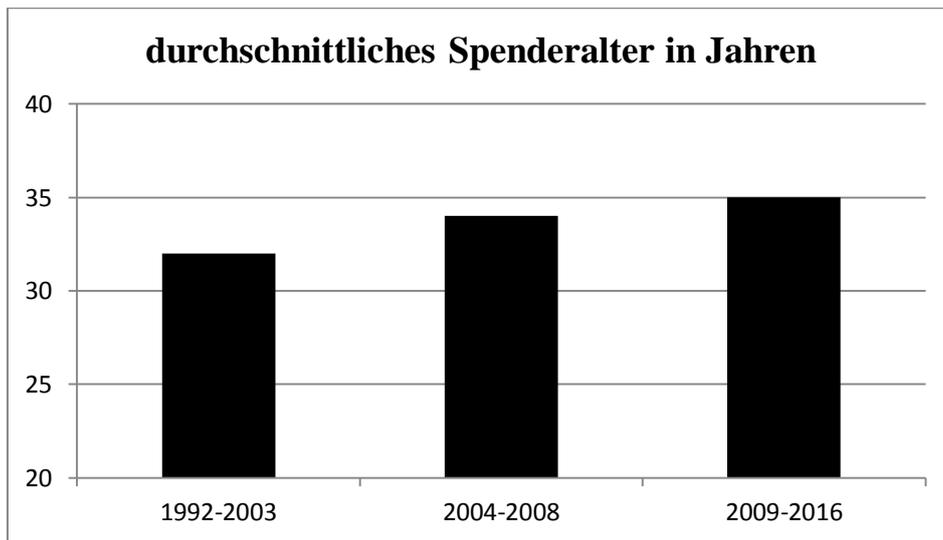


Abbildung 1: weltweit an die ISHLT gemeldete Herztransplantationen [47]

In den letzten Jahrzehnten kam es zu einer Zunahme des durchschnittlichen Spenderalters. 1983 lag dieses bei nur 20, 2016 im internationalen Durchschnitt bereits bei 35 Jahren. [6, 10, 47]

Mögliche Gründe für diese Zunahme des Spenderalters werden unter anderem in den strengeren Verkehrs- und Arbeitsplatz-Vorschriften und der Entwicklung sicherer Automobile in den letzten Jahrzehnten gesehen. Dies führte zu einer Abnahme der Unfallhäufigkeiten, sowie der Anzahl an Spenderorganen junger Erwachsener. [6] Des Weiteren zeigte sich, dass die Verwendung älterer Spenderorgane, vor allem bei niedriger Ischämiezeit, durchaus positive Ergebnisse erbringt. [6, 10]

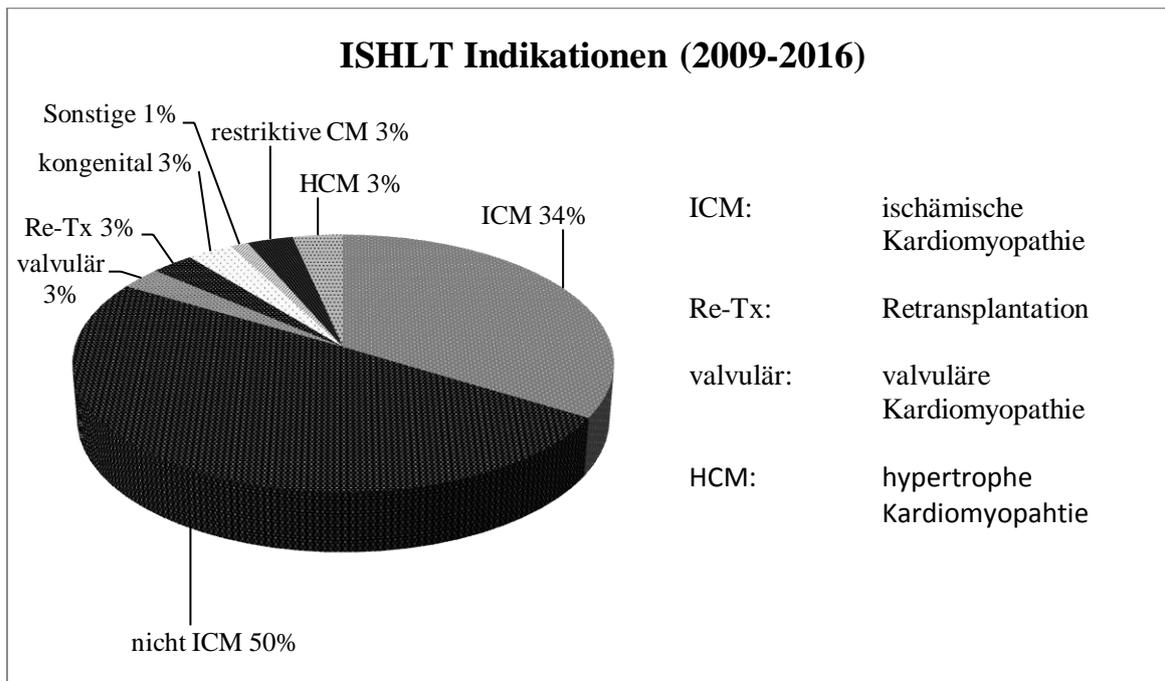


**Abbildung 2:** *durchschnittliches Spenderalter in Jahren [32]*

Das durchschnittliche Alter eines Patienten bei Herztransplantation liegt zurzeit bei 55 Jahren und hat sich in den letzten 20 Jahren kaum verändert. [47] Allerdings stieg in den letzten 15 Jahren die Zahl der sehr alten Patienten (>65 Jahre) von 6,6% auf 10,5% an. [67] Dies liegt vermutlich auch am Fortschritt in der Behandlung des schweren Herzversagens, wie beispielsweise die Etablierung von implantierbaren Kardioverter-Defibrillatoren (ICDs), kardialen Resynchronisationstherapie-Schrittmachern (CRTs) und ventrikulären Assist Devices. Dadurch kann die Situation des Patienten verbessert und eine Listung zur Transplantation verzögert werden. Damit gehen aber auch Veränderungen im Patientenkollektiv einher. Patienten weisen heute signifikant mehr Komorbiditäten, wie beispielsweise Diabetes mellitus und Hypertonie auf. [10, 11] [19] [46]

Gleichzeitig zeigte sich im letzten Jahrzehnt eine Verschiebung der zur Indikation führenden Grunderkrankungen. Die Zahl der ischämischen Herzerkrankungen nahm um 6% ab, die nicht ischämischen Herzerkrankungen stiegen um etwa den gleichen Anteil. [47, 67]

Die Indikationen für Herztransplantationen sind in folgendem Diagramm, nach Häufigkeiten aufgeteilt, dargestellt.

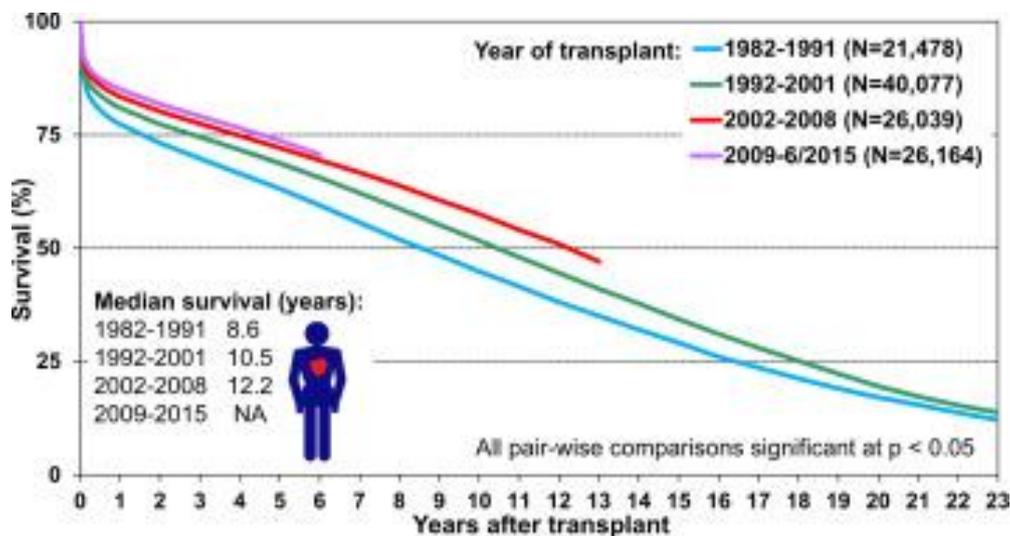


**Abbildung 3:** ISHLT Indikationen (2009-2016) [47]

Ebenso stieg in den letzten 10 Jahren die Zahl jener Patienten, welche vor dem Eingriff ein mechanisches Unterstützungssystem erhielten, laut der ISHLT auf über 50% im Jahr 2016. [47] Die durchschnittliche Ischämiezeit des Transplantats stieg um 30 Minuten und beträgt nun über 3 Stunden. [31, 46, 47]

Sowohl die präoperative Verwendung eines Herzunterstützungs-System, eines Assist Devices, als auch eine Verlängerung der Ischämiezeit des Transplantats, sind bekannte Risikofaktoren für eine erhöhte Mortalität im ersten Jahr nach Transplantation. [59] Somit weisen heutige Patienten vermehrt Risikofaktoren auf. Betrachtet man allerdings das Überleben dieser Patienten, so zeigt sich, dass dieses im Vergleich zum vorigen Jahrzehnt sogar leicht gestiegen ist. Dies ist vermutlich einer Verringerung der postoperativen Sterblichkeit geschuldet. [67]

Das mediane Überleben, nach welchem noch 50% der Transplantierten am Leben sind, verbesserte sich in den letzten 30 Jahren stetig. Dieses stieg von 8,6 Jahren in den 80ern auf 10,5 Jahre in den 90ern und 12,2 Jahren in den frühen 2000er Jahren. Die Daten ab dem Jahr 2009, deuten laut ISHLT auf eine weitere Zunahme des Überlebens hin. [31, 46, 47] (siehe Abbildung 4)



**Abbildung 4:** aus Lund et al [47]: Überleben nach HTx

## 1.5 Indikationen und Kontraindikationen zur Herztransplantation

### Indikationen

Mit der Herztransplantation werden zwei primäre Ziele verfolgt:

- Lebensverlängerung von Patienten mit schwerer, irreversibler kardialen Funktionsstörung
- Verbesserung der Lebensqualität dieser Patienten

Gegeben ist die Indikation zur Herztransplantation bei persistierender, fortgeschrittener, chronischer Herzinsuffizienz, die nicht ausreichend mit medikamentösen oder interventionellen Therapiemethoden zu beherrschen ist. [31] Zusätzlich müssen zur Listung für eine HTx mehrere Voraussetzungen erfüllt werden. Wichtig dafür sind zum einen die maximale Sauerstoffaufnahme bei der kardio-pulmonalen Testung ( $V_{O_2 \max}$ -Wert) sowie zusätzlich die 1-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit des Patienten. Diese wird z.B. mit Hilfe des Seattle Heart Failure Models (SHFM) berechnet. Liegt sie bei  $< 80\%$  ist eine Listung zu erwägen, da das heutige mediane 1-Jahres-Überleben nach Herztransplantation mit über  $80\%$  eine bessere Überlebenschance für den Patienten bringt. Allerdings müssen bei der Entscheidung für eine Listung zur Transplantation alle klinischen Daten des Kandidaten betrachtet werden. Dies geschieht häufig in interdisziplinären Sitzungen. [31, 50]

### Kriterien für eine Herztransplantation: [31, 50]

- Verminderte links-ventrikuläre systolische Funktion
- Symptome einer NYHA III oder IV
- optimale medikamentöse Behandlung mit maximal verträglicher Dosis
- ICD oder CRT Implantation falls indiziert
- schlechte Prognose auf Grund einer kardio-pulmonalen Testung mit  $V_{O_2 \max}$ -Werten  $< 14 \text{ml/min/kg}$  ( $< 12 \text{ml/min/kg}$  bei Patienten mit  $\beta$ -Blockern)
- Patientenalter  $< 70$  Jahre (sehr zurückhaltende Listung von  $> 70$ -Jährigen)

Optimaler Weise wäre die Vorstellung eines potentiellen Kandidaten für eine HTx in einem speziellen Zentrum vor der sekundären Manifestation von Organfehlfunktionen auf Grund der Herzinsuffizienz. Denn beispielsweise eine sekundäre Niereninsuffizienz, Leberfunktionsstörungen oder pulmonal arterielle Widerstandszunahme, erhöhen die postoperative Mortalität signifikant. [7]

### **Kontraindikationen**

Es bestehen auch eine Vielzahl an Kontraindikationen, die einer erfolgreichen Transplantation und somit dem Primärziel, das Patientenleben zu verlängern, entgegenstehen. Einige wichtige sollen hier genannt werden: [31, 50]

#### Absolute Kontraindikationen:

- Sepsis und aktive Infektionen
- Kürzlich stattgefundenene Lungenembolien
- Aktive Malignome (ausgenommen lokalisierter nicht Melanom-artiger Hautkrebs) oder Systemerkrankungen mit schlechter Prognose
- Sekundäre pulmonale Hypertonie (ohne adäquates Ansprechen auf medikamentöse Behandlung)

#### Relative Kontraindikationen:

- Symptomatische periphere oder zerebrovaskuläre Erkrankung
- Diabetes mit Endorganschaden (ausgenommen proliferative Retinopathie) oder dauerhaft schlecht eingestellte Blutzuckerwerte mit  $[\text{HbA}_{1\text{C}}] > 7,5\%$

- Gestörte Nierenfunktion unter optimaler Therapie, mit einer eGFR < 30ml/min/1,73m<sup>2</sup>
- Chronisch virale Infektion
- Autoimmunerkrankungen
- Substanzmissbrauch (Tabak oder exzessiv Alkohol)
- Geringe Patienten-Compliance

## **1.6 Durchführung der Transplantation**

### **Spenderkriterien**

Wie auch bei anderen Organtransplantationen ist bei der HTx darauf zu achten, dass Spender und Empfänger AB0-kompatibel sind. Der Rhesusfaktor muss hier nicht berücksichtigt werden. [2]

Spender und Empfänger sollten außerdem in etwa die gleiche Körpergröße besitzen, wobei laut ISHLT das Spendergewicht um nicht mehr als 30% von dem des Empfängers abweichen soll. Bei zu großen Spenderherzen besteht die Gefahr, einer relevanten Funktionseinschränkung durch Kompression des Herzens nach Thorax Verschluss. [10, 11] Zu kleine Spenderherzen hingegen, sind womöglich nicht in der Lage, den größeren Organismus zu versorgen und weisen geringere kardiale Reserven auf, was in einer Verringerung des Überlebens resultieren kann. [80]

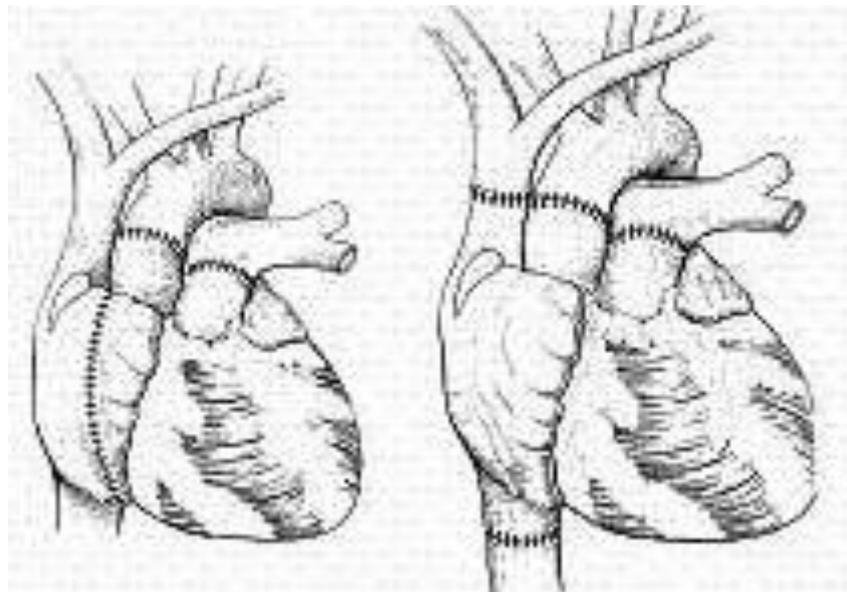
Die Ischämiezeit des Transplantates ist jene Zeitspanne welche vergeht, bis das Herz nach Entnahme, Transport und Neuverpflanzung, wieder mit sauerstoffreichem Blut durchblutet wird. Diese sollte laut ISHLT 4 Stunden nicht überschreiten, da ansonsten mit einem schlechteren, postoperativen Outcome zu rechnen ist. Organe mit Ischämiezeiten über 4 Stunden sollten nur akzeptiert werden, wenn es sich um junge Spender handelt, deren Herz keine Unterstützung durch herzkraftsteigernde Medikamente benötigt. [10, 11]

Betrachtet man das Spenderalter alleine, so ist davon aus zu gehen, dass Herzen, jünger als 45 Jahre, den Anforderungen einer Herztransplantation, auch bei längerer Ischämiezeit und Komorbiditäten des Empfängers, Stand halten. Liegt das Spenderalter

zwischen 45 und 55 Jahren, so sollte die Ischämiezeit 4 Stunden nicht übersteigen. Spenderherzen über 55 Jahre sollten nur in Ausnahmefällen akzeptiert werden. [10]

### **Operationstechniken**

Bei der Durchführung der HTx stehen dem Chirurgen zwei verschiedene Methoden zur Verfügung. Die biatriale Methode, auch benannt nach Lower und Shumway, mit den Anastomosen auf Vorhofebene, stellte lange Zeit den Standard dar. Zunehmend wird diese aber von einer neueren, der bicavalen Methode, verdrängt. Bei dieser wird der gesamte Vorhof des Empfängers entfernt und das Spenderherz direkt an die obere und untere Hohlvene angeschlossen. [2, 10] Diese bicavale Methode bietet den Vorteil, dass die postoperative Notwendigkeit einer Schrittmacherimplantation geringer ist, als bei der biatrialen Anastomosen-Bildung. Zusätzlich scheint sie die Rate postoperativer Trikuspidalklappeninsuffizienzen zu verringern [75] und in anderen Studien einen geringen Überlebensvorteil zu bieten. [14, 51]



**Abbildung 5:** links: biatriale Technik nach Lower und Shumway; rechts: bicavale Technik [74]

## **1.7 Immunsuppression**

### **Immunsuppression nach Herztransplantation**

Ein implantiertes Spenderherz ist körperfremd. Daher wird dieses vom Immunsystem erkannt und angegriffen. Immunreaktionen richten sich sehr spezifisch gegen das auslösende Antigen, in diesem Fall, den fremden Spender Antigenen. Eine zentrale Rolle dabei spielen Lymphozyten, insbesondere die T-Zellen. Ziel der Therapie ist es, die Vermehrung der spezifisch durch die Fremdantigene aktivierten T-Zellen zu unterdrücken. Auf Grund der Diversität und großen Anzahl der Fremdantigene, sowie der spezifisch darauf reagierenden Lymphozyten, ist es nicht möglich, diese selektiv auszuschalten. Für die Immunsuppression bedeutet dies, dass Lymphozyten antigenunspezifisch ausgeschaltet werden müssen, was allerdings einen schweren Eingriff darstellt. Neben der erwünschten Wirkung, wie dem Erhalt des Transplantats, wird auch die lebensnotwendige Abwehrleistung des Empfängers vermindert. Folge können Infektionen mit eventuell tödlichem Ausgang sein. [4]

Die Arten der Immunsuppression lassen sich in 3 Kategorien unterteilen:

- Induktionstherapie
- Dauertherapie
- Therapie einer akuten Abstoßung

#### **1.7.1 Induktionstherapie**

Die Induktionstherapie stellt eine intensive perioperative Immunsuppression dar, mit dem Ziel eine anfängliche Toleranz gegen das Transplantat zu generieren. Verschiedene Antikörper stehen derzeit dafür zur Verfügung. Sinnvoll erscheint diese, da die Immunantwort kurz nach Transplantation, durch vermehrtes Anfluten von Spenderantigenen, nach Ischämie-Schäden und chirurgischen Traumata, besonders stark ausfällt. Allerdings bleibt selbst nach zahlreichen Studien noch unklar, ob die perioperative Gabe dieser Immunglobuline eine Verringerung der Mortalität herztransplantierten Patienten bewirkt, da hierdurch die postoperative Rate an tödlichen Infektionen zuzunehmen scheint. [44, 71] [30, 47] Des Weiteren sind auch die Langzeiteffekte der verwendeten Therapeutika noch nicht komplett verstanden.

Laut aktuellen Zahlen der ISHLT wird derzeit bei über 50% der Patienten in Nordamerika eine Induktionstherapie durchgeführt. In Europa sind es hingegen nur etwa

35%. Auch die neusten Zahlen lassen keinen Überlebensvorteil einer Induktionstherapie erkennen. [32, 47]

Verfügbare Wirkstoffe:

- IL-2-Rezeptor Antagonisten: Basiliximab, Daclizumab
- Polyklonale Antikörper gegen Thymozyten (ATG=Antithymozytenglobulin) [71]

### 1.7.2 Dauertherapie

Sie muss ein Leben lang eingenommen werden und besteht meist aus einer Kombination von Antimetaboliten (Mycophenolatmofetil (MMF), Azathioprin), einem Calcineurin-Inhibitor (Ciclosporin, Tacrolimus) und Steroiden. Azathioprin wurde in den meisten Zentren bereits durch MMF ersetzt. [44]

In letzter Zeit zeigte sich eine deutliche Zunahme der Verwendung von Tacrolimus und MMF zur Dauertherapie. Diese sind derzeit mit ca. 90% die am häufigsten verwendeten Immunsuppressiva. [47]

In der frühen postoperativen Phase sollen die Medikamentenspiegel im Blut etwas höher liegen. So gelten in dieser Zeit Richtwerte für Ciclosporin von 300-350 ng/ml, für Tacrolimus 10-15 ng/ml. Die Zielspiegel werden im weiteren Verlauf um etwa ein Drittel gesenkt. [10, 11, 44]

<b>Empfohlene Immunsuppressions-Spiegel</b>			
	<b>1.-2. Monat</b>	<b>3.-6. Monat</b>	<b>&gt; 6. Monat</b>
<b>Tacrolimus</b>	10-15 ng/ml	8-12 ng/ml	5-10 ng/ml
<b>Ciclosporin</b>	275-375 ng/ml	150-300 ng/ml	150-250 ng/ml

**Tabelle 1:** *empfohlene Immunsuppressionsspiegel der ISHLT in Abhängigkeit von der Zeit nach Transplantation [10]*

Heute wird häufig versucht, die Nephrotoxizität der Calcineurin-Inhibitoren (CNIs) und die metabolischen Nebenwirkungen der Steroide zu verringern. Dazu wird ein (m)TOR-Inhibitor, wie beispielsweise Sirolimus, mit dem Ziel hinzugegeben, die CNI und Steroid Dosis zu reduzieren oder ganz abzusetzen. Im weiteren Verlauf sollte versucht werden, die Steroide ganz aus der Therapie heraus zu nehmen. Eine Studie von Teuteberg lässt vermuten, dass das Absetzen der Steroide bis zum 12. Monat nicht mit einer erhöhten Zahl an Abstoßungen einhergeht. [72] Dies gelingt laut Angaben der

ISHLT aber nur ca. bei 25% der Patienten innerhalb des ersten Jahres nach Transplantation.[44, 71]

### **1.7.3 Therapie einer akuten Abstoßung**

Immunsuppressiva dieser Kategorie werden bei akuten Abstoßungsreaktionen verabreicht. Die Intensität und Art der Therapie hängen dabei stark von der Schwere, den hämodynamischen Konsequenzen und der vermuteten Art der Abstoßung, humoral oder T-Zell vermittelt, ab. Zusätzlich spielen die Expertisen des behandelnden Zentrums eine Rolle. [44]

Die Möglichkeiten der Abstoßungstherapie liegen in einer Dosissteigerung der oral eingenommenen Medikamente, einer oralen oder intravenösen Stoßtherapie mit Glukokortikoiden, oder der Gabe mono- oder polyklonaler Antikörper.

Die ISHLT empfiehlt bei einer Abstoßung klassifiziert als 1R und Vorhandensein von Symptomen, sowie bei 2R und 3R, unabhängig von Symptomen, eine medikamentöse Therapie. Diese soll in Form einer hochdosierten, 3-tägigen, intravenösen Gabe von Glukokortikoiden durchgeführt werden. Bei hämodynamischer Beeinträchtigung, oder bei fehlender klinischer Verbesserung innerhalb von 12 bis 24 Stunden nach Gabe der Glukokortikoide, sind ATGs (Antithymozytenglobuline) empfohlen. [10, 44, 71]

### **1.7.4 Ablauf der Immunreaktion**

Die Abstoßung des transplantierten Organs ist primär eine T-Zell vermittelte Reaktion, obwohl auch humorale, B-Zell vermittelte, Mechanismen beitragen. Die Ausnahme hiervon ist die hyperakute Abstoßung, bei der bereits präformierte Antikörper im Empfänger existieren und sich sofort gegen menschliche Leukozyten-Antigene (HLA) richten. Die immunologische Erkennung des fremden Spenderantigens beginnt mit der Funktion der Antigen-präsentierenden Zellen (APCs). Dies sind dendritische Zellen, Makrophagen und B-Zellen. Antigene werden von Empfänger-APCs aufgenommen und den Empfänger-T-Zellen präsentiert. Die T-Zelle erkennt präsentierte Antigene mit Hilfe seines T-Zell-Rezeptor-CD3-Komplexes (TCR-CD3) auf seiner Oberfläche. Zur Aktivierung der T-Zelle durch sein präsentierte Antigen, ist ein weiteres Co-Stimulator-Signal zwischen APC und T-Zelle nötig. Das bekannteste Co-Stimulator-Paar ist CD28 auf der T-Zelle, gemeinsam mit B7 Molekülen auf der APC. Fehlt dieses Co-Stimulator Signal, bleibt die T-Zelle in Ruhe oder geht in Apoptose. Wird der TCR-CD3-Komplex stimuliert und ist ein Co-Stimulator Signal vorhanden, resultiert daraus

eine Aktivierung des Moleküls Calcineurin im Zytoplasma der T-Zelle. Calcineurin wiederum dephosphoryliert den Transkriptionsfaktor NFAT, welcher dadurch in der Lage ist, in den Zellkern zu gelangen und über die Bindung an Promotoren, die Transkription von Interleukin-2 (IL-2) und anderen Zytokinen zu initiieren. Sekretiertes IL-2 aktiviert schließlich IL-2-Rezeptoren auf der Oberfläche der T-Zelle und fördert deren klonale Expansion. Das von diesen T-Zellen produzierte IL-2 fördert aber nicht nur deren eigene Proliferation, sondern auch die Vermehrung weiterer T-Helferzellen, zytotoxischer T-Zellen, B-Zellen und natürliche Killerzellen. Die proliferationsfördernde Wirkung des aktivierten IL-2-Rezeptors geschieht durch eine Aktivierung des Enzyms TOR (target of rapamycin). TOR reguliert die Translation der mRNA in Proteine, welche den Zellzyklus regulieren. Folge der Aktivierung von TOR ist eine Proliferation der Zelle. [44, 60] Abbildung 6 veranschaulicht nochmals die beschriebenen Vorgänge.

Des Weiteren ist für das Verständnis des Wirkmechanismus mancher Immunsuppressiva wichtig zu wissen, dass T-Zellen bei ihrer Vermehrung ausschließlich auf die Neusynthese von Purinen angewiesen sind, da ihnen der „salvage pathway“ und somit die Wiederverwendung der Purine aus Abbauvorgängen, nicht zur Verfügung steht. [44]

### **1.7.5 Wirkungsweise der gebräuchlichsten Immunsuppressiva**

Durch die Gabe der immunsuppressiv wirkenden Medikamente ergeben sich drei Haupteffekte: [44]

- die erwünschte Unterdrückung der Immunabwehr mit Erhaltung des Transplantats
- die unerwünschte Schwächung des Immunsystems mit häufigerem Auftreten von Infektionen und Malignomen
- nicht immunbedingte Nebenwirkungen wie Diabetes, Hypertonus und Nierenschädigung [44]

### **Glukokortikoide**

Glukokortikoide waren eine der ersten Medikamentengruppen, welche zur Immunsuppression zur Verfügung standen und sind nach wie vor ein Hauptpfeiler der heutigen immunsuppressiven Therapie. [45] Sie binden an ihren zytoplasmatischen

Rezeptor, gelangen anschließend in den Zellkern und inhibieren dort wichtige Transkriptionsfaktoren wie Aktivator-Protein-1 und NF- $\kappa$ -B. Dies führt zu einer verminderten Produktion von Wachstumsfaktoren, Zytokinen und anderen Substanzen welche für die Proliferation der Lymphozyten und den weiteren Verlauf der Immunreaktion essentiell sind. [1, 4, 45]

### **Ciclosporin und Tacrolimus (FK506)**

Gehören zu den so genannten Calcineurin-Inhibitoren (CNI) und stellen die wichtigste Gruppe der heute verfügbaren Immunsuppressiva dar. Tacrolimus wird heute in den meisten Zentren, auf Grund geringerer Raten akuter Abstoßungen, vor allem bei Risikopatienten, dem Ciclosporin vorgezogen. [25, 26, 41, 45]

Ciclosporin bindet in der Zelle an Cyclophilin, Tacrolimus an das Protein FKBP-12. Beide Komplexe hemmen die Proteinphosphatase Calcineurin. Dadurch wird NFAT nicht aktiviert und kann nicht an seine Promotoren im Zellkern binden. Die Synthese von Zytokinen, beispielsweise IL-2, wird verhindert. Dadurch bleibt die Aktivierung und Teilung der T-Zelle aus. [1, 4]

### **Mycophenolatmofetil (MMF)**

MMF wirkt über die Hemmung des Schlüsselenzyms der Neusynthese von Purinen. Dadurch werden vor allem T- und B-Zellen an der Proliferation gehindert, da diese auf die Neusynthese der Purine für die Zellteilung angewiesen sind. Andere Körperzellen hingegen, können einen großen Teil ihrer Purine über den „salvage pathway“ wiederverwenden und bleiben daher von der Wirkung verschont. [4, 29]

### **Sirolimus und Everolimus ((m)TOR-Inhibitoren)**

Diese Substanzen wirken am Signalweg der aktivierten IL-2 Rezeptoren über Hemmung des Zellzyklus. Sirolimus (=Rapamycin) weist große Ähnlichkeit mit Tacrolimus auf. Daher bindet auch dieses an das zytosolische Protein FKBP-12, wirkt

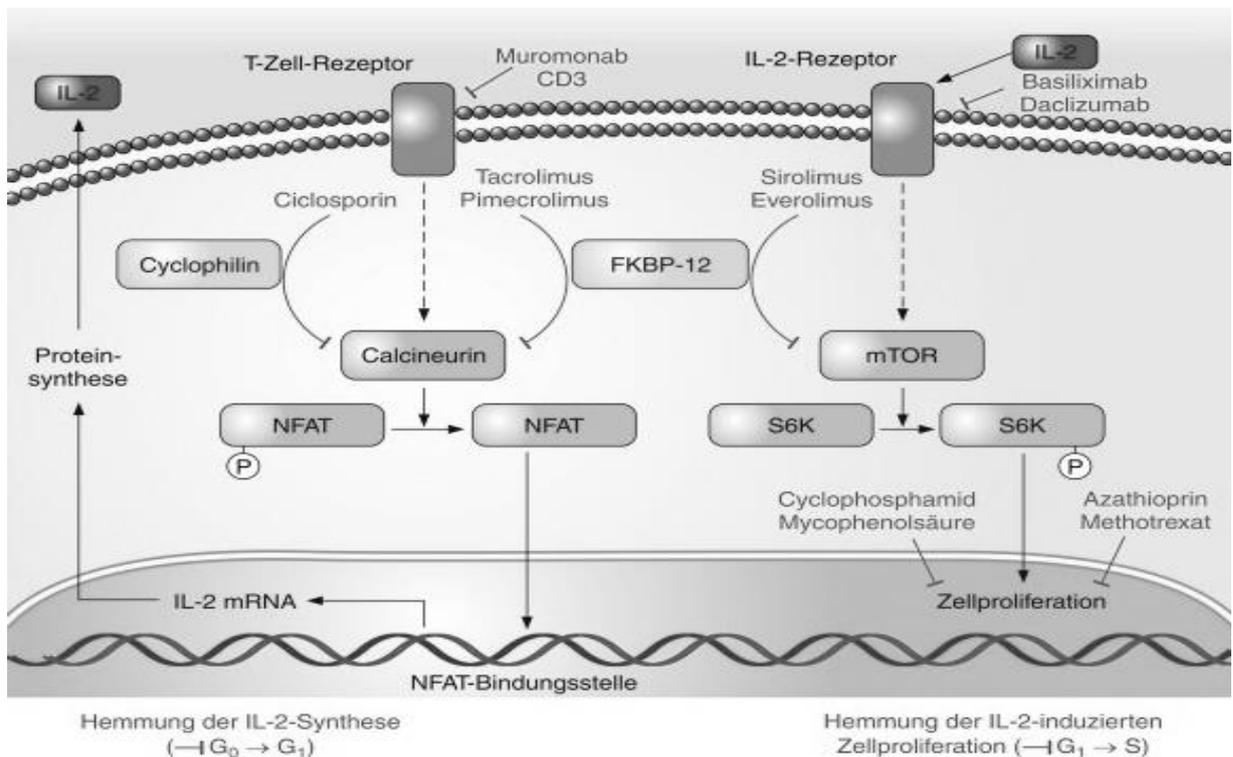
dann aber nicht als Calcineurin-Inhibitor. Stattdessen wird die Kinase mTOR (mammalian target of rapamycin) gehemmt. Die für die Zellproliferation notwendige Aktivierung der S6-Kinase bleibt aus. Die IL-2 induzierte Zellproliferation wird unterdrückt. [4, 29]

### **Muromonab**

Ist ein monoklonaler Antikörper gegen die CD3-Komponente des TCR-CD3-Komplexes auf T-Zellen. Durch Bindung des Antikörpers kann der TCR-CD3-Komplex ein präsentiertes Antigen nicht mehr binden und die Antigen abhängige Aktivierung der T-Zelle bleibt aus. Zusätzlich werden Lymphozyten durch den gebundenen CD3-Antikörper markiert und deshalb aus dem Organismus entfernt. [4, 45]

### **Basiliximab und Daclizumab**

Sind Antikörper gegen einen Anteil des IL-2 Rezeptors auf der Oberfläche aktivierter T-Zellen. Durch Bindung des Antikörpers wird die Bindung des natürlichen Liganden IL-2 verhindert. Somit bleibt die IL-2 induzierte Stimulation der T-Zellvermehrung aus. [4, 45]



Legende: IL-2=Interleukin-2; NFAT = nuclear factor of activated t-cells; FKBP-12=FK506-binding protein; mTOR=mammalian target of rapamycin; S6K=ribosomal protein S6 kinase

**Abbildung 6:** Intrazelluläre Wirkungsweise der gebräuchlichsten Immunsuppressiva und Antikörper [4]

## 1.8 Nachsorge herztransplanteder Patienten

Nach stattgefundenener HTx sind regelmäßige, lebenslange Nachsorgetermine in einem spezialisierten Zentrum durch ein interdisziplinäres Team vorgesehen. Gründe dafür sind: [10]

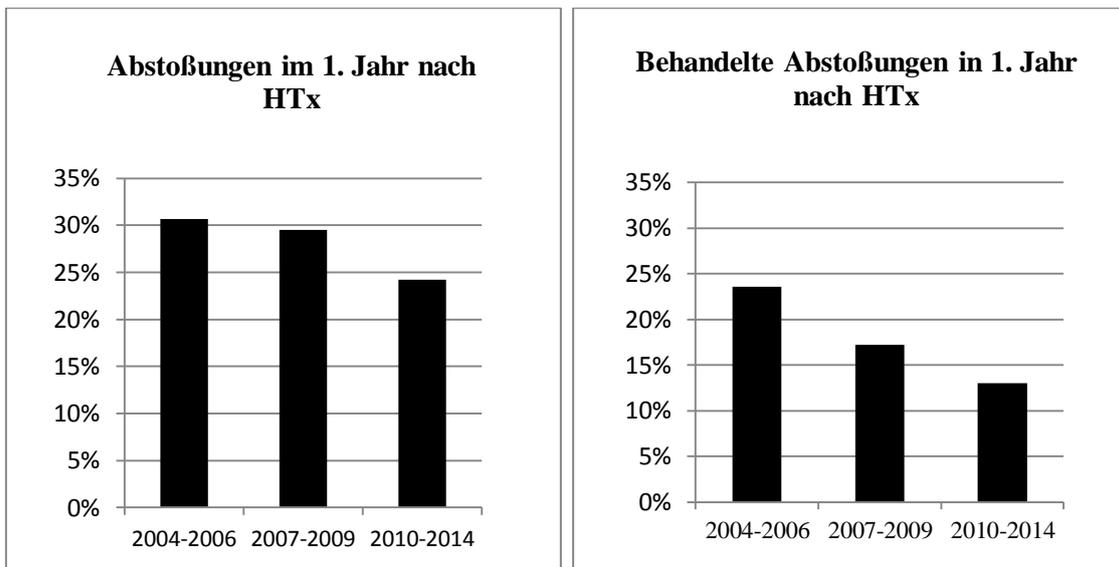
- Kontrolle einer akuten oder chronischen Abstoßung (in Form einer Transplantat Vaskulopathie)
- Kontrolle der Wirkung, Nebenwirkung und Interaktionen eingenommener Medikamente und eventuelle Anpassung der Medikation
- Ausschluss von Infektionen, malignen Erkrankungen und Nierenfunktionsverschlechterung
- Kontrolle allgemeiner Komorbiditäten

Die Häufigkeit dieser Kontrollen ist abhängig von der vergangenen Zeit seit HTx und davon, ob im Verlauf Komplikationen auftraten. Laut ISHLT werden diese wöchentlich im ersten Monat, alle 2 Wochen im zweiten Monat nach Transplantation und anschließend monatlich im ersten postoperativen Jahr empfohlen. Bei aufgetretenen Komplikationen sollen Kontrollen häufiger durchgeführt werden. [10]

Allerdings beinhaltet ein Kontrolltermin nicht zwangsläufig eine EMB. Über die optimale Frequenz der Biopsien am symptomlosen Patienten gibt es verschiedene Ansichten und keine klaren Leitlinien, wodurch ihre Zahl auch zwischen den einzelnen Transplantationszentren stark variiert. Klar zu erkennen ist jedoch, dass die Zahl der Biopsien auf Grund häufigerer Abstoßungen in den ersten 6 Monaten nach HTx am Höchsten ist. [61, 71]

### **1.9 Abstoßungsdiagnostik**

Transplantatabstoßung ist eine der Hauptursachen für Morbidität und Mortalität im ersten postoperativen Jahr. [16, 44] Da Abstoßungsreaktionen vor allem in der Frühphase nach Transplantation ohne spezifische Symptome auftreten können, empfiehlt die ISHLT die Entnahme regelmäßiger Überwachungsbiopsien des Myokards. [10] Allerdings zeigen die Daten der ISHLT, dass die Zahlen akuter Abstoßungen im ersten postoperativen Jahr kontinuierlich sinken. (Abbildung 7 und 8) Die optimale Frequenz der Kontrollbiopsien, am symptomlosen Patienten, ist derzeit Gegenstand der Diskussion, da durch sinkende Abstoßungszahlen zwar ihr Nutzen, nicht aber die Rate an Komplikationen, sinkt. [57, 66]

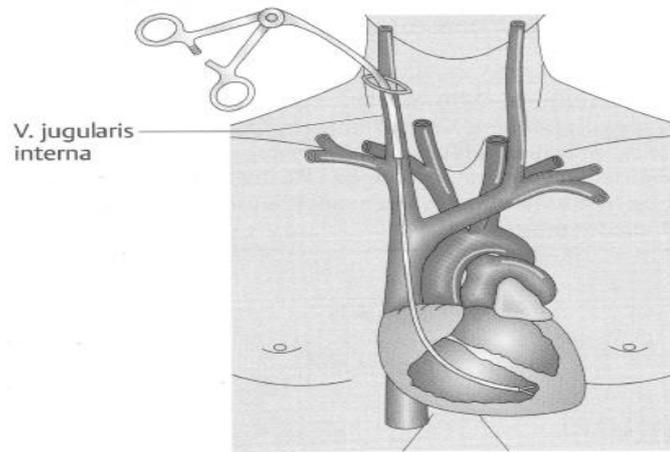


**Abbildung 7:** Häufigkeit aufgetretener Abstoßungen im 1. postoperativen Jahr in % der Patienten [32, 47]

**Abbildung 8:** Häufigkeit aller behandelten Abstoßungen im 1. postoperativen Jahr in % der Patienten [32, 47]

### Durchführung der EMB

Die Biopsie Entnahmen erfolgen unter lokaler Betäubung und Röntgenkontrolle mit Hilfe eines Biotoms, welches transvenös in den rechten Ventrikel vorgeschoben wird. Venöser Zugangsort ist die V. jugularis interna oder die V. femoralis. Anschließend werden mehrere Proben des Herzmuskels, bevorzugt aus dem muskulären intraventrikulären Septum, entnommen, in Formaldehyd fixiert und der Pathologie zur histologischen Aufarbeitung zugesandt. Die Entnahme der Proben aus der dünnen, freien Wand des rechten Ventrikels sollte vermieden werden, da es hierbei zu Perforationen des Herzens mit Perikardtamponade kommen kann. [10, 24]



**Abbildung 9:** Entnahme einer EMB über die V. jugularis interna [3]

### **Risiken der EMB**

Laut der ISHLT kommt es in etwa 3% der Biopsien zu Komplikationen, wobei die Komplikationsrate bei erfahrenen Operateuren noch geringer ist. Komplikationen entstehen zum einen am venösen Zugangsort, zum anderen durch die Biopsie Entnahme selbst: [10, 15]

#### Mögliche Komplikationen durch Punktion der Halsvene: [71]

- Arterielle Fehlpunktion
- Pneumothorax
- Lokales Hämatom
- Irritation des N. laryngeus recurrens mit Heiserkeit

#### Mögliche Komplikationen durch die Biopsie Entnahme selbst: [71]

- Ventrikuläre und atriale Rhythmusstörungen, hervorgerufen durch mechanische Reizung des Biotoms
- Verletzung der Trikuspidalklappe
- Pericardtamponade oder Perikarderguss durch Perforation des rechten Ventrikels

### **Beurteilung der Biopsie**

Bei der Beurteilung der Biopsie wird zwischen verschiedenen Arten von Abstoßungen unterschieden.

Für die Beurteilung einer ACR (akute zelluläre Abstoßung) herztransplantierte Patienten hat sich ein gemeinsames, internationales Klassifikationssystem etabliert. Dieses wurde erstmals 1990 veröffentlicht und enthielt 7 Abstoßungsgrade: [69]

#### Klassifikationssystem für akute zelluläre Abstoßungen (ACRs)

- Grad 0 = keine Abstoßung
- Grad 1A und 1B = milde Abstoßung
- Grad 2 = fokal moderate Abstoßung
- Grad 3A und 3B = moderate Abstoßung
- Grad 4 = schwere Abstoßung

Mit diesem Klassifikationssystem waren die Unterschiede in den Ergebnissen einzelner Biopsien zwischen verschiedenen Pathologen und Instituten groß. Vor allem bei der Differenzierung einzelner Grade bei milder und moderater Abstoßung zeigten sich häufig Abweichungen. Gemeinsam mit der Erkenntnis, dass Grad 1 und 2 Abstoßungen meist ohne Therapie selbstlimitierend sind, sowie die Anerkennung einer neuen Art der Abstoßung, der Antikörper-vermittelten Abstoßung (AMR), führte dies zu einer Überarbeitung des Klassifikationssystems. [69, 71]

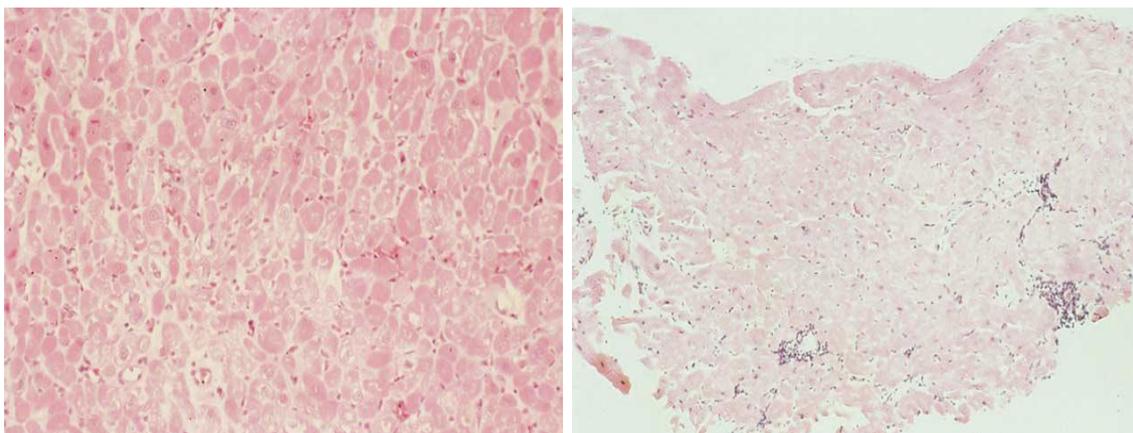
Die überarbeitete Version erschien im Jahr 2004 (siehe Tabelle 2). Die 7 Kategorien wurden zu 4 zusammengefasst und die Unterscheidung in Grade A und B entfiel. Die neuen Abstoßungskategorien erhielten den Zusatz „R“ („revised“ = „überarbeitet“). Zusätzlich soll die Biopsie nun auf Vorhandensein einer AMR untersucht werden. Bei lichtmikroskopischem Verdacht auf eine AMR wird diese nun zusätzlich mit Immunfluoreszenz gefärbt und als AMR 0 oder AMR 1 klassifiziert. [69]

Charakteristisch für die ACR ist eine Infiltration des Gewebes mit Lymphozyten und Makrophagen. Zur Beurteilung der Biopsie werden einerseits die Anzahl der Bereiche mit Lymphozyten Infiltration bewertet, zusätzlich wird auch deren Interaktion mit den Herzmuskelzellen und eventuellen Muskelzellschädigungen herangezogen (siehe Tabelle 2). [69]

2004	1990	Charakteristik (2004)
0 R	0	Kein Anhalt für eine Abstoßung
1 R	1 A	Interstitielle oder perivaskuläre Infiltration ohne, oder mit maximal einem Bereich einer Schädigung der Herzmuskelzellen
	1 B	
	2	
2 R	3 A	2 oder mehr Bereiche mit Infiltration und assoziiertem Zellschaden
3 R	3 B	Diffuse Infiltrate mit Zellschäden in mehreren Bereichen; eventuell Auftreten von Ödemen, Hämorrhagien und Vaskulitis
	4	

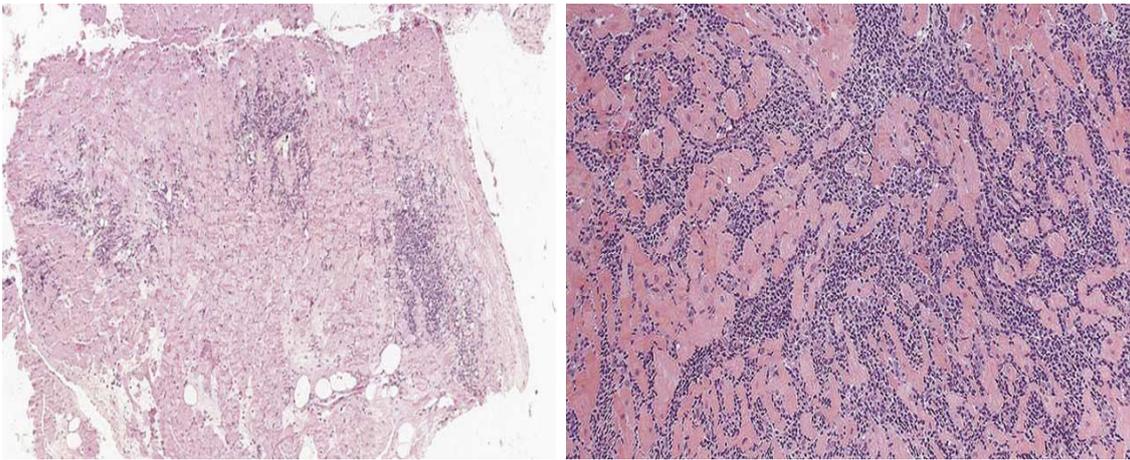
**Tabelle 2:** ISHLT Einteilung der Abstoßungsgrade von 1990 und 2004 mit Charakteristik von 2004

Histologische Beispiele der Abstoßungsgrade:



**Abbildung 10: links:** EMB Grad 0 R: unauffällige EMB ohne Anhalt für eine zelluläre Infiltration (HE) [69];

**rechts:** EMB Grad 1 R: geringe Vergrößerung einer EMB mit 3 Bereichen einer perivaskulären Infiltration ohne Schädigung der Herzmuskelzellen (HE) [59]



**Abbildung 11: links: EMB Grad 2 R: Geringe Vergrößerung einer EMB mit 3 Bereichen eines monozellulären Zellinfiltrates mit Schädigung der Herzmuskelzellen; normales Myokard zwischen den Bereichen (HE) [69]**

**rechts: EMB Grad 3 R: EMB mit diffusem Infiltrat, Schädigung der Herzmuskelzellen und Störung der Zellarchitektur (HE) [69]**

## 1.10 Abstoßungsreaktionen

### Akute zelluläre Abstoßung

Eine ACR ist in den ersten 6 Monaten nach Transplantation am häufigsten, kann aber zu jeder Zeit nach Transplantation auftreten. Laut Angaben der ISHLT aus dem Jahr 2010 sind 20 bis 40% aller Herztransplantierten im ersten postoperativen Jahr davon betroffen. [57, 71] Dabei können Symptome fehlen oder sie sind unspezifisch, wie z.B. Müdigkeit und Kurzatmigkeit. [44] Hervorgerufen wird die Abstoßungsreaktion durch Aktivierung und Proliferation von T-Zellen, welche durch Antigen-präsentierende-Zellen stimuliert wurden („Ablauf der Immunreaktion“). [44]

Mögliche Symptome, welche auf eine ACR hinweisen: [71]

- Übelkeit, Unwohlsein, Erbrechen, Fieber und Müdigkeit
- Belastungs-, Ortho-, oder nächtliche Dyspnoe
- Periphere Ödeme
- Rhythmusstörungen und Synkopen
- Bradykardie, AV-Block und Hypotonie

Als diagnostisches Mittel der Wahl bei Verdacht auf eine akute Abstoßung, aber auch routinemäßig an symptomlosen Patienten, kommt die EMB zum Einsatz. Die gewonnenen Proben werden anschließend vom Pathologen in die Abstoßungsgrade 0R, 1R, 2R oder 3R eingeteilt (siehe „Beurteilung der Biopsie“) und je nach Ergebnis einer Therapie zugeführt.

Die ISHLT empfiehlt bei einer Abstoßung klassifiziert als 1R und Vorhandensein von Symptomen, sowie bei 2R und 3R unabhängig von Symptomen, eine medikamentöse Therapie. Diese soll in Form einer hochdosierten, 3-tägigen, intravenösen Gabe von Glukokortikoiden durchgeführt werden. Bei hämodynamischer Beeinträchtigung oder bei fehlender klinischer Verbesserung innerhalb von 12 bis 24 Stunden nach Gabe der Glukokortikoide, sind ATGs (Antithymozytenglobuline) empfohlen. [1, 10, 44, 71]

### **Hyperakute Abstoßung**

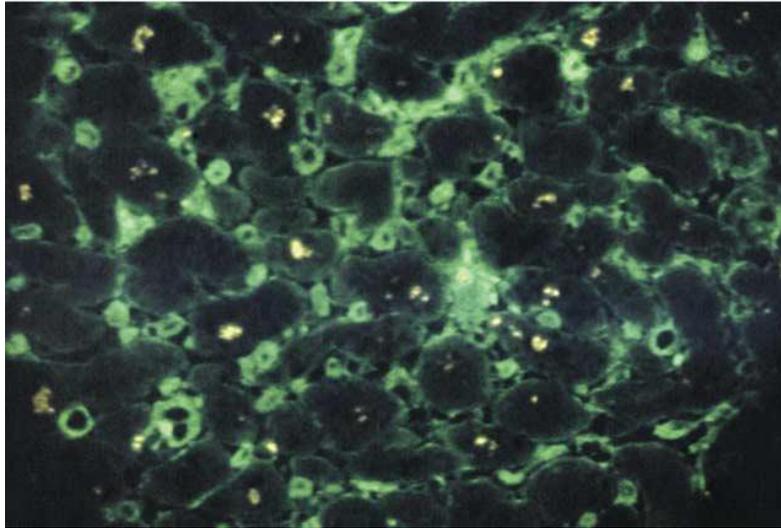
Die hyperakute Transplantatabstoßung beruht auf einer Antikörperreaktion, die innerhalb von Minuten bis Stunden nach Transplantation ablaufen kann. Dabei bewirken präformierte Antikörper gegen HLA Klasse I und II-, oder ABO-Blutgruppen-Antigene, eine Abstoßung des Transplantats. Die Antikörper binden an ihre Antigene am Gefäßendothel des Transplantats und aktivieren das Komplementsystems, wodurch Mikrothromben und schließlich Ischämien und Nekrosen im Transplantat entstehen. Die Bildung dieser präformierten Antikörper erfolgte durch eine frühere Sensibilisierung z.B. durch vorangegangene Transplantationen, Bluttransfusionen oder Schwangerschaften. [1, 44, 71, 73]

Eine Plasmapherese, intravenöse Immunglobuline und Glukokortikoide, sowie mechanische und medikamentöse Kreislaufunterstützung sind als sofortige Therapie indiziert. Eine dringende Retransplantation sollte bei Weiterbestehen der kardialen Dysfunktion angestrebt werden. [10] Präoperative Tests zum Nachweis kreuzreagierender Antikörper gegen Spendermerkmale und das Auswählen Blutgruppen-kompatibler Spender und Empfänger können heutzutage diese schnellen Abstoßungsreaktionen vermeiden. [44, 73]

## **Antikörper-vermittelte Abstoßung (AMR)**

Die akute Antikörper-vermittelte oder auch humorale Abstoßung genannt, ist laut ISHLT mit etwa 10% aller Patienten seltener, als eine zelluläre Abstoßung. Häufiger betroffen sind Frauen und Patienten bei denen vor Transplantation kreuzreaktive Antikörper gegen Spendermerkmale gefunden wurden. Wie der Name vermuten lässt, dominieren hier B-Zellen und deren Antikörper gegen Spender-HLA, oder gegen Antigene des Gefäßendothels, das Abstoßungsgeschehen. Ähnlich der hyperakuten Abstoßungsreaktion, kommt es durch die gebundenen Antikörper zur Aktivierung zirkulierender Komplementfaktoren und dadurch zu direkten Zellschäden und Rekrutierung weiterer Entzündungszellen. Endothel-Dysfunktion und mikrovaskuläre Blutgerinnung mit Ischämie führen schließlich zu einem Funktionsverlust des Transplantats. Des Weiteren ist die AMR als eigenständiger Risikofaktor für die Entwicklung einer CAV (Cardiac Allograft Vasculopathy) bekannt und verringert dadurch die Funktionsdauer des Transplantates. [1, 44, 52, 69, 71]

Seit der Überarbeitung des Klassifikationssystems für EMBs im Jahr 2004, sollen Herzmuskelbiopsien auch nach Zeichen einer AMR untersucht werden. In der lichtmikroskopischen Begutachtung fällt dann eine Schwellung der kapillaren Gefäß-Endothel-Zellen und Anhäufungen von Makrophagen auf. Lymphozyten Infiltrate können, anders als bei einer ACR, fehlen. Zeigt der Patient zum Zeitpunkt der Biopsie Entnahme Symptome einer Abstoßung und fehlen histologisch Zeichen einer akuten zellulären Abstoßung, wird die Immunfärbung der Biopsie angeschlossen. Dabei gelingt die Diagnose einer AMR häufig über Nachweis gebundener Antikörper (IgG, IgM, IgA) oder Komplementablagerungen (C3d, C4d, C1q). [69]



**Abbildung 12:** Immunfluoreszenzfärbung einer EMB; deutlich positiv für IgG in und um die Kapillaren [69]

Die Therapie einer AMR ist ähnlich der einer hyperakuten Abstoßung und umfasst die intravenöse Gabe von Glukokortikoiden, Immunglobulinen, kreislaufunterstützende Medikamente und eine Plasmapherese. [10]

### **1.11 Neue, nicht invasive Methoden der Abstoßungsüberwachung**

In den letzten Jahrzehnten sind zunehmend neue, nicht invasive Verfahren zur Identifikation akuter Abstoßungsreaktionen entwickelt und in klinischen Studien untersucht worden. [77] Anfangen mit der Messung von Biomarkern wie Troponin T [17] bis zur Auswertung von Genexpressionsprofilen, [39, 58] zeigten sich diese Verfahren durchwegs brauchbar zur Detektion akuter zellulärer Abstoßungsreaktion, bei ausgewählten Patienten, in Kombination mit EMBs. Ebenfalls wirkungsvoll zeigten sich bildgebende Verfahren mit Hilfe von Ultraschall [20] und MRT Untersuchungen. [49, 55, 62] Zukünftig könnten nicht invasive Verfahren standardmäßig zur Überwachung herztransplantierte Patienten herangezogen werden und so Hinweise auf das Vorliegen einer ACR geben und damit einen gezielteren Einsatz der EMBs ermöglichen. [13]

## **2 Material und Methoden**

### **2.1 Patientenkollektiv**

Bei vorliegender Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Studie.

Grundlage dafür waren die Ergebnisse routinemäßig durchgeführter Kontrollbiopsien, sowie vereinzelt durchgeführte Symptom getriggerte Biopsien jener Patienten, an welchen zwischen 2004 bis 2014 an der Ludwig-Maximilian-Universität (LMU) in München, Klinikum Großhadern, eine Herztransplantation durchgeführt wurde. Dies waren im genannten Zeitraum 363 Transplantationen an insgesamt 360 Patienten (3 Patienten wurden in diesem Zeitraum zweimal transplantiert).

Das untersuchte Patientenkollektiv umfasste 282 Patienten. 218 dieser Patienten fanden sich zu regelmäßigen Nachsorgeterminen an den Kliniken der LMU ein und erhielten eine regelmäßige Abstoßungsüberwachung mittels EMB. Die Ergebnisse der EMBs dieser 218 Patienten bilden den Hauptteil der untersuchten Daten.

Vom Patientenkollektiv für die Untersuchung ausgeschlossen waren:

- Re-transplantierte Patienten
- Patienten, welche bei OP das 18. Lebensjahr noch nicht erreicht hatten und über die Transplantationsambulanz für Kinder nachbehandelt wurden
- Patienten, welche aus verschiedenen Gründen innerhalb des ersten postoperativen Jahres keine EMB erhielten
- Patienten mit heterotoper Herztransplantation
- Patienten aus dem Ausland, welche kurz nach erfolgter OP im Heimatstaat nachbehandelt wurden (2 Patienten; Staat: Israel)

Somit blieben für die Untersuchung 218 Patienten (Hauptgruppe) übrig, welche keiner der genannten Kategorien zuzuordnen waren. An diesen wurden im ersten postoperativen Jahr 1552 routinemäßige Biopsien durchgeführt, welche die Grundlage für diese retrospektive Auswertung lieferten.

<b>Patienten-Ausschlusskriterien</b>	
<b>Gruppe</b>	<b>Patientenanzahl</b>
Gesamtzahl transplantierte Patienten 2004-2014 an der LMU	360
Re-transplantierte Patienten	18
Patienten < 18 Jahre	57
Patienten ohne EMB im 1. Jahr	11
Heterotope Herztransplantation	1
Patienten aus dem Ausland	2
Patienten bereits vor 1. EMB verstorben	53
Hauptgruppe für Untersuchung der rsEMBs	218

**Tabelle 3:** *Patienten-Ausschlusskriterien*

53 Patienten verstarben vor Durchführung der ersten rsEMB. Die Daten dieser Patienten wurden lediglich zur Berechnung der Überlebenszeitkurven sowie zur Evaluation der Todesursachenstatistik verwendet.

11 Patienten wurden im ersten Jahr nach HTx nicht mittels rsEMB überwacht. Die Daten dieser Patienten fanden ebenfalls nur zur Berechnung der Überlebenszeitkurven Verwendung. Gründe für die Unterlassung der Entnahme einer rsEMB waren bei 2 Patienten eine dauerhafte Einnahme von Marcumar, sowie bei 2 weiteren Patienten ein verlängerter postoperativer Verlauf mit bis zu 8 Monaten stationärer Rehabilitation. Bei 7 weiteren Patienten war der genaue Grund für die Unterlassung retrospektiv nicht mehr nachzuvollziehen. Bei diesen wurden lediglich nicht invasive Untersuchungsmethoden zur Kontrolle der Transplantatfunktion heran gezogen.

## 2.2 Material

### Erhebung und Festlegung des Datensatzes

Zur Generierung des Datensatzes wurden erst Werte zu demographischen, prä-, intra- und postoperativen Gesichtspunkten für jeden Patienten erhoben. Diese stammten aus Krankenakten, Arztbriefen und OP-Berichten.

Des Weiteren wurde das Softwareprogramm „Kardiosoft“ eingesehen, welches zusätzlich Daten über den Organspender, intra- und postoperativen Verlauf der Transplantation, sowie dem 1-Jahres-Follow-Up lieferte. Die Ergebnisse der Biopsien wurden den pathologischen Berichten entnommen.

### Präoperative demographische und klinische Daten

Diese Daten umfassten:

- Namen, Geschlecht und Geburtsdatum
- Alter bei Durchführung der Transplantation
- CMV-Status
- Vorhandensein eines präoperativen Assist Devices
- die zur Transplantation führende Grunderkrankung

des Patienten.

### Intraoperative und Spenderdaten

Diese Daten bezogen sich vor allem auf intraoperative Parameter und Eigenschaften des Spenderorgans bzw. des Spenders wie beispielsweise:

- Datum der Transplantation
- OP-Technik (biatrial/bicaval)
- Geschlecht des Spenders
- Unterschiedliches Geschlecht (Geschlechter Mismatch) von Spender und Empfänger
- CMV-Status des Spenders
- Ischämiezeit des Transplantats

## Daten zur postoperativen Phase und zum 1-Jahres-Follow-Up

Diese Daten enthielten zum einen:

- Postoperative Zeit auf der Intensivstation in Tagen
- Eventuelles Sterbedatum und Todesursache

sowie den größten Teil des Datensatzes, welcher Informationen über die regelmäßigen, postoperativen Kontrollen in der Transplantationsambulanz enthielt.

dazu zählten:

- Ergebnisse der rsEMBs
- Eventuelle Durchführung einer stEMB
- Vorhandensein von, vor allem, kardiopulmonalen Beschwerden seit der letzten Kontrolle
- Zugangsweg bei Entnahme der Biopsie (V. jugularis interna/V. femoralis)
- Eventuell aufgetretene Komplikationen verursacht durch die EMB
- Zum Zeitpunkt der Biopsie Entnahme eingenommene Immunsuppression
- Durchführung einer Abstoßungstherapie nach Erhalt des Biopsie Ergebnisses (ja/nein)

Die Biopsien wurden anhand der 2004 überarbeiteten Klassifikationskriterien für Herz-Transplantatabstoßungen beurteilt. [69] In Übereinstimmung mit den Empfehlungen der ISHLT [10] wurden rsEMBs mit dem Abstoßungsgrad 1 R am symptomatischen Patienten, sowie den Abstoßungsgraden 2 R und 3 R, unabhängig vom Vorhandensein von Symptomen, als therapiebedürftig angesehen. Diese Patienten erhielten anschließend, gemäß den Leitlinien, eine Stoßtherapie mit Glukokortikoiden. 1 R Abstoßungen in rsEMBs ohne spezifische Symptome für eine Abstoßungsreaktion wurden entsprechend der ISHLT-Leitlinien nicht behandelt. Symptom getriggerte EMBs (stEMBs) wurden definiert als außerplanmäßige Entnahmen einer Myokardbiopsie auf Grund des klinischen Verdachtes auf eine akute Abstoßungsreaktion.

Traten bei Entnahme der Biopsie Komplikationen auf, so wurden diese in bedeutende („major“) und weniger bedeutende („minor“) unterteilt. Unter die Kategorie „major“ fielen lebensbedrohliche Zwischenfälle und jene, welche eine chirurgische Behandlung

nach sich zogen, sowie eine direkt nach EMB Entnahme aufgetretene akute Trikuspidalklappeninsuffizienz.

Die zum Zeitpunkt der Biopsie eingenommene Immunsuppression wurde in 4 verschiedene Gruppen eingeteilt:

1. Tacrolimus + Mykofenolatmofetil (MMF)
2. Tacrolimus + (m)TOR-Inhibitor (Sirolimus oder Everolimus)
3. Calcineurin-Inhibitor frei (MMF + (m)TOR-Inhibitor)
4. Tacrolimus + Azathioprin

Zusätzlich wurden, je nach Zeitpunkt, zu den gruppenspezifischen Medikamenten Glukokortikoide in unterschiedlicher Dosis eingenommen. Dies wurde bei der Auswertung der Ergebnisse allerdings nicht berücksichtigt.

Hier soll auch darauf hingewiesen werden, dass sich die Immunsuppressions-Gruppe auf eine einzelne Biopsie bezog. Wurde die Medikation bei einem Patienten umgestellt, so änderte sich auch die Gruppenzugehörigkeit weiterer Biopsien.

#### Häufigkeit der postoperativen Kontrollen

Die regelmäßigen Kontrollen in der Transplantationsambulanz, mit geplanter Biopsie Entnahme, wurden im Laufe des Untersuchungszeitraumes (2004-2014) mit unterschiedlicher maximaler Häufigkeit durchgeführt. Bei Patienten, welche in den Jahren 2004 bis etwa 2007 eine Transplantation erhielten, waren 10 Nachsorgetermine im ersten Jahr nach OP geplant (1.-6. Monat monatlich, dann im 8. 9. 10. und 12. Monat). Jene Patienten, welche in den Jahren 2008 bis 2014 transplantiert wurden, hatten nur noch 8 Routinekontrollen mit geplanter EMB Entnahme. Diese fanden ebenfalls monatlich im ersten Halbjahr und anschließend noch im 9. und 12. Monat nach HTx statt.

Wichtig ist allerdings hier hervor zu heben, dass die geplante Anzahl an Nachkontrollen und Biopsien bei kaum einem Patienten erreicht werden konnte. Grund dafür waren z.B. verlängerte stationäre, postoperative Rehabilitationsverläufe in anderen Kliniken oder eine schlechte allgemeine Verfassung der Patienten, weshalb in diesen Fällen häufig auf eine Biopsie verzichtet wurde und somit die tatsächliche Gesamtzahl durchgeführter Biopsien deutlich niedriger liegt, als die geplante.

## **2.3 Methoden**

### **2.3.1 Entnahme und Beurteilung der EMB**

Die Biopsie Entnahmen erfolgten entweder im Schrittmacher-OP des Klinikums Großhaderns über die V. jugularis interna oder, bei schwierigen Punktionsverhältnissen, im Herzkatheter-Labor über die V. femoralis. Ebenso wurde nach vorangegangener, erfolgloser Biopsie bei weiteren Biopsien der Zugangsweg über die V. femoralis gewählt.

Das Biotom wurde, in Lokalanästhesie, perkutan am Zugangsort eingeführt, und transvenös, unter Röntgenkontrolle, bis in den rechten Ventrikel vor geschoben. Es erfolgte die Entnahme der Proben vorzugsweise aus dem intraventrikulären Septum, da die Biopsie der freien Wand des rechten Ventrikels die Gefahr einer Perforation mit Perikardtamponade erhöht. [24] Nach Entnahme mehrerer Proben, wurden diese in Formaldehyd fixiert, an das Pathologische Institut der LMU versandt und dort mikroskopisch beurteilt. Die Klassifikation der Biopsien geschah nach den 2004 von der ISHLT überarbeiteten Beurteilungskriterien für EMBs. (siehe „Beurteilung der Biopsie“)

### **2.3.2 Statistische Auswertung**

Für die Verwaltung des Datensatzes, die Erstellung der Grafiken und die statistischen Auswertungen wurde das Programm Microsoft Excel 2010 verwendet. Die Ergebnisse wurden entweder als Mittelwert und Standardabweichung vom Mittelwert, oder in prozentualen Anteilen von der Gesamtmenge der zum jeweiligen Parameter erfassten Daten angegeben. Zusätzlich wurde der „p-Wert“ über den Chi-Quadrat-Test ( $\chi^2$ -Test) mit Excel 2010 berechnet. Ergebnisse mit einem „p-Wert“  $< 0,05$  wurden als signifikant angesehen.

Außerdem wurden Konfidenzintervalle (CIs) und relative Risiken für Abstoßungsreaktionen zwischen verschiedenen Patientengruppen mit Hilfe des online Kalkulators „MedCalc“ berechnet. [64, 65] War im 95%-CI des berechneten relativen Risikos die „1“ nicht miteingeschlossen, so wurde das Ergebnis als statistisch signifikant betrachtet. Fand beim Vergleich von Häufigkeiten eine Überschneidung ihrer 95%-CIs statt, so wurde das Ergebnis als nicht signifikant angesehen.

Für die Erstellung der Kaplan-Meier Kurven wurde das Programm „SPSS statistics (version 21, IBM, Armonk, NY, USA)“ verwendet.

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Daten Charakteristik

##### 3.1.1 Patientencharakteristik

<b>Patientencharakteristik</b>		
	Alle Patienten (n=282)	Patienten mit rsEMBs (n=218)
Alter	49,91 +/- 11,43	49,65 +/- 11,38
Alter > 50 Jahre	159 (56%)	118 (54%)
weibliches Geschlecht	54 (19%)	40 (18%)
zur HTx führende Grunderkrankung		
ICM	103 (37%)	75 (34%)
DCM	144 (51%)	116 (53%)
andere	35 (12%)	27 (12%)
Spender und Empfänger mit unterschiedlichem Geschlecht		
M→F	9 (3%)	7 (3%)
F→M	70 (25%)	50 (23%)
Umstellung der Immunsuppression im 1. Jahr		
Nein		164 (75%)
Ja		54 (25%)
präoperatives Assist Device	66 (23%)	43 (20%)
bicavale OP-Technik	38 (13%)	29 (13%)
CMV-Status: Spender → Empfänger		

neg→neg	62 (22%)	47 (22%)
pos→pos	66 (23%)	52 (24%)
neg→pos	74 (26%)	55 (25%)
pos→neg	80 (28%)	64 (29%)
Ischämiezeit (in Minuten)	235,5 +/- 54,5	234,1 +/- 56,3
Ischämiezeit > 240 Minuten	128 (45%)	99 (45%)
postoperative Zeit auf Intensivstation in Tagen		10,06 +/- 10,07
postoperative Zeit auf Intensivstation > 5 Tage		133 (61%)

**Tabelle 4:** *Charakteristik der Patientenmerkmale des Gesamtkollektives sowie der rsEMB-Gruppe (auf Grund von Rundung der Prozentangaben können sich Summen ungleich 100% ergeben)*

Tabelle 4 stellt die Patientenmerkmale des Gesamtkollektives (282 Patienten) und der rsEMB-Gruppe (218 Patienten) dar. Durch die Angabe der Prozentzahlen lassen sich die Gruppen bezüglich ihrer Merkmale vergleichen. 53 Patienten aus der Gruppe des Gesamtkollektives verstarben vor Durchführung der 1. Biopsie und 11 Patienten wurden im 1. Jahr nicht mittels rsEMBs überwacht. (siehe Tabelle 9)

Die häufigsten Indikationen zur HTx stellten mit 144 Patienten (51%) die dilatativen Herzerkrankungen dar, gefolgt von ischämischen Kardiomyopathien mit 103 Patienten (37%) und Herzerkrankungen anderer Genese bei 35 Patienten (12%).

Der Anteil an Transplantationen bei denen Spender und Empfänger nicht dem gleichen Geschlecht angehörten, lag hier bei 28%. Allerdings fällt auf, dass mit 25% deutlich häufiger Organe weiblicher Spenderinnen (F) Männern (M) transplantiert wurden als umgekehrt. Teilweise kann dies damit erklärt werden, dass ein Großteil (81%) der transplantierten Patienten Männer waren.

Bei 54 Patienten wurde die Immunsuppression innerhalb des ersten postoperativen Jahres mindestens einmal umgestellt. Die häufigsten Gründe dafür waren starke Nebenwirkungen oder Unverträglichkeiten der ursprünglichen Medikamente. 164 Patienten erhielten über den gesamten 1-jährigen Nachversorgungszeitraum die gleichen Wirkstoffe zur Immunsuppression.

43 Patienten (20% der rsEMB-Gruppe) wurden präoperativ mit einem Assist-Device, einem mechanischen Kreislaufunterstützungssystem, versorgt und 29 Patienten (13%) wurden mit der neueren bicavalen OP-Technik in den Jahren 2011-2014 operiert.

### 3.1.2 Verwendete Immunsuppressionsgruppen

<b>Immunsuppressionsgruppen</b>			
<b>Patienten (218)</b>	<b>Immunsuppression zu Beginn</b>	<b>Immunsuppression beibehalten</b>	<b>Immunsuppression geändert</b>
Tacrolimus + MMF	187 (86%)	146 (78%)	41 (22%)
Tacrolimus + (m)TOR Inhibitor	27 (12%)	16 (59%)	11 (41 %)
CNI frei	3 (1%)	1 (33%)	2 (67%)
Tacrolimus + Azathioprin	1 (0%)	1 (100%)	0 (0%)
<b>gesamt</b>	<b>218</b>	<b>164</b>	<b>54</b>

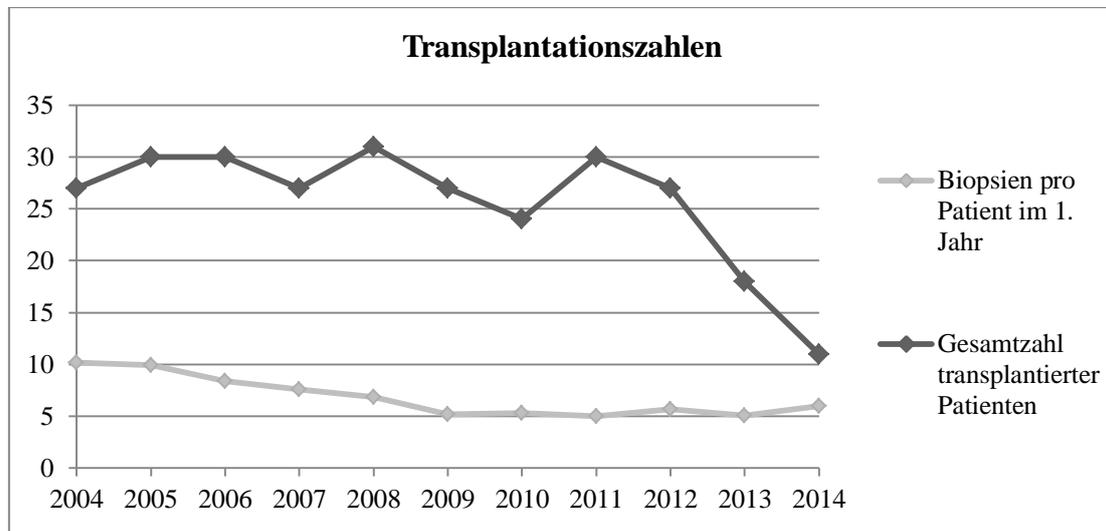
**Tabelle 5:** Einteilung der 218 Patienten in die vier verschiedenen Immunsuppressionsgruppen

Die mit Abstand häufigste verwendete Immunsuppressionskombination war Tacrolimus mit MMF. Zusätzlich zu den angegebenen Substanzen erhielten alle Patienten dauerhaft Prednisolon 5-7,5mg pro Tag. Die Prednisolongabe konnte bei den meisten Patienten zwischen dem 6 und 12 Monat nach Transplantation beendet werden.

Bei 54 Patienten wurde die Immunsuppressionsgruppe im Laufe des ersten postoperativen Jahres gewechselt. Bei 4 davon geschah dies nach einer therapierten Abstoßung. Eine Umstellung der Immunsuppression stellte in anschließenden Untersuchungen keinen Risikofaktor für das Auftreten einer therapiebedürftigen

Abstoßung dar (siehe Abbildung 25). Nicht angegeben ist, in welche Gruppe gewechselt wurde.

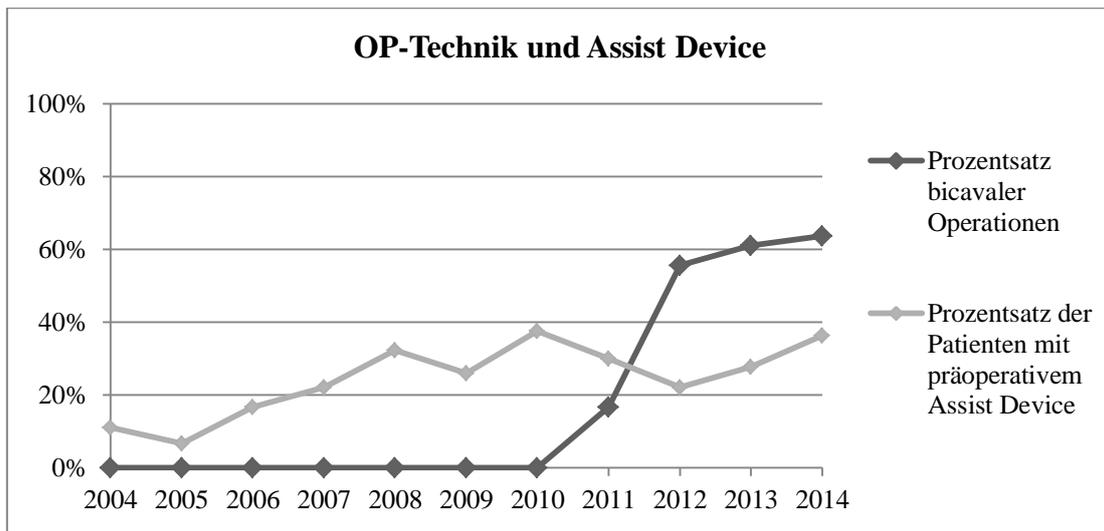
### 3.1.3 Transplantationszahlen pro Jahr



**Abbildung 13:** *Transplantationszahlen des Klinikums Großhadern an erwachsenen Patienten (Re-Transplantationen exkludiert) und Anzahl durchgeführter Biopsien pro Patient*

Abbildung 13 zeigt zum einen die Zahl durchgeführter Transplantationen pro Jahr. In den Jahren 2004 bis 2012 war die Zahl durchgeführter Transplantationen in etwa konstant. Ein deutlicher Abfall dieser Zahlen zeigte sich erst im Jahr 2013 und noch stärker 2014, in welchem nur noch 11 Herztransplantationen durchgeführt wurden. Dies entspricht in etwa einem Rückgang von 60%.

Ebenso lässt Abbildung 13 erkennen, dass sich die durchschnittliche Anzahl routinemäßig durchgeführter Biopsien während des ersten postoperativen Jahres pro Patient beinahe halbierte. Von etwa 10 Biopsien im Jahr 2004 auf etwa 5 im Jahr 2013. Dies verdeutlicht nochmals, dass die angestrebte Zahl an Biopsie Entnahmen (8 und 10, je nach Jahr der HTx) im ersten Jahr nach Transplantation bei kaum einem Patienten erreicht werden konnte.



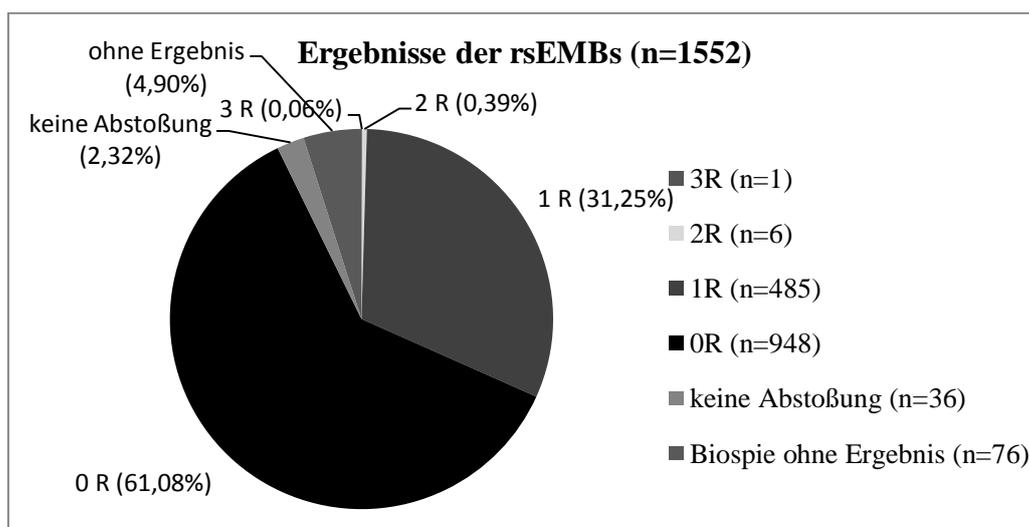
**Abbildung 14:** OP-Technik und präoperatives Assist Device in % der durchgeführten Transplantationen

Abbildung 14 gibt Aufschluss über die Verteilung jener Patienten, welche mit einem präoperativen Assist Device versorgt waren. Diese Patientengruppe nahm seit 2004 deutlich zu und erreichte mit beinahe 40% ihre Höhepunkte 2010 und 2014.

Zusätzlich ist erkennbar, dass vor dem Jahr 2011 keine Transplantationen in der neueren, bicavalen Technik durchgeführt wurden. Erst ab 2012 wurde der Großteil der Operationen auf diese Art durchgeführt.

### 3.2 Ergebnisse der rsEMBs und stEMBs im ersten postoperativen Jahr

#### 3.2.1 Abstoßungsgrade

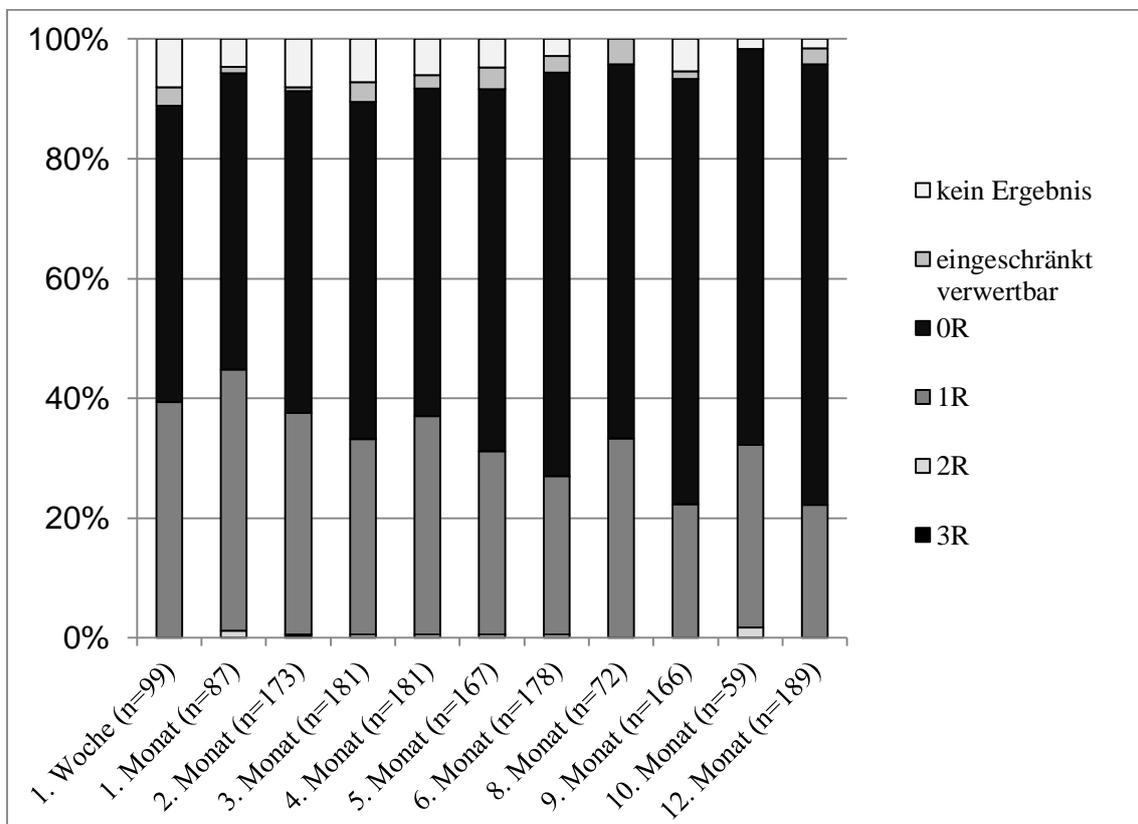


**Abbildung 15:** Ergebnisse der rsEMBs nach Abstoßungsgraden im 1. postoperativen Jahr

Zwischen 2004 und 2014 wurden an 218 Patienten, 1552 rsEMBs im ersten postoperativen Jahr durchgeführt (7,1 +/- 2,5 rsEMBs pro Patient). Diese wurden bei 575 Entnahmen über einen Zugang in der V. femoralis und in 922 Fällen über die V. jugularis durchgeführt. Bei 86 Entnahmen konnte der Zugangsweg im Nachhinein nicht mehr eruiert werden. Abbildung 15 zeigt die Ergebnisse der pathologisch festgestellten Abstoßungsgrade.

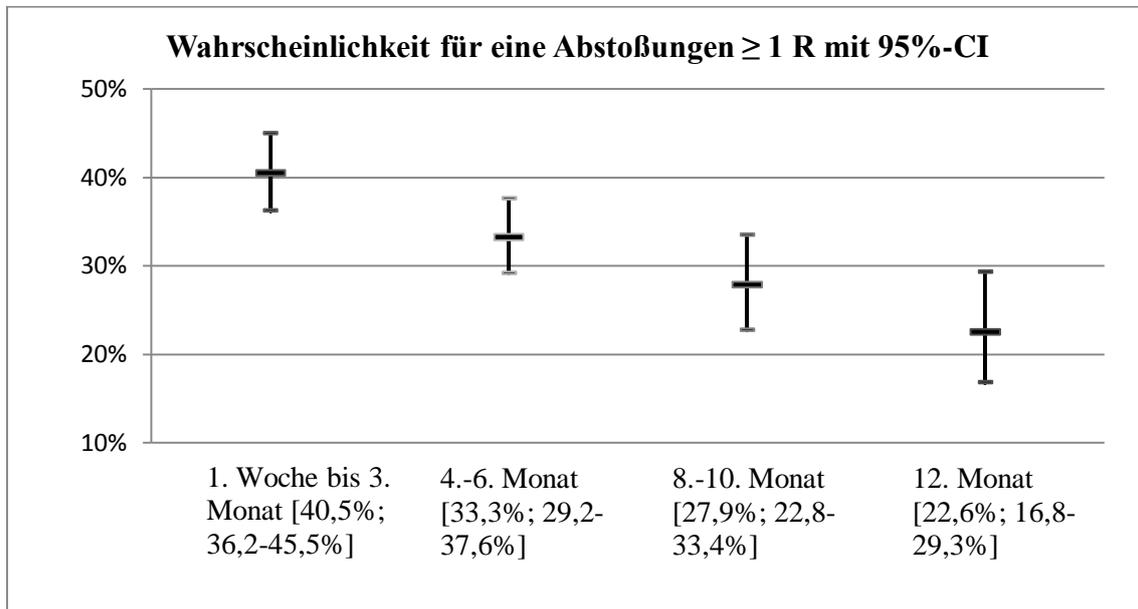
Mit ca. 92 % machten den größten Teil der Biopsie Ergebnisse 0 R und 1 R aus. Mittlere und schwere Abstoßungen (2 R und 3 R) waren mit lediglich 0,45% der durchgeführten Biopsien äußerst selten. 36 rsEMBs (2,3%) waren diagnostisch eingeschränkt verwertbar, da sie meist nur ein verwertbares Stück Myokard enthielten, wurden vom Pathologen jedoch als „am ehesten 0 R“ klassifiziert. Etwa 4,9% der durchgeführten Biopsien lieferten kein Ergebnis, da sie kein Myokard enthielten oder noch vor Gewinnung einer EMB abgebrochen werden mussten. Diese wurden somit ohne diagnostischen Nutzen durchgeführt. Die genauere Darstellung dieser Gruppe findet sich in Tabelle 7.

Zeitlicher Verlauf der Abstoßungsgrade:



**Abbildung 16:** Darstellung der Verteilung der Abstoßungsgrade im Zeitverlauf

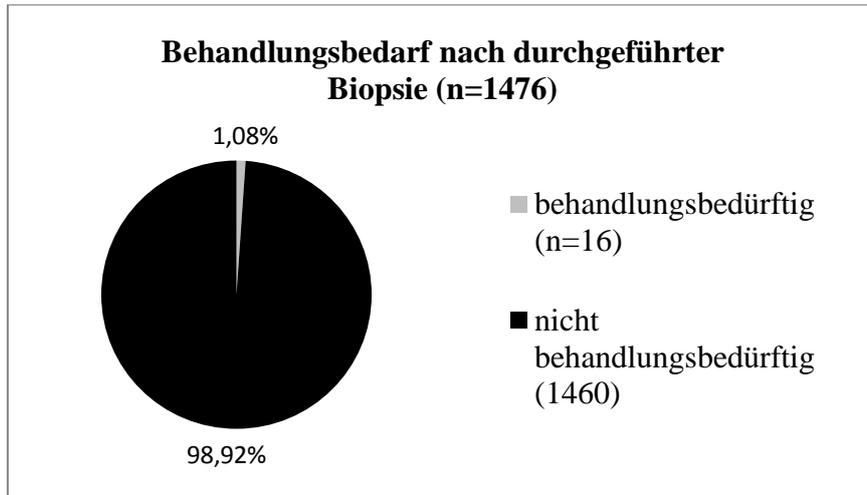
Abbildung 16 zeigt den zeitlichen Verlauf der Abstoßungsgrade. Erkennbar ist, dass die Zahl der 1 R Abstoßungen im Verlauf abnahm und der prozentuelle Anteil der 0 R Biopsien stieg.



**Abbildung 17:** Darstellung des Anteils der Abstoßungen  $\geq 1$  R mit 95%-CIs in den Zeitintervallen nach HTx

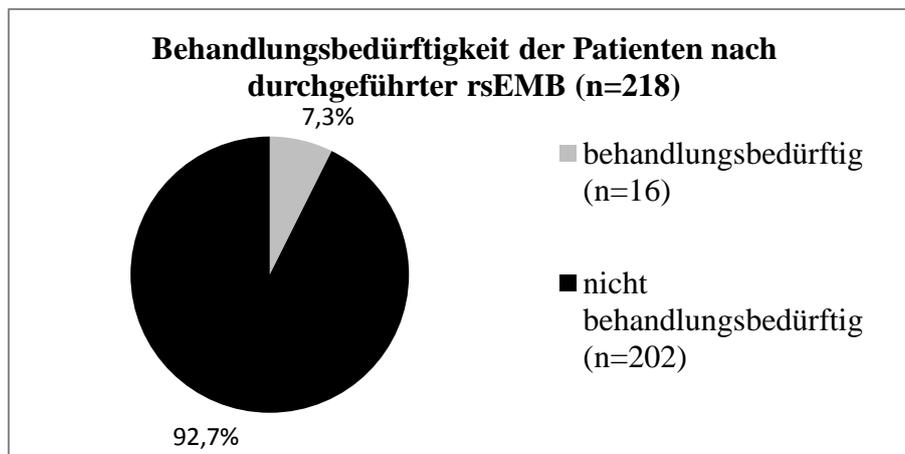
Abbildung 17 zeigt die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer Abstoßung  $\geq 1$  R in der Zeit des 1. postoperativen Jahres. Es ist erkennbar, dass Abstoßungen in den ersten 3 Monaten nach HTx am häufigsten auftraten. Mit der Zeit nahm ihre Häufigkeit kontinuierlich ab, allerdings überschneiden sich die 95%-CIs benachbarter Zeitintervalle. Die CIs der Monate 1-3 zeigen allerdings keine Überschneidungen mit den Monaten 8-10, sowie dem 12. Monat. Somit ist hier von einem signifikanten Rückgang der Abstoßungshäufigkeit auszugehen.

### 3.2.2 Behandlungsbedürftigkeit



**Abbildung 18:** Darstellung des Behandlungsbedarfs nach durchgeführter rsEMB (Biopsien ohne Ergebnis wurden ausgeschlossen)

Von 1476 erfolgreich durchgeführten rsEMBs wurde nach lediglich 16 Biopsien an 16 unterschiedlichen Patienten eine Abstoßungstherapie mittels 3-tägiger Gabe hoch dosierten Prednisolons durchgeführt. Dies entspricht einem Anteil von etwa 1,1%.



**Abbildung 19:** Darstellung der Patienten mit und ohne Behandlungsbedarf im 1. postoperativen Jahr

Von 218 herztransplantierten Patienten wurden 16 im ersten postoperativen Jahr auf Grund einer mittels rsEMB festgestellten Abstoßungsreaktion therapiert. Dies entspricht einem Anteil von etwa 7,3%.

Ein Patient wurde therapiert, auf Grund einer schweren, symptomlosen Abstoßung Grad 3 R in der Routinebiopsie. Sechs Patienten wurden auf Grund eines mittleren Abstoßungsgrades (2 R) therapiert und waren ebenfalls symptomlos. Somit zeigten 3,2% der Patienten eine asymptomatische Abstoßung in der rsEMB.

Neun der therapierten Patienten hatten in der rsEMB den Befund einer leichten Abstoßungsreaktion Grad 1 R mit zusätzlich vorliegenden Symptomen, hinweisend auf eine akute Abstoßungsreaktion. Vorhandene Symptome waren:

- VHF
- Dyspnoe
- Ventrikuläre Rhythmusstörungen
- auffällige Veränderungen des Herzens in der Echokardiografie

Dies ergibt einen Anteil von 4,1% der Patienten mit symptomatischer, therapiebedürftiger Abstoßung nach rsEMB.

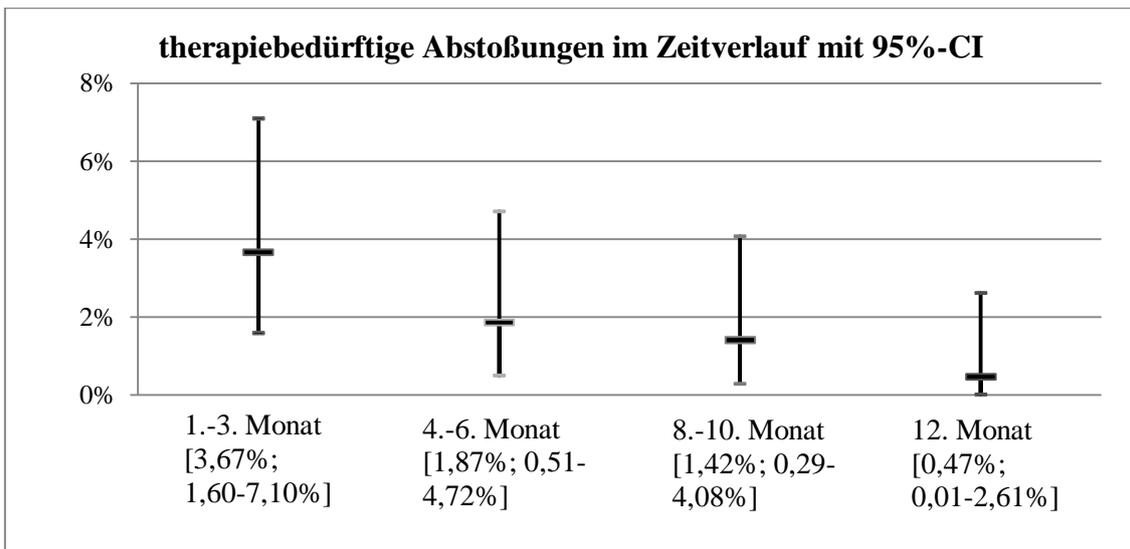
Im 1. postoperativen Jahr wurden lediglich 6 stEMBs an 6 verschiedenen Patienten durchgeführt. Diese zeigten einmal den Befund 0 R und 5-mal eine 1 R Abstoßung. 3 Patienten zeigten als Symptome eine Verschlechterung des Allgemeinzustandes, neue T-Negativierungen im EKG oder einen septischen Schock. Bei den anderen 3 Patienten konnte der genaue Grund für die ungeplante Biopsie Entnahme nicht mehr in Erfahrung gebracht werden. Nur 2 der Patienten mit 1 R Abstoßung in der stEMB erhielten eine Abstoßungstherapie mit hohen Dosen Prednisolon.

Somit lag die gesamte Hospitalisierungsrate auf Grund einer Abstoßungstherapie nach rsEMBs oder stEMBs bei 8,3% im ersten Jahr nach HTx.

zeitlicher Verlauf der Behandlungsbedürftigkeit nach rsEMB

	1.-3. Monat	4.-6. Monat	8.-10. Monat	12. Monat
Behandlungsbedürftige Patienten	8	4	3	1
Im Zeitintervall noch lebende Patienten	218	214	212	211
Im Zeitintervall therapierte Patienten (in % noch lebender Patienten) [95%-CI]	3,67% [1,60-7,10%]	1,87% [0,51-4,72%]	1,42% [0,29-4,08%]	0,47% [0,01-2,61%]

**Tabelle 6:** Verteilung des Therapiebedarfs nach rsEMB der Patienten in den unterschiedlichen Zeitintervallen (CI=Konfidenzintervall)



**Abbildung 20:** Darstellung der therapiebedürftigen Patienten in Prozent der noch lebenden Patienten mit 95%-CI in den verschiedenen Zeitintervallen

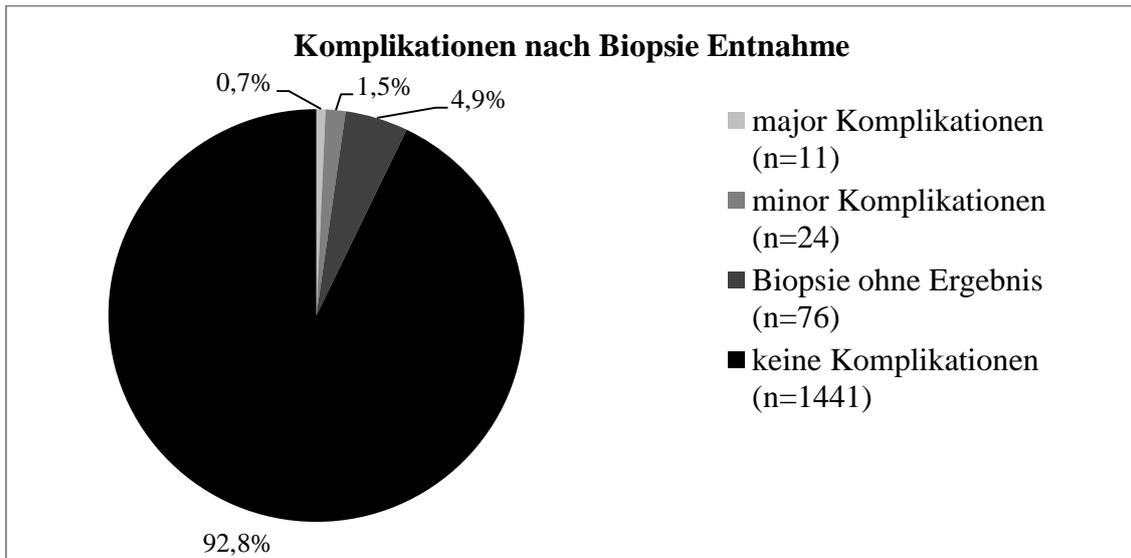
Tabelle 6 und Abbildung 20 zeigen die Häufigkeit des Auftretens therapiebedürftiger Abstoßungen in vierteljährlichen Zeitintervallen nach Transplantation. In den ersten 3 Monaten nach HTx wurden 8 Patienten auf Grund einer relevanten Abstoßungsreaktion in der rsEMB therapiert. In den Monaten 4-6 waren es 4 Patienten, im 8-10. Monat 3 und ein Jahr nach HTx trat nur noch bei einem Patienten eine relevante Abstoßungsreaktion in einer rsEMB auf. Somit fanden 75% der therapiebedürftigen Abstoßungen im ersten Halbjahr nach Transplantation statt. Da die CIs zu jedem getesteten Zeitpunkt Überschneidungen zeigten, war der erkennbare Rückgang an therapiebedürftigen Patienten nicht signifikant.

Ferner, ist aus Tabelle 6 zu entnehmen, dass 7 Patienten nach bereits überstandener OP und Rehabilitation im 1. Jahr nach Transplantation verstarben. Todesursachen waren:

- akute Abstoßung (2 Patienten)
- Infektionen (3 Patienten)
- Neoplasien (1 Patient)
- Akute Blutung (1 Patient)

### 3.3 Komplikationen der regelmäßigen EMBs

#### 3.3.1 „major“ und „minor“ Komplikationen



**Abbildung 21:** Häufigkeit von Komplikationen nach rsEMB mit Aufteilung in major und minor

Abbildung 21 zeigt die Häufigkeit aufgetretener Komplikationen nach Durchführung einer transvenösen Myokardbiopsie. Etwa 93% der Biopsien verliefen komplikationslos. Alle 6 stEMBs verliefen ebenfalls ohne Komplikationen.

Aufgetretene Komplikationen		
	Patienten (218)	rsEMBs (1552)
<b>major Komplikationen</b>		
Ventrikel Perforation mit operativer Versorgung	2	2
Perikardtamponade mit operativer Versorgung	1	1
Perikarderguss (PE) mit operativer Entlastung	1	1
Hämatom an Zugangsstelle mit operativer Ausräumung	1	1
Aneurysma Spurium	2	2
Rhythmusstörung mit Defibrillation	1	1
Rhythmusstörung mit medikamentöser Therapie	1	2
TI Grad 3 unmittelbar nach Biopsie	1	1

<b>Gesamt</b>	<b>10</b>	<b>11</b>
<b>minor Komplikationen</b>		
Punktion der A. carotis communis	1	1
Hämatom an Zugangsstelle	2	2
Horner Syndrom durch Narkotika Injektion	1	1
Rhythmusstörung ohne Therapie	9	10
Perikarderguss mit Kontrollbedarf	10	10
<b>gesamt</b>	<b>23</b>	<b>24</b>
<b>Biopsie ohne Ergebnis</b>		
erfolgloser Biopsie Versuch ohne Probengewinnung	31	36
Biopsie ohne Myokard	37	40
<b>gesamt</b>	<b>68</b>	<b>76</b>

**Tabelle 7:** Darstellung der aufgetretenen Komplikationen im Detail (TI=Trikuspidalklappeninsuffizienz)

Major Komplikationen traten bei 11 Biopsie Entnahmen auf (0,7%). Keine dieser Komplikationen führte zu einem unmittelbaren Versterben der Patienten, allerdings wurde durch deren Auftreten der Aufenthalt im Krankenhaus um mindestens einen Tag verlängert.

Nach 24 Biopsien traten minor Komplikationen auf (1,5%). Häufigste minor Komplikation war das Entstehen von Perikardergüssen. Diese wurden mittels Herzultraschall über Monate hinweg kontrolliert und zeigten sich in ihrer Größe abnehmend oder stabil. Die versehentliche Punktion der A. carotis communis wurde mittels eines Druckverbandes versorgt, das Horner Syndrom nach Narkotika Injektion war spontan reversibel.

Insgesamt wurden 76 Biopsien durchgeführt, ohne dabei eine Information über die Abstoßungssituation des Transplantates zu gewinnen. 36 Mal wurde die Biopsie Entnahme noch vor Gewinnung von Myokard abgebrochen. Gründe dafür waren, dass das Biotom nicht bis in den rechten Ventrikel vorgeschoben werden konnte, oder starkes Unwohlsein oder Übelkeit des Patienten während der Durchführung. Bei 40 Biopsien enthielt keines der gewonnen Partikel Myokard. Hier fanden sich lediglich

Narbengewebe, Fibrin oder Fettgewebe, weshalb keine Beurteilung der Abstoßungssituation erfolgen konnte.

### 3.3.2 Langzeitkomplikationen nach regelmäßigen EMBs

Als Langzeitkomplikation wurde das Auftreten oder die Verschlechterung einer Trikuspidalklappeninsuffizienz (TI) nach regelmäßigen EMBs angesehen.

Es wurde untersucht, ob die Häufigkeit des Auftretens einer TI ein Jahr nach HTx mit der Häufigkeit der durchgeführten Biopsien im 1. postoperativen Jahr korrelierte.

	> 7 Biopsien im 1. postoperativen Jahr	≤ 7 Biopsien im 1. postoperativen Jahr	p-Wert
Patientenzahl	94	124	
Zahl der Patienten mit dauerhafter Verschlechterung einer TI um mindestens einen Grad	5 (5,3%)	7 (5,6%)	0,919

**Tabelle 8:** Entstehung einer TI in Abhängigkeit der Anzahl durchgeführter EMBs

Für die Untersuchung des Einflusses häufiger EMBs auf das Auftreten späterer TIs wurden 2 Patientengruppen gebildet und die Häufigkeit aufgetretener TIs miteinander verglichen. 94 Patienten erhielten mehr als 7 Biopsien (9,84 +/- 1,43) im 1. Jahr nach HTx, 124 Patienten 7 oder weniger (5,32 +/- 1,46) Biopsien. Eine dauerhafte Verschlechterung der Trikuspidalklappenfunktion ein Jahr nach HTx wurde in 5,3% und 5,6% der Patienten beobachtet. Der p-Wert lag bei 0,919 und zeigte somit keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen.

### 3.4 Outcome

#### 3.4.1 Überlebenskurven

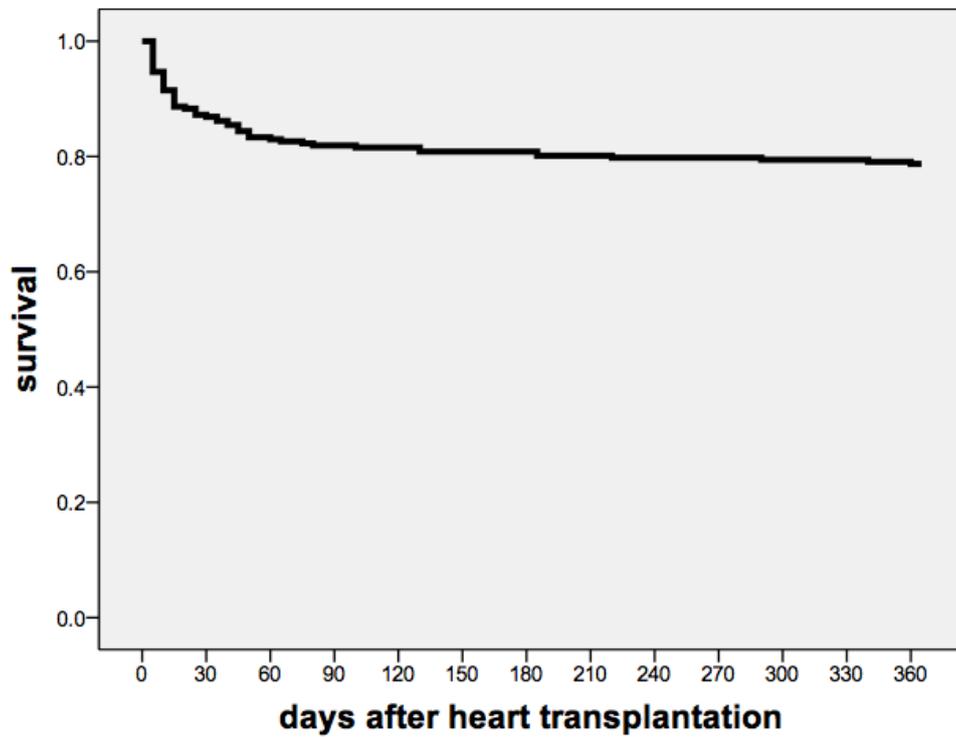


Abbildung 22: Überleben aller 282 Patienten nach einem Jahr

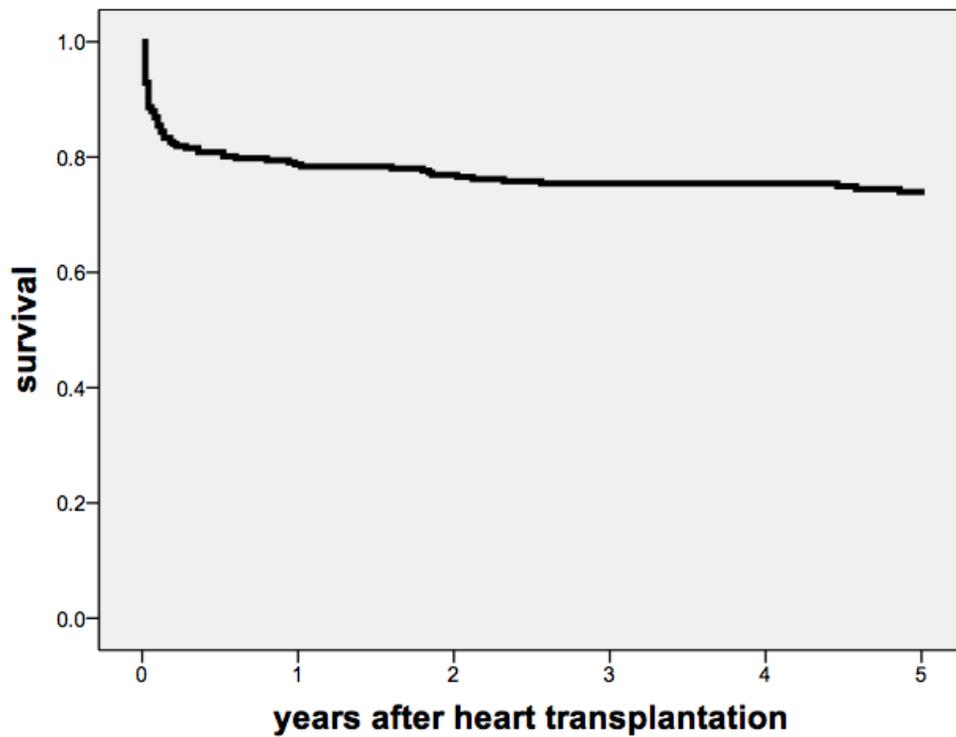


Abbildung 23: Überleben aller 282 Patienten nach 5 Jahren

Abbildung 22 zeigt das Gesamtüberleben aller 282 transplantierte Patienten nach einem Jahr. Dieses lag bei 78,7%. Die Überlebensrate der Patienten nach 5 Jahren lag noch bei 74% (Abbildung 23).

Von den 64 Patienten welche keine rsEMBs erhielten, verstarben 53 vor Durchführung der ersten Biopsie. 11 weitere Patienten wurden im ersten Jahr nach HTx nicht biopsiert, überlebten interessanter Weise aber trotzdem mindestens ein Jahr.

### 3.4.2 Todesstatistik

<b>Todesursachen und mediane Überlebenszeit</b>		
<b>Charakteristik</b>	<b>Tode</b>	<b>Überleben in Tagen</b>
	Zahl, Zahl (%) oder Median [IQR]	
<b>Gruppe ohne rsEMB (n=64)</b>	53 (83%)	10 [4 – 35]
<b>Todesursachen im 1. Jahr</b>		
Hirnblutung/Infarkt	3 (5%)	5, 12, 28
perioperatives Versterben	12 (19%)	1 [0,75 – 1]
Kammerflimmern	2 (3%)	7, 43
Sepsis	19 (30%)	35 [11 – 54]
Rechtsherzversagen	10 (16%)	10 [9 – 20,5]
Multiples Organversagen	3 (5%)	4, 10, 20
Transplantatversagen	2 (3%)	14, 42
Unbekannt	1	64
HIT	1	9
<b>Gruppe mit rsEMBs (n=218)</b>	7 (3%)	185 [155 – 311]
<b>Todesursachen im 1. Jahr</b>		
Sepsis	3	126, 184, 336

Neoplasie	1	183
Akute Blutung	1	96
Plötzlicher Herztod	2	285, 355

**Tabelle 9:** Todesursachen und Überlebenszeit in der Gruppe mit und ohne rsEMBs (auf Grund von Rundung der Prozentangaben können sich Summen ungleich 100% ergeben); IQR = Interquartilen-Abstand;

Tabelle 9 zeigt die Todesursachen sowie die mediane Überlebenszeit in Tagen der verstorbenen Patienten. Diese sind in eine Gruppe mit und eine ohne rsEMBs unterteilt. Die häufigsten Todesursachen der Gesamtzahl an Patienten (282) stellten Sepsis (22; 7,8%), perioperatives Versterben (12; 4,3%) sowie Rechtsherzversagen (10; 3,6%) dar.

In der Gruppe ohne rsEMBs verstarben 2 Patienten an Kammerflimmern, 2 Patienten an Transplantatversagen und bei einem Patienten war die Todesursache unbekannt. Von diesen 5 wurde nur an einem eine Autopsie durchgeführt, welche eine akute zelluläre Abstoßung ausschließen konnte. Die anderen 4 Patienten wurden nicht autopsiert, weshalb bei diesen eine akute Abstoßungsreaktion als potentielle Todesursache nicht ausgeschlossen werden konnte.

In der Gruppe mit regelmäßigen rsEMBs verstarben 2 Patienten an plötzlichem Herztod, einer davon nach einer therapierten Abstoßung Grad 1 R und einer nach einer Abstoßung 1 R welche nicht therapiert wurde. Wieder wurde an diesen keine Autopsie durchgeführt. Somit konnte bei 6 Patienten (2,1%) eine akute Abstoßung als potentielle Todesursache nicht ausgeschlossen werden.

### 3.5 Risikofaktoren für das Auftreten einer Abstoßungsreaktion

#### 3.5.1 Immunsuppression

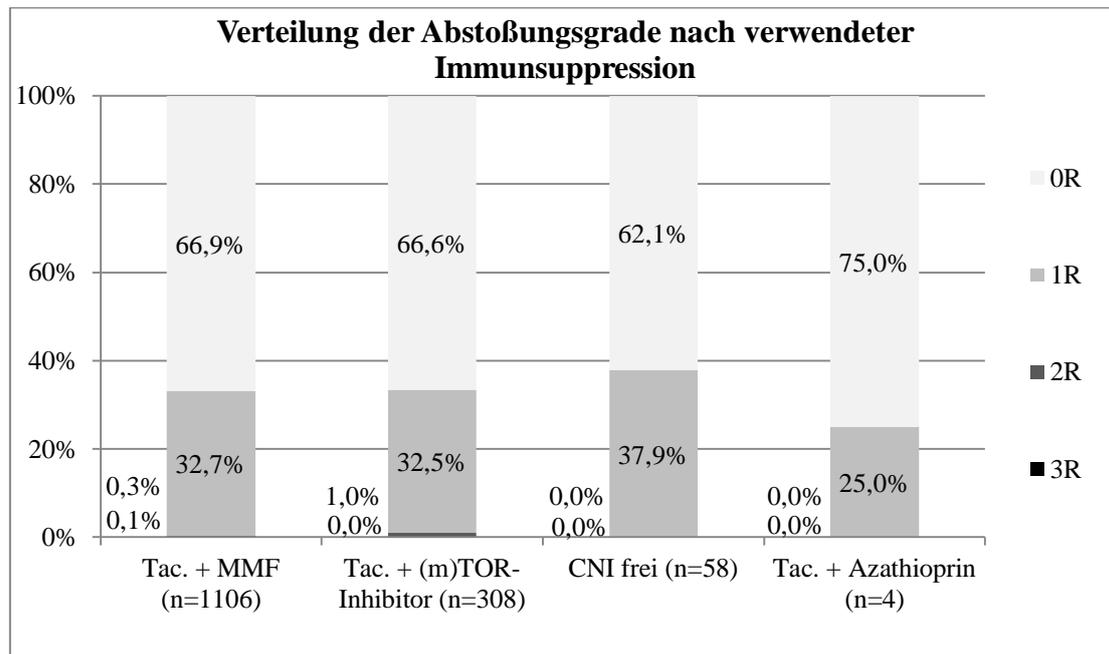
Verteilung der Abstoßungsgrade nach verwendeter Immunsuppression					
	Verwendetes Immunsuppressions-Schema				
Biopsie Ergebnis	Tac. + MMF	Tac. + (m)TOR-Inhibitor	CNI frei	Tac. + Azathioprin	p-Wert
<b>3 R</b>	1 (0,1%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0,953
<b>2 R</b>	3 (0,3%)	3 (1,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0,363
<b>1 R</b>	362 (32,7%)	100 (32,5%)	22 (37,9%)	1 (25,0%)	0,908
<b>0 R</b>	740 (66,9%)	205 (66,6%)	36 (62,1%)	3 (75,0%)	0,972
Gesamtzahl erfolgreich durchgeführter Biopsien	1106	308	58	4	-

**Tabelle 10:** Verteilung der Abstoßungsgrade nach verwendeter Immunsuppression

Die Verteilung der Abstoßungsgrade je nach verwendetem Immunsuppressions-Schema wurde untersucht. Es zeigte sich, dass die Abstoßungsgrade zwischen den Immunsuppressions-Schemata ähnlich verteilt waren. 0 R Abstoßungen lagen bei allen verwendeten Schemata zwischen 60% und 75%, 1 R Abstoßungen zwischen 25% und 40%, der Biopsien.

Vergleich man die beiden am häufigsten verwendeten Immunsuppressionskombinationen „Tac.+MMF“ und „Tac.+(m)TOR-Inhibitor“ miteinander, so fiel auf, dass lediglich geringe Unterschiede zwischen den Abstoßungshäufigkeiten bestanden. Nur mittlere Abstoßungen Grad 2 R schienen in der Gruppe „Tac.+(m)TOR-Inhibitor“ mit 1% etwas häufiger auf zu treten, als in der Gruppe „Tac.+MMF“ mit 0,3%. Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant.

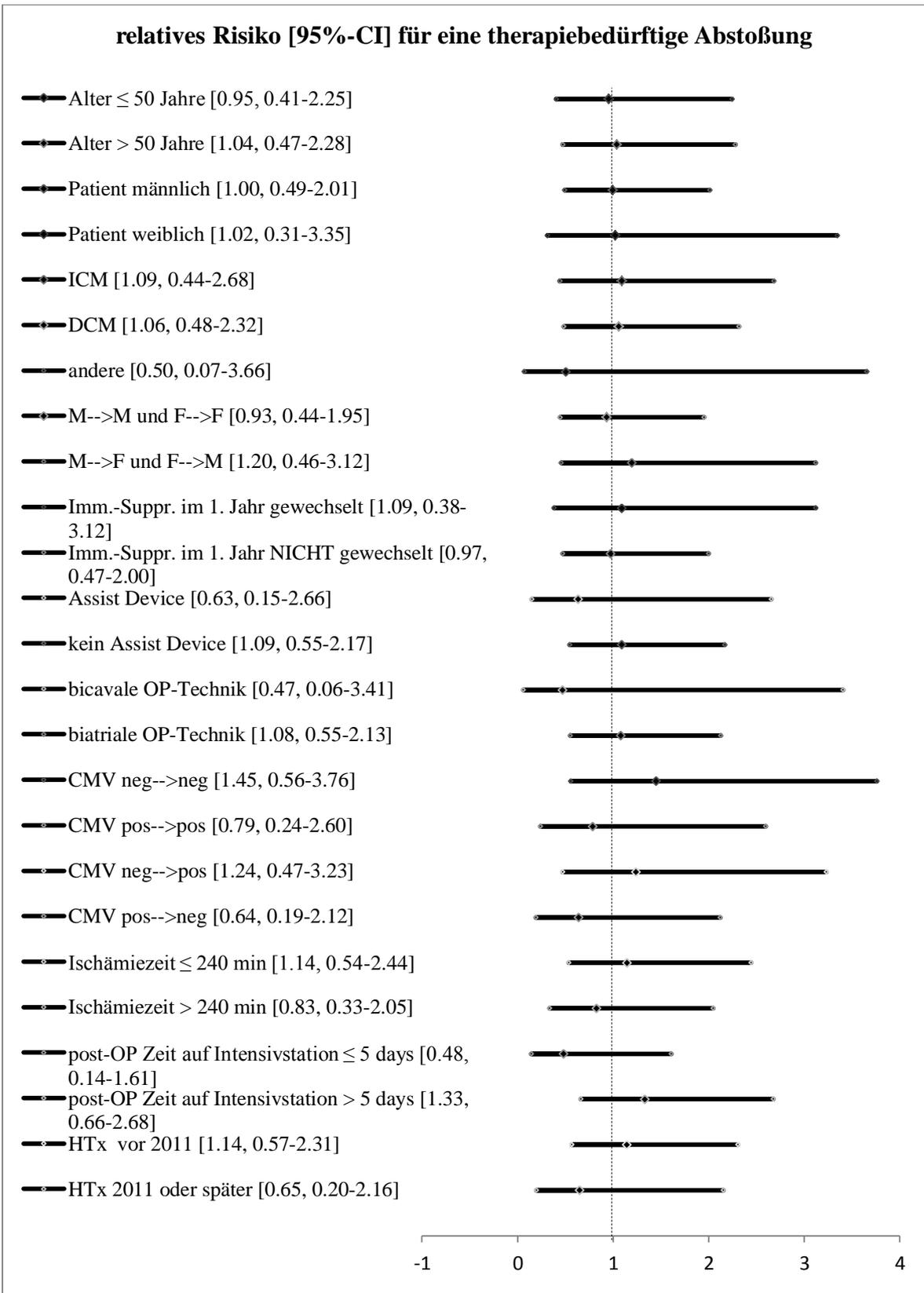
Abbildung 24 veranschaulicht nochmals die Verteilung der Abstoßungsgrade innerhalb der verwendeten Immunsuppressions-Schemata.



**Abbildung 24:** Verteilung der Abstoßungsgrade nach verwendeter Immunsuppression (n=Anzahl der erfolgreich durchgeführten Biopsien unter diesem Immunsuppressions-Schema)

### 3.5.2 Patienten und Therapiemerkmale

Verschiedene Patienten und Therapiemerkmale wurden zuerst daraufhin untersucht, ob sie einen Risikofaktor für das Auftreten einer therapiebedürftigen Abstoßung am Patienten darstellten. Dazu wurden, anhand der untersuchten Merkmale, Subgruppen gebildet und das „relative Risiko“ RR im Vergleich zum gesamten Patientenkollektiv berechnet. Da die Zahl therapierter Patienten bei nur 16 lag und diese im Vergleich zur Gesamtzahl an Patienten (218) relativ gering war, wurde eine weitere Auswertung, auf gleiche Art und Weise, vorgenommen. Bei dieser wurde untersucht, ob gewisse Patienten und Therapiemerkmale einen Risikofaktor für das Auftreten einer Abstoßungsreaktion  $\geq 1$  R darstellten.



**Abbildung 25:** relative Risiken für eine therapiebedürftige Abstoßung der Patienten einer Subgruppe, mit 95%-CI

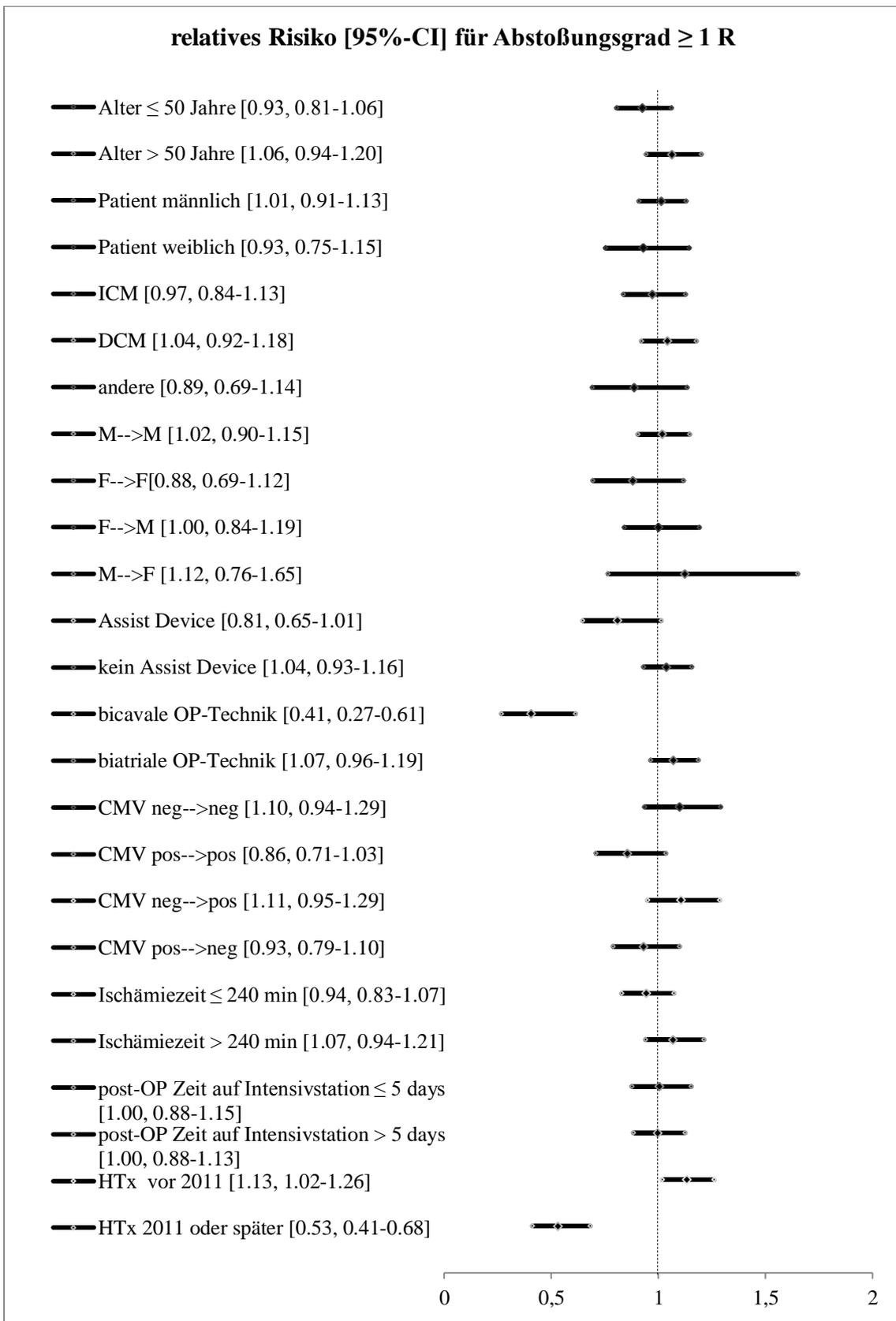
Alter und Geschlecht stellten in der Untersuchung keine Risikofaktoren für ein erhöhtes Abstoßungsrisiko dar. Sowohl für > 50-Jähige, ≤ 50 -Jährige, männliche und weibliche Patienten lag das RR für eine therapiebedürftige Abstoßung im Bereich der des Gesamtkollektivs.

Auch eine ICM oder DCM als Grunderkrankung schien das Risiko kaum zu beeinflussen. Sämtliche andere Grunderkrankungen schienen auf den ersten Blick das Risiko für eine Abstoßungsreaktion zu verringern, doch schloss hier das CI die „1“ mit ein. Somit ergab sich kein signifikanter Unterschied. Auch ein unterschiedliches Geschlecht von Spender und Empfänger beeinflusste das RR einer therapiebedürftigen Abstoßung kaum. Ebenso stellte ein Wechsel der immunsuppressiven Medikation keinen signifikanten Risikofaktor dar.

Die präoperative Verwendung eines Assist Device, sowie die bicavale OP-Technik waren auf den ersten Blick vorteilhaft in Bezug auf therapiebedürftige Abstoßungen, doch war auch dies statistisch nicht signifikant.

Weder der CMV-Status von Patient, noch vom Spender, stellten einen signifikanten Risikofaktor dar. Genauso verhielt es sich mit den Eigenschaften „Ischämiezeit des Transplantates ≤ und > 240 Minuten“.

Hinweise für ein vermindertes Auftreten von therapiebedürftigen Abstoßungen gab es bei Patienten, deren postoperative Zeit auf Intensivstation 5 Tage oder weniger betrug, sowie bei Patienten mit HTx ab dem Jahr 2011. Allerdings waren auch hier die Unterschiede zum Gesamtkollektiv der Patienten nicht signifikant.



**Abbildung 26:** relatives Risiko für eine Abstoßung  $\geq 1$  R mit 95%-CI

Abbildung 26 zeigt im Vergleich zu Abbildung 25 deutlich engere 95%-CIs. Dies liegt daran, dass eine Therapiebedürftigkeit lediglich 16 Mal (in 218 Patienten) auftrat, eine

Abstoßung  $\geq 1$  R jedoch 485 Mal (bei 1476 erfolgreichen Biopsien). Daraus resultiert ein geringerer Standardfehler und somit engere Konfidenzintervalle.

Es zeigte sich, dass Alter und Geschlecht keine signifikanten Risikofaktoren für ein häufigeres Auftreten einer Abstoßung  $\geq 1$  R waren. Ebenfalls kaum Einfluss auf die Häufigkeit von Abstoßungen schien die zur HTx führende Grunderkrankung zu haben.

Bei männlichen Empfängern schien das Geschlecht des Spenders für das Auftreten von Abstoßungsreaktionen kaum eine Rolle zu spielen. Weibliche Empfängerinnen hingegen schienen einen gewissen Vorteil bei Verpflanzung eines weiblichen Herzens zu haben. Dieser Einfluss war jedoch statistisch nicht signifikant, da die 95%-CIs die „1“ enthielten.

Der CMV Status des Empfängers stellte keinen Risikofaktor für eine erhöhte Abstoßungshäufigkeit dar. Allerdings war es sowohl bei negativen und positiven Empfängern von Vorteil, Organe CMV positiver Spender zu erhalten. Dieser Unterschied erreichte ebenfalls keine statistische Signifikanz.

Eine Ischämiezeit von weniger als 4 Stunden zeigte die Tendenz, Abstoßungen, nicht signifikant, zu verringern. Eine postoperative Liegezeit auf Intensivstation von  $<$  und  $>$  5 Tagen hatte keinerlei Einfluss auf das Abstoßungsverhalten.

Die präoperative Versorgung des Patienten mit einem Assist Device schien das Risiko für eine akute zelluläre Abstoßung  $\geq 1$  R deutlich zu reduzieren. Dies war jedoch ebenfalls nicht signifikant.

Eine signifikante Reduktion des Risikos für eine Abstoßung  $\geq 1$  R ergaben lediglich die bicavale OP-Technik (RR 0,41; 0,27-0,61), sowie die Durchführung der HTx in den Jahren 2011 bis 2014 (RR 0,53; 0,41-0,68).

## **4 Diskussion**

### **4.1 Diskussion von Material und Methoden**

Ziel dieser retrospektiven Studie war es, anhand des Datenmaterials von insgesamt 282 herztransplantierten Patienten, die in den Jahren 2004 bis 2014 an der LMU, Klinikum Großhadern, ein Spenderorgan erhielten, zu untersuchen, wie häufig Abstoßungsreaktionen in routinemäßig durchgeführten Biopsien auftraten, ob sich daraus ein Therapiebedarf ergab und wie oft der Eingriff Komplikationen nach sich zog. Außerdem wurde das 1- und 5-Jahres Überleben sowie die Todesursachen der Patienten evaluiert. Des Weiteren wurden Risikofaktoren für das Auftreten einer therapiebedürftigen Abstoßung, sowie einer Abstoßung  $\geq 1$  R, untersucht. Das zugrundeliegende Datenmaterial ist in Kapitel 2.2 dargestellt.

Das retrospektive Design einer solchen Studie ist weit verbreitet. Sämtliche dazu gefundene Studien wurden retrospektiv durchgeführt.

Mit der Frage nach der Häufigkeit von Abstoßungsreaktionen und dem diagnostischen Nutzen regelmäßiger EMBs nach HTx, in der heutigen Zeit modernerer Immunsuppressiva, beschäftigten sich bereits einige andere Arbeitsgruppen. [28, 56, 57, 66] Auch zur Häufigkeit von Komplikationen nach EMB liegen bereits Studien vor. [5, 8, 28, 63, 70] Ebenso gibt es zahlreiche Studien, welche Risikofaktoren für Abstoßungsreaktionen untersuchten. [9, 12, 22, 34, 37, 40, 42] Allerdings stammen die meisten relevanten Arbeiten zur Untersuchung der Risikofaktoren von vor dem Jahr 2000 und in einem Großteil der moderneren Arbeiten, wurde das Hauptaugenmerk auf den Einfluss des Geschlechtes gelegt. Des Weiteren wurde noch keine Studie durchgeführt, welche die Auswirkungen einer geringeren Zahl von rsEMBs auf das Überleben der Patienten untersuchte, da in sämtlichen anderen dazu gefundenen Studien ihre Zahl deutlich höher lag. [28, 66]

#### **4.1.1 Patientenkollektiv**

Im Vergleich zu anderen Studien, welche den diagnostischen Nutzen regelmäßiger EMBs an herztransplantierten Patienten untersuchten, war das Patientenkollektiv vergleichbar groß. So untersuchte beispielsweise Shah et al. [66] 2597 EMBs an 182 Patienten und Hamour et al. [28] 3729 EMBs an 258 Patienten. Auffallend ist, dass bei diesen Studien die Zahl der Biopsien pro Patient deutlich höher war. Sofern uns bekannt ist, ist dies die erste Studie, welche die Auswirkungen einer geringen Zahl an rsEMBs

im ersten Jahr nach HTx (durchschnittlich 7 EMBs pro Patient) auf die Mortalität und Morbidität der Patienten untersuchte.

Ältere Untersuchungen zu Risikofaktoren für Abstoßungsreaktionen anderer Arbeitsgruppen enthielten häufig größere Patientenkollektive mit folglich mehr Biopsien. So untersuchten beispielsweise Jarcho et al. [34] 1719 Patienten aus 27 Instituten und Kobashigawa et al. [40] 911 Patienten aus 25 Instituten. Durch ihre deutlich höheren Fallzahlen war in diesen retrospektiven Studien eine höhere Aussagekraft der Ergebnisse zu erwarten. Doch diese Studien stammen aus den Jahren 1993 und 1994 und modernere Studien zu Risikofaktoren, wie beispielsweise jene von Correia et al. [9], aus dem Jahr 2014, hatten mit 258 Patienten ein vergleichbar großes Patientenkollektiv. Es sei auch erwähnt, dass ältere Studien zu Risikofaktoren für Abstoßungsreaktionen, den Einfluss neuer Therapiemethoden, wie beispielsweise einem Assist Device oder der bicavalen OP-Technik, nicht untersuchten.

Die Zusammensetzung des Patientenkollektives in anderen Studien war ähnlich. Besonders der geringere Anteil an weiblichen Patienten war in vielen davon ebenfalls erkennbar. Mit einem Frauenanteil von 19,1% im Patientenkollektiv, entsprach dies in etwa den Werten der ISHLT (22,8%) für den vergleichbaren Zeitraum. [68] Das durchschnittliche Alter, aller von der ISHLT registrierten Patienten, war im Vergleichszeitraum mit durchschnittlich 54,0 Jahren deutlich höher, als das dieser Patienten (etwa 50 Jahre). Somit waren die an der LMU transplantierten Patienten im Schnitt 4 Jahre jünger als im internationalen Vergleich. Die Zahlen der verschiedenen Indikationen zur HTx entsprachen in etwa denen der ISHLT. [68] Auch in dieser Studie stellten Patienten mit DCM den größten Anteil dar, gefolgt von ICM und anderen Herzerkrankungen.

## **4.2 Zusammenfassung der Ergebnisse**

### Datencharakteristik

Es wurden 282 Patienten transplantiert, an 218 (178 männlich, 49,65 +/- 11,38 Jahre) davon wurden 1552 Routinebiopsien und 6 Symptom getriggerte Biopsien durchgeführt und untersucht. Das anfängliche Immunsuppressions-Schema der 218 mittels rsEMBs überwachten Patienten bestand in 187 Fällen aus Tac.+MMF, 27 mal aus Tac.+(m)TOR-Inhibitor, 3 mal CNI frei und 1 mal aus Tac.+ Azathioprin. In 164 Fällen wurde die Immunsuppression über ein Jahr beibehalten. Bei 4 Patienten wurde die

Immunsuppression nach einer therapierten Abstoßung umgestellt. Eine Umstellung der Immunsuppression stellte keinen Risikofaktor für das Auftreten einer therapiebedürftigen Abstoßung dar.

53 Patienten verstarben noch vor Durchführung der ersten Biopsie und 11 Patienten erhielten im Verlauf des ersten Jahres nach HTx keine rsEMBs. Grund der Transplantation war bei 144 Patienten (51%) eine DCM, in 103 Fällen (37%) eine ICM und 35 Mal (12%) eine andere Herzerkrankung. 57 Patienten (26%) wurde das Herz eines Spenders mit anderem Geschlecht transplantiert. Die komplette Patientencharakteristik wird in Tabelle 4 dargestellt.

### Ergebnisse der Biopsien

Unter 1552 rsEMBs fanden sich Grad 0 R in 948 (61,1%), 1 R in 485 (31,3%), 2 R in 6 (0,4%) und Grad 3 R Abstoßung in einer Biopsie (0,1%). 76 Biopsien (4,9%) führten zu keinem Ergebnis. Die 7 akuten Abstoßungen Grad 2 R und 3 R, bei 7 verschiedenen Patienten benötigten eine Stoßtherapie mit Prednisolon alleine auf Grund des Biopsie Ergebnisses. Zusätzlich wurden 9 Patienten auf Grund einer symptomatischen Abstoßung Grad 1 R therapiert. Insgesamt wurde bei 16 Patienten (7,3%) eine therapiebedürftige Abstoßung mittels rsEMB und an 2 weiteren (1%) mittels stEMB festgestellt. Dazu waren 1552 rsEMBs und 6 stEMBs notwendig. Somit ergab sich nur nach einer von 97 rsEMBs ein Therapiebedarf. Die Häufigkeit des Therapiebedarfs nahm vom Monat 1-3, bis zum 12. Monat von 3,67%, kontinuierlich auf 0,47% ab. Diese Abnahme war statistisch nicht signifikant. Abstoßungen,  $\geq 1$  R, nahmen vom 1.-3. Monat (40,5%), bis zum 8.-10. Monat (27,9%), sowie bis zum 12. Monat (22,6%) nach HTx, signifikant ab.

### Aufgetretene Komplikationen

Bei 1552 durchgeführten Eingriffen traten nach 11 bedeutende „major“ Komplikationen auf. Nach 24 Biopsien traten „minor“ Komplikationen auf und 76 Biopsien ergaben kein Ergebnis.

### Outcome

Die Überlebensrate aller 282 transplantierten Patienten lag bei 78,7% nach einem Jahr und bei 74% nach 5 Jahren.

Die häufigsten Todesursachen der Patienten stellten Sepsis (22; 7,8%), perioperatives Versterben (12; 4,3%) sowie Rechtsherzversagen (10; 3,6%) dar. An insgesamt 6 Patienten (2,1%) konnte eine akute Abstoßung als potentielle Todesursache nicht ausgeschlossen werden.

### Risikofaktoren für Abstoßungen

Unter den untersuchten Patientenmerkmalen, Alter, Geschlecht, Grunderkrankung und CMV-Status, sowie den Therapiemerkmalen, geschlechtsgleicher Spender, Immunsuppressionswechsel im 1. postoperativen Jahr, Assist Device vor HTx, OP-Technik, Ischämiezeit des Transplantats, postoperative Zeit auf der Intensivstation und Jahr der Transplantation, erhöhte keine der genannten Eigenschaften signifikant das Risiko für eine therapiebedürftige Abstoßung.

Bei der Betrachtung des Risikos für eine Abstoßung  $\geq 1$  R, fand sich bei den beiden am häufigsten verwendeten Immunsuppressions-Schemata Tac.+MMF und Tac.+(m)TOR-Inhibitor keinerlei Unterschied. Bis auf die bicavale OP-Technik und eine Transplantation in den Jahren zwischen 2011 und 2014, verringerte keines der getesteten Patienten oder Therapiemerkmale signifikant das Risiko einer Abstoßung  $\geq 1$  R.

### **4.3 Diskussion der Ergebnisse**

Bei Betrachtung der Transplantationszahlen in Abbildung 13 fällt auf, dass diese ab 2012 kontinuierlich sanken. Eine Abnahme der Transplantationszahlen in diesem Zeitraum war zwar auch im nationalen und internationalen Vergleich zu verzeichnen (Eurotransplant: 22,4% 2010-2014), doch war der Rückgang an der LMU mit 54% noch deutlich größer, was die zunehmende Knappheit an Spenderorganen nochmals unterstreicht. [21] Dem gegenüber, registrierte die ISHLT seit 2004 eine ständig steigende Zahl an weltweit durchgeführten Transplantationen (siehe Abbildung 1). Dies liegt vermutlich aber nicht nur an weltweit steigenden Transplantationszahlen, sondern ist wahrscheinlich dadurch mitbedingt, dass auch die Zahl der an die ISHLT berichtenden Institute zugenommen hat. [47]

Die ebenfalls erkennbare Abnahme der durchschnittlich durchgeführten Biopsien pro Patient, im letzten Jahrzehnt, wurde auch in einer anderen Studie beobachtet. [66] Dies

liegt möglicherweise an der Erkenntnis, dass akute Abstoßungsreaktionen abnahmen [16], sowie an der Entwicklung besserer Methoden zur nicht invasiven Kontrolle der Transplantatfunktion, was einen gezielteren Einsatz der Biopsie ermöglichte. [54, 57]

#### **4.3.1 Biopsie Ergebnisse**

Schwere, therapiebedürftige Abstoßungen traten in den 1552 untersuchten Routinebiopsien nur sehr selten auf. Dies waren 1,1% aller rsEMBs und 7,3% aller Patienten, 3,2% mit einer asymptomatischen Abstoßung  $\geq 2$  R. Trotz einer geringeren Zahl an rsEMBs als in vergleichbaren Studien (7,1+/- 2,5) [28, 66] wurden nur 6 zusätzliche stEMBs durchgeführt, welche in 2 Fällen eine therapiebedürftige Abstoßung zeigten. Somit lag die Abstoßungsrate bei 8,3% und maximal 6 Patienten (2,1%) verstarben an akuten Abstoßungsreaktionen. Dies sind deutlich weniger Abstoßungen, als beispielsweise Shah et al. mit 23,3% zwischen 2000 und 2011 fanden. [66] Ebenso zeigten die Daten der ISHLT [68] mit 26% eine deutlich höhere abstoßungsbedingte Hospitalisierungsrate (zellulär oder humorale) in den Jahren 2001 bis 2009. Um zu untersuchen, ob die geringere Rate an Abstoßungen mit Therapiebedarf an der in dieser Studie geringeren Zahl an rsEMBs lag, wurde auch die Zahl der stEMBs eruiert. Es konnte damit gezeigt werden, dass die relativ geringe Zahl an rsEMBs im Klinikum Großhadern nicht automatisch zu vermehrten, ungeplanten Krankenhausaufenthalten auf Grund von Abstoßungsreaktionen führte.

Eine Abstoßung Grad  $\geq 2$  R trat in 7 der 1552 rsEMBs bei 7 symptomlosen Patienten auf. Dies unterstützt die Erkenntnisse der ISHLT, nach welcher, vor allem kurze Zeit nach HTx, Abstoßungsreaktionen häufig asymptomatisch verlaufen. [71]

Betrachtete man den zeitlichen Verlauf von Abstoßungsreaktionen und den Therapiebedarf der Patienten, so war in beiden Fällen erkennbar, dass diese über den Zeitraum des ersten Jahres stetig sanken. Die Abnahme der Abstoßungen  $\geq 1$  R zwischen dem 1.-3. Monat (40,5%) hin zum 8.-10. (27,9%) sowie dem 12. Monat (22,6%) waren statistisch signifikant. Dieses vermehrte Auftreten von Abstoßungen kurz nach HTx, steht im Einklang mit den Ergebnissen zahlreicher anderer Studien. [28, 42, 43, 56, 61, 66] Logische Folge des vermehrten Auftretens von Abstoßungsreaktionen kurze Zeit nach HTx ist eine höhere Anzahl an Routinebiopsien in diesem Zeitraum.

Der durch Routinebiopsien festgestellte Therapiebedarf der Patienten war mit 3,67% im 1.-3. Monat eher gering. Dieser nahm im zeitlichen Verlauf kontinuierlich ab, doch Unterschiede zu verschiedenen Zeiten im 1. Jahr waren nicht signifikant. Ein möglicher Grund dafür könnte sein, dass die Zahl therapiebedürftiger Patienten mit lediglich 16 von 218 zu gering war, um signifikante Unterschiede zu zeigen. Trotz fehlender signifikanter Unterschiede scheint unter Betrachtung der Tatsache, dass 75% der Therapien im 1. Halbjahr stattfanden, eine häufigere Abstoßungsüberwachung in dieser Zeit gerechtfertigt zu sein. Dies deckt sich auch mit den Erkenntnissen von Shah et al., [66] und Lage et al., [43] welche ebenfalls ein häufigeres Auftreten akuter Abstoßungsreaktionen im ersten Halbjahr bzw. in den ersten 3 Monaten nach Transplantation fanden.

#### **4.3.2 Komplikationen**

Da Komplikationen bei der Durchführung von EMBs zu einer signifikanten Erhöhung der Morbidität der Patienten führen können, ist es wichtig diese zu evaluieren um Nutzen und Schaden gegeneinander aufwiegen zu können. In der Literatur finden sich dazu verschiedene Angaben. So bezifferte Deckers et al. im Jahr 1992 [15] die Rate an Komplikationen nach EMB mit 6%. Zahlreiche andere Studien aus den Jahren 1989 bis 2013 zeigten Komplikationsraten nach EMB von 0,13% bis maximal 1% der Eingriffe. [5, 6, 8, 28, 63, 70] Mit einer aufgetretenen Komplikationsrate von 0,7%, bezogen auf major Komplikationen, ist diese mit derer anderer Studien vergleichbar.

Die Rate an Biopsien ohne Ergebnis lag in dieser Studie bei 4,9%. Diese setzte sich zusammen aus den erfolglos abgebrochenen Biopsien (2,3%), und jenen Biopsien, welche kein Myokard enthielten (2,6%). Im Vergleich dazu fand beispielsweise Cieslinski et al. [8] im Jahr 1994, dass 3,2% der Biopsien nicht durchführbar waren und Hamour et al., [28] dass etwa 3% der Biopsien diagnostisch nicht verwertbar waren. Ihre Ergebnisse deckten sich somit in etwa mit den vorliegenden.

Schädigungen der Trikuspidalklappe durch regelmäßige EMBs bei Herztransplantierten sind schon lange als Ursache einer TI bekannt. [78, 79] Häufig wurde deshalb in Studien untersucht, ob das Vorhandensein von Klappengewebe in der Biopsie, das Auftreten einer TI erhöht. Dabei fand sich, dass 16% der Patienten mit Klappengewebe in einer EMB, eine relevante TI entwickelten und wiederum bei 47% der Herztransplantierten mit TI, Klappengewebe in mindestens einer Biopsie nachgewiesen werden konnte. [23, 53] Allerdings wurde keine Studie gefunden, welche untersuchte,

ob die Häufigkeit der Biopsien mit vermehrtem Auftreten von TIs korrelierte. Diese Studie zeigte diesbezüglich, dass TIs bei Patienten mit mehr als 7 Biopsien im ersten postoperativen Jahr nicht häufiger auftraten, als bei jenen mit  $\leq 7$  Biopsien (5,3% vs. 5,6%). Da allerdings bei jeder Biopsie Entnahme ein geringes Risiko einer Schädigung der Trikuspidalklappe besteht, ist zu vermuten, dass ein Zusammenhang zwischen häufigen EMBs und der Entstehung einer TI existiert. Eine Möglichkeit, warum dieser in der Untersuchung nicht gefunden werden konnte ist, dass sich die beiden untersuchten Gruppen mit durchschnittlich 5,32 ( $\pm 1,46$ ) und 9,84 ( $\pm 1,43$ ) durchgeführten Biopsien zu wenig stark voneinander unterschieden.

Bezüglich der schweren TI sofort nach EMB Entnahme, welche in dieser Studie an einem Patienten auftrat, lieferte eine Studie von Fiorelli et al. 2012 ähnliche Zahlen (2 von 417 Patienten). [23] Somit scheint das Risiko für eine solche Komplikation bei etwa 0,5% im ersten Jahr zu liegen.

Die Feststellung einer therapiebedürftigen Abstoßung wurde hier als Nutzen der Routinebiopsien angesehen. Dieser lag für das gesamte 1. Jahr nach HTx bei 7,3% der Patienten und 1,1% der Biopsien. Im Vergleich dazu, traten nach 0,7% der Biopsien und bei 4,6% der Patienten major Komplikationen auf. Mindestens 5 der major Komplikationen stellten eine akute Gefährdung des Patientenlebens dar (4-mal Perikardtamponade, 1-mal Rhythmusstörungen mit Defibrillation) und ein Patient erlitt eine TI Grad 3 unmittelbar durch die Biopsie. Trotz dieser aufgetretenen Komplikationen schien, unter dem Wissen, dass akute Abstoßungsreaktionen zu den häufigen Todesursachen herztransplantierte Patienten zählen [68], der Nutzen der regelmäßigen EMBs zu überwiegen.

### **4.3.3 Outcome**

Um zu untersuchen, ob die in der Studie geringere Anzahl an rsEMBs zu einer höheren 1-Jahres Mortalität durch akute Abstoßungen führte, wurden Überlebenskurven und Todesursachen evaluiert. Dabei zeigte sich, dass bei höchstens 6 Patienten (2,1%) eine akute Abstoßung als potentielle Todesursache in Frage kam. Dies waren also maximal 10% aller Todesfälle (6 von 60). Die ISHLT gab für den Zeitraum 1994 bis 2014 die Rate an Todesfällen durch akute Abstoßungen im 1. Jahr nach HTx mit 9,6% an. [32] Somit stellten akute Abstoßungsreaktionen in dieser Studie keine häufigere Todesursache dar, als im internationalen Vergleich.

Das Gesamtüberleben aller Patienten nach einem Jahr lag bei 78,7% und nach 5 Jahren bei 74%. Diese Überlebensraten sind vergleichbar mit denen der ISHLT im gleichen Zeitraum. [32, 68] Daher ist anzunehmen, dass die geringere Anzahl an durchgeführten rsEMBs nicht zu einer Erhöhung der Mortalität durch akute Abstoßungsreaktionen führte. Ein Grund dafür könnte die, im Zentrum Großhadern durchgeführte, enge Überwachung der Plasmaspiegel der Immunsuppressiva sein, denn durch sofortigen telefonischen Kontakt zum Patienten, wurden nötige Änderungen der Medikation rasch durchgeführt.

#### **4.3.4 Risikofaktoren für Abstoßungen**

Bei der Betrachtung des Einflusses der verwendeten Immunsuppression auf das Auftreten von Abstoßungen zeigten die beiden meist gebrauchten Schemata, Tac.+MMF und Tac.+(m)TOR-Inhibitor, ähnlich gute Ergebnisse (Tabelle 10). Die Häufigkeit verschiedener Abstoßungsgrade unterschied sich in keiner der beiden Gruppen signifikant. Zu diesem Ergebnis kamen auch Kobashigawa et al. [41], sowie Guethoff et al. [27]. Ferner sei erwähnt, dass auch die Zahlen der ISHLT besagen, dass Tacrolimus und MMF die zurzeit am häufigsten verwendeten Immunsuppressiva sind. [46, 47] Diese Gruppe machte 85% des Patientenkollektivs aus.

Ein etwas schlechteres Ergebnis eines CNI freien Schemas, verglichen mit Tac.+MMF oder (m)TOR-Inhibitor, in Bezug auf das Abstoßungsverhalten, fanden Kaczmarec et al. [36]. Diese Erkenntnis deckt sich mit den Erkenntnissen dieser Studie, in der die Häufigkeit von 1 R Abstoßungen in der CNI freien Gruppe ebenfalls am Höchsten war. Da in der Gruppe Tac.+Azathioprin nur 4 Biopsien durchgeführt wurden, kann über die Wirksamkeit dieses Schemas kaum eine valide Aussage getroffen werden.

Unter den untersuchten Patientenmerkmalen, Alter, Geschlecht, Grunderkrankung und CMV-Status, sowie den Therapiemerkmalen, geschlechtsgleicher Spender, Immunsuppressionswechsel im 1. postoperativen Jahr, Assist Device vor HTx, OP-Technik, Ischämiezeit des Transplantats, postoperative Zeit auf der Intensivstation und Jahr der Transplantation, erhöhte keine der genannten Eigenschaften signifikant das Risiko für eine Therapiebedürftigkeit des Patienten nach Routinebiopsie (Abbildung 25). Somit hatten vermeintliche Risikofaktoren für das Auftreten einer Abstoßung, wie Geschlecht oder Alter [40, 42] keinen Einfluss auf die Wahrscheinlichkeit eines Therapiebedarfs nach Routinebiopsie. Vermutlich waren allerdings die lediglich 16

durchgeführten Therapien und die 218 Patienten in der Studie zu wenig, um einen signifikanten Einfluss dieser Merkmale zu finden.

Des Weiteren konnte, bis auf die bicavale OP-Technik und eine Transplantation in den Jahren 2011 bis 2014, keine Merkmale gefunden werden, welche das Auftreten einer Abstoßungsreaktion ( $\geq 1$  R) verringerten. Dies steht im Gegensatz zu den Erkenntnissen zweier multi-institutionellen Studien aus den Jahren 1994 und 1995, welche eine junges Patientenalter, sowie weibliches Geschlecht von Empfänger und Spender, als Risikofaktoren für Abstoßungsreaktionen fanden. [34, 42] Neuere Studien aus den Jahren 2012 und 2014 konnten hingegen ebenfalls keinen Einfluss des Geschlechtes auf das Auftreten von Abstoßungsreaktionen feststellen. [9, 37] Jalowiec et al [33] stellten allerdings im Jahr 2017 fest, dass weibliche Patienten mit männlichem Spenderherz ein geringeres Gesamtüberleben und häufigere akute Abstoßungen zeigten. Dies deckte sich mit den Ergebnissen in Abbildung 26, in denen weibliche Patienten mit männlichem Spenderherz ein erhöhtes relatives Risiko für das Auftreten eine Abstoßung  $\geq 1$  R zeigten. Allerdings war das Ergebnis statistisch nicht signifikant.

Abbildung 26 zeigt unter anderem, dass Abstoßungsreaktionen heutzutage deutlich seltener sind. Patienten, mit HTx zwischen 2011 und 2014, zeigten ein nur noch halb so großes Risiko für Abstoßungsreaktionen  $\geq 1$  R, verglichen mit der Gesamtzahl an Patienten. Diese Erkenntnisse stimmen mit denen der ISHLT [32] und anderer Studien überein. [28, 66]

Da die ersten bicavalen Operationen erst ab dem Jahr 2011 durchgeführt wurden (Abbildung 14), war zu vermuten, dass die signifikant geringere Abstoßungsrate in den Jahren 2011 bis 2014, das Ergebnis der bicavalen OP-Technik in der Untersuchung mit beeinflusste und nur einen scheinbaren Vorteil dieser, bezüglich Abstoßungen  $\geq 1$  R hervor rief. Eine weitere Untersuchung zeigte, dass im Zeitraum 2011 bis 2014 die bicavale OP-Technik der biatrialen in Bezug auf die Häufigkeit von Abstoßungen  $\geq 1$  R nicht mehr signifikant überlegen war, jedoch dennoch ein deutlicher Unterschied zwischen den beiden Gruppen zu erkennen war. (Tabelle 11).

<b>Biopsie Ergebnisse 2011 bis 2014</b>			
	<b>biatrial</b>	<b>bicaval</b>	<b>p-Wert</b>
<b>≥ 1 R</b>	35 (21,2%)	20 (13,4%)	0,069
<b>0 R</b>	130 (78,8%)	129 (86,6%)	
<b>Gesamt durchgeführte Biopsien</b>	165	149	-

**Tabelle 11:** *Biopsie Ergebnisse 2011 bis 2014; Vergleich von biatrialer und bicavaler OP-Technik*

Zwar liegen Studien vor, welche der bicavalen Technik einen geringen Überlebensvorteil zusprechen [14], doch gibt es keine Untersuchung, die ebenfalls eine derart geringere Abstoßungsrate bei bicavalen, im Vergleich zu biatrialen Operationen, fand. Hier sei allerdings nochmals erwähnt, dass eine 1 R Abstoßung ohne Symptome nicht therapiebedürftig ist [10] und dieser Unterschied somit keinen Einfluss auf die Mortalität oder Morbidität der Patienten haben muss. Allerdings könnten diese Ergebnisse Anlass zur Formulierung neuer Hypothesen sein, welche man in zukünftigen Untersuchungen überprüfen müsste.

#### **4.4 Limitationen**

Abstoßungen treten bei retransplantierten Patienten verglichen mit Patienten nach Erst-OP in ähnlicher Häufigkeit auf [35]. Diese wurden an Klinikum Großhadern auch ebenso häufig routinemäßig biopsiert. Doch schien es trotzdem sinnvoll, diese 18 Patienten aus dem Patientenkollektiv zu entnehmen, um dieses möglichst homogen zu gestalten. Ebenso fanden 57 Patienten unter 18 Jahren keinen Eingang in die Untersuchung, da diese im Klinikum Großhadern keine regelmäßigen, routinemäßig durchgeführten EMBs erhielten. Außerdem stellen transplantierte Kinder in der Regel eine eigenständige Patientengruppe dar, welche in Studien separat betrachtet wird. Somit kann diese Studie keine Aussage über Risikofaktoren für Abstoßungen oder den diagnostischen Nutzen regelmäßiger EMBs an Re-transplantierten und Kindern treffen.

Ferner, ist zu beachten, dass von einer therapiebedürftigen Abstoßung nur ausgegangen wurde, wenn die Therapie mittels Glukokortikoidstoß durchgeführt wurde. Dies entspricht den Leitlinien der ISHLT für eine therapiebedürftige Abstoßung. [10]

Sämtliche Dosisveränderungen der Immunsuppressiva auf Grund der Biopsie Ergebnisse, wurden nicht berücksichtigt. Somit ging der eventuelle Nutzen, welchen Patienten durch Biopsie bedingte Änderungen ihrer Medikation erfahren haben, der Untersuchung verloren. Dadurch könnte möglicherweise der Nutzen regelmäßiger Biopsien unterschätzt worden sein.

Die größte Limitation dieser Studie ist allerdings ihr retrospektives Design und die damit verbundene Bias bei der Datenerhebung. Beispielsweise wurden die regelmäßigen Kontrolluntersuchungen in der Transplantationsambulanz während dem 11-jährigen Untersuchungszeitraum von zahlreichen Ärzten durchgeführt. Es ist anzunehmen, dass diese bei ihren Anamnesen und Untersuchungen aber auch bei der Dokumentation der Fälle unterschiedlich sorgfältig vorgehen und daher eventuell nicht alle wichtigen Daten vollständig erfasst wurden. Ein Beispiel dafür wären z. B. die oben genannten Dosisveränderungen nach Erhalt eines Biopsie Ergebnisses. Wurden diese nicht vollständig dokumentiert, wie es beispielsweise in prospektiven Studien der Fall wäre, so könnte dadurch eine Verzerrung der Ergebnisse stattfinden.

## 5 Zusammenfassung

An herztransplantierten Patienten werden routinemäßige Überwachungsbiopsien des Myokards (EMBs) zur Detektion symptomloser Abstoßungen empfohlen, um das Auftreten symptomatischer Transplantatdysfunktionen zu verhindern. Nichts desto trotz, herrscht keine Einigkeit über die optimale Frequenz dieser EMBs. [10]

Es war zu vermuten, dass therapiebedürftige Abstoßungen in der heutigen Zeit, mit der Verfügbarkeit potenterer Immunsuppressiva, seltener auftraten, die Komplikationen des Eingriffs den klinischen Nutzen überstiegen und eine geringere Anzahl an rsEMBs nicht zu höherer Mortalität oder Morbidität der Patienten führte.

In dieser retrospektiven Studie wurden 1552 Routinebiopsien und 6 Symptom getriggerte EMBs an 218 Patienten, welche zwischen 2004 und 2014 transplantiert wurden, untersucht. Therapiebedürftige Abstoßungen wurden anhand einer Kombination aus pathologischer Beurteilung der Biopsien und den Symptomen der Patienten, entsprechend den Leitlinien der ISHLT, bewertet. [10] Ferner, wurden aufgetretene Komplikationen nach Biopsie, die Überlebensraten und Todesursachen der Patienten, sowie potentielle Risikofaktoren für eine Abstoßungsreaktion untersucht.

Von 1552 EMBs wurde nur nach 16 Biopsien an 16 Patienten eine Abstoßungstherapie im ersten Jahr nach HTx durchgeführt. Die Zahl therapiebedürftiger Abstoßungen sank dabei vom 1.-3. Monat zum 12. Monat nicht signifikant. Eine signifikante Abnahme war in dieser Zeit jedoch bei der Zahl an Abstoßungen  $\geq 1$  R zu sehen (40,5% auf 22,6%). Von 1552 EMBs waren 36 von Komplikationen begleitet (11 „major“, 24 „minor“) und 76 Biopsien erbrachten kein Ergebnis. Die Anzahl an Biopsien pro Patient war deutlich geringer als in allen anderen dazu gefundenen Studien, doch sowohl 1- als auch 5-Jahres Überleben waren mit diesen vergleichbar. Subgruppenanalysen zeigten keine Risikofaktoren für das Auftreten therapiebedürftiger Abstoßungen im 1. Jahr nach HTx. Allerdings zeigte sich, dass die Zahl der Abstoßungen  $\geq 1$  R in den Jahren 2011 bis 2014 signifikant abnahm.

Da in dieser Studie gezeigt werden konnte, dass Abstoßungen  $\geq 1$  R in den letzten Jahren rückläufig, therapiebedürftige Abstoßungen selten waren und weniger rsEMBs die Mortalität nicht erhöhten, sollte die derzeit gängige, hohe Zahl an routinemäßigen EMBs, neu bewertet werden. Ein höheres Maß an Überwachung innerhalb der ersten 6 Monate nach Transplantation scheint auf Grund dieser Ergebnisse jedoch gerechtfertigt

zu sein. Da die Aussagekraft dieser Studie durch ihr retrospektives Design und vergleichsweise geringe Zahl an Patienten limitiert ist, werden in Zukunft nur prospektive Studien Klarheit über die optimale Frequenz von routinemäßigen EMBs geben können.

## 6 Abkürzungen

ACR	acute cellular rejection (akute zelluläre Abstoßung)
AMR	antibody-mediated rejection (Antikörper vermittelte Abstoßung)
APC	antigen-presenting cell
ATG	Antithymozytenglobulin
CAV	Cardiac Allograft Vasculopathy
Cd4, Cd3, C1q	Komplement-Spaltprodukte
CI	Konfidenzintervall
CNI	Calcineurin-Inhibitor
CRT	kardiale Resynchronisationstherapie-Schrittmacher
DSO	Deutsche Stiftung Organtransplantationen
DCM	dilatative Kardiomyopathie
eGFR	geschätzte Glomeruläre Filtrationsrate
EMB	Endomyokardbiopsie
rsEMB	routinemäßige Surveillance-Biopsie
stEMB	Symptom getriggerte Biopsie
FKBP-12	FK506 binding protein
FK506	Bezeichnung für Tacrolimus
[HbA1c] (%)	Anteil des glykosylierten Hämoglobins
HE	Hämatoxylin-Eosin-Färbung
HIT	Heparin-induzierte Thrombozytopenie
HLA class I and II	human leukocyte antigen class I and II
HTx	Herztransplantation
IBE	Institut für medizinische Informationsverarbeitung Biometrie und Epidemiologie
ICD	implantierbarer Kardioverter-Defibrillator
ICM	ischämische Kardiomyopathie
IgG, IgM, IgA	Immunglobulin G, M, A
IL-1	Interleukin-1
IL-2	Interleukin-2

ISHLT	The International Society of Heart and Lung Transplantation
IQR	Interquartilsabstand (interquartile range)
KHK	koronare Herzkrankheit
LMU	Ludwig-Maximilian-Universität
MMF	Mycophenolatmofetil
mRNA	messenger Ribonukleinsäure
(m)TOR	(mammalian) target of rapamycin
NFAT	nuclear factor of activated t-cells
NNH	Number needed to harm
NNS	number needed to screen
OKT3	Handelsname für Muromonab
PE	Perikarderguss
RR	relative risk (relatives Risiko)
SHFM	Seattle Heart Failure Model
Tac.	Tacrolimus
TCR-CD3	T-Zell-Rezeptor-CD3-Komplex
TI	Trikuspidalklappeninsuffizienz
VHF	Vorhofflimmern
V <sub>O2</sub> max	maximale Sauerstoffaufnahme bei Ausbelastung

## 7 Literatur

1. (2012) 12.2 Transplantationsimmunologie. In: Henne-Bruns D, Barth E (Hrsg) Chirurgie. 292 Tabellen, 4. Aufl. Thieme, Stuttgart
2. (2012) 12.7 Herz-Lungen-Transplantation. In: Henne-Bruns D, Barth E (Hrsg) Chirurgie. 292 Tabellen, 4. Aufl. Thieme, Stuttgart
3. (2012) 12.7 Herz-Lungen-Transplantation. In: Henne-Bruns D, Barth E (Hrsg) Chirurgie. 292 Tabellen, 4. Aufl. Thieme, Stuttgart
4. Aktories K, Föstermann U, Hofmann F, Starke K (2013) Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. Für Studenten der Medizin, Veterinärmedizin, Pharmazie, Chemie und Biologie sowie für Ärzte, Tierärzte und Apotheker ; mit 305 Tabellen ; [Plus im Web, mediscript], 11. Aufl. Elsevier Urban & Fischer, München
5. Anastasiou-Nana MI, O'Connell JB, Nanas JN, Sorensen SG, Anderson JL (1989) Relative efficiency and risk of endomyocardial biopsy: comparisons in heart transplant and nontransplant patients. *Cathet Cardiovasc Diagn* 18(1):7–11
6. Andrew J, Macdonald P (2015) Latest developments in heart transplantation: a review. *Clin Ther* 37(10):2234–2241. doi:10.1016/j.clinthera.2015.08.019
7. Banner NR, Bonser RS, Clark AL, Clark S, Cowburn PJ, Gardner RS, Kalra PR, McDonagh T, Rogers CA, Swan L, Parameshwar J, Thomas HL, Williams SG (2011) UK guidelines for referral and assessment of adults for heart transplantation. *Heart* 97(18):1520–1527. doi:10.1136/heartjnl-2011-300048
8. Cieslinski G, Olbrich HG, Hartmann A, Schrader R, Kober G (1994) Risk of endomyocardial biopsy in immunosuppressed patients after cardiac transplantation. *Presse Med* 23(20):937–939
9. Correia P, Prieto D, Batista M, Antunes MJ (2014) Gender mismatch between donor and recipient is a factor of morbidity but does not condition survival after cardiac transplantation. *Transpl Int* 27(12):1303–1310. doi:10.1111/tri.12432
10. Costanzo MR, Dipchand A, Starling R et al The International Society of Heart and Lung Transplantation Guidelines for the care of heart transplant recipients. *The Journal of Heart and Lung Transplantation* 29(8):914–956. doi:10.1016/j.healun.2010.05.034
11. Costanzo MR, Dipchand A, Starling R The international society of heart and lung transplantation guidelines for the care of heart transplant recipients. Task Force 1: Peri-operative Care of the Heart Transplant Recipient

12. Crandall BG, Renlund DG, O'Connell JB, Burton NA, Jones KW, Gay WA, JR, Doty DB, Karwande SV, Lee HR, Holland C (1988) Increased cardiac allograft rejection in female heart transplant recipients. *J Heart Transplant* 7(6):419–423
13. Dandel M, Hetzer R (2016) The use of echocardiography post heart transplantation. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 14(10):1161–1175.  
doi:10.1080/14779072.2016.1214574
14. Davies RR, Russo MJ, Morgan JA, Sorabella RA, Naka Y, Chen JM (2010) Standard versus bicaval techniques for orthotopic heart transplantation: an analysis of the United Network for Organ Sharing database. *J Thorac Cardiovasc Surg* 140(3):700-8, 708.e1-2. doi:10.1016/j.jtcvs.2010.04.029
15. Deckers JW, Hare JM, Baughman KL (1992) Complications of transvenous right ventricular endomyocardial biopsy in adult patients with cardiomyopathy. A seven-year survey of 546 consecutive diagnostic procedures in a tertiary referral center. *Journal of the American College of Cardiology* 19(1):43–47. doi:10.1016/0735-1097(92)90049-S
16. Delgado JF, Sanchez V, La Calzada CS de (2006) Acute rejection after heart transplantation. *Expert Opin Pharmacother* 7(9):1139–1149.  
doi:10.1517/14656566.7.9.1139
17. Dengler TJ, Zimmermann R, Braun K, Müller-Bardorff M, Zehelein J, Sack FU, Schnabel PA, Kübler W, Katus HA (1998) Elevated serum concentrations of cardiac troponin T in acute allograft rejection after human heart transplantation. *Journal of the American College of Cardiology* 32(2):405–412
18. DHM - Herztransplantation.  
[http://www.dhm.mhn.de/de/kliniken\\_und\\_institute/klinik\\_fuer\\_herz-\\_und\\_gefaessc/chirurgie\\_bei\\_erworbenen\\_herzf/fachwissen/herzkrankheiten/herztransplantation.cfm](http://www.dhm.mhn.de/de/kliniken_und_institute/klinik_fuer_herz-_und_gefaessc/chirurgie_bei_erworbenen_herzf/fachwissen/herzkrankheiten/herztransplantation.cfm). Zugegriffen: 10. Februar 2016
19. Ellman PI, Ronson RS, Kron IL (2003) Modern concepts in heart transplantation. *J Long Term Eff Med Implants* 13(6):465–483
20. Estep JD (2015) Echocardiographic Identification of Acute Cellular Rejection in Heart Transplant Recipients. *J Am Soc Echocardiogr* 28(10):1157–1160.  
doi:10.1016/j.echo.2015.08.004
21. Eurotransplant - Statistics.  
[http://statistics.eurotransplant.org/index.php?search\\_type=WL+registrations](http://statistics.eurotransplant.org/index.php?search_type=WL+registrations).  
Zugegriffen: 29. Juli 2016

22. Fabbri A, Bryan AJ, Sharples LD, Dunning J, Caine N, Schofield P, Wallwork J, Large SR (1992) Influence of recipient and donor gender on outcome after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 11(4 Pt 1):701–707
23. Fiorelli AI, Coelho GHB, Aiello VD, Benvenuti LA, Palazzo JF, Santos Junior VP, Canizares B, Dias RR, Stolf NAG (2012) Tricuspid valve injury after heart transplantation due to endomyocardial biopsy: an analysis of 3550 biopsies. *Transplantation Proceedings* 44(8):2479–2482. doi:10.1016/j.transproceed.2012.07.024
24. From AM, Maleszewski JJ, Rihal CS (2011) Current Status of Endomyocardial Biopsy. *Mayo Clinic Proceedings* 86(11):1095–1102. doi:10.4065/mcp.2011.0296
25. Groetzner J, Meiser B, Schirmer J, Koglin J, vScheidt W, Klauss V, Cremer P, Reichenspurner H, Reichart B (2001) Tacrolimus or cyclosporine for immunosuppression after cardiac transplantation. Which treatment reveals more side effects during long-term follow-up? *Transplantation Proceedings* 33(1-2):1461–1464. doi:10.1016/S0041-1345(01)01906-6
26. Guethoff S, Meiser BM, Groetzner J, Eifert S, Grinninger C, Ueberfuhr P, Reichart B, Hagl C, Kaczmarek I (2013) Ten-year results of a randomized trial comparing tacrolimus versus cyclosporine a in combination with mycophenolate mofetil after heart transplantation. *Transplantation* 95(4):629–634. doi:10.1097/TP.0b013e318277e378
27. Guethoff S, Stroeh K, Grinninger C, Koenig MA, Kleinert EC, Rieger A, Mayr T, Ziegler F von, Reichart B, Hagl C, Schramm R, Kaczmarek I, Meiser BM (2015) De novo sirolimus with low-dose tacrolimus versus full-dose tacrolimus with mycophenolate mofetil after heart transplantation--8-year results. *J Heart Lung Transplant* 34(5):634–642. doi:10.1016/j.healun.2014.11.025
28. Hamour IM, Burke MM, Bell AD, Panicker MG, Banerjee R, Banner NR (2008) Limited utility of endomyocardial biopsy in the first year after heart transplantation. *Transplantation* 85(7):969–974. doi:10.1097/TP.0b013e318168d571
29. Henne-Bruns D, Barth E (Hrsg) (2012) *Chirurgie. 292 Tabellen*, 4. Aufl. Duale Reihe. Thieme, Stuttgart
30. Hershberger RE, Starling RC, Eisen HJ, Bergh C, Kormos RL, Love RB, van Bakel A, Gordon RD, Popat R, Cockey L, Mamelok RD (2005) Daclizumab to prevent rejection after cardiac transplantation. *N Engl J Med* 352(26):2705–2713. doi:10.1056/NEJMoa032953

31. Hullin R (2014) Heart transplantation. Current practice and outlook to the future. *Swiss Med Wkly*. doi:10.4414/smw.2014.13977
32. ISHLT: The International Society for Heart & Lung Transplantation - /. <https://ishltregistries.org/registries/slides.asp>. Zugegriffen: 11. Juni 2018
33. Jalowiec A, Grady KL, White-Williams C (2017) Mortality, rehospitalization, and post-transplant complications in gender-mismatched heart transplant recipients. *Heart Lung* 46(4):265–272. doi:10.1016/j.hrtlng.2017.04.004
34. Jarcho J, Naftel DC, Shroyer TW, Kirklin JK, Bourge RC, Barr ML, Pitts DG, Starling RC (1994) Influence of HLA mismatch on rejection after heart transplantation: a multiinstitutional study. The Cardiac Transplant Research Database Group. *J Heart Lung Transplant* 13(4):583-95; discussion 595-6
35. Johnson MR, Aaronson KD, Canter CE, Kirklin JK, Mancini DM, Mehra MR, Radovancevic B, Taylor DO, Webber SA (2007) Heart retransplantation. *Am J Transplant* 7(9):2075–2081. doi:10.1111/j.1600-6143.2007.01902.x
36. Kaczmarek I, Zaruba M, Beiras-Fernandez A, Reimann R, Nickel T, Grinninger C, Sadoni S, Hagl C, Meiser B (2013) Tacrolimus with mycophenolate mofetil or sirolimus compared with calcineurin inhibitor-free immunosuppression (sirolimus/mycophenolate mofetil) after heart transplantation. 5-year results. *The Journal of Heart and Lung Transplantation* 32(3):277–284. doi:10.1016/j.healun.2012.11.028
37. Khush KK, Kubo JT, Desai M (2012) Influence of donor and recipient sex mismatch on heart transplant outcomes: analysis of the International Society for Heart and Lung Transplantation Registry. *J Heart Lung Transplant* 31(5):459–466. doi:10.1016/j.healun.2012.02.005
38. Kobashigawa J, Miller L, Renlund D, Mentzer R, Alderman E, Bourge R, Costanzo M, Eisen H, Dureau G, Ratkovec R, Hummel M, Ipe D, Johnson J, Keogh A, Mamelok R, Mancini D, Smart F, Valentine H (1998) A randomized active-controlled trial of mycophenolate mofetil in heart transplant recipients. Mycophenolate Mofetil Investigators. *Transplantation* 66(4):507–515
39. Kobashigawa J, Patel J, Azarbal B, Kittleson M, Chang D, Czer L, Daun T, Luu M, Trento A, Cheng R, Esmailian F (2015) Randomized pilot trial of gene expression profiling versus heart biopsy in the first year after heart transplant: early invasive monitoring attenuation through gene expression trial. *Circ Heart Fail* 8(3):557–564. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.114.001658

40. Kobashigawa JA, Kirklin JK, Naftel DC, Bourge RC, Ventura HO, Mohanty PK, Cintron GB, Bhat G (1993) Pretransplantation risk factors for acute rejection after heart transplantation: a multiinstitutional study. The Transplant Cardiologists Research Database Group. *J Heart Lung Transplant* 12(3):355–366
41. Kobashigawa JA, Miller LW, Russell SD, Ewald GA, Zucker MJ, Goldberg LR, Eisen HJ, Salm K, Tolzman D, Gao J, Fitzsimmons W, First R (2006) Tacrolimus with mycophenolate mofetil (MMF) or sirolimus vs. cyclosporine with MMF in cardiac transplant patients: 1-year report. *Am J Transplant* 6(6):1377–1386. doi:10.1111/j.1600-6143.2006.01290.x
42. Kubo SH, Naftel DC, Mills RM, JR, O'Donnell J, Rodeheffer RJ, Cintron GB, Kenzora JL, Bourge RC, Kirklin JK (1995) Risk factors for late recurrent rejection after heart transplantation: a multiinstitutional, multivariable analysis. Cardiac Transplant Research Database Group. *J Heart Lung Transplant* 14(3):409–418
43. Lage E, Ballesteros S, Mogollon MV, Ordonez A, Gomez S, Hernandez A, Hinojosa R (2006) Is it possible to reduce the number of endomyocardial biopsies with new immunosuppressive drugs? *Transplantation Proceedings* 38(8):2544–2546. doi:10.1016/j.transproceed.2006.08.073
44. Lindenfeld J, Miller GG, Shakar SF, Zolty R, Lowes BD, Wolfel EE, Mestroni L, Page RL2, Kobashigawa J (2004) Drug therapy in the heart transplant recipient: part I: cardiac rejection and immunosuppressive drugs. *Circulation* 110(24):3734–3740. doi:10.1161/01.CIR.0000149745.83186.89
45. Lindenfeld J, Miller GG, Shakar SF, Zolty R, Lowes BD, Wolfel EE, Mestroni L, Page RL2, Kobashigawa J (2004) Drug therapy in the heart transplant recipient: part II: immunosuppressive drugs. *Circulation* 110(25):3858–3865. doi:10.1161/01.CIR.0000150332.42276.69
46. Lund LH, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Benden C, Christie JD, Dipchand AI, Dobbels F, Goldfarb SB, Levvey BJ, Meiser B, Yusef RD, Stehlik J (2014) The registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: thirty-first official adult heart transplant report--2014; focus theme: retransplantation. *J Heart Lung Transplant* 33(10):996–1008. doi:10.1016/j.healun.2014.08.003
47. Lund LH, Khush KK, Cherikh WS, Goldfarb S, Kucheryavaya AY, Levvey BJ, Meiser B, Rossano JW, Chambers DC, Yusef RD, Stehlik J (2017) The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-fourth Adult Heart Transplantation Report—2017; Focus Theme: Allograft ischemic time. *The*

- Journal of Heart and Lung Transplantation 36(10):1037–1046.  
doi:10.1016/j.healun.2017.07.019
48. Mangini S, Alves BR, Silvestre OM, Pires PV, Pires LJT, Curiati MNC, Bacal F (2015) Heart transplantation. Review. *EINSEinstein (São Paulo)* 13(2):310–318.  
doi:10.1590/S1679-45082015RW3154
  49. Marie PY, Angioï M, Carreaux JP, Escanye JM, Mattei S, Tzvetanov K, Claudon O, Hassan N, Danchin N, Karcher G, Bertrand A, Walker PM, Villemot JP (2001) Detection and prediction of acute heart transplant rejection with the myocardial T2 determination provided by a black-blood magnetic resonance imaging sequence. *Journal of the American College of Cardiology* 37(3):825–831
  50. Mehra MR, Canter CE, Hannan MM, Semigran MJ, Uber PA, Baran DA, Danziger-Isakov L, Kirklin JK, Kirk R, Kushwaha SS, Lund LH, Potena L, Ross HJ, Taylor DO, Verschuuren EAM, Zuckermann A (2016) The 2016 International Society for Heart Lung Transplantation listing criteria for heart transplantation: A 10-year update. *J Heart Lung Transplant* 35(1):1–23. doi:10.1016/j.healun.2015.10.023
  51. Meyer SR, Modry DL, Bainey K, Koshal A, Mullen JC, Rebeyka IM, Ross DB, Bowker S, Wang S (2005) Declining need for permanent pacemaker insertion with the bicaval technique of orthotopic heart transplantation. *Can J Cardiol* 21(2):159–163
  52. Michaels PJ, Espejo ML, Kobashigawa J, Alejos JC, Burch C, Takemoto S, Reed EF, Fishbein MC (2003) Humoral rejection in cardiac transplantation. Risk factors, hemodynamic consequences and relationship to transplant coronary artery disease. *The Journal of Heart and Lung Transplantation* 22(1):58–69. doi:10.1016/S1053-2498(02)00472-2
  53. Mielniczuk L, Haddad H, Davies RA, Veinot JP (2005) Tricuspid valve chordal tissue in endomyocardial biopsy specimens of patients with significant tricuspid regurgitation. *J Heart Lung Transplant* 24(10):1586–1590.  
doi:10.1016/j.healun.2004.11.007
  54. Miller CA, Fildes JE, Ray SG, Doran H, Yonan N, Williams SG, Schmitt M (2013) Non-invasive approaches for the diagnosis of acute cardiac allograft rejection. *Heart* 99(7):445–453. doi:10.1136/heartjnl-2012-302759
  55. Miller SC (2014) CMS care management fees: what every primary practitioner should know. *Nurse Pract* 39(11):52–53.  
doi:10.1097/01.NPR.0000453652.68813.81

56. Orrego CM, Cordero-Reyes AM, Estep JD, Loebe M, Torre-Amione G (2012) Usefulness of routine surveillance endomyocardial biopsy 6 months after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 31(8):845–849.  
doi:10.1016/j.healun.2012.03.015
57. Patel JK, Kobashigawa JA (2006) Should we be doing routine biopsy after heart transplantation in a new era of anti-rejection? *Curr Opin Cardiol* 21(2):127–131.  
doi:10.1097/01.hco.0000210309.71984.30
58. Pham MX, Teuteberg JJ, Kfoury AG, Starling RC, Deng MC, Cappola TP, Kao A, Anderson AS, Cotts WG, Ewald GA, Baran DA, Bogaev RC, Elashoff B, Baron H, Yee J, Valantine HA (2010) Gene-expression profiling for rejection surveillance after cardiac transplantation. *N Engl J Med* 362(20):1890–1900.  
doi:10.1056/NEJMoa0912965
59. Reich HJ, Kobashigawa JA, Aintablian T, Ramzy D, Kittleson MM, Esmailian F (2018) Effects of Older Donor Age and Cold Ischemic Time on Long-Term Outcomes of Heart Transplantation. *Tex Heart Inst J* 45(1):17–22.  
doi:10.14503/THIJ-16-6178
60. Rink L, Kruse A, Haase H (2015) *Immunologie für Einsteiger*, 2. Aufl. Springer Berlin Heidelberg, Berlin Heidelberg
61. Rizeq MN, Masek MA, Billingham ME (1994) Acute rejection: significance of elapsed time after transplantation. *J Heart Lung Transplant* 13(5):862–868
62. Sade LE, Hazirolan T, Kozan H, Ozdemir H, Hayran M, Eroglu S, Pirat B, Sezgin A, Muderrisoglu H (2018) T1 Mapping by Cardiac Magnetic Resonance and Multidimensional Speckle-Tracking Strain by Echocardiography for the Detection of Acute Cellular Rejection in Cardiac Allograft Recipients. *JACC Cardiovasc Imaging*. doi:10.1016/j.jcmg.2018.02.022
63. Saraiva F, Matos V, Goncalves L, Antunes M, Providencia LA (2011) Complications of endomyocardial biopsy in heart transplant patients: a retrospective study of 2117 consecutive procedures. *Transplantation Proceedings* 43(5):1908–1912. doi:10.1016/j.transproceed.2011.03.010
64. Schoonjans F Confidence interval for a rate.  
<https://www.medcalc.org/manual/rates.php>. Zugegriffen: 20. September 2016
65. Schoonjans F Relative risk calculator.  
[https://www.medcalc.org/calc/relative\\_risk.php](https://www.medcalc.org/calc/relative_risk.php). Zugegriffen: 07. September 2016
66. Shah KB, Flattery MP, Smallfield MC, Merinar G, Tang DG, Sheldon EH, Thacker LR, Kasirajan V, Cooke RH, Hess ML (2015) Surveillance Endomyocardial Biopsy

- in the Modern Era Produces Low Diagnostic Yield for Cardiac Allograft Rejection. *Transplantation* 99(8):e75-80. doi:10.1097/TP.0000000000000615
67. Stehlik J, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Aurora P, Christie JD, Kirk R, Dobbels F, Rahmel AO, Hertz MI (2010) The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-seventh official adult heart transplant report--2010. *J Heart Lung Transplant* 29(10):1089–1103. doi:10.1016/j.healun.2010.08.007
  68. Stehlik J, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Benden C, Christie JD, Dobbels F, Kirk R, Rahmel AO, Hertz MI (2011) The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Twenty-eighth Adult Heart Transplant Report--2011. *J Heart Lung Transplant* 30(10):1078–1094. doi:10.1016/j.healun.2011.08.003
  69. Stewart S, Winters GL, Fishbein MC, Tazelaar HD, Kobashigawa J, Abrams J, Andersen CB, Angelini A, Berry GJ, Burke MM, Demetris AJ, Hammond E, Itescu S, Marboe CC, McManus B, Reed EF, Reinsmoen NL, Rodriguez ER, Rose AG, Rose M, Suci-Focia N, Zeevi A, Billingham ME (2005) Revision of the 1990 working formulation for the standardization of nomenclature in the diagnosis of heart rejection. *J Heart Lung Transplant* 24(11):1710–1720. doi:10.1016/j.healun.2005.03.019
  70. Strecker T, Rosch J, Weyand M, Agaimy A (2013) Endomyocardial biopsy for monitoring heart transplant patients: 11-years-experience at a german heart center. *Int J Clin Exp Pathol* 6(1):55–65
  71. Taylor D, Meiser B, Webber S The international society of heart and lung transplantation guidelines for the care of heart transplant recipients. Task Force 2: Immunosuppression and Rejection (Nov. 8, 2010)
  72. Teuteberg JJ, Shullo M, Zomak R, McNamara D, McCurry K, Kormos RL (2008) Aggressive steroid weaning after cardiac transplantation is possible without the additional risk of significant rejection. *Clin Transplant* 22(6):730–737. doi:10.1111/j.1399-0012.2008.00868.x
  73. Toyoda Y, Guy TS, Kashem A (2013) Present Status and Future Perspectives of Heart Transplantation. *Circ J* 77(5):1097–1110. doi:10.1253/circj.CJ-13-0296
  74. UniversitätsKlinikum Heidelberg: Herztransplantation. <https://www.klinikum.uni-heidelberg.de/Herztransplantation.107103.0.html>. Zugegriffen: 01. September 2016
  75. Wartig M, Tesan S, Gabel J, Jeppsson A, Selimovic N, Holmberg E, Dellgren G (2014) Tricuspid regurgitation influences outcome after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 33(8):829–835. doi:10.1016/j.healun.2014.04.005

76. Winters GL (2012) Cardiac Transplant Biopsies. *Surg Pathol Clin* 5(2):371–400.  
doi:10.1016/j.path.2012.04.003
77. Wong TC, McNamara DM (2018) Imaging-Based Surveillance for Graft Rejection Following Heart Transplantation: Ready for Prime Time? *JACC Cardiovasc Imaging*. doi:10.1016/j.jcmg.2018.04.002
78. Wong RC, Abrahams Z, Hanna M, Pangrace J, Gonzalez-Stawinski G, Starling R, Taylor D (2008) Tricuspid regurgitation after cardiac transplantation: an old problem revisited. *J Heart Lung Transplant* 27(3):247–252.  
doi:10.1016/j.healun.2007.12.011
79. Yankah AC, Musci M, Weng Y, Loebe M, Zurbruegg HR, Siniawski H, Mueller J, Hetzer R (2000) Tricuspid valve dysfunction and surgery after orthotopic cardiac transplantation. *Eur J Cardiothorac Surg* 17(4):343–348
80. Young JB, Naftel DC, Bourge RC, Kirklin JK, Clemson BS, Porter CB, Rodeheffer RJ, Kenzora JL (1994) Matching the heart donor and heart transplant recipient. Clues for successful expansion of the donor pool: a multivariable, multiinstitutional report. The Cardiac Transplant Research Database Group. *J Heart Lung Transplant* 13(3):353-64; discussion 364-5

## 8 Danksagung

Die Erstellung dieser Arbeit wurde mir erst ermöglicht durch die Unterstützung und die Hilfe mehrerer Personen, denen ich an dieser Stelle herzlich danken möchte.

**Frau Prof. Dr. Sandra Eifert** danke ich für die Überlassung des Themas, sowie für die kompetente Betreuung.

**Herrn Dr. Ulrich Grabmaier** und **Herrn Dr. Ludwig Weckbach**, danke ich für die ausgezeichnete Betreuung und Unterstützung bei der Durchführung der gesamten Arbeit.

Mein besonderer Dank gilt allen **Mitarbeiterinnen der Transplantationsambulanz** des Klinikums Großhadern, welche freundlicherweise ihren Arbeitsplatz, während der Generierung der Daten, mit mir teilten.

Ferner, danke ich den **Mitarbeitern des pathologischen Institutes der LMU**, welche mir durch ihre Mithilfe den Zugang zu pathologischen Berichten der Patienten ermöglichten.

Ebenso danken möchte ich den **Mitarbeitern des IBE Großhadern** für die Beratung und Unterstützung in der statistischen Auswertung meiner Ergebnisse.

## 9 Lebenslauf

Ulrich Maurer

Familienstand: ledig  
Staatsangehörigkeit: Österreich  
Geburtsdatum: 06.03. 1992  
Geburtsort: Wels

### Schulbildung

1998-2002 Volksschule Offenhausen  
2002-2010 BRG Brucknergymnasium Wels  
06/2010 Matura

### Wehrdienst

10/2010-04/2011 Schwarzenbergkaserne Salzburg  
Fliegerhorst Hörsching

### Berufsausbildung

10/2011 Beginn des Medizinstudiums an der LMU  
09/2013 Physikum  
04/2017 schriftliches Staatsexamen  
05/2017 - 04/2018 Praktisches Jahr  
Innere Medizin: Klinikum Bogenhausen  
Chirurgie: Klinikum Schwabing  
Neurologie: Klinikum Kaufbeuren  
05/2018 mündliches Staatsexamen  
07/2018 Approbation

08/2018

Assistenzarzt in der Gastroenterologie, Onkologie, Diabetologie  
& Endokrinologie, Nephrologie und Dialyse des Klinikums  
Kaufbeuren

## Eidesstattliche Versicherung

Maurer Ulrich

---

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt,  
dass die vorliegende Dissertation mit dem Thema

### **Relevanz regelmäßiger Endomyokardbiopsien nach Herztransplantation in der heutigen Zeit moderner Immunsuppressiva**

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Kaufbeuren, 23.11. 2019

---

Ort, Datum

Ulrich Maurer

---

Name, Unterschrift Doktorandin/Doktorand