

Aus der Herzchirurgischen Klinik und Poliklinik  
Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität München  
Vorstand: Prof. Dr. med. Christian Hagl

**„Die Früh- und Spät-Ergebnisse nach AB0-inkompatibler Herztransplantation im  
Vergleich zu AB0-kompatibler Herztransplantation im Säuglings- und  
Kleinkindesalter am Klinikum der Universität München.“**

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

vorgelegt von  
Tabea Katharina Spickermann  
aus München  
2021

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

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Christian Hagl

Mitberichterstatter: Priv. Doz. Dr. Tobias Petzold  
Prof. Dr. Heinrich Netz

Mitbetreuung durch den  
promovierten Mitarbeiter: Dr. med. Laura Lily Rosenthal  
Prof. Dr. med. Paolo Brenner

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung: 17.06.2021

## A. Inhaltsverzeichnis

A. Inhaltsverzeichnis .....	2
B. Abkürzungsverzeichnis .....	4
1 Einleitung.....	6
1.1 Pädiatrische Herztransplantationen.....	6
1.2 Wartelistenzeiten .....	11
1.3 Aktueller Stand der Transplantationszahlen .....	12
1.4 Die inkompatible Herztransplantation (HTx <sub>i</sub> ) .....	13
1.4.1 Immunologische Grundlagen der Abstoßungsreaktionen .....	14
1.4.2 Immunologische Grundlagen der HTx <sub>i</sub> .....	16
1.4.3 Die Entwicklung der HTx <sub>i</sub> .....	17
1.4.4 Therapeutische Aspekte der HTx <sub>i</sub> .....	19
1.4.5 Ausweitung der HTx <sub>i</sub> .....	21
1.5 Langzeitfolgen nach pädiatrischen HTx.....	22
1.6 Fragestellung der Arbeit .....	24
2 Material und Methodik .....	26
2.1 Datenerhebung.....	26
2.2 Methodik.....	26
2.3 Medizinischer Hintergrund – Immunsuppressive Therapie .....	26
3 Ergebnisse .....	30
3.1 Patientenkollektiv .....	30
3.1.1 Demographische Daten .....	30
3.1.2 Blutgruppen-Verteilung.....	31
3.1.2.1 AB0-System.....	31
3.1.2.2 Rhesusfaktoren.....	32
3.1.2.3 Antikörper-Titer bei AB0 <sub>i</sub> -Listung .....	33
3.1.3 Wartezeiten.....	34
3.2 Perioperative Daten .....	35
3.3 Immunsuppression.....	37
3.4 Postoperative Daten .....	38
3.4.1 Follow-up-Zeiten .....	38
3.4.2 Überleben.....	38

3.4.3 Re-Transplantationen .....	39
3.4.4 Transplant-free survival.....	39
3.5 Langzeitergebnisse.....	40
3.5.1 Herz .....	40
3.5.2 Niere .....	41
3.5.3 Karzinome .....	42
3.5.3.1 Tumorerkrankungen .....	42
3.5.3.2 PTLD und assoziierte Risikofaktoren .....	43
3.5.4 weitere Nebenerkrankungen .....	44
4 Diskussion .....	46
4.1 Wartelistenzeiten .....	46
4.2 Risikofaktoren für Transplantatversagen .....	49
4.2.1 Ischämiezeiten .....	49
4.2.2 Antikörper-Titer bei HTxi.....	50
4.3 Kardiale Unterstützungssysteme und neurologische Ereignisse.....	52
4.4 Todesursachen und Überleben .....	53
4.5 Langzeitergebnisse.....	57
4.5.1 Herz .....	57
4.5.2 Niere .....	59
4.5.3 Karzinome .....	60
4.5.4 Anämie.....	62
4.5.5 Autoimmune Erkrankungsbilder .....	63
4.5.6 Entwicklungsverzögerung.....	64
4.6 Limitationen.....	64
4.7 Beurteilung und weiterführende Gedanken .....	65
5 Zusammenfassung.....	69
C. Literaturverzeichnis .....	71
D. Abbildungsverzeichnis .....	83
E. Tabellenverzeichnis .....	84
F. Anhang.....	85

## B. Abkürzungsverzeichnis

AB0	- Blutgruppen-System
AB0 <sub>c</sub>	- AB0-kompatibel
AB0 <sub>i</sub>	- AB0-inkompatibel
AG	- Antigen
AK	- Antikörper
ATG	- Antithymocyten Globulin
CAV	- Cardiac allograft vasculopathy (Deutsch: kardiale Transplantat Vaskulopathie)
CHD	- Congenital heart disease (Deutsch: kongenitale Herzerkrankung)
CMV	- Zytomegalie-Virus
DCM	- dilatative Kardiomyopathie
DSO	- Deutsche Stiftung Organtransplantation
ECMO	- Extracorporal Membrane Oxygenation (Deutsch: Extrakorporale Membranoxygenierung)
EBV	- Epstein-Barr-Virus
HK	- Herzkatheter
HLA	- Blutgruppen-Antigen
HLHS	- Hypoplastic left heart syndrom (Deutsch: Hypoplastisches Linksherzsyndrom)
HTx	- Herztransplantation
HTx <sub>c</sub>	- AB0-kompatible Herztransplantation

HTx <sub>i</sub>	- ABO-inkompatible Herztransplantation
IVIG	- intravenöse Immunglobuline
MMF	- Mycophenolat Mofetil
PAIA	- Protein-A Immunoabsorption
PAN	- „Prävalenz angeborener Herzfehler bei Neugeborenen“ (Studie)
PET	- plasma exchange transfusion (Deutsch: Plasma Austausch Transfusion)
PTLD	- Post-Transplant Lymphoproliferative Disorder (Deutsch: Posttransplantations-Lymphoproliferative Erkrankung)
VAD	- Ventricular Assist Device (Deutsch: Ventrikuläres Unterstützungssystem)

# 1 Einleitung

## 1.1 Pädiatrische Herztransplantationen

Kongenitale Herzfehler stellen die häufigste Fehlbildung eines einzelnen, soliden Organs bei Menschen dar. [1] Dies bestätigt sich auch für die vorliegenden Daten aus Deutschland, die sich mit europäischen Zahlen decken. [1] In der national angelegten Studie zur „Prävalenz angeborener Herzfehler bei Neugeborenen“ („PAN“) wurde eine Gesamtprävalenz der kongenitalen Herzfehler von 1,08% im Zeitraum zwischen dem 01.07.2006 und dem 30.06.2007 ermittelt. [2] Annähernd die Hälfte dieser Patienten wies einen Ventrikelseptumdefekt jeglicher Form auf, ein univentrikuläres Herz bestand bei lediglich 2,8%, wobei wiederum die Hälfte dieser Patienten an einem hypoplastischen Linksherzsyndrom (HLHS) litt. [2] Diese Daten spiegeln die internationale Verteilung wider, wobei prinzipiell regionale Schwankungen in den Fallzahlen und allgemeine Tendenzen, wie eine niedrigere Prävalenz in Afrika und eine höhere Prävalenz in Asien zu verzeichnen sind. [3] Für die schwerwiegenden, therapiebedürftigen Formen der kongenitalen Herzfehler findet sich international eine stabile Inzidenz von 2,5 - 3 Fällen pro 1.000 Lebendgeburten. [4] Durch den stetigen Erfahrungszuwachs in der pränatalen Sonographie lassen sich diese Erkrankungen häufig bereits im fetalen Stadium durch spezielle Echokardiographieverfahren diagnostizieren. [5]

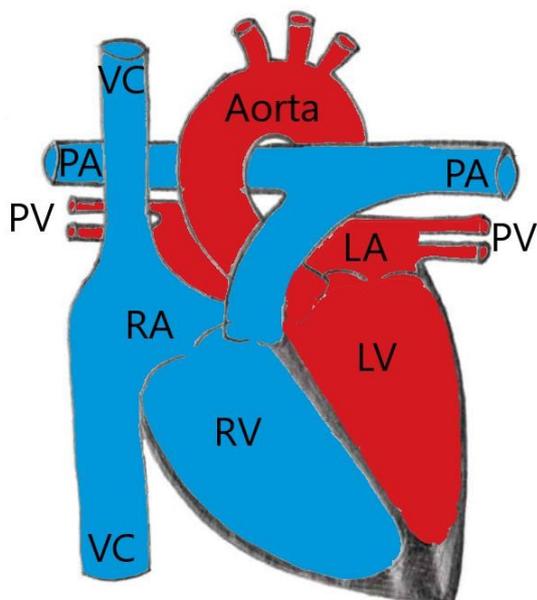


Abbildung 1: Anatomie des normalen Herzens (vereinfacht)

RA= rechtes Atrium (Vorhof), RV= rechter Ventrikel, LA= linkes Atrium (Vorhof), LV= linker Ventrikel, VC= Vena cava, PA= Pulmonalarterie, PV= Pulmonalvenen

Neben den herzchirurgischen Therapiemöglichkeiten der verschiedensten anatomischen Fehlbildungen stellt die Herztransplantation (HTx) insbesondere bei schwerwiegenden Erkrankungen mit inadäquater Pumpleistung des Herzens auch für Neugeborene und Kleinkinder eine therapeutische Option dar. Schwerwiegende systemische kardiale Dysfunktionen, Klappeninsuffizienzen sowie Koronararterienanomalie zählen zu den vielfältigen Indikationen, die zu einer frühzeitigen HTx bei pädiatrischen Patienten führen können. [6] Neben den schwerwiegenden Kardiomyopathien zählen auch einige primäre kardiale Tumore, das hypoplastische Linksherzsyndrom (HLHS) und weitere komplexe Fehlbildungen mit systemischer Auswirkung, welche weder chirurgisch noch palliativ therapiert werden können, zu den möglichen Indikationen. [7] Bereits seit den 1980er Jahren ist die HTx im Kleinkindalter eine bewährte Therapieoption mit exzellenten Langzeitergebnissen für eben diese Patienten. [7] Zusammenfassend lassen sich die primären Kardiomyopathien weiterhin als die häufigste einer HTx zu Grunde liegenden Diagnose festhalten. [8]

Das Überleben nach einer erfolgten pädiatrischen HTx zeigt sich auch im Langzeitverlauf nach über 20 Jahren nach einer durchgeführten Transplantation als gut. [9] Die Zahlen an Herztransplantationen bei Neugeborenen und Kleinkindern sind jedoch weltweit auf Grund von fehlenden Spenderorganen sowie der stetigen Verbesserungen im Bereich der palliativen Rekonstruktionsoperationen rückläufig. [7] Zudem könnten in der nahen Zukunft die Überlebensraten nach HTx auf Grund der steigenden Anzahl an Listungen nach fehlgeschlagenen chirurgischen Interventionen bei kongenitalen Herzerkrankungen sinken, da die Patienten in deren Folge zum Zeitpunkt der Listung zur HTx bereits kränker und voroperiert sind. [9] Trotz dieser Limitierung im Allgemeinen und spezifisch in Deutschland stellt eine Organtransplantation grundsätzlich eine etablierte Methode der Behandlung von terminalen Organdysfunktionen bei pädiatrischen Patienten in einfacher oder kombinierter Technik dar. [10] Dies trifft insbesondere auf die pädiatrische Herztransplantation als gut etablierte Methode mit hervorragenden Langzeitergebnissen zu. [11] Seit über 25 Jahren werden Herztransplantationen bei Säuglingen und Kleinkindern durchgeführt und die verfügbaren Langzeitergebnisse zeigen einen erfolgreichen Erhalt des Spenderorgans und seiner Funktion. [12] Das Überleben von pädiatrischen Patienten mit einer diagnostizierten dilatativen Kardiomyopathie (DCM) konnte durch die HTx ebenfalls verbessert werden. [13] Eine Veröffentlichung amerikanischer Daten beschreibt bei einem Kollektiv von über 1.633 Patienten, welche

jünger als 21 Jahre waren, für den Großteil der Patienten ein Jahr nach der erfolgten Transplantation eine hervorragende Organfunktion. [14]

Grundsätzlich stellt die HTx, wie jede Transplantation eines soliden Organs, eine Verpflanzung eines Spenderorgans auf einen vorerkrankten Empfänger dar. [15] Dieser Ersatz des Organs kann anstelle des ursprünglichen Herzens erfolgen oder aber zusätzlich zu diesem in den Körper des Empfängers verpflanzt werden. [15] Die HTx kann grundsätzlich in orthotoper oder heterotoper Technik erfolgen. Bei der orthotopen HTx lassen sich verschiedene chirurgische Verfahren unterscheiden, je nachdem welche anatomischen Strukturen des Spenderorgans nach der Entnahme des ursprünglichen Herzens mit dem Empfänger verbunden werden. Die gängigste Methode stellt hierbei die bicavale Technik dar, bei der die Verbindungen – oder Anastomosen – in End-zu-End-Technik am linken Vorhof, der Vena cava superior et inferior, der Aorta und dem Stamm der Pulmonalarterien erfolgen. [15] Bei der biatrialen Technik werden hingegen beide Vorhöfe, die Aorta und die Arteria pulmonalis anastomosiert. [15] Diese Technik wird insbesondere bei Säuglingen oder komplexeren anatomischen Verhältnissen der Venen und Vorhöfe in Betracht gezogen, findet ansonsten aber seltener Anwendung als die bicavale Technik und ist nach internationaler Datenlage als Ausnahmeverfahren anzuwenden. [15, 16] Deutlich seltener findet sich die totale Technik, bestehend aus der bicavalen Technik sowie einer einzelnen pulmonalvenösen Anastomosierung. [15] Die heterotope Technik stellt eine zusätzliche Verpflanzung des Spenderorgans in den Empfängerorganismus dar, ohne dass diesem zuvor das eigene Herz entnommen wurde. Bei der Abwägung der jeweiligen technischen Verfahren gegeneinander führen verschiedene Aspekte zur Entscheidungsfindung. Die bicavale Technik bietet durch die geringere Anzahl an Nahtreihen am Vorhof (Atrium) geringere Raten an Kontraktilitätsstörungen, supraventrikulären Arrhythmien, AV-Klappen-Dysfunktionen, Thrombenbildung in den Vorhöfen, Schrittmacherpflichtigkeiten, Trikuspidalklappeninsuffizienzen und Sinusknotendysfunktionen. [15] Mit der totalen Technik soll das Risiko der Thrombenbildung und der supraventrikulären Arrhythmien weiter gesenkt werden, hier zeigt sich jedoch die Anastomosetechnik als besonders anspruchsvoll, zudem besteht das Risiko einer erschwerten Blutstillung und Lungenvenenstenosen. [15] Insbesondere bei Säuglingen ist diese Technik somit nicht eindeutig als vorteilhaft anzusehen. [17] Bei einem bestehenden Missverhältnis zwischen der Spenderorgan- und Empfängergröße oder bei fixiertem pulmonalarteriellen Hypertonus fand die heterotope HTx in der Vergangenheit insbesondere bei Kindern

vermehrt Anwendung. [18] Heutzutage wird sie bei Szenarien mit langer Ischämiezeit oder marginalen Spenderorganen in Erwägung gezogen. [15]

Während der eigentlichen HTx ist die Verwendung einer sogenannten Herz-Lungen-Maschine (HLM) unerlässlich. Diese kann neben der Pumpfunktion des Herzens auch die Oxygenierungsfunktion der Lunge übernehmen. Abbildung 2 zeigt vereinfacht die Funktionsweise der HLM. Über zwei venöse Kanülierungen (blaue Pfeile) wird das sauerstoffarme Blut aus der Körperperipherie vor Erreichen des rechten Vorhofes abgepumpt. Die HLM oxygeniert dieses Blut dann außerhalb des Körpers und führt es über eine arterielle Kanüle (roter Pfeil) dem Herzen nachgeschaltet wieder dem Kreislauf zu. Neben der Lungenfunktion wird so auch die Pumpfunktion des Herzens übernommen.

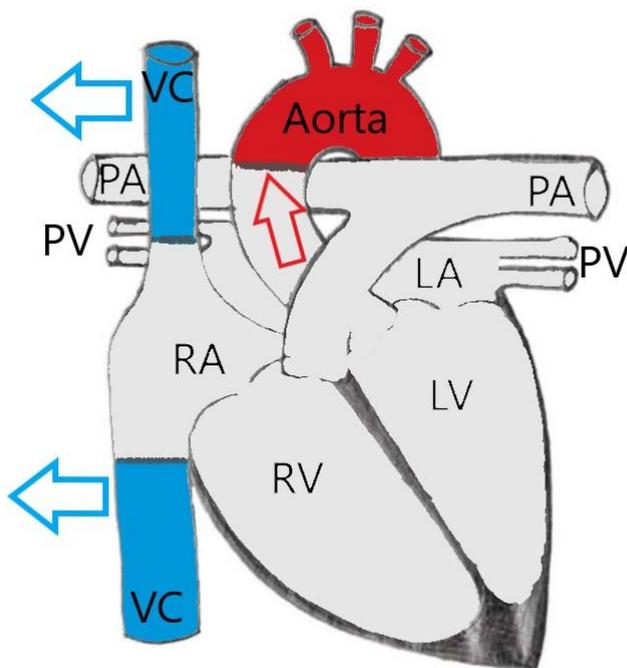


Abbildung 2: Funktionsweise der Herz-Lungen-Maschine (vereinfacht)

RA= rechtes Atrium (Vorhof), RV= rechter Ventrikel, LA= linkes Atrium (Vorhof), LV= linker Ventrikel, VC= Vena cava, PA= Pulmonalarterie, PV= Pulmonalvenen

Über die HLM ist zudem die während der Operation nötige Blutverdünnung, ein Austausch des Blutvolumens oder einzelner Blutbestandteile und eine sogenannte Plasmapherese möglich. Die Bedienung und Versorgung der HLM während der HTx erfolgt durch den zuständigen Kardiotechniker. Komplikationen beim Einsatz der HLM finden sich unter anderem in der möglichen Hämolyse durch den Blutfluss in der Maschine und in Infektionsraten. [19]

Bei der HTx ist, wie bei jeder medizinischen Intervention, die korrekte Indikationsstellung sowie die Erfassung des richtigen Zeitpunktes der Maßnahme von großer Bedeutung für den Erfolg der Transplantation. [15] Leidet ein Patient an einer nicht anderweitig adäquat behandelbaren Einschränkung der Belastbarkeit und der Lebensqualität auf Grund einer Herz- / Kreislaufschwäche ist grundsätzlich eine Indikation zur Listung für eine HTx möglich. [15] Zudem muss eine Einschätzung der Mortalität und Morbidität bei ausbleibender Transplantation sowie der Überlebenschancen nach einer solchen erfolgen; Kontraindikationen müssen zu Beginn und während des gesamten Listungszeitraumes ausgeschlossen werden. [15] Eine Listung zur HTx kann nur erfolgen, wenn der gesundheitliche Zustand des Patienten auch in Berücksichtigung von weiteren Vor- und Begleiterkrankungen einen großen chirurgischen Eingriff zulässt. Das Einverständnis des Patienten, oder im pädiatrischen Kollektiv der Eltern oder Erziehungsberechtigten zur HTx muss vorliegen. Diese Evaluationen werden in Deutschland in den zuständigen medizinischen Transplantationszentren von den interdisziplinären und ständigen Transplantationskonferenzen übernommen. [15]

Damit ein Spenderherz zur HTx in Frage kommen kann, muss neben der eindeutigen Hirntoddiagnostik ebenfalls das Einverständnis des Patienten, eines Bevollmächtigten, oder im pädiatrischen Fall der Eltern oder Erziehungsberechtigten eingeholt worden sein. Zudem muss die Sicherstellung der Perfusion bis zur Entnahme des Spenderorgans sowie der direkte Transport und die weitere Versorgung des Organs auch auf dem Transportweg gewährleistet werden.

Neben der Indikationsstellung und den allgemeinen Kriterien zur Listung für die HTx finden sich für die pädiatrische HTx für die Körpergröße, das Alter und insbesondere die Größe des Spenderorgans engere Grenzwerte als im erwachsenen Patientenkollektiv. Die genaue Feststellung der Organgröße durch andere gemessene Parameter geht mit dem Risiko einher, dass ein Organ fälschlicherweise wegen eines errechneten Größenmissverhältnisses abgelehnt wird. [20] Anhand einer Analyse der Daten des „United Network for Organ Sharing“ konnte festgestellt werden, dass ein besseres Verständnis für die Wichtigkeit des Körpergewichts des Spenders zu einer Verbesserung der Spenderorganverwendung sowie des Überlebens auf der Warteliste beitragen könnte. [20]

Ist eine Listung zur HTx bei Patienten nicht möglich oder verschlechtert sich der klinische Zustand der Patienten während der Listungsperiode so sehr, dass eine HTx nicht mehr in Betracht kommt, können prinzipiell palliative Operationsverfahren oder eine

intensivierte Therapie der Herzinsuffizienz als Therapiealternativen in Erwägung gezogen werden. Diese zeigen insbesondere bei Patienten, die ansonsten ein erhöhtes Risikoprofil für Komplikationen im Rahmen einer HTx aufweisen würden, einen guten Langzeiterfolg. [21] Hierbei muss betont werden, dass die Sterblichkeit auch bei nicht durchführbarer HTx vom Grad der bestehenden Herzinsuffizienz beeinflusst wird und sich weniger nach der vorbestehenden kardialen Diagnose richtet. [21] Allerdings liegen die erzielten therapeutischen Erfolge in der medikamentösen Herzinsuffizienztherapie bei pädiatrischen Patienten weiterhin hinter den Erfolgen in der Therapie Erwachsener zurück. [9]

Der Einsatz von kardiologischen Unterstützungssystemen wie beispielsweise der extrakorporalen Membranoxygenierung (ECMO) und des ventrikulären Unterstützungssystems (Ventricular Assist Device; VAD) sind weitere etablierte Verfahren, die einen positiven Effekt auf das Überleben kardiologisch vorerkrankter Kinder haben können. [22] Insbesondere die linksventrikuläre Unterstützung durch ein externes System kann durch die positive Beeinflussung eines bestehenden pulmonalen Hypertonus zur Stabilisierung von Patienten beitragen und diesen somit eine Listung zur HTx ermöglichen. [23] Zudem verringert die Verwendung eines VAD nachweislich die Mortalität auf der Warteliste und kann somit als Überbrückungsmaßnahme eingesetzt werden. Diese therapeutische Option stellt aber, ebenso wie die medikamentöse Therapie und palliative Maßnahmen, keine endgültige Therapie der Grunderkrankung dar. [9] Die HTx bleibt trotz der beschriebenen positiven Effekte anderer Interventionen die Therapie, die sich speziell bei pädiatrischen Patienten mit Kardiomyopathien als langfristig günstig gezeigt hat. [22]

## 1.2 Wartelistenzeiten

Eine erhebliche Einschränkung der Verfügbarkeit der beschriebenen Therapie mittels HTx stellt die Listung zu dieser und die hiermit verbundene Wartezeit bis zum Erhalt eines passenden Spenderorgans dar. Das Überleben auf der Warteliste und somit die Wahrscheinlichkeit eine Herztransplantation final erhalten zu können wird von verschiedensten Faktoren beeinflusst. Die kardiale und initiale Diagnose, die zur Listung führt, das Alter zum Zeitpunkt der Listung sowie die Notwendigkeit von kreislaufunterstützenden Maßnahmen gehören zu eben diesen Risikofaktoren. [24] Die Sterblichkeit auf der Warteliste für eine Herztransplantation bei Kindern wird in Deutschland mit 30 bis 50% angesetzt. [25] Durch den Einsatz von kreislauf-

unterstützenden Systemen hat sich die Sterblichkeit auf der Warteliste besonders bei Säuglingen und Kleinkindern deutlich verringert. Diese liegt beispielsweise in Australien unter 20%. [22]

Trotz der vielen Fortschritte in der Technik und Organisation der HTx bei pädiatrischen Patienten besteht weiterhin ein großes Potential zur Verbesserung des präoperativen Managements. [9] Faktoren wie eine frühe Listung und eine genaue Abwägung, welche Patienten von einer Listung und somit einer Transplantation profitieren könnten, sollten Berücksichtigung finden. [9] Zudem ist zu betonen, dass trotz eines gestiegenen Bewusstseins in der Bevölkerung und immer weiterer Fortschritte in der Bereitstellung von Spenderorganen, die Zahl der benötigten Organe weiterhin nicht zu decken ist. [8]

### 1.3 Aktueller Stand der Transplantationszahlen

Die Zahlen der Deutschen Stiftung Organtransplantation (DSO) zeigen für das Jahr 2018 erstmalig wieder einen Anstieg der postmortal gespendeten Organe sowie der Organspender insgesamt; von diesen insgesamt 3.113 gespendeten Organen waren 295 Herzen bei gleichzeitig 499 Anmeldungen auf der Warteliste zur Herztransplantation, von denen 6 als Wiederaufnahmen gekennzeichnet waren. [26] 2019 waren insgesamt 2.995 Organe gespendet worden, hiervon waren 324 Herzen, bei 559 Anmeldungen auf der Warteliste und erneut 6 Wiederaufnahmen. [27] 2018 fanden sich 494 Abgänge von der bestehenden Warteliste, wobei lediglich 318 Patienten auf Grund einer Transplantation von der Liste genommen werden konnten. [26] 2019 waren es 529 Abgänge bei 344 HTx. [27] 82 Patienten verstarben hingegen 2018 während sie sich auf der Warteliste für ein Spenderherz befanden, 2019 waren es 101. [26, 27] Zum 31.12.2018 befanden sich in Deutschland insgesamt 719 als transplantabel gemeldete Patienten auf der Warteliste für eine einfache oder kombinierte Herztransplantation, am 31.12.2019 waren es 722. [26, 27] Diese Zahlen der vergangen zwei Jahre verdeutlichen einzeln und im Vergleich untereinander die Diskrepanz zwischen den benötigten Spenderorganen und den zu Verfügung stehenden Organen. Bei den 2018 aufgeführten 493 Anmeldungen zur Herztransplantation fand sich in 286 Fällen eine Kardiomyopathie als Indikation zur geplanten Transplantation. [26]

Die dargelegten Zahlen der DSO beziehen sich hierbei selbstverständlich auf sämtliche Patienten und nicht spezifisch auf pädiatrische HTx. Zur beispielhaften Darstellung der Relationen innerhalb Deutschlands finden sich an einem der deutschen Zentren für kardiale Transplantationen eine Zahl von über 1500 HTx bei Erwachsenen im Vergleich

zu über 100 pädiatrischen HTx seit dem Jahr 1989. [28] Für das Jahr 2019 erstellte die DSO erstmalig eine spezifische Aufstellung für die Altersgruppe zwischen 0 und 15 Jahren. [27] Hierbei fanden sich auf der Warteliste für eine HTx 54 Neuanmeldungen bei 61 Abgängen, von denen 44 auf Grund einer HTx erfolgten und 10 verstarben. [27] Die Auflistung der Todesfälle auf der Warteliste zwischen 2010 und 2019 bei insgesamt 95 verstorbenen Patienten ergab einen Anteil der Altersgruppe zwischen 0 und 3 Jahren von 54%. [27]

Die europäischen Zahlen bezüglich der Herztransplantationen bei Eurotransplant zeigen für Patienten aller Altersgruppen ähnliche Missverhältnisse zwischen den benötigten und vorhandenen Spenderorganen auf. 619 gespendete Herzen konnten im Jahr 2018 im europäischen und durch Eurotransplant erfassten Raum transplantiert werden, im Jahr 2019 waren es 669. [29] Im Gegensatz hierzu verzeichnete Eurotransplant am Ende des Jahres 2018 in Europa insgesamt 1158 Patienten auf der Warteliste für eine einfache oder kombinierte Herztransplantation, zum 31.01.2020 waren es 1098. [29]

Die beschriebenen Zahlen machen den nationalen sowie internationalen Mangel an benötigten Spenderorganen in Bezug auf die HTx deutlich. Eben dieser Mangel lässt alternative Transplantationsmöglichkeiten wie die sogenannte Xenotransplantation, bei der Organe von fremden Spezies – beispielsweise Schweinen – transplantiert werden, in den Fokus des Interesses rücken. Bei sehr erfreulichen Ergebnissen in diesem Bereich muss weiterhin darauf verwiesen werden, dass sich diese Methodik aktuell noch in der experimentellen Phase befindet. [30-32] Für die zu Beginn beschriebene Patientenpopulation an Neugeborenen und Kleinkindern ist jedoch seit geraumer Zeit die Möglichkeit der Transplantation von Herzen – und anderen Organen – einer anderen Blutgruppe eine therapeutische Option.

#### 1.4 Die inkompatible Herztransplantation (HTx<sub>i</sub>)

Im Jahr 2001 berichteten West et al. erstmalig, dass entgegen der bis dato vorherrschenden Meinung eine Blutgruppen-inkompatible (AB0<sub>i</sub>) Transplantation von Herzen bei Neugeborenen nicht grundsätzlich kontraindiziert sei. [33] Die vorbestehende Sorge lag in einer möglichen überschießenden Abstoßungsreaktion des Empfängerorganismus gegenüber dem transplantierten Herzen. Wie bei allen Transplantationen von soliden Organen besteht auch in diesem Szenario die Möglichkeit, dass der Empfänger spezifische Antikörper produziert, die sich nach der Transplantation gegen die Antigene des transplantierten Organs richten und in der Folge eine

Abstoßungsreaktion verursachen, die zu einer Einschränkung der Organfunktion des Transplantats führen kann.

#### 1.4.1 Immunologische Grundlagen der Abstoßungsreaktionen

Allgemein können die Reaktionen des Immunsystems in zwei Bereiche unterteilt werden, die natürliche und die adaptive Immunität. Die sogenannte natürliche Immunität bildet hierbei den ersten Anteil und besteht aus physikalischen und chemischen Barrieren, den Proteinen des Komplementsystems und Immunzellen, genauer den Makrophagen, den Neutrophilen, den natürlichen Killerzellen und den lymphoiden Zellen. [34] Die Zellen dieses ersten Anteils der Immunreaktion sind durch eine limitierte Zahl an Rezeptoren gekennzeichnet, welche in der Lage sind, Strukturen im Falle einer Infektion zu erkennen und eine Immunantwort auszulösen. [35] Der zweite Teil des Immunsystems, der adaptive Teil, ist durch die Sekretion von Antikörpern und die Lymphozytenreaktionen gekennzeichnet. [34] Die große Anzahl an B- und T-Zell-Rezeptoren sorgt hierbei für die vielseitigen und spezifischen Reaktionsmöglichkeiten des Immunsystems auf verschiedenste Antigene. [34] Zudem ist die sogenannte Gedächtnisbildung des adaptiven Immunsystems auf bereits bekannte oder repräsentierte Antigene und die damit einhergehende schnellere und heftigere Immunreaktion bei Zweitexposition hervorzuheben. [34] Im Fall von Infektionsgeschehen ist eben diese Fähigkeit des Immunsystems eine hilfreiche Reaktion, welche sich allerdings im Rahmen von Transplantationen in Form von Abstoßungsreaktionen als komplikationsreich darstellt. [34]

Im Rahmen einer Abstoßungsreaktion findet sich ein Zusammenspiel der beiden Komponenten des Immunsystems und ihrer gegenseitigen Aktivierung. [34] Die Reaktion auf ein solides, aber körperfremdes Organ beinhaltet die Aktivierung der B- und T-Lymphozyten des Empfängerorganismus. [34] Im Bereich der T-Zellen erfolgt die Registrierung präsentierter Antigene in Form von Antigen-präsentierenden Zellen in den Lymphknoten. [34] Wie in Abbildung 3 vereinfacht dargestellt, löst diese Registrierung über eine Kaskade die Aktivierung der T-Zelle aus, welche ebenfalls durch eine Interleukin-2 (IL-2) Bindung und eine weitere Kaskade erfolgen kann. Die Folge ist eine mögliche Beschädigung des Spenderorgans durch die CD4+ und CD8+ T-Zellen. [34]

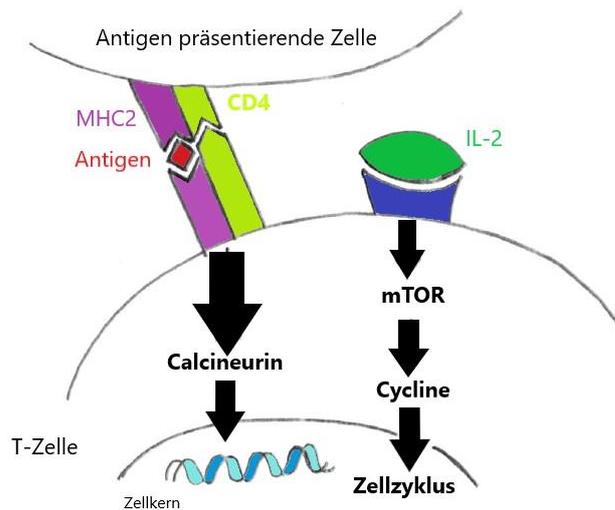


Abbildung 3: T-Zellreaktion (vereinfacht)

Die B-Zellen hingegen registrieren die Antigene in ihrer eigentlichen Form durch membranständige Strukturen. [34] In der Folge werden durch zu Plasmazellen differenzierte B-Zellen Antikörper ausgeschüttet, welche das Spenderorgan beschädigen können oder das Komplementsystem aktivieren und über dieses zu einer gerichteten Reaktion gegen das Spenderorgan führen. [34] Neben der direkten Aktivierung der B-Zellen kann diese auch durch aktivierte T-Zellen vermittelt geschehen. Abbildung 4 stellt ein vereinfachtes Schema dieser Aktivierung dar. Sowohl die B- als auch die T-Zellen können nach ihrer Aktivierung Gedächtniszellen ausbilden.

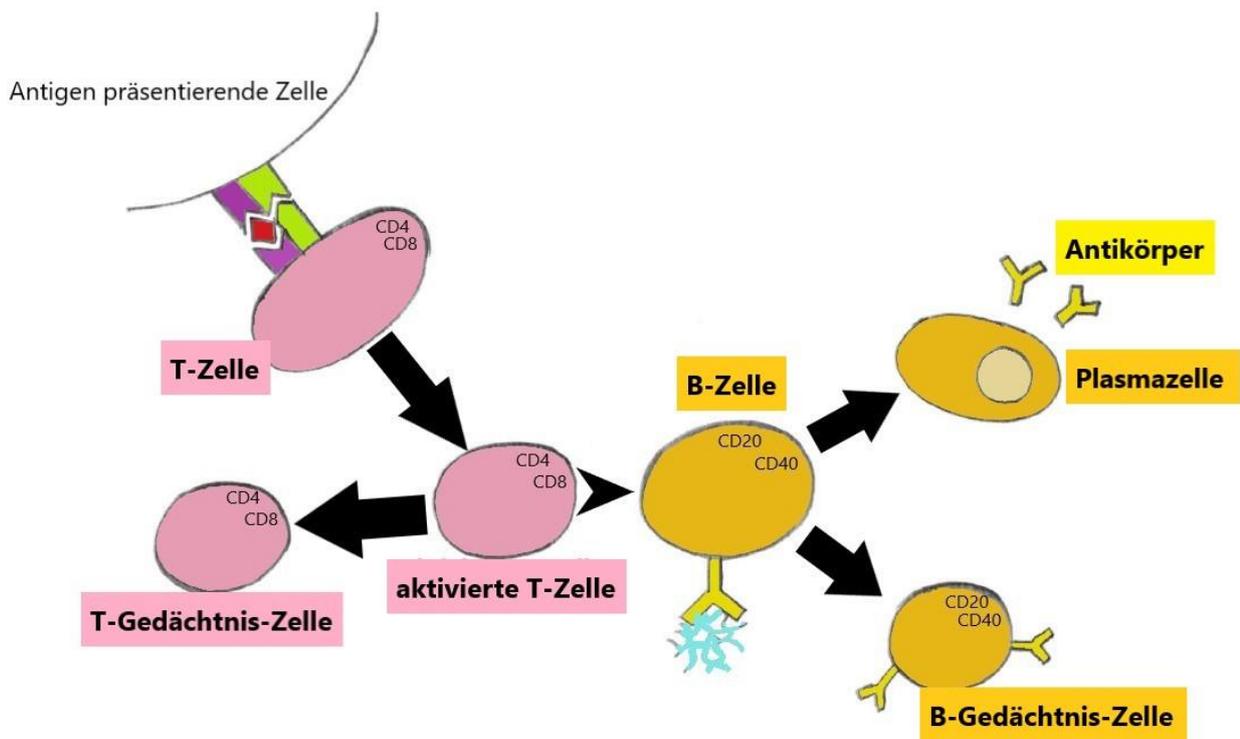


Abbildung 4: B-Zellreaktion (vereinfacht)

Es lässt sich hier zusammenfassen, dass neben der Bildung von spezifischen Antikörpern auch die Aktivierung des Komplementsystems eine entscheidende Rolle bei der Entstehung und Tragweite von Abstoßungsreaktionen spielt.

#### 1.4.2 Immunologische Grundlagen der HTx<sub>i</sub>

Bezugnehmend auf diese Grundlagen beschrieben Eastlund et al. 1998 grundlegende Gedanken zur Bedeutung der Blutgruppen-Kompatibilität, genauer der AB0-Kompatibilität, für verschiedenste Gewebetransplantationen. [36] Bei verschiedenen Transplantationsformen von Geweben wie Knochen und Sehnen fand sich keine Abhängigkeit des Transplantationserfolges von der AB0-Kompatibilität dieser. [36] Des Weiteren wurde der Erfolg dieser Transplantationen auf der Ebene der Integration des Gewebes in den arbeitenden Organismus gesehen, welcher nicht zwingend von der vorhandenen Blutgruppe abhing. [36] Diese grundlegende Überlegung betont die Bedeutung der Funktionalität des integrierten Gewebes oder Organs für den Erfolg des jeweiligen Transplantationseingriffs.

In Erweiterung dieses Gedankens entstand die Idee zur AB0-inkompatiblen Transplantation von soliden Organen. Die Überlegung, dass Kleinkinder bis zu einem Alter von ungefähr 14 Monaten keine Isohemagglutinine und lediglich geringe Mengen an Anti-A und Anti-B Antikörpern produzieren und ihr Komplementsystem – welchem eine Mediatorfunktion bei Abstoßungsreaktionen zukommt – noch nicht vollständig entwickelt ist, bildeten die Grundlage für die weitere Erforschung der AB0<sub>i</sub> Transplantation.

Die Toleranz gegenüber Antigenen der Hauptblutgruppen wird auf ein noch nicht vollständig ausgebildetes Zusammenspiel des Komplementsystems mit dem CD21-Rezeptor der B-Zellen zurückgeführt. [37] Die Entwicklung des sogenannten Gedächtnis der B-Zellen wird durch die Präsenz eines tolerierten AB0<sub>i</sub> transplantierten Organs – in unserem Fall eines Herzens – verändert, ein Ausbleiben der Gedächtnisbildung geht mit einer Toleranzentwicklung gegenüber den Blutgruppen einher und eine solche ist mit einer niedrigeren Prävalenz an HLA-II Antikörpern verbunden. [37]

#### 1.4.3 Die Entwicklung der HTx<sub>i</sub>

Auf der Grundlage dieser theoretischen Überlegungen war von 1996 bis 2000 insgesamt 10 Neugeborenen ein Herz AB0<sub>i</sub> transplantiert (HTx<sub>i</sub>) worden und deren Überleben mit 10 Patienten nach einer Blutgruppen kompatiblen (AB0<sub>c</sub>) Transplantation verglichen worden. [33] Im Rahmen dieser Veröffentlichung wurde das Verfahren der HTx<sub>i</sub> für Neugeborene als sicher beschrieben und die mögliche Reduktion der Sterblichkeit auf der Warteliste für ein Spenderherz beschrieben. [33] In Erweiterung der vorliegenden Daten aus Kanada wurde 2004 dann von zusätzlich 6 weiteren, demnach insgesamt 16 Patienten berichtet, die im Alter von unter 14 Monaten eine HTx<sub>i</sub> erhalten hatten. [38] Hierbei berichteten Foreman et al. von einem Überleben von 87% und betonten auch weiterhin die Bedeutung des noch nicht voll ausgebildeten Immunsystems der Neugeborenen für den Erfolg dieses Verfahrens. [38] Grundsätzlich lässt sich somit festhalten, dass erkrankte Kinder, die beispielsweise die Blutgruppe 0 aufweisen, eine Transplantation von Organen der Blutgruppe A, B und AB erhalten können. Tabelle 1 verdeutlicht in Anlehnung an die Daten von West et al., welche Kombinationen an Blutgruppen als kompatible und welche als inkompatible Transplantationen gelten. [33] Auf Grund der spezifischen Blutgruppenmerkmale des AB0-Systems und der hiermit verbundenen Antikörperbildung gelten Organe von Spendern der Blutgruppe 0 als universelle Spender, da sie keine AB0-Antigene präsentieren. Als universelle Empfänger

gelten hingegen Patienten mit vorbestehender Blutgruppe AB, da diese keine Antikörper gegen das AB0-System ausbilden.

	Kompatible Blutgruppen	Inkompatible Blutgruppen
<b>Blutgruppe Empfänger</b>		
0	0	A, B, AB
A	A, 0	B, AB
B	B, 0	A, AB
AB	AB, A, B, 0	Keine
<b>Blutgruppe Spender</b>		
0	AB, A, B, 0	Keine
A	A, AB	B, 0
B	B, AB	A, 0
AB	AB	A, B, 0

*Tabelle 1: Darstellung kompatibler und inkompatibler Blutgruppen zur HTx nach West et al. 2001 [33]*

Eine genaue Blutgruppenbestimmung – mit Untergruppen und weiteren Merkmalen – und eine kontinuierliche Messung der hierfür vorbestehenden Antikörper-Titer ist im Vorfeld zur HTx Listung somit notwendig [39]. Das Vorhandensein von Antikörpern, insbesondere solcher, die sich gegen die Hauptblutgruppen A, B und 0 richten, spielen eine entscheidende Rolle bei der Funktionsfähigkeit eines transplantierten Organs, weshalb Methoden zur Messung der Titerlevel der Antikörper sowie Therapieempfehlungen und Strategien zum Umgang mit vorhandenen Antikörpern von großer Bedeutung sind. [9]

Ein weiterer immunologischer Aspekt, der die Funktionalität des Spenderorgans und damit das Langzeitüberleben beeinflussen kann ist die Ausbildung von Spender-spezifischen Anti-HLA-Antikörpern (englisch: donor-specific anti-HLA antibodies; DSA). [40] In einer Studie wurde 2019 dargelegt, dass eine HTx<sub>i</sub> bei Kleinkindern und Säuglingen im Vergleich zu einer AB0 kompatiblen HTx (HTx<sub>c</sub>) im gleichen Alter mit einem geringeren Risiko für die Ausbildung von DSA einhergehen könnte und somit auch die hiermit verbundene Rate an Abstoßungen geringer seien könnte. [40]

Das Transplantationszentrum der LMU in München stellte die alternative AB0<sub>i</sub> Transplantation eines Herzens bei Säuglingen und Kleinkindern erstmalig im Rahmen eines Fallberichts im Jahr 2005 vor. [25] Bei zwei Patienten war auf Grund des Organmangels und der langen Wartezeit bei der Listung eine HTx<sub>i</sub> durchgeführt worden

und diese konnte als eine gute und sichere Therapieoption beschrieben werden. [25] Urschel et al. analysierten in einer multizentrischen Untersuchung 57 Kinder (58 HTx), bei denen eine HTx<sub>i</sub> durchgeführt wurde. Das mittlere Alter betrug hierbei 6,8 Monate. [41] In Australien ist die Methode der AB0<sub>i</sub> Transplantationen ebenfalls bereits durchgeführt worden und zeigt erfreuliche Ergebnisse. [22] Im Vereinigten Königreich erhielten in den Jahren 2000 bis 2006 insgesamt 21 Kinder, im Alter zwischen 2 und 40 Monaten, eine HTx<sub>i</sub>. [42] Diese Patienten hatten bis zur Veröffentlichung der Daten 2008 alle überlebt und mussten weder re-transplantiert werden noch zeigten sich bei ihnen Episoden von humoralen Abstoßungsreaktionen. [42] Diese Ergebnisse wurden von den Autoren als Hinweis gewertet, dass das in Kanada zu diesem Zeitpunkt bereits etablierte Verfahren insbesondere zur Reduktion der Wartelistenzeiten auch in anderen Ländern forciert eingesetzt werden sollte. [42] In einer Analyse der Daten des United Network for Organ Sharing (UNOS) ergab sich für insgesamt 35 AB0<sub>i</sub> Patienten keine erhöhte Wahrscheinlichkeit einer akuten Abstoßungsreaktion auf Grund von Isohemagglutininproduktion. [43] Auf Grund dieser belegten Sicherheit wiesen die Autoren hier darauf hin, dass das Verfahren der HTx<sub>i</sub> zur Maximierung der Spenderorganverwendung verstärkt eingesetzt werden sollte. [43]

Die Methodik der HTx<sub>i</sub> zeigt bisher nachweislich gleichwertige Langzeitergebnissen zur AB0<sub>c</sub> HTx (HTx<sub>c</sub>) und stellt somit einen guten Standard in der Versorgung von jungen pädiatrischen Patienten dar. [37] Prinzipiell ist auch die Ausweitung des Verfahrens auf Kinder einer höheren Altersstufe denkbar und das Verfahren auf anderweitige Transplantationen von soliden Organen übertragbar. [37] In Deutschland gilt nach der AWMF-Leitlinie dass Kinder im Alter von <2 Jahren prinzipiell zur AB0<sub>i</sub> gelistet werden können. [15]

#### 1.4.4 Therapeutische Aspekte der HTx<sub>i</sub>

Grundsätzlich können im Rahmen von HTx<sub>i</sub> Blutplasma, Erythrozytenkonzentrate und Thrombozytenkonzentrate bei diesen Interventionen und Transfusionen wie in Tabelle 2 dargestellt in Bezug auf die Kombination der Blutgruppen verwendet werden. [33] Auch hierbei ist zu beachten, dass für die Übertragung von Erythrozyten die Blutgruppe 0 als universeller Spender gilt, wohingegen die Blutgruppe AB bei der Plasmaübertragung und Thrombozytentransfusionen universell einsetzbar ist.

Blutgruppe des Spenders	Blutgruppe des Empfängers	Zu vermeidende Antikörper gegen das Spenderorgan	Zu verwendendes Plasma	Zu verwendende Erythrozyten	Zu verwendende Thrombozyten
AB	O	Anti-A Anti-B	AB	O	AB
B	O	Anti-B	B, AB	O	B, AB
A	O	Anti-A	A, AB	O	A, AB
AB	B	Anti-A Anti-B	AB	B, O	AB
A	B	Anti-A	AB	B, O	AB
AB	A	Anti-A Anti-B	AB	A, O	AB
B	A	Anti-B	AB	A, O	AB

*Tabelle 2: Blutprodukte im Zusammenhang mit HTx<sub>i</sub> nach West et al. 2001 [33]*

Foreman et al. beschrieben 2002, dass bei den 16 AB0<sub>i</sub> transplantierten Kindern präoperative Titerbestimmung für die Hauptgruppen der Blutgruppen, also des AB0-Systems, durchgeführt wurden, welche nach der erfolgreichen HTx wiederholt wurden. [38] Im Zuge dieser Transplantationen wurde zur Elimination von vorhandenen Antikörpern gegen die Blutgruppen-Antigene ein Austausch des Blutplasmas während der intraoperativen Phase des kardiopulmonalen Bypasses durchgeführt. [38] Hierbei wurde die während der HTx benötigte Herzlungenmaschine mit einem zusätzlichen Volumen aus mit dem Empfänger kompatiblen roten Blutkörperchen sowie Plasma und Thrombozyten, welche frei von sämtlichen Anti-A und Anti-B Antikörpern waren, beladen, um das Blut des Patienten ersetzen zu können. [38] Das dem Empfänger durch die Herzlungenmaschine entnommen Blutvolumen wurde zusätzlich einer Plasmapherese unterzogen um weiter vorhandene Antikörper mit dem Plasma zu eliminieren und lediglich die roten Blutkörperchen wurden dem Blutkreislauf schließlich wieder zugeführt. [38] In Erweiterung dieses Verfahrens wurde 2015 in Großbritannien bereits von 30 erfolgreichen HTx<sub>i</sub> bei Patienten mit präoperativen Antikörper-Titern von  $\geq 1:16$  berichtet, welche im prä- und perioperativen Verlauf eine sogenannte Plasma-Austausch-Transfusion (Englisch: plasma exchange transfusion (PET)) erhielten. [44, 45] Robertson et al. berichteten im Jahr 2018 dann von einer Reduktion der vorhandenen Isohemagglutinin-Titer durch einen Anti-A- / Anti-B-Immunoabsorber im extrakorporalen Schenkel der Herz-Lungen-Maschine. [46] Hierbei können neben der Einsparung von verwendeten Blutprodukten auch grundsätzlich Patienten mit höheren präoperativen Antikörper-Titern einer möglichen AB0<sub>i</sub> HTx zugeführt werden. [46] Zudem bietet der Einsatz der Immunoabsorber, auch in Kombination mit der PET, grundsätzlich die Chance auch größeren und somit älteren Patienten eine Blutgruppen inkompatible Listung und

Transplantation anbieten zu können. [46] Klinische Aspekte wie die Verwendung von kardialen Unterstützungssystemen, die mit einer möglichen Sensibilisierung gegenüber Blutgruppen-Antigenen einhergehen sowie die mögliche Entstehung einer B-Zell-Toleranz im Kleinkindalter nach erfolgter HTx<sub>i</sub> müssen zudem in Betracht gezogen werden. [47-49] Klinische Studien mit ausreichenden Fallzahlen und statistischen Auswertungen stehen zum aktuellen Zeitpunkt jedoch noch aus. [45]

#### 1.4.5 Ausweitung der HTx<sub>i</sub>

Die zunächst zurückhaltenden Grenzwerte zur Listung für eine AB0<sub>i</sub> HTx konnten mit wachsender klinischer Erfahrung und unter Erweiterung der Maßnahmen zur Senkung der Antikörperlevel prä- und perioperativ stetig angehoben werden. In Einzelfallberichten finden sich auch bereits erfolgreiche HTx<sub>i</sub> bei Kindern mit deutlich höheren präoperativen Antikörper-Titern. Bei einem 5-jährigen Kind fanden sich beispielsweise präoperative Werte von 1:128 gegen die Spender-Lymphozyten (HLA) und 1:256 gegen die Blutgruppen-Antigene (AB0). [50] Diese konnten durch eine präoperative medikamentöse Immunsuppression, intravenöse Immunglobulingabe und einen Blutplasmaaustausch auf 1:16 und 0 gesenkt werden und die erfolgreiche Transplantation ermöglichen. [50] Somit wird deutlich, welche Wichtigkeit die präoperative Bestimmung der Antikörper hat und dass diese gleichzeitig durch die heute zu Verfügung stehenden Medikationen und Interventionen keinen grundsätzlichen Ausschluss für die HTx<sub>i</sub> darstellen.

Es zeigt sich jedoch auch, dass nicht alle Werte an gemessenen DSA grundsätzlich ein erhöhtes Risiko bergen, sodass eine Transplantation prinzipiell auch bei niedrigen vorbestehenden DSA-Titern durchführbar erscheint, jedoch eines genauen postoperativen Monitorings bedarf. [34] Das Management dieser Titer variiert in den verschiedenen Transplantationszentren, das typische Vorgehen beinhaltet aber eine Plasmapherese oder Immunoabsorption und eine mögliche Kombination dieser mit Rituximab oder Immunglobulinen. [51]

Für die weitere immunologische Betreuung der Patienten nach einer erfolgten HTx<sub>i</sub> finden sich zudem neue Daten, die eine Messung der sogenannten „AB0-Chimära“ der Retikulozyten zur Beurteilung der immunologischen Anpassungsvorgänge und dem Erstellen eines individualisierten Transfusionsplans vorstellen. [52]

In einer zusammenfassenden Analyse der Veröffentlichungen der Methodik der HTx<sub>i</sub> bei Kindern unter einem Jahr ließ sich auch in der Zusammenschau kein Unterschied bei der

Mortalität, der Morbidität oder dem Organversagen im Vergleich zur HTx<sub>c</sub> feststellen. [53] Diese Ergebnisse konnten auch wir in der von uns im Vorfeld dieser Arbeit durchgeführten Metaanalyse der bis dato international vorliegenden Daten bestätigen. [54] 2018 konnten wir diese bereits auf der Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie vorstellen. [54]

Somit lässt sich festhalten, dass die pädiatrischen HTx als Therapieoption mit guten postoperativen Ergebnissen und Langzeitüberleben gilt. Die HTx<sub>i</sub> stellt für das Patientenkollektiv der Säuglinge und Kleinkinder eine ebenfalls gute Therapiemaßnahme dar, erfordert jedoch ein genaues Verständnis der immunologischen Grundlagen und notwendigen präoperativen Maßnahmen.

### 1.5 Langzeitfolgen nach pädiatrischen HTx

Neben der prinzipiellen Eignung als Therapieverfahren und dem Langzeitüberleben müssen aber auch Langzeitfolgen und –komplikationen der pädiatrischen HTx Beachtung bei der Bewertung dieses Verfahrens finden. Diese sind selbstverständlich auch für das Kollektiv nach HTx<sub>i</sub> relevant.

Komplikationen können nach einer erfolgten HTx, wie nach allen medizinischen Interventionen, auftreten und werden in peri- und postoperative sowie Langzeitfolgen unterteilt. Neben allgemeinen Komplikationen wie Blutungen, Infektionen und den bereits angesprochenen Abstoßungsreaktionen gibt es nach erfolgten pädiatrischen HTx einige spezielle Komplikationen. Zu diesen zählen unter anderem spezifische postoperative Virusinfektionen und das mit ihnen erhöhte Risiko für weitere Folgeerkrankungen, immunologische Probleme im Rahmen der lebenslangen immunsuppressiven Therapie sowie Folgeerkrankungen des Herzkreislaufsystems, der Niere und des neurologischen Systems.

Die sogenannte kardiale Transplantat-Vaskulopathie (CAV), die sich auf die Pumpleistung des Herzens auswirken kann, stellt im Rahmen der pädiatrischen Herztransplantationen mit 35% die größte und wichtigste Spätfolge dar. [12] Ebenso sind die Inzidenz von malignen Erkrankungen – spezieller Lymphomen - mit 20% und das Auftreten einer chronischen Nierenfunktionseinschränkung mit 31% schwerwiegende Komplikationen, die ein genaues Monitoring und spezifische Therapien verlangen. [12]

Risikofaktoren, die sich negativ auf den funktionellen Status transplantierte Kinder ein Jahr nach der erfolgten Transplantation auswirken können, sind im Allgemeinen eine

frühe Abstoßung, ein höheres Alter der Kinder, die afroamerikanische Ethnizität, eine chronische Steroidtherapie, eine hämodynamische Unterstützung und eine Hospitalisation. [14] Des Weiteren konnten im Rahmen von pädiatrischen Herztransplantationen Faktoren wie eine verminderte Auswurfleistung des Herzens im Vorfeld der Transplantation mit einem höheren Risiko der Sterblichkeit auf der Warteliste assoziiert werden. [55] Hieraus schlossen Singh et al. 2015, dass eine Risikostratifizierung anhand des hämodynamischen Flussprofils bei Kindern mit einer idiopathischen dilatativen Kardiomyopathie im Rahmen der Listung zur Transplantation sinnvoll erscheinen könnte. [55]

Bei einer starken Funktionseinschränkung des Spenderorgans durch die genannten Langzeitfolgen oder anderweitige Organdysfunktion kann nach einer HTx erneut die Indikation zu einer Transplantation des Herzens – einer sogenannten Re-Transplantation – gestellt werden. Außerdem kann es in manchen Fällen notwendig sein, im weiteren Verlauf andere Organe zu transplantieren. In Bezug auf mögliche Re-Transplantationen nach einer erfolgten HTx beschrieben Smits et al. 2018 eine evidente Abhängigkeit des Langzeiterfolges einer zweiten Transplantation von der Indikationsstellung zur Re-Transplantation. [56] Hierbei zeigte sich, dass eine Re-Transplantation auf Grund einer CAV vergleichsweise akzeptable Ergebnisse erzielte, wohingegen eine Re-Transplantation in Folge einer primären Organdysfunktion zwar seltener erfolgte, diese aber auch insgesamt geringere Funktionalitätswerte einen Monat nach der Re-Transplantation zeigte. [56] Insbesondere für dieses Patientenkollektiv sollten alternative Therapieoptionen wie die ECMO genauestens evaluiert und bevorzugt eingesetzt werden. [56]

Vor allem für kritisch erkrankte Patienten, bei denen sich die mittelfristigen Ergebnisse nach pädiatrischer HTx mit zugrundeliegender DCM oder CHD als erfreulich gezeigt haben, müssen die Nebenwirkungen der dauerhaften Immunsuppression in Bezug auf das Langzeitüberleben beachtet werden. [57]

Insbesondere die Betrachtung und Analyse dieser Langzeitfolgen und der damit verbundene Einfluss auf die Lebensqualität der Patienten nach pädiatrischer HTx und speziell nach HTx<sub>i</sub> ist für die endgültige Beurteilung des Verfahrens unumgänglich. Sie bietet zudem die Chance zur Ermittlung von Risikofaktoren für die einzelnen Problematiken und somit auch zu deren möglicher Prävention.

## 1.6 Fragestellung der Arbeit

Die dargelegten und prinzipiell erfreulichen Erkenntnisse zur pädiatrischen HTx veranlassten uns zur erneuten Evaluation der an unserem Zentrum bereits durchgeführten pädiatrischen HTx. Insbesondere das Patientenkollektiv der HTx<sub>i</sub> weckte unser Interesse mit dem initialen Gedanken zur Analyse der vorhandenen Patientendaten unseres Zentrums. Verschiedenste Aspekte fanden ihren Weg in unsere Überlegungen. Lassen sich Gründe finden, weshalb das Verfahren der HTx<sub>i</sub> bei den vorliegenden und guten Daten weiterhin nicht als internationaler Standard angewandt und weshalb dieses Verfahren nicht weiter ausgeweitet wird? Finden sich möglicherweise sogar Vorteile der HTx<sub>i</sub> gegenüber der konventionellen HTx<sub>c</sub>? Lassen sich neben dem Langzeitüberleben und der Re-Transplantationsrate weitere Erkrankungen und Einschränkungen bei den therapierten Patienten analysieren? Ist eine mögliche Beobachtung solcher Komplikationen an den einzelnen Zentren ein Grund für die Zurückhaltung bei dem Verfahren und können wir diese durch eine objektive Darstellung der Daten bestätigen oder widerlegen? Weitere Aspekte wie der mögliche positive Einfluss auf die Wartelistenzeit und somit auch auf die Sterblichkeit auf der Warteliste kamen zu unseren Überlegungen hinzu. Wir kamen zu dem Schluss, dass eine vollständige Darlegung der Komplikationen, der Re-Transplantationen, des Überlebens und insbesondere der Langzeitkomplikationen und der mit ihnen assoziierten Risikofaktoren für das Patientenkollektiv sinnvoll erschien. Eine Unterscheidung zwischen HTx<sub>i</sub> und HTx<sub>c</sub> zum besseren Verständnis der Einflussfaktoren des inkompatiblen Verfahrens auf die Langzeitkomplikationen erschien zudem erkenntnisversprechend.

Eine erste Vorstellung unseres Patientenkollektivs und erster Daten im Februar 2019 im Rahmen einer fachspezifischen Jahrestagung bestätigte das vorhandene Interesse der anderen Transplantationszentren aus Deutschland und bestärkte für uns die Relevanz und Wichtigkeit der Datenanalyse. [58]

Die Frage, warum dieses Verfahren trotz der vorliegenden guten Ergebnisse noch keine größere Ausweitung erfahren hat und der mögliche Einfluss der spezifischen Gegebenheiten unseres Zentrums stellten sich uns im weiteren Verlauf. Nach der Betrachtung der internationalen Daten waren zunächst eine Evaluation der bereits erfolgten HTx und eine Beurteilung der von uns vollzogenen Therapien von Interesse. Des Weiteren stellte sich uns aber neben dem Gesamtüberleben und der Re-

Transplantationsrate schnell die Frage nach den Langzeitfolgen, möglichen Erkrankungen und Einschränkungen und deren Zusammenhang mit der erfolgten HTx.

Bereits vor der Darlegung und Diskussion der zentrumsspezifischen Daten muss der Aspekt der sehr geringen Fallzahlen und der damit einhergehenden Unmöglichkeit der belegbaren Signifikanz von möglichen Beobachtungen und Unterschieden erwähnt werden. Im Bewusstsein dieser weitreichenden Limitation stellen sich dennoch die oben genannten Fragen. Eine Beantwortung dieser wird endgültig nur durch große, möglicherweise international zusammenfassende, Studien möglich sein. Dennoch muss zum Erreichen dieses Ziels zunächst auf lokale Berichterstattungen, gemeinsame Tendenzen und Erkenntnisse zurückgegriffen werden um das Verfahren prinzipiell zu bestätigen und auch rückwirkend zu rechtfertigen. Durch ein Voranschreiten der Therapie durch vielversprechende Ergebnisse und Ausmerzungen einzelner Fehler- und Komplikationsquellen wird eine Analyse größerer Fallzahlen in der Zukunft ermöglicht. In einem solch kleinen Nischenbereich wie der HTx<sub>i</sub> müssen Ergebnisse aber selbstverständlich immer einzeln betrachtet und ausführlichst diskutiert werden. Im Rahmen der Darlegung unserer Erkenntnisse hoffen wir einen Beitrag zu diesen übergeordneten Zielen leisten zu können und mit neuen Aspekten insbesondere in Bezug auf den Langzeitverlauf der Patienten weitere Denkanstöße liefern zu können.

## 2 Material und Methodik

Im Rahmen der hier vorgelegten Datenerhebung und –analyse wurden im Vorfeld sämtliche pädiatrische Patienten identifiziert, die an unserer universitären Einrichtung eine Herztransplantation erhielten. Spezieller wurden für unsere Analyse dann die Patienten ausgewählt, die im Säuglings- bzw. Kleinkindalter eine HTx erhielten.

### 2.1 Datenerhebung

Die Datenerhebung erfolgte im Zeitraum von 2003 bis einschließlich Ende 2017. Die betrachteten Transplantationen fanden in den Jahren zwischen 2003 und 2015 statt, wobei die erste Herztransplantation im Juni 2003 kompatibel durchgeführt wurde und die letzte im September 2015 eine inkompatible Transplantation darstellte. Der Beobachtungszeitraum erstreckte sich bei allen Patienten vom Zeitpunkt der Geburt, über die Diagnosestellung zur Listung sowie zur durchgeführten Transplantation und wurde für diese Betrachtung zum 31.12.2017 beendet oder gegebenenfalls zum Zeitpunkt einer erfolgten Re-Transplantation oder des eingetretenen Todes bereits vorzeitig abgeschlossen.

### 2.2 Methodik

Die primäre Erhebung der prä-, peri- und postoperativen Daten erfolgte in Form einer Tabelle im Format Excel. Die erhobenen Daten wurden auf Grundlage der vorliegenden Akten, Operationsberichte, Ambulanzberichte, Folgeuntersuchungen und Arztbriefe akquiriert und in Zusammenschau mit Laborparametern, echokardiographischen und Herzkatheteruntersuchungen sowie konsiliarischen Beurteilungen ergänzt.

Die statistische Auswertung erfolgte mit Hilfe des Programms SPSS, welches insbesondere zur Erstellung von Kaplan-Meier-Kurven zur Betrachtung des Überlebens der Patienten hinzugezogen wurde. Des Weiteren wurden die erhobenen Daten sowie die beobachteten Ereignisse und Komplikationen in Form von tabellarischen Zusammenfassungen dargestellt.

### 2.3 Medizinischer Hintergrund – Immunsuppressive Therapie

Das Prinzip der immunsuppressiven Therapie im Rahmen solider Organtransplantationen zur Vermeidung von Abstoßungsreaktionen und zum Erhalt der Funktion des Spenderorgans findet auch im Rahmen der pädiatrischen HTx Anwendung. Die immunologischen Besonderheiten im Kleinkindalter wirken sich auch auf die Wahl und Verabreichung der benötigten immunsuppressiven Therapie in Folge der

pädiatrischen HTx aus. Insbesondere bei der HTx<sub>i</sub> kommen spezielle therapeutische Verfahren zum Einsatz. Eine beispielhafte Darlegung soll die relevanten Therapieschritte erläutern, wobei individuelle Änderungen der Dosierungen und Medikamente als Abstimmung auf das bestehende Risikoprofil möglich sind: Die Induktionstherapie wird im Vorfeld der Operation als gängige Methode verwendet um den Gebrauch von Steroiden möglichst frühzeitig auszuschleichen oder sogar ganz zu vermeiden. [59] Die übliche Induktion erfolgt mittels Antithymozyten Globulin (ATG), welches im Vergleich zu Interleukin-2-Rezeptorantagonisten (IL-2) ein verbessertes Überleben des Spenderorganes zeigt und insbesondere bei HTx<sub>i</sub> Vorteile bietet ohne das Risiko für Infektionen oder eine Posttransplantations-Lymphoproliferative Erkrankung (PTLD) zu erhöhen. [59] Der IL-2-Rezeptorantagonist Basiliximab kann bei Gegenanzeigen für ATG als Alternative erwogen werden. [15] Die initiale Immunsuppression erfolgt in einer Dreifach-Therapie mittels Prednisolon, Tacrolimus und Mycophenolat Mofetil (MMF). [38] Die lebenslange immunsuppressive Therapie wird mittels Tacrolimus oder Ciclosporin aufrechterhalten, wobei das vorgegebene Ziel eine möglichst niedrige Dosis des jeweiligen Medikamentes ohne Auftreten von Abstoßungsreaktionen darstellt. [38] Der Erfolg der Therapie und der Ausschluss von Abstoßungsreaktionen jeglichen Grades wird im weiteren postoperativen Verlauf in festgelegten Intervallen an den Transplantationszentren überprüft. Hierbei werden in unterschiedlichen zeitlichen Abständen klinische Untersuchungen, Blutuntersuchungen, Echokardiographien, Herzkatheteruntersuchungen und Myokardbiopsien vorgenommen.

Eine weitere Therapiemöglichkeit in Form von „mammalian target of rapamycin“ (mTOR) Inhibitoren als sichere Alternative bei pädiatrischer HTx wurde in Studien bereits untersucht und belegt. [60] m-TOR-Inhibitoren – wie Everolimus oder Sirolimus – weisen ein geringeres Nebenwirkungspotenzial im Bereich der Nierentoxizität, Infektionsraten und Malignomentwicklungen auf. [60] Es ist sowohl eine initiale Immunsuppression mit als auch ein Wechsel auf die genannten Substanzen im Verlauf möglich.

Abbildung 5 gibt einen Überblick über die Angriffspunkte ausgewählter Immunsuppressiva im Bereich der T-Zellreaktion.

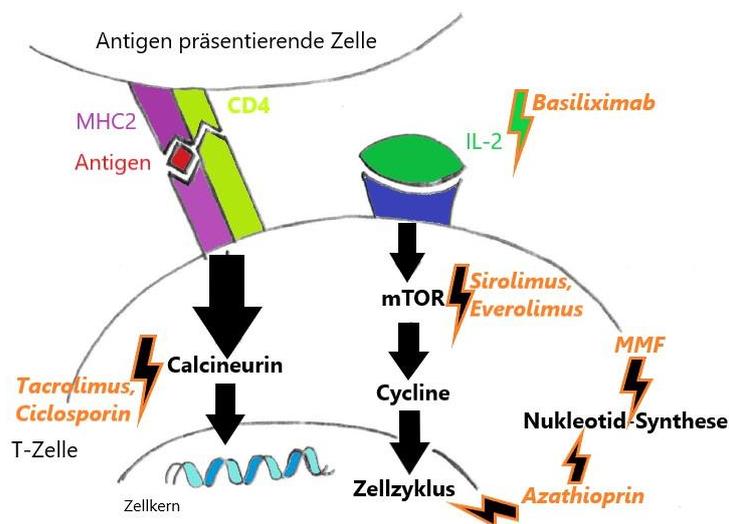


Abbildung 5: Angriffspunkte der Immunsuppressiva an der T-Zelle (vereinfacht)

Das Therapieregime bezüglich der pädiatrischen HTx an unserem Zentrum stellt sich konkret wie folgt dar: Alle AB0<sub>i</sub> Patienten erhalten eine Induktion mittels ATG über mehrere Tage. Auch bei Patienten mit präoperativ nachgewiesenen Antikörpern und AB0<sub>c</sub> Listung wird diese Induktion in Betracht gezogen. Die initiale Immunsuppression erfolgt standardmäßig mittels Tacrolimus, MMF und Prednisolon. Alternativ kann hierbei für Tacrolimus Ciclosporin und für MMF Everolimus eingesetzt werden. Die initiale Therapie mit Prednisolon wird möglichst frühzeitig reduziert und standardmäßig innerhalb der ersten 6 bis 12 Monate ausgeschlichen. Die Immunsuppression wird im Verlauf anhand regelmäßiger Medikamentenspiegelkontrollen optimal auf den jeweiligen Patienten eingestellt und gegebenenfalls angepasst. Sollten Nebenwirkungen oder Komplikationen auftreten, ist ein prinzipieller Wechsel der initialen Immunsuppression möglich. Tabelle 3 gibt hierbei einen Überblick über die Möglichkeiten zur Immunsuppression und einen Auszug aus den jeweiligen Nebenwirkungsprofilen der Medikamente.

Substanzname	Substanzklasse	Wirkmechanismus	Nebenwirkungsprofil (auszugsweise)
<b>Prednisolon</b>	Glucocorticoid	Hemmung multipler Entzündungs- & Immunmodulatoren	Arterieller Hypertonus Hyperlipidämie Hyperglykämie Osteopenie
<b>Tacrolimus</b>	Calcineurin-Inhibitor	Senkung der IL-2-Produktion und der T-Lymphozyten-Aktivierung	Nephrotoxizität Neurotoxizität Arterielle Hypertonie Hyperlipidämie
<b>Ciclosporin</b>	Calcineurin-Inhibitor	Senkung der IL-2-Produktion und der T-Lymphozyten-Aktivierung	Nephrotoxizität Neurotoxizität Arterielle Hypertonie Gingivahyperplasie Hirsutismus
<b>Mycophenolat mofetil</b>	Inosinmonophosphat-Dehydrogenase-Hemmer	Proliferationshemmung der Lymphozyten	Leukopenie Gastritis, Diarrhoe
<b>Azathioprin</b>	Purin-Analogon	DNA-Replikationshemmung durch falschen Baseneinbau	Myelosuppression Pankreatitis, Hepatitis Malignomentwicklung
<b>Methotrexat</b>	Folsäure-Antagonist	Purin- und Pyrimidinsynthesehemmung	Myelosuppression Mukositis Nephrotoxizität Hepatotoxizität
<b>Everolimus</b>	mTOR-Inhibitor	IL2-Hemmung und Proliferationshemmung der T-Lymphozyten	Mundulzerationen Hypercholesterinämie Pneumonitis Leukopenie, Anämie, Thrombozytopenie Nephrotoxizität
<b>Sirolimus</b>	mTOR-Inhibitor	IL2-Hemmung und Proliferationshemmung der T-Lymphozyten	Mundulzerationen Hypercholesterinämie Pneumonitis Leukopenie, Anämie, Thrombozytopenie Nephrotoxizität
<b>Biologicals</b> - Rituximab	CD20-Antikörper	Bindung an CD-20 mit Unterbrechung der Immunkaskade	Infektionen

*Tabelle 3: mögliche Substanzen zur immunsuppressiven Therapie*

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Patientenkollektiv

##### 3.1.1 Demographische Daten

Das untersuchte Patientenkollektiv besteht aus insgesamt 18 Patienten, 7 aus der Gruppe der inkompatiblen Herztransplantation und 11 aus der der kompatiblen HTx.

Zunächst wurden die 7 Patienten betrachtet, welche eine Blutgruppen-inkompatible Listung sowie inkompatible Transplantation erhalten hatten. Da alle diese Patienten zum Zeitpunkt der Transplantation 17 Monate oder jünger waren, wurden im Folgenden dann die Patienten identifiziert, die eine Blutgruppen-kompatible Transplantation erhalten hatten und sich im gleichen Altersbereich zum Zeitpunkt der erfolgten Transplantation befanden. Zudem wurde der Zeitraum der erfolgten Transplantationen auf alle vorgenommenen Eingriffe ab 2003 eingegrenzt, da zu diesem Zeitpunkt die Methodik der inkompatiblen HTx etabliert wurde und die posttransplantationellen Therapieschemata in ähnlicher Art und Weise durchgeführt wurden. Somit konnten weitere 11 Patienten identifiziert und unserem zu analysierenden Kollektiv zugeführt werden, welche eine gute Vergleichbarkeit mit den bereits identifizierten 7 Patienten versprachen und ab dem Jahr 2003 ein Blutgruppen-kompatibles Herz erhalten hatten. Insgesamt konnten 18 herztransplantierte Kinder im Altern von unter 17 Monaten retrospektiv betrachtet und analysiert werden, wobei diese jeweils als gesamtes Kollektiv und in den zwei Untergruppen der Blutgruppen-kompatiblen und inkompatiblen Herztransplantation betrachtet wurden.

Die demographischen Daten der Patienten stellen sich wie folgt dar.

Das mediane Alter zum Zeitpunkt der jeweils erfolgten Herztransplantation betrug 7 Monate (1; 16), mit lediglich geringen Unterschieden zwischen den beiden Gruppen. In der Gruppe der AB0<sub>i</sub> lag es ebenfalls bei 7 Monaten (3; 16) und in der Gruppe der AB0<sub>c</sub> bei 6 Monaten (1; 15).

11 der 18 Patienten sind weiblichen Geschlechts, 7 männlich, wobei in der Gruppe der AB0<sub>i</sub> das Verhältnis mit 3 weiblichen und 4 männlichen Patienten nahezu ausgeglichen ist. In der Gruppe der AB0<sub>c</sub> überwog der Anteil der weiblichen Patienten mit 8 im Vergleich zu 3 männlichen. Das Verhältnis der Geschlechter vom transplantierten Organ zum jeweiligen Empfänger stellt sich im größten Teil als Geschlechter-kompatibel dar (siehe Tabelle 4). Bei 2 Patienten aus der AB0<sub>c</sub> Gruppe war das Geschlecht der Spender anhand

der Aktenlage nicht mehr zu rekonstruieren. Lediglich 2 Patienten der AB0<sub>i</sub> Gruppe und 3 Patienten der AB0<sub>c</sub> Gruppe erhielten nachweislich ein Organ von einem Spender des anderen Geschlechts.

Bei jeweils 5 Patienten beider Gruppen führte die Diagnose einer dilatativen Kardiomyopathie (DCM) zur Listung zur HTx. Bei einem Patienten aus der AB0<sub>c</sub> Gruppe war die bestehende DCM mit einer Myokarditis nach Parvovirus B19 Infektion assoziiert. Insgesamt 6 Patienten litten an einem hypoplastischen Linksherzsyndrom (HLHS), 2 von diesen wurden inkompatibel und 4 kompatibel gelistet und final transplantiert. 2 Patienten aus der AB0<sub>c</sub> Gruppe litten an einer anderweitigen kardiologischen Erkrankung, ein Patient litt an einer „non-compaction“ Kardiomyopathie, ein anderer an dem Bland-White-Garland-Syndrom.

	AB0 <sub>i</sub>	AB0 <sub>c</sub>	Gesamt
<b>Medianes Alter bei HTx</b>	7 Monate (3; 16)	6 Monate (1; 15)	7 Monate (1; 16)
<b>Geschlecht</b>			
Männlich (m)	4/7 (57%)	3/11 (27%)	7/18 (39%)
Weiblich (w)	3/7 (43%)	8/11 (73%)	11/18 (61%)
<b>Geschlechter Verhältnis (Spender/Empfänger)</b>			
m/m	3/7 (43%)	1/11 (9%)	4/18 (22%)
m/w	1/7 (14%)	2/11 (18%)	3/18 (17%)
w/m	1/7 (14%)	1/11 (9%)	2/18 (11%)
w/w	2/7 (29%)	5/11 (46%) [2/11 (18%)]*	7/18 (39%) [2/18 (11%)]*
<b>Diagnose</b>			
DCM	5/7 (71%)	5/11 (46%)	10/18 (56%)
HLHS	2/7 (29%)	4/11 (36%)	6/18 (33%)
Andere		2/11 (18%)	2/18 (11%)

*Tabelle 4: demographische Daten des untersuchten Patientenkollektivs*

### 3.1.2 Blutgruppen-Verteilung

#### 3.1.2.1 AB0-System

Eine detaillierte Aufschlüsselung der Blutgruppen der Spenderorgane sowie der jeweiligen Empfänger ergibt einen überwiegenden Anteil der Blutgruppe 0 bei den Empfängern mit insgesamt 11 der insgesamt 18 Patienten, 6 AB0<sub>i</sub> gelistete sowie 5 AB0<sub>c</sub> gelistete Patienten. 5 weitere Empfänger hatten die Blutgruppe A, 1 AB0<sub>i</sub> sowie 4 AB0<sub>c</sub> gelistete. Jeweils ein AB0<sub>c</sub> gelisteter Patient hatte die Blutgruppe B und AB.

9 der insgesamt 11 AB0<sub>c</sub> transplantierten Herzen wurden einem Spender der Blutgruppe 0 entnommen, lediglich 2 Spenderorgane dieser Gruppe gehörten der Blutgruppe A an. Der Natur der Sache geschuldet, dass die Blutgruppe 0 der universelle Spender für sämtliche Blutgruppen ist, wurde keine Herz eines Spenders der Blutgruppe 0 AB0<sub>i</sub>

transplantiert, 2 gehörten der Blutgruppe A, 4 der Blutgruppe B und ein weiteres der Blutgruppe AB an.

Betrachtet man das Verhältnis der Blutgruppen von Spenderorgan zu Empfänger in der Gruppe der AB0<sub>c</sub> gelisteten und transplantierten Patienten zeigte sich, dass in unserem Kollektiv mit 5 Patienten knapp die Hälfte mit den Blutgruppen 0 zu 0 transplantiert wurden. Insgesamt 4 Patienten erhielten zudem ein universell zu spendendes Organ der Gruppe 0, gehörten aber selbst der Blutgruppe A (2 Patienten), der Blutgruppe B (1 Patient) oder der Blutgruppe AB (1 Patient) an. 2 weitere Spenderorgane der Blutgruppe A konnten Blutgruppen-kompatibel transplantiert werden.

In der Gruppe der AB0<sub>i</sub> transplantierten Herzen zeigte sich beim Verhältnis der Blutgruppen, dass der Großteil mit 3 der insgesamt 7 Patienten ein Herz der Blutgruppe B bei eigener Blutgruppe 0 und ein weiterer Patient ebenfalls ein Herz der Blutgruppe B bei Blutgruppe A erhielt. Die übrigen Patienten erhielten bei eigener Blutgruppe 0 entweder ein Spenderorgan der Blutgruppe A (2 Patienten) oder ein Organ der Blutgruppe AB.

	AB0 <sub>i</sub>	AB0 <sub>c</sub>	Gesamt
<b>Blutgruppe Empfänger</b>			
A	1/7 (14%)	4/11 (36%)	5/18 (28%)
B	0/7	1/11 (9%)	1/18 (5,5%)
0	6/7 (86%)	5/11 (46%)	11/18 (61%)
AB	0/7	1/11 (9%)	1/18 (5,5%)
<b>Blutgruppe Spender</b>			
A	2/7 (29%)	2/11 (18%)	4/18 (22%)
B	4/7 (57%)	0/11	4/18 (22%)
0	0/7	9/11 (82%)	9/18 (50%)
AB	1/7 (14%)	0/11	1/18 (6%)
<b>Verhältnis S/E</b>			
A/0	2/7 (29%)		
B/0	3/7 (43%)		
AB/0	1/7 (14%)		
B/A	1/7 (14%)		
0/0		5/11 (46%)	
A/A		2/11 (18%)	
0/A		2/11 (18%)	
0/B		1/11 (9%)	
0/AB		1/11 (9%)	

*Tabelle 5: Aufstellung der Blutgruppen*

### 3.1.2.2 Rhesusfaktoren

Eine weitere Betrachtung eines Blutgruppenmerkmals, des Rhesusfaktors, ergab einen überwiegenden Anteil des positiven Rhesusfaktors bei 16 der insgesamt 18 Patienten. Alle Patienten der AB0<sub>c</sub> Gruppe sowie 5 der 7 Patienten der AB0<sub>i</sub> Gruppe gehörten hierzu. Lediglich 2 Patienten der AB0<sub>i</sub> Gruppe zeigten einen negativen Rhesusfaktor.

Die Spenderorgane zeigten eine ähnliche Verteilung des Rhesusfaktors mit 14 von insgesamt 18 Organen mit einem positiven Rhesusfaktor. Die 4 Spenderherzen mit einem negativen Rhesusfaktor wurden alle innerhalb der ABO<sub>c</sub> Gruppe transplantiert.

Hieraus ergibt sich bei der Betrachtung des Verhältnisses bezüglich des Rhesusfaktors von Spender zu Empfänger, dass insgesamt 6 Patienten Rhesus-inkompatibel transplantiert worden, wobei nur 2 von ihnen ebenfalls ABO<sub>i</sub> transplantiert wurden. Diese beiden Patienten erhielten bei negativem Rhesusfaktor ein Herz mit positivem Rhesusfaktor. Diese Patienten benötigten, ähnlich wie in der Geburtshilfe üblich, eine Rhesus-Prophylaxe und sogenannte Anti-D Gabe um eine Sensibilisierung und damit einhergehende Komplikationen im weiteren Verlauf bei erneutem Kontakt zu Rhesus-positivem Blut oder Organen zu vermeiden. Alle 4 Rhesus-inkompatibel transplantierten Patienten der ABO<sub>c</sub> Gruppe erhielten bei eigenem positivem Rhesusfaktor ein Organ mit negativem Rhesusfaktor. Kein Patient unseres Kollektivs erhielt bei bestehendem negativem Rhesusfaktor ein Rhesus-kompatibles Organ.

	ABO <sub>i</sub>	ABO <sub>c</sub>	Gesamt
<b>Rhesusfaktor Empfänger</b>			
Positiv	5/7 (71%)	11/11 (100%)	16/18 (89%)
Negativ	2/7 (29%)	0/11	2/18 (11%)
<b>Rhesusfaktor Spender</b>			
Positiv	7/7 (100%)	7/11 (64%)	14/18 (78%)
Negativ	0/7	4/11 (36%)	4/18 (22%)
<b>Verhältnis S/E</b>			
p/p	5/7 (71%)	7/11 (64%)	12/18 (67%)
p/n	2/7 (29%)	0/11	2/18 (11%)
n/n	0/7	0/11	0/18
n/p	0/7	4/11 (36%)	4/18 (22%)

*Tabelle 6: Aufstellung der Rhesusfaktoren*

### 3.1.2.3 Antikörper-Titer bei ABO<sub>i</sub>-Listung

Für alle zur ABO<sub>i</sub> HTx gelisteten Patienten wurden im präoperativen Rahmen Antikörper-Titerbestimmungen durchgeführt. Tabelle 7 zeigt hierbei die einzelnen Titerlevel gegen die Blutgruppen-Antigene A1, A2 und B in Bezug auf das Verhältnis der Blutgruppen von Spenderorganen und Empfängern. Deutlich wird, dass kein Patient dieser Gruppe einen Antikörpertiter von >1:8 zeigte. 2 Patienten zeigten keinerlei relevante Antikörpertiter, 3 Patienten zeigten Titerwerte für alle drei untersuchten Merkmale an und die übrigen Patienten zeigten gegen eine beziehungsweise gegen beide Untergruppen des Anti-A-Antikörpers ein Titerlevel von 1:4.

Eine Abstoßungsreaktion jeglicher Art und Weise, sei sie kurz- oder langfristig im Zeitverlauf aufgetreten, schwer- oder leichtgradig in der Ausprägung gewesen, wurde bei

4 der 7 AB0<sub>i</sub> transplantierten Patienten dokumentiert. Hierbei zeigten sowohl Patienten mit vorbestehenden Titerleveln als auch einer der Patienten ohne nachgewiesene Antikörper eine Abstoßungsreaktion, allerdings fand sich auch bei zwei Patienten mit vorbestehenden, aber vergleichsweise niedrigen, Titerleveln keinerlei Abstoßungsreaktionen im weiteren klinischen Verlauf nach der HTx<sub>i</sub>.

Spender/ Empfänger	Anti-A1 Titer	Anti-A2 Titer	Anti-B Titer	Abstoßungsreaktion jeglicher Art
A+/0+	1:4	1:4	0	Ja
A+/0-	1:4	0	0	Nein
B+/0+	0	0	0	Nein
AB+/0+	1:4	1:4	1:1	Ja
B+/0-	1:8	1:2	1:2	Ja
B+/0+	1:2	1:0	1:1	Nein
B+/A+	-	-	0	Ja

*Tabelle 7: Antikörper-Titer der Gruppe AB0<sub>i</sub>*

### 3.1.3 Wartezeiten

Das mediane Alter der 18 Patienten zum Zeitpunkt ihrer jeweiligen Listung zur Herztransplantation betrug 4 Monate (0; 15). In der Gruppe der HTx<sub>i</sub> transplantierten und damit auch AB0<sub>i</sub> gelisteten Kinder lag das mediane Alter mit 5 Monaten (3; 15) etwas höher. In der AB0<sub>c</sub> Gruppe hingegen lag es mit einem Medianwert von 3 Monaten (0; 7) etwas niedriger.

Die mediane Zeit aller Patienten vom Zeitpunkt der jeweiligen Listung bis zur vorgenommenen HTx – also die Zeit auf der Warteliste – betrug 2 Monate (0; 8). Besonders niedrig mit 1 Monat (0; 6) war die mediane Zeit auf der Warteliste in der AB0<sub>i</sub> Gruppe. Die AB0<sub>c</sub> Gruppe lag bei einem medianen Wert von 3 Monaten (0; 8). In beiden Gruppen fanden sich Patienten, die in weniger als einem Monat nach dem Zeitpunkt ihrer initialen Listung ein Spenderorgan erhalten konnten.

	ABO <sub>i</sub>	ABO <sub>c</sub>	Gesamt
<b>Medianes Alter bei Listung</b>	5 Monate (3; 15)	3 Monate (0; 7)	4 Monate (0; 15)
<b>Mediane Wartelistenzeit</b>	1 Monat (0; 6)	3 Monate (0; 8)	2 Monate (0; 8)

*Tabelle 8: Wartezeiten*

### 3.2 Perioperative Daten

Ein kreislaufunterstützendes oder –stabilisierendes System kam bei insgesamt 6 Patienten vor der eigentlichen Transplantation zum Einsatz. Jeweils 3 dieser Patienten erhielten im Verlauf eine HTx<sub>i</sub> und 3 eine HTx<sub>c</sub>.

Ein postoperatives Unterstützungssystem fand bei insgesamt 3 Patienten Anwendung, alle hatten zuvor ein ABO<sub>i</sub> Herz transplantiert bekommen, somit war in der Gruppe der HTx<sub>c</sub> direkt postoperativ in keinem Fall eine weitere Kreislaufunterstützung im Einsatz.

	HTx <sub>i</sub>	HTx <sub>c</sub>	Gesamt
<b>Präoperative Unterstützungssysteme</b>	3/7 (43%)	3/11 (27%)	6/18 (33%)
<b>Postoperative Unterstützungssysteme</b>	3/7 (43%)	0/11 (0%)	3/18 (17%)

*Tabelle 9: Unterstützungssysteme*

Betrachtete man nun den Einsatz von kardialen Unterstützungssystemen im Zusammenhang mit neurologischen Ereignissen in der postoperativen Phase, findet sich in der Gruppe nach HTx<sub>i</sub> 1 Patient, der ein neurologisches Ereignis in Form eines zerebralen Krampfanfalles sowie eines Hirninfarktes aufweist und ein postoperatives Unterstützungssystem erhielt. Differenziert muss man hierbei allerdings betrachten, dass das neurologische Ereignis erst im Jahr 2017 dokumentiert wurde, somit also nicht in den direkten postoperativen Verlauf fällt und somit auch nicht im unmittelbaren Zusammenhang mit dem postoperativen Unterstützungssystem gewertet werden kann. Es finden sich keine weiteren neurologischen Ereignisse in dieser Untergruppe, auch nicht bei den beiden anderen Patienten, die ebenfalls postoperative kardiologische Unterstützung erhielten.

In der Gruppe nach HTx<sub>c</sub> finden sich insgesamt 3 Patienten, die ein neurologisches Ereignis in Form eines Teilinfarktes einzelner Hirnregionen oder einer subduralen Blutung in der postoperativen Phase entwickelten. Keiner dieser Patienten hatte im postoperativen Verlauf ein kardiologisches Unterstützungssystem erhalten. Allerdings waren alle diese Patienten präoperativ kardiologisch unterstützt worden. Zudem findet

sich ein Patient, der im postoperativen Verlauf eine einseitige Parese des Nervus abducens entwickelte, dieser hatte jedoch weder prä- noch postoperativ ein Unterstützungssystem benötigt. Somit findet sich kein Patient, der im Vorfeld einer HTx<sub>c</sub> eine kardiale Unterstützung erhalten hatte und ohne neurologisches Ereignis im weiteren Verlauf verblieb.

Die mediane Ischämiezeit des gesamten Patientenkollektivs betrug 235 Minuten (164; 301). In der Gruppe der HTx<sub>i</sub> ließ sich eine mediane Ischämiezeit von 230 Minuten (223; 301) rekonstruieren. Der Patient mit dem dokumentierten neurologischen Ereignis wies hier eine der kürzeren Ischämiezeiten mit 224 Minuten auf. Die beiden anderen Patienten, die ebenfalls eine postoperative Unterstützung benötigten wiesen mit 270 und 301 Minuten die längsten Ischämiezeiten innerhalb der Gruppe nach HTx<sub>i</sub> auf.

Spender / Empfänger	Ischämiezeit in Minuten	Präoperatives Unterstützungssystem	Postoperatives Unterstützungssystem	Neurologische Ereignisse
A+/0+	224	Nein	Ja	Ja
A+/0-	223	Nein	Nein	Nein
B+/0+	223	Nein	Nein	Nein
AB+/0+	270	Nein	Ja	Nein
B+/0-	230	Ja	Nein	Nein
B+/0+	301	Ja	Ja	Nein
B+/A+	231	Ja	Nein	Nein

*Tabelle 10: Ischämiezeiten und kardiologische Unterstützungssysteme bei HTx<sub>i</sub>*

Die Ischämiezeit der jeweiligen Spenderorgane in Minuten in der Gruppe der zur AB0<sub>c</sub> gelisteten Herztransplantationen betrug im Median 239 Minuten (164; 296). Von den drei Patienten mit dokumentierten neurologischen Ereignissen wiesen zwei eine tendenziell höhere Ischämiezeit von 272 und 296 Minuten auf. Der dritte Patient hingegen befand sich mit 241 Minuten nahe am medianen Wert der Gruppe nach HTx<sub>c</sub> sowie des gesamten Patientenkollektivs. Ein weiterer Patient dieser Untergruppe wies eine mit 285 Minuten höhere Ischämiezeit auf, wies jedoch keine neurologischen Auffälligkeiten auf.

Spender / Empfänger	Ischämiezeit in Minuten	Präoperatives Unterstützungssystem	Postoperatives Unterstützungssystem	Neurologische Ereignisse
0+/0+	k.A.	Nein	Nein	Nein
A+/A+	245	Nein	Nein	Nein
0+/B+	237	Nein	Nein	Nein
0+/AB+	285	Nein	Nein	Nein
0+/0+	235	Nein	Nein	Nein
0-/0+	164	Nein	Nein	Nein
0-/0+	195	Nein	Nein	Nein
0-/A+	183	Nein	Nein	Nein
0+/0+	241	Ja	Nein	Ja
0+/A+	272	Ja	Nein	Ja
A-/A+	296	Ja	Nein	Ja

*Tabelle 11: Ischämiezeiten und kardiologische Unterstützungssysteme bei HTx<sub>c</sub>*

### 3.3 Immunsuppression

Alle Patienten der HTx<sub>i</sub> Gruppe erhielten eine Induktionstherapie mittels Antithymozyten Globulin (ATG). Die initiale Immunsuppression gestaltete sich bei allen Patienten nach HTx<sub>i</sub> nach dem gleichen Schema, bei dem die Patienten eine Kombinationstherapie aus Tacrolimus und MMF erhielten. Bei 7 der 11 Patienten (64%) aus der Gruppe der HTx<sub>c</sub> erfolgte die initiale Immunsuppression nach dem gleichen Schema. 3 Patienten (27%) erhielten hingegen initial eine Medikamenten Kombination aus Ciclosporin A und MMF und ein Patient (9%) erhielt eine Kombination aus Ciclosporin A und Everolimus. Sämtliche Patienten unseres Kollektivs erhielten gemäß den Schemata nach HTx eine Therapie mittels eines Glukokortikosteroids, welches im Verlauf langsam reduziert und ausgeschlichen wurde.

Ein Wechsel der Immunsuppression erfolgte bei insgesamt 14 der 18 transplantierten Patienten, 5 hatten zuvor eine HTx<sub>i</sub> erhalten, 9 eine HTx<sub>c</sub>. Gründe für die jeweiligen Wechsel waren neben der Beeinträchtigung der Nierenfunktion unter anderem gastrointestinale Nebenwirkungen, Blutbildbeeinträchtigungen, die neurologische Toxizität und starke Spiegelschwankungen der initialen Medikation.

	HTx <sub>i</sub>	HTx <sub>c</sub>	Gesamt
<b>Initiale Immunsuppression</b>			
CyA, MMF		3/11 (27%)	3/18 (17%)
Tac, MMF	7/7 (100%)	7/11 (64%)	14/18 (77%)
CyA, Everolimus		1/11 (9%)	1/18 (6%)
<b>Dokumentierte Immunsuppressionswechsel</b>	5/7 (71%)	9/11 (81%)	14/18 (77%)
<b>Neue Immunsuppression</b>			
CyA, Aza	1/5 (20%)		1/14 (7%)
CyA, MMF		1/9 (11%)	1/14 (7%)
Tac, Aza	2/5 (40%)	2/9 (22%)	4/14 (29%)
Tac, MMF		1/9 (11%)	1/14 (7%)
FK Mono		1/9 (11%)	1/14 (7%)
Tac, Everolimus	2/5 (40%)	4/9 (45%)	6/14 (43%)
<b>Grund für den Wechsel</b>			
Niere	2/5 (40%)	0/9	2/14 (14%)
Andere	1/5 (20%)	5/9 (56%)	6/14 (43%)
Nicht dokumentiert	2/5 (40%)	4/9 (44%)	6/14 (43%)

*Tabelle 12: Immunsuppression*

### 3.4 Postoperative Daten

#### 3.4.1 Follow-up-Zeiten

Die Langzeitergebnisse der Patienten nach HTx können für insgesamt 17 der aufgeführten 18 Patienten erhoben werden, da ein Patient aus der Gruppe der HTx<sub>c</sub> bereits innerhalb des ersten Monats nach der HTx verstarb. Somit ließen sich Langzeitergebnisse für alle 7 Patienten aus der Gruppe der HTx<sub>i</sub> sowie für 10 Patienten aus der Gruppe der HTx<sub>c</sub> mit einem medianen Follow-up von 8,81 Jahren (1,16; 14,53) in unserem gegebenen Zeitintervall erheben. Das mediane Follow-up nach HTx<sub>i</sub> betrug 8,81 Jahre (1,16; 13,03), nach HTx<sub>c</sub> 9,30 Jahre (3,59; 14,53).

Insgesamt 7 der betrachteten 17 Patienten konnten über einen Zeitraum von mindestens 10 Jahren betrachtet werden, 3 von ihnen gehörten zur Gruppe nach HTx<sub>i</sub> und 4 zur Gruppe nach HTx<sub>c</sub>. 7 weitere Patienten, 2 nach HTx<sub>i</sub> und 5 nach HTx<sub>c</sub>, konnten für einen Zeitraum von mehr als 5 Jahren zurück verfolgt werden.

#### 3.4.2 Überleben

Insgesamt verstarben während unseres Beobachtungszeitraumes 5 der 18 transplantierten Kinder. 3 der 7 Kinder nach HTx<sub>i</sub> verstarben bis Ende 2017, wobei jeweils ein Patient an einer herzassoziierten Komplikation, ein Patient an einem Tumorleiden und ein weitere Patient an einem Multiorganversagen verstarb. 2 der 11 Patienten aus der Gruppe der HTx<sub>c</sub> verstarben, hierbei war die Todesursache des innerhalb des ersten Monats verstorbenen Kindes herzassoziiert und die des zweiten Patienten durch ein Tumorleiden verursacht.

	HTx <sub>i</sub>	HTx <sub>c</sub>	Gesamt
<b>Verstorben</b>	3/7 (43%)	2/11 (18%)	5/18 (28%)
<b>Todesursache</b>			
Herzassoziiert	1/3 (33%)	1/2 (50%)	2/5 (40%)
Tumorleiden	1/3 (33%)	1/2 (50%)	2/5 (40%)
Multiorganversagen	1/3 (33%)		1/5 (10%)

*Tabelle 13: Todesursachen*

### 3.4.3 Re-Transplantationen

Ein weiterer Patient nach HTx<sub>i</sub> erhielt nach mehr als 5 Jahren eine Re-Transplantation in Kombination mit einer Nierentransplantation, welche beide Blutgruppen kompatibel vorgenommen wurden und der Patient somit aus dem weiteren Beobachtungszeitraum der HTx<sub>i</sub> Gruppe ausschied.

	HTx <sub>i</sub>	HTx <sub>c</sub>	Gesamt
<b>Re-HTx</b>	1/7 (14%)	0/11	1/18 (6%)
<b>Zeit zur Re-HTx</b>	5,76 Jahre (+ Nieren-Tx)		

*Tabelle 14: Re-Transplantationen*

### 3.4.4 Transplant-free survival

Insgesamt lässt sich somit ein Überleben frei von Transplantationen wie folgt festhalten. 30 Tage nach der jeweiligen HTx zeigte sich ein Todesfall in der Gruppe nach HTx<sub>c</sub>. Innerhalb des ersten Jahres nach der Transplantation verstarb ein weiterer Patient, dieser hatte eine HTx<sub>i</sub> erhalten. Ein Patient verstarb innerhalb von 5 Jahren nach der HTx<sub>i</sub> und ein weiterer wurde innerhalb von 10 Jahren re-transplantiert. Jeweils ein Todesfall der Gruppe nach HTx<sub>i</sub> und nach HTx<sub>c</sub> ereignete sich über 10 Jahre nach der initialen Transplantation.

Die Tabelle 15 stellt die genannten Ereignisse zu den Beobachtungszeitpunkten nach 30 Tagen, 1, 5 und 10 Jahren dar. Hierbei nimmt der jeweils neue Ausgangswert an Patienten auf den vorausgegangenen Zeitpunkt Bezug und setzt die überlebenden Patienten als neue Beobachtungsgruppe fest. Somit wird jedes einzelne Ereignisse, sei es ein Todesfall oder eine Re-Transplantation, registriert, aber in der folgenden Zeitspanne nicht doppelt oder mehrfach gezählt, indem das gesamte Kollektiv zu allen Zeitpunkten als Ausgangswert gewertet wird.

	HTx <sub>i</sub>	HTx <sub>c</sub>	Gesamt
<b>Transplant-free survival</b>			
30 Tage	7/7 (100%)	10/11 (91%)	17/18 (94%)
1 Jahr	6/7 (86%)	10/10 (100%)	16/17 (94%)
5 Jahre	5/6 (83%)	10/10 (100%)	15/16 (94%)
10 Jahre	4/5 (80%)	10/10 (100%)	14/15 (93%)

*Tabelle 15: Überleben frei von Transplantationen*

### 3.5 Langzeitergebnisse

#### 3.5.1 Herz

Betrachtet man nun die erhobenen Langzeitdaten bezüglich des Herzens zeigt sich bei 11 der 17 Patienten im Verlauf ein arterieller Bluthochdruck. 4 dieser Patienten gehören zur Gruppe nach HTx<sub>i</sub> und 7 zur Gruppe nach HTx<sub>c</sub>. Somit findet sich in beiden Gruppen ein Anteil von über 50%.

Ein Herzkatheter konnte auf Grund des Alters oder anderweitiger Erkrankungen bis zum Ende des Beobachtungszeitraumes bei insgesamt 12 Kindern durchgeführt werden. Die Anteile zeigen sich hierbei auf beide Gruppen mit um die 70% annähernd gleich verteilt. Der jeweils aktuellste Herzkatheter-Befund und somit die im Beobachtungszeitraum zuletzt erhobenen Werte für den CAV-Status sind in Tabelle 16 aufgelistet.

In der Gruppe nach HTx<sub>i</sub> zeigt sich in 2 Fällen kein CAV, in einem Fall ein Schweregrad I und in zwei weiteren Fällen ein Grad II. Nach erfolgter HTx<sub>c</sub> zeigt sich in 5 Fällen ein Schweregrad II, bei jeweils einem Patienten findet sich ein Grad I und ein Grad III.

Die in der Herzechokardiographie erfolgte Beurteilung der Herzklappen wurde ebenfalls aufgelistet und wie bereits bei den erfolgten Herzkathetern, das jeweils letzte und somit aktuellste Ergebnis bei mehrfachen Untersuchungen festgehalten. Eine in allen dokumentierten Fällen erstgradige Insuffizienz der Trikuspidalklappe ergibt sich bei 5 der 7 Patienten nach HTx<sub>i</sub> und bei 7 der 10 Patienten nach HTx<sub>c</sub>. Eine Mitralklappeninsuffizienz findet sich bei 3 Patienten nach HTx<sub>i</sub> und bei 2 weiteren Patienten nach HTx<sub>c</sub>. Hierbei findet sich lediglich bei einem Patienten aus der Gruppe nach HTx<sub>i</sub> eine zweitgradige Insuffizienz, alle anderen Patienten zeigt sich auch hier eine erstgradige Einschränkung.

Die Pumpfunktion der Herzen aller untersuchten Patienten wird bei der jeweils zuletzt dokumentierten Untersuchung als nicht höhergradig eingeschränkt festgehalten.

	HTx <sub>i</sub>	HTx <sub>c</sub>	Gesamt
<b>Arterieller Bluthochdruck</b>	4/7 (57%)	7/10 (70%)	11/17 (65 %)
<b>Herzkatheter</b>	5/7 (71%)	7/10 (70%)	12/17 (71%)
<b>CAV-Status</b>			
Kein CAV	2/5 (40%)		2/12 (17%)
Grad I	1/5 (20%)	1/7 (14%)	2/12 (17%)
Grad II	2/5 (40%)	5/7 (72%)	7/12 (58%)
Grad III		1/7 (14%)	1/12 (8%)
<b>Trikuspidalklappen- insuffizienz</b>	5/7 (71%)	7/10 (70%)	12/17 (71%)
Grad I	5/5 (100%)	7/7 (100%)	12/12 (100%)
<b>Mitralklappeninsuffizienz</b>	3/7 (43%)	2/10 (20%)	5/17 (29%)
Grad I	2/3 (67%)	2/2 (100%)	4/5 (80%)
Grad II	1/3 (33%)		1/5 (20%)

*Tabelle 16: Langzeitergebnisse Herz*

### 3.5.2 Niere

In der Langzeitbetrachtung der insgesamt 17 Patienten findet sich im Verlauf bei 10 Patienten eine Einschränkung der Nierenfunktion. 5 dieser Patienten gehören der Gruppe nach HTx<sub>i</sub> an und 5 der Gruppe nach HTx<sub>c</sub>. Bei einem Zustand nach HTx<sub>i</sub> findet sich jeweils ein Patient mit einer zweit- und viertgradigen sowie einer terminalen Niereninsuffizienz und 2 weitere Patienten mit einer drittgradigen Einschränkung. Die Verteilung in der Gruppe nach HTx<sub>c</sub> stellt sich mit 3 Patienten mit einer zweitgradigen und jeweils einem Patienten mit einer drittgradigen und einer terminalen Niereninsuffizienz dar.

Eine postoperative Dialyse war bei 3 Kindern nach HTx<sub>i</sub> und bei 2 Kindern nach HTx<sub>c</sub> von Nöten. Betrachtet man die dialysepflichtigen Patienten genauer, so erhielt ein Patient nach HTx<sub>i</sub> im Rahmen der Re-Transplantation eine Nierentransplantation, ein Patient verstarb im Rahmen eines Multiorganversagens und ein Patient im Rahmen einer Tumorerkrankung. In der Gruppe nach HTx<sub>c</sub> verstarb ein dialysepflichtiger Patient im Rahmen seines Tumorleidens und ein Patient ist nach zeitweiser Therapie mittels Dialyse im weiteren Verlauf mit einer zweitgradigen Nierenfunktionseinschränkung kompensiert und nicht weiter dialysepflichtig.

	HTx <sub>i</sub>	HTx <sub>c</sub>	Gesamt
<b>Niereninsuffizienz</b>	5/7 (71%)	5/10 (50%)	10/17 (59%)
Grad I	0/5	0/5	0/10
Grad II	1/5 (20%)	3/5 (60%)	4/10 (40%)
Grad III	2/5 (40%)	1/5 (20%)	3/10 (30%)
Grad IV	1/5 (20%)	0/5	1/10 (10%)
Terminale NI	1/5 (20%)	1/5 (20%)	2/10 (20%)
<b>Dialyse postoperativ</b>	3/7 (43%)	2/10 (30%)	5/17 (29%)

*Tabelle 17: Langzeitergebnisse Niere*

### 3.5.3 Karzinome

#### 3.5.3.1 Tumorerkrankungen

Tabelle 18 legt die dokumentierten Tumorerkrankungen nach erfolgter HTx dar. In insgesamt 6 Fällen findet sich eine PTLD-Erkrankung, bei zwei Patienten mit Zustand nach HTx<sub>i</sub> und bei 4 Patienten mit Zustand nach HTx<sub>c</sub>. Zusätzlich ergibt sich bei einem Patienten nach HTx<sub>i</sub> ein Karzinom der Blase. Somit zeigt sich in beiden Gruppen ein ähnliches Verhältnis von etwa 40% an postoperativen Tumorerkrankungen. Ein Patient entwickelte außerdem ein Zweitmalignom in Form eines Nierenzellkarzinoms nach erfolgter Therapie der PTLD-Erkrankung.

Die mediane Zeit von der erfolgten HTx bis zur Erstdiagnose der Tumorerkrankung beträgt 4,40 Jahre. In beiden Gruppen zeigt sich jeweils ein früher Fall einer Tumorerkrankung innerhalb der ersten 1,5 Jahre nach HTx.

Die Mortalität im Rahmen der dokumentierten PTLD-Erkrankungen zeigt, dass in unserem Patientenkollektiv 3 der insgesamt 6 an einer PTLD erkrankten Patienten in Folge dieser posttransplantationellen Komplikation verstarben. Die beiden erkrankten Patienten aus der Gruppe nach HTx<sub>i</sub> verstarben in Folge ihrer Tumorerkrankung. In der Gruppe nach HTx<sub>c</sub> verstarb hingegen 1 Patient der insgesamt 4 Patienten, die eine PTLD entwickelt hatten.

	HTx <sub>i</sub>	HTx <sub>c</sub>	Gesamt
<b>Tumorerkrankungen</b>	3/7 (43%)	4/10 (40%)	7/17 (41%)
PTLD	2/3 (67%)	4/4 (100%)	6/7 (86%)
Blasen-CA	1/3 (33%)	0/4	1/7 (14%)
Zweitmalignom	0/3	1/4 (25%)	1/7 (14%)
Mediane Zeit bis zur Erstdiagnose	4,90 Jahre (1,05; 8,66)	4,40 Jahre (0,38; 5,10)	4,40 Jahre (0,38; 8,66)
Mortalität nach PTLD	2/2 (100%)	1/4 (25%)	3/6 (50%)

*Tabelle 18: Tumorerkrankungen*

### 3.5.3.2 PTLD und assoziierte Risikofaktoren

Die genauere Betrachtung definierter Risikofaktoren, die die Entstehung eines PTLDs begünstigen können, wurde im gesamten Patientenkollektiv und insbesondere bei den erkrankten Patienten analysiert. Hierbei wurden insbesondere die Infektionen mit dem Epstein Barr Virus (EBV) sowie dem Zytomegalie Virus (CMV) aufgelistet.

Eine Infektion mit EBV findet sich im Langzeitverlauf bei 12 der 17 transplantierten Patienten. Hierbei gehören 3 der Kinder zur Gruppe nach HTx<sub>i</sub> und 9 Kinder zur Gruppe nach HTx<sub>c</sub>.

Kein Patient nach HTx<sub>i</sub>, der im weiteren Verlauf an einem PTLD erkrankte wurde positiv für EBV getestet. Im Kontrast hierzu wurden alle 4 Patienten, die nach erfolgter HTx<sub>c</sub> an einem PTLD erkrankten, positiv für den genannten Virus getestet.

	HTx <sub>i</sub>	HTx <sub>c</sub>	Gesamt
<b>PTLD</b>	2/7 (29%)	4/10 (40%)	6/17 (35%)
<b>EBV positiv</b>	3/7 (43%)	9/10 (90%)	12/17 (71%)
<b>PTLD + EBV</b>	0/2	4/4 (100%)	4/6 (67%)

*Tabelle 19: Infektionen mit EBV*

Ein positiver Nachweis für die Infektion CMV erfolgt bei 5 der betrachteten 17 Patienten, somit ist bei 12 Patienten unseres Kollektivs im Beobachtungszeitraum kein Nachweis von CMV möglich. Lediglich ein Patient pro Gruppe ist hierbei CMV positiv und im Verlauf an einem PTLD erkrankt.

	HTx <sub>i</sub>	HTx <sub>c</sub>	Gesamt
<b>PTLD</b>	2/7 (29%)	4/10 (40%)	6/17 (35%)
<b>CMV positiv</b>	2/7 (29%)	3/10 (30%)	5/17 (29%)
<b>PTLD + CMV</b>	1/2 (50%)	1/4 (25%)	2/6 (33%)

*Tabelle 20: Infektionen mit CMV*

Detaillierter wurde zudem der Status der Spenderorgane für CMV betrachtet. In der Gruppe nach HTx<sub>i</sub> fand sich ein Patient, der im Verlauf positiv für CMV getestet wurde, bei dem das Spenderorgan bereits positiv getestet war und somit eine mögliche Infektionsquelle für diesen Virus darstellte. Zudem findet sich ein Patient, der bei negativ getestetem Spenderorgan im weiteren Verlauf eine Infektion mit CMV zeigte. Dies war bei allen 3 Patienten, die nach HTx<sub>c</sub> einen positiven CMV-Nachweis zeigen, ebenfalls der Fall.

Außerdem zeigt sich bei den insgesamt 12 für CMV negativ getesteten Patienten, dass 5 von ihnen ein Organ von einem CMV positiven Spender erhielten. Somit zeigt ein Patient nach HTx<sub>i</sub> und 4 Patienten nach HTx<sub>c</sub> keinen Nachweis von CMV trotz Erhalt eines positiv getesteten Spenderorgans.

	HTx <sub>i</sub>	HTx <sub>c</sub>	Gesamt
<b>CMV positiv</b>	2/7 (29%)	3/10 (30%)	5/17 (29%)
<b>CMV Status S/E</b>			
CMV +/+	1/2 (50%)	0/3	1/5 (20%)
CMV -/+	1/2 (50%)	3/3 (100%)	4/5 (80%)
CMV +/-	1/5 (20%)	4/7 (57%)	5/12 (42%)

*Tabelle 21: Infektionen mit CMV in Bezug auf den Status des Spenderorgans*

### 3.5.4 weitere Nebenerkrankungen

Im Verlauf der Langzeitbeobachtung ist lediglich bei einem der 17 Patienten ein Diabetes mellitus aufgetreten, dieser hatte zuvor eine HTx<sub>c</sub> erhalten.

Bei insgesamt 3 Patienten zeigt sich im Verlauf eine Fettstoffwechselstörung. Ein Patient der Gruppe nach HTx<sub>i</sub> zeigt eine Hyperlipidämie. Ein Patient nach HTx<sub>c</sub> entwickelt im Verlauf eine Hyperlipoproteinämie Typ V nach Fredrickson und ein weiterer Patient eine Hypercholesterinämie.

Autoimmune Geschehen können bei insgesamt 6 Patienten festgestellt werden. 2 Patienten gehören zur Gruppe nach HTx<sub>i</sub>, ein Patient entwickelt eine glutensensitive Enteropathie und ein Patient eine unspezifische Colitis. In der Gruppe nach HTx<sub>c</sub> finden sich 4 Patienten mit Erkrankungen aus dem autoimmunen Formenkreis. 3 dieser Patienten zeigen unterschiedliche Ausprägungen der atopischen Dermatitis, wobei ein Patient zusätzlich zeitweise eine akute Immunthrombopenie zeigt. Ein weiterer Patient entwickelt nach der erfolgten HTx<sub>c</sub> eine Pancolitis ulcerosa.

Entwicklungs- und Wachstumsverzögerungen unterschiedlichster Ausprägung können bei insgesamt 8 der 17 operierten Patienten dokumentiert werden. Die gestellten Diagnosen reichen von psychomotorischen oder statomotorischen Entwicklungsretardierungen, über Kleinwuchs, Dystrophien und Wachstumsverzögerungen bis zu unterschiedlichen Fütterungsstörungen und Trinkschwäche. Hierbei gehören 2 Patienten zur Gruppe nach HTx<sub>i</sub> und 6 Patienten zur Gruppe nach HTx<sub>c</sub>.

	HTx <sub>i</sub>	HTx <sub>c</sub>	Gesamt
<b>Diabetes mellitus</b>	0/7	1/10 (10%)	1/17 (6%)
<b>Fettstoffwechselstörung</b>	1/7 (14%)	2/10 (10%)	3/17 (18%)
<b>Autoimmunerkrankungen</b>	2/7 (29%)	4/10 (40%)	6/17 (35%)
<b>Entwicklungs- und Wachstumsverzögerungen</b>	2/7 (29%)	6/10 (60%)	8/17 (47%)

*Tabelle 22: weitere Nebenerkrankungen*

Eine weitere Nebendiagnose, die bei insgesamt 7 Patienten in der Langzeitbeobachtung nach erfolgter HTx dokumentiert werden kann, ist eine Anämie. Eine genauere Aufschlüsselung dieser ergibt, dass von den 4 Patienten, die eine HTx<sub>i</sub> erhalten hatten 2 an einer Parvovirus B19 assoziierten Anämie leiden und jeweils 1 Patient dieser Gruppe an einer renal bedingten Anämie und einer an einer Eisenmangelanämie leidet. Von den 3 Patienten, die nach HTx<sub>c</sub> eine Anämie zeigen, ist diese bei einem Patienten blutungsbedingt zu erklären. Die beiden anderen Anämien können nicht weiter spezifiziert werden.

	HTx <sub>i</sub>	HTx <sub>c</sub>	Gesamt
<b>Anämie</b>	4/7 (57%)	3/10 (30%)	7/17 (41%)
Parvovirus B19 assoziiert	2/4 (50%)	0/3	2/7 (29%)
Renal bedingt	1/4 (25%)	0/3	1/7 (14%)
Eisenmangelanämie	1/4 (25%)	0/3	1/7 (14%)
Blutungsbedingt	0/4	1/3 (33%)	1/7 (14%)
Nicht näher spezifiziert	0/4	2/3 (67%)	2/7 (29%)

*Tabelle 23: Anämien*

## 4 Diskussion

Bezugnehmend auf die oben dargelegten Früh- und Langzeitergebnisse der herztransplantierten Kinder am Universitätsklinikum in München lassen sich verschiedene Aspekte für das gesamte Kollektiv sowie für die Untergruppen nach HTx<sub>i</sub> und HTx<sub>c</sub> im Detail diskutieren.

### 4.1 Wartelistenzeiten

Die in unserem Patientenkollektiv dokumentierten Zeiten auf der Warteliste zur Herztransplantation zeigen sich bei allen 18 Patienten als kurzweilig. Es zeigen sich sowohl die Zeiten in der Gruppe der AB0<sub>i</sub> als auch der AB0<sub>c</sub> im Median mit 1 Monat beziehungsweise 3 Monaten als niedrig. Dies ist zum einen sicherlich durch das sehr kleine und spezifische Patientenkollektiv unserer Aufstellung zu begründen und spiegelt einen erfreulichen Wert für eine kleine Gruppe in einem limitierten Zeitintervall von wenigen Jahren wieder. Ob ein solch niedriger Zeitwert im Jahr 2020 auch in einem ähnlichen Patientenkollektiv an unserem Zentrum verwirklichtbar wäre, ist hier nicht mit Sicherheit zu bestätigen. Die Verschlechterung in Bezug auf die Spenderorgananzahl allgemein und die spezifischen Anforderungen des Patientenkollektivs auch bezüglich der Spenderorgangröße lässt dies möglicherweise anzweifeln.

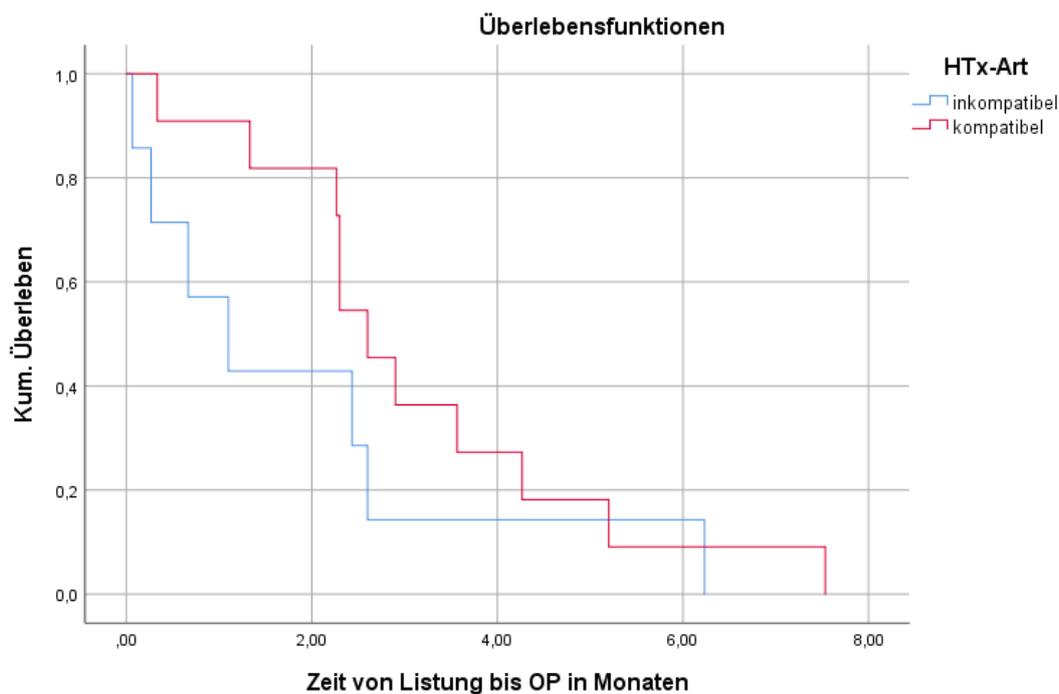


Abbildung 6: Kaplan-Meier Kurve zur Zeit auf der Warteliste

Stellt man das Ausscheiden der einzelnen Patienten unseres Kollektivs von der Warteliste auf Grund der jeweils erfolgten Herztransplantation nun wie in Abbildung 6 als Überlebensfunktion nach Kaplan-Meier dar, verdeutlicht sich der positive Eindruck, dass nach weniger als 8 Monaten sämtliche Patienten ein Spenderherz erhalten konnten. Bis zum letzten der 7 AB0<sub>i</sub> transplantierten Patienten zeigt sich zudem, dass die Wartelistenzeit in dieser Gruppe unter der Kurve der AB0<sub>c</sub> gelisteten Patienten liegt, sich somit also als kürzer zeigt. Auch der 11. der AB0<sub>c</sub> Patienten konnte letztendlich erst später als der 7. der AB0<sub>i</sub> Gruppe transplantiert werden. Anhand dieser Visualisierung lässt sich also eine positive Tendenz für die Gruppe der AB0<sub>i</sub> Patienten sehen.

Setzt man diese Werte nun in den internationalen Vergleich zeigt sich auch hier ein sehr erfreulicher Trend bei den von uns untersuchten Patienten. Ein ähnlich kurzweiliger Wert lässt sich im internationalen Vergleich beschrieben durch Alexander et al. im Jahr 2014 in Australien finden. [22] Hierbei fand sich bei einem Patientenkollektiv von 93 transplantierten Kindern im medianen Alter von 10,9 Jahren eine mediane Wartelistenzeit von 69 Tagen, was 2,3 Monaten entspräche. [22] Im Jahr 2017 wird für ein Transplantationszentrum in Chile in einem pädiatrischen Kollektiv von insgesamt 30 Patienten mit einem durchschnittlichen Alter von 9,4 Jahren eine Wartelistenzeit von 199,6 Tagen, also 6,65 Monaten, für 14 transplantierte Kinder beschrieben. [61] Zudem starben in diesem Kollektiv 10 Patienten auf der Warteliste, durchschnittlich waren diese Patienten 52 Tage, also 1,73 Monate, auf der Liste verblieben. [61]

Betrachtet man nun internationale Patientenkollektive, die sich auf Säuglinge beziehen, die bereits vor der Geburt zur HTx gelistet wurden, findet sich ein 2008 veröffentlichter, medianer Wartelistenwert von 22 Tagen und somit 0,73 Monaten. [62] Dies lässt darauf schließen, dass sich grundsätzlich durch eine frühestmögliche Listung, und gegebenenfalls sogar eine Listung vor der Geburt des Kindes, die Zeit auf der Warteliste zur erfolgreichen HTx verkürzen lässt. Hiermit lässt sich auch festhalten, dass ein Aspekt für die beobachtete kurze Wartelistenzeit in unserem Patientenkollektiv durch die jeweils frühzeitig erfolgte Listung erklärbar sein könnte.

Des Weiteren lässt sich prinzipiell der Effekt der Listung zur Blutgruppen-inkompatiblen HTx auf die Wartelistenzeit diskutieren. Bereits 2001 berichteten West et al. in der ersten Veröffentlichung in Bezug auf erfolgte HTx<sub>i</sub> von einer initialen Senkung der Mortalität auf der Warteliste von 58% auf 7% durch die Verwendung Blutgruppen-inkompatibler Spenderorgane. [33] Eine mögliche Verkürzung dieser Zeit durch die Listung zur

inkompatiblen HTx wurde durch Almond et al. in den USA untersucht. [63] Zwischen 1999 und 2008 wurden hier Kinder im Alter von unter 12 Monaten untersucht, welche zur HTx gelistet waren. [63] Es fand sich kein Unterschied in Bezug auf die Sterblichkeit auf der Warteliste zwischen den zur HTx<sub>c</sub> und der zur HTx<sub>i</sub> gelistete Patienten, wenngleich die Patienten der zweiten Gruppe häufiger präoperativer kardialer Unterstützung bedurften und mit einer höheren Dringlichkeit gelistet worden waren. [63] Somit schlossen die Autoren hier, dass die Patienten der AB0<sub>i</sub> Gruppe ein insgesamt kränkeres Patientenkollektiv darstellten, welches jedoch bei vorliegender Blutgruppe 0 beim Empfänger mit größerer Wahrscheinlichkeit innerhalb eines Monats transplantiert werden konnte. [63] Zudem konnten Urschel et al. in ihren aktuellsten Zahlen eine signifikante Reduktion der Wartelistenzeit bei Patienten der Blutgruppe 0 durch die standardisierte AB0<sub>i</sub> Listung im Alter von unter 2 Jahren belegen. [64] In unserem beschriebenen und durchaus kleinen Patientenkollektiv lässt sich hier zwischen den beiden Gruppen kein deutlicher Unterschied bei der Zeit auf der Warteliste feststellen. Die grundsätzliche Vermutung, dass eine solche Listung die Zeit auf der Warteliste verkürzt, kann jedoch sicherlich unterstützt werden. Außerdem lässt sich auch die Beobachtung stützen, dass der mögliche positive Effekt durch die AB0<sub>i</sub>- Listung insbesondere bei Säuglingen und Kleinkinder mit Blutgruppe 0 zu erkennen sein könnte, da der Großteil der bei uns transplantierten Kinder mit Blutgruppe 0 tatsächlich einer HTx<sub>i</sub> unterzogen wurde.

Eine Analyse der Risikofaktoren bezüglich der Sterblichkeit auf der Warteliste bei pädiatrischen Herztransplantationslistungen in den USA zwischen 1999 und 2006 hielt für 3098 gelistete Kinder mit einem medianen Alter von 2 Jahren bei 1.943 erfolgten HTx folgende negativ-prädiktive Werte fest: die während der Listung erfolgte extrakorporale Membranoxygenierung, die Beatmungsunterstützung, ein dringlicher Listungsstatus, eine kongenitale Herzerkrankung als Diagnose, eine erfolgte Dialyse sowie die Abstammung der Patienten. [65] Zudem wurde in einer weiteren Studie auch ein junges Alter der Patienten, und dieses insbesondere in Kombination mit komplexen kongenitalen Herzerkrankungen, als weiterer Risikofaktor für die Mortalität auf der Warteliste identifiziert. [24] Es lässt sich hier festhalten, dass von den bekannten Risikofaktoren für eine Verschlechterung der Patienten, die zu einem Ausschluss von der Transplantationsliste führen könnten, das junge Alter sowie die komplexe kardiale Grunderkrankung für sämtliche Patienten aus unseren beiden Gruppen gegeben war. Das Wissen über die genannten Risikofaktoren kann neben der Einschätzung des

jeweiligen Patientenkollektivs zudem zur spezifischen Auswahl der Patienten und zum Abschätzen des bestmöglichen Listungszeitpunktes zu Rat gezogen werden. [24]

Daten bezüglich des Überlebens nach einem Ausschluss von der Transplantationsliste, sei diese auf Grund einer Verbesserung oder auch einer Verschlechterung des klinischen Status der Patienten erfolgt, sind für pädiatrische Patientenkollektive, wie das unsere, noch wenig erforscht. Dies liegt sicherlich auch an der Tatsache, dass Kleinkinder und Säuglinge, die einmal für eine HTx gelistet wurden, durch die Natur der zugrunde liegenden Diagnosen sehr geringe Aussichten auf eine Verbesserung ihrer klinischen Situation haben. Diese Patienten verbleiben somit meist auf der Warteliste, werden erfolgreich transplantiert oder versterben während der Wartezeit auf ein passendes Spenderorgan. Für erwachsene Patienten, die zur HTx gelistet werden, lässt sich in den USA feststellen, dass 1 von 8 gelisteten Patienten im Laufe der Wartezeit wieder aus der Liste ausscheidet. [66] Das Überleben nach einem solchen Ausscheiden hängt auch hier von der Verbesserung und Verschlechterung der Klinik der Patienten, die zum jeweiligen Ausschluss geführt hat, ab. [66]

#### 4.2 Risikofaktoren für Transplantatversagen

Eine gefürchtete Komplikation nach einer erfolgten HTx ist sowohl im frühen postoperativen als auch im Langzeitverlauf eine mögliche Abstoßungsreaktion und ein mit dieser einhergehender Funktionsverlust des Spenderorgans. Als mögliche Faktoren, die eine solche Reaktion begünstigen könnten, werden in der internationalen Literatur unter anderem präoperative kardiale Unterstützungssysteme und humorale Immunreaktionen in Form von Antikörperbildungen benannt. [67] Auch eine verlängerte Ischämiezeit des Spenderorgans stellte einen Risikofaktor für einen späteren Funktionsverlust dar. Sind diese Faktoren bereits im Vorfeld einer HTx bekannt, führen sie als Vorsichtsmaßnahme häufig zu einer initial höher-dosierten Immunsuppressionstherapie, welche wiederum ein größeres Nebenwirkungspotential birgt.

##### 4.2.1 Ischämiezeiten

Ein definierter Risikofaktor bezüglich des Auftretens von Komplikationen im frühen postoperativen Verlauf sowie dem Langzeitüberleben stellt die Ischämiezeit des Spenderorgans dar. Die möglichen negativen Effekte einer verlängerten Ischämiezeit, die auf Grund des allgegenwertigen Organmangels und der somit häufig weiteren Allokationswege in Kauf genommen werden, sind insbesondere für HTx bei Erwachsenen

beschrieben. [68] In einer spezifisch auf pädiatrische Patienten ausgelegten Studie wurde die Risikostratifizierung bezüglich der Ischämiezeit bei einem Wert über und unter 240 Minuten gewählt. [68] In unserem Patientenkollektiv fanden sich diesbezüglich 10 Patienten, die in die Kategorie einer Ischämiezeit <240 Minuten fallen würden. 5 von diesen Patienten erhielten eine HTx<sub>i</sub>, 5 eine HTx<sub>c</sub>. Somit fielen 7 Patienten in die Kategorie von >240 Minuten, von diesen waren 2 Patienten aus der Gruppe der HTx<sub>i</sub> und 5 aus der Gruppe der HTx<sub>c</sub>. Es fielen also vergleichsweise mehr Patienten in der Gruppe der HTx<sub>c</sub> mit einer verlängerten Ischämiezeit auf.

Es finden sich weiter einzelne Fallberichte von HTx, die trotz einer deutlich verlängerten Ischämiezeit erfolgreich durchgeführt werden konnten. Die normalerweise maximal akzeptierte Ischämiezeit bei menschlichen Herzen von 4 Stunden, konnte bei einem Patienten durch die große Entfernung zwischen den Institutionen der Organentnahme und –verpflanzung trotz einer Ischämiezeit von über 6 Stunden erfolgreich durchgeführt werden. [69]

#### 4.2.2 Antikörper-Titer bei HTx<sub>i</sub>

Abstoßungsreaktionen stellen eine gefürchtete Komplikation im Verlauf nach jeglichen Transplantationsformen dar. Die Bildung von Antikörpern im peri- und postoperativen Verlauf stellt einen spezifischen Risikofaktor hierfür dar. Bei Patienten die ein inkompatibles Organ erhalten sollen, ist ein vorbestehender Antikörper-Titer in sich selbst bereits ein Risiko für eine solche Abstoßungsreaktion. Für die Gruppe der Patienten nach AB0<sub>i</sub>-Transplantationen, im speziellen unserer Patienten nach pädiatrischer HTx<sub>i</sub>, stellt sich zudem die Frage des erhöhten Risikos von postoperativer Antikörperbildung und damit einhergehender Abstoßungsreaktionen.

Zunächst ist der präoperative Antikörper-Titer ein erster Wert zur Abschätzung eines solchen Risikos und wird deshalb initial vor der Listung und im Verlauf kontinuierlich bestimmt. An unserer Institution wurde, wie in den Ergebnissen beschrieben, ein maximaler Titer-Wert von 1:8 im Vorfeld der HTx<sub>i</sub> gemessen. Dieser trat einmalig auf und wurde wie alle anderen Werte durch die im Vorfeld bereits erläuterten prä- und perioperativen Maßnahmen gesenkt. Internationale Studien berichten in Einzelfällen insbesondere bei älteren Kindern von deutlich höheren Titer-Werten bei der initialen Listung (1:256, wie im bereits beschrieben [50]), welche jedoch in den Fallbeschreibungen ebenfalls im präoperativen Verlauf auf einen Wert von ≤1:16 gesenkt wurden. Mit der wachsenden Erfahrung im Bereich der inkompatiblen

Transplantationsmodalität finden sich somit immer häufiger erfolgreiche Listungen bei bereits bestehenden Antikörpern. Durch die zur Verfügung stehenden Maßnahmen zur Titer-Senkung ließ sich dieses Ziel erreichen und durch den hieraus gewonnen Erfahrungszugewinn als sicheres Verfahren bestätigen. Die Tatsache, dass trotz bestehender Antikörper auch an unserem Institut bereits erfolgreich AB0<sub>i</sub> transplantiert werden konnte, stellt ein erfreuliches und für die weitere Ausweitung vielversprechendes Ergebnis dar. Prinzipiell scheint die Listung von Patienten zur AB0<sub>i</sub> HTx mit initial höheren Antikörper-Titern somit auch an unserem Transplantationszentrum als denkbar.

Bezüglich der Frage nach einem erhöhten Abstoßungsrisiko im postoperativen Verlauf müssen insbesondere die sogenannten Spender-spezifischen Antikörpern (englisch: donor-specific antibodies, DSA) Beachtung finden. Die Entwicklung von DSA stellt einen bedeutsamen Risikofaktor für die Entstehung von Antikörper-vermittelten Abstoßungsreaktionen dar. [51] Die Neuentstehung von DSA findet sich allgemein in 10-30% der Patienten nach HTx. [51] DSA sind weiter mit einem geringeren Überleben des Spenderorgans sowie des Patienten assoziiert. [51] In internationalen Daten zeigt sich jedoch, dass Patienten nach einer erfolgten HTx<sub>i</sub> weniger wahrscheinlich spezifische Antikörper ausbilden. [40] Somit stellt sich auch das initial gefürchtete Risiko einer mit der Antikörperbildung assoziierte Abstoßungsreaktion für diese Patientengruppe im Vergleich zu Patienten nach HTx<sub>c</sub> als geringer dar. [40] Die Einhaltung einer konsequenten und ausreichenden Immunsuppression scheint zur Risikominimierung der Neuentstehung von DSA, und somit von Abstoßungsreaktionen, von essenzieller Bedeutung, wobei sich ebenfalls die Induktionstherapie mittels ATG als vielversprechend gezeigt hat. [51]

Einzelfallberichte, wie der eines Kindes, das trotz fehlender Risikofaktoren für eine Abstoßungsreaktion mehrfache humorale Abstoßungen im postoperativen Verlauf aufwies, verdeutlichen die Bedeutung des aktiven Monitorings der Antikörperbildung und der genauesten Kontrolle aller beeinflussbaren Parameter, da diese das Überleben der transplantierten Patienten limitieren. [70]

Zusammenfassend lässt sich somit festhalten, dass auch bei den bekannten Risikofaktoren in Form einer verlängerten Ischämiezeit und bestehenden Antikörpertitern auf Grund der adäquaten therapeutischen Maßnahmen im präoperativen Verlauf und der kontinuierlichen Betreuung und konsequenten Immunsuppression im postoperativen Verlauf bei unseren Patienten nach HTx<sub>i</sub> keine vermehrten Abstoßungsreaktionen feststellen ließen. Insbesondere ein Transplantatversagen oder gar ein kardial bedingtes

Todesereignis im früh-postoperativen Verlauf fand sich in dieser Gruppe trotz des Risikoprofils nicht.

#### 4.3 Kardiale Unterstützungssysteme und neurologische Ereignisse

Grundsätzlich gelten neurologische Ereignisse als eine typische Komplikation in der Folge von kardialen Unterstützungssystemen und stellen im Rahmen von HTx und der folgenden immunsuppressiven Therapie ein erhöhtes Risiko bezüglich der postoperativen Sterblichkeit und Morbidität dar. [71]

In unserem Patientenkollektiv fanden sich insgesamt 4 Patienten, die sowohl ein kardiales Unterstützungssystem erhalten hatten als auch ein neurologische Ereignis verzeichneten. Hierbei lässt sich wie oben beschrieben der Patient aus der Gruppe nach HTx<sub>i</sub> jedoch nicht als Ereignis im direkten Zusammenhang mit dem erfolgten Einsatz eines Unterstützungssystems werten. Somit sind lediglich 3 aller 18 transplantierten Patienten beziehungsweise der insgesamt 8 Patienten mit prä- und postoperativer kardialer Unterstützung mit einem neurologischen Ereignis im Verlauf aufgefallen. Alle diese Patienten erhielten ein AB0<sub>c</sub> Herz. Es fand sich außerdem kein Patient, der ohne ein eingesetztes Unterstützungssystem ein neurologisches Ereignis im postoperativen Verlauf diagnostiziert bekam. Somit lässt sich trotz der kleinen Fallzahlen sicherlich die Tendenz bestätigen, dass der Einsatz solcher Unterstützungssysteme mit einem erhöhten Risiko für zerebrale und neurologische Zwischenfälle einhergehen kann.

Daten aus Australien zeigen in einem Patientenkollektiv von 44 pädiatrischen Patienten vermehrt neurologische Ereignisse in Folge des Einsatzes eines ventrikulären kardialen Unterstützungssystems. [72] In 7 Fällen fand sich hier ein thromboembolischer Hirninfarkt. [72] Weitere Komplikationen in Form von Blutungen oder arteriellen Thromboembolien fanden sich bei insgesamt 30 Patienten. [72] Hier wurde die Wichtigkeit sowie die mögliche Modifikation der Antikoagulation im frühen postoperativen Intervall nach Unterstützungssystemanlage betont, da diese eine entscheidende Rolle zur Prävention neurologischer Ereignisse darstellt. [72] Eine weitere Studie belegt, dass neurologische Ereignisse in Form von Schlaganfällen nach pädiatrischer HTx mit einer erhöhten Mortalität einhergehen. [73] Hierbei wurde neben dem bekannten Risikofaktor der mechanischen Unterstützungssysteme auch die kongenitale Erkrankung des Herzens als Risikofaktor für ein solches Ereignis identifiziert. [73] Die Bedeutung einer adäquaten und gut adaptierten Antikoagulation im pädiatrischen Patientenkollektiv bei der Anwendung jeglicher extrakorporaler Unterstützung zur Minimierung der

neurologischen Komplikationsrate wird von weiteren Autoren wie Adachi et al. in der internationalen Literatur betont. [74]

Weitere Daten bekräftigen, dass die Verwendung eines mechanischen Kreislaufunterstützungssystems als überbrückende Maßnahme zur HTx möglich ist und mit einer akzeptablen Komplikationsrate einhergeht. [75] Somit lässt sich auch unsere Beobachtung bestätigen, dass die Anwendung von kardiologischen Unterstützungssystemen im Vorfeld der eigentlichen HTx eine sinnvolle Überbrückung zur eigentlichen Therapie bilden kann.

Neueste Daten zu dieser sogenannten „Bridging“-Therapie (Überbrückungsmaßnahme) finden sich für die Jahre 2014 bis 2018 für 11 Patienten, die eine pädiatrische HTx erhielten. [76] Bei diesen Patienten zeigte sich, dass bei einer medianen Unterstützungszeit von 60 Tagen 9 Patienten erfolgreich bis zur Transplantation geführt werden konnten, während ein Patient verstarb und ein weiterer Patient ohne HTx an der Kreislaufunterstützung verblieb. [76] Das Überleben nach der HTx wurde hier mit 100% angegeben. [76] In einer weiteren Studie fanden sich 51 Patienten, die zur Überbrückung zur HTx eine mechanische Kreislaufunterstützung erhielten. [77] Bei diesen Patienten fand sich keine erhöhte Mortalitätsrate im Langzeitverlauf, jedoch zeigte sich die frühe Sterblichkeit im Vergleich zu Patienten ohne ein sogenanntes „Bridging“-System erhöht. [77]

Somit lässt sich der positive Effekt der mechanischen Unterstützungssysteme insbesondere zur Stabilisierung der Kreislaufsituation im Vorfeld der geplanten HTx festhalten. Diese stellt jedoch keine endgültige Therapie sondern nur eine überbrückende Maßnahme dar. Insbesondere für das Langzeitüberleben der Kinder zeigen sich auch mit diesen Maßnahmen gute Werte, Komplikationen wie die auch in unserem Kollektiv beschriebenen neurologischen Ereignisse und mit diesen einhergehende Risikofaktoren für das Überleben müssen jedoch eine genaue Beachtung finden und im postoperativen Verlauf kontrolliert und therapiert werden.

#### 4.4 Todesursachen und Überleben

Grundsätzlich ist bei einem solch kleinen Kollektiv wie dem unseren eine Aussage über einen Unterschied im Überleben der beobachteten Patienten selbstverständlich schwierig und lediglich ohne statistische Signifikanz durchzuführen. Wie unter den Ergebnisse beschrieben kann jedoch festgehalten werden, dass 13 der 18 dargestellten Patienten

überlebten. 4 Kinder gehörten hierbei zur Gruppe nach HTx<sub>i</sub> und 9 zur Gruppe nach HTx<sub>c</sub>, welche mit 11 transplantierten Kinder jedoch die größere Untergruppe darstellt.

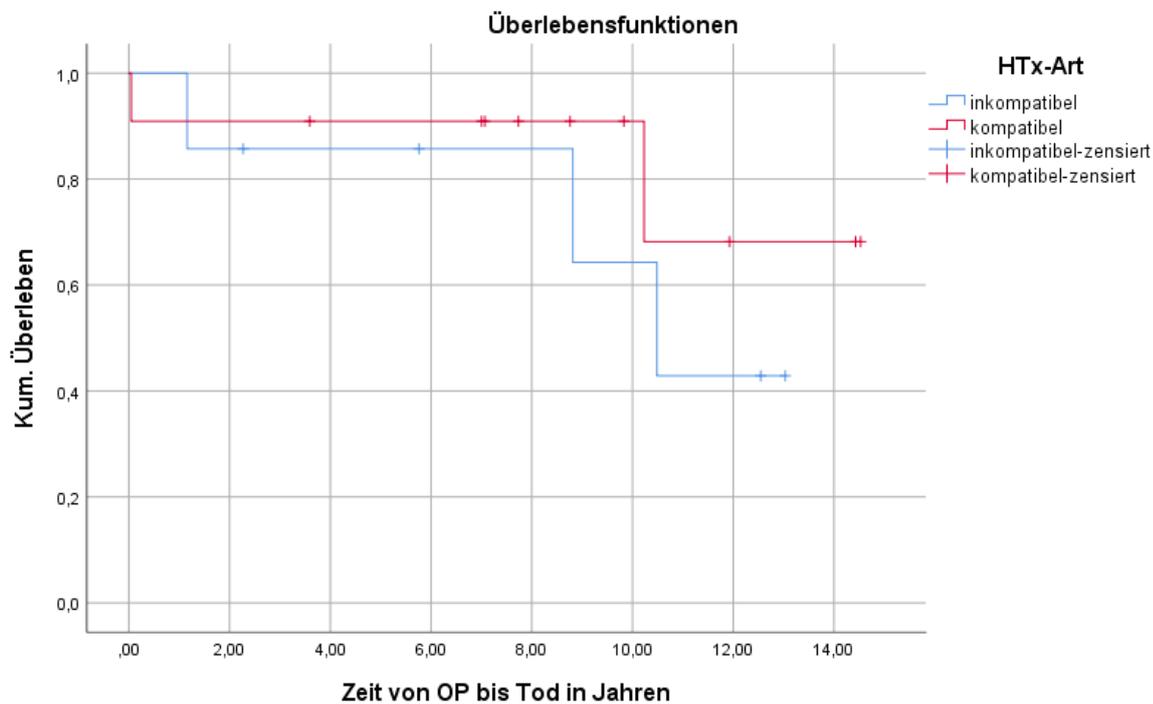


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve zum Überleben nach HTx

Stellt man dieses Überleben nun in den beiden Gruppen einzeln in Form einer Kaplan-Meier-Kurve dar, zeigt sich bei jeweils einem frühen Todesfall pro Gruppe in den ersten zwei Jahren nach der HTx und dem jeweils nächsten Todesfall nach über 8 bzw. über 10 Jahren ein vergleichbares kumulatives Überleben über einen Zeitraum von fast 7 Jahren. Nach 10 Jahren stellt sich das Überleben in den beiden Gruppen dann auf Grund eines weiteren Todesfalls in der Gruppe nach HTx<sub>i</sub> mit einem größeren Unterschied dar.

Die initial im Jahr 2001 durch West et al. veröffentlichten Daten bezüglich der ersten erfolgreichen HTx<sub>i</sub> ergaben bei den 10 transplantierten Patienten ein Gesamtüberleben von 80%. [33] Es fanden sich keine Todesfälle, die mit der Blutgruppen-inkompatiblen Transplantation als solche assoziiert werden konnten, zudem traten keine hyperakuten Abstoßungsreaktionen auf und es konnte kein Schaden am Spenderorgan durch eine Entstehung von Antikörpern im weiteren Beobachtungsverlauf festgestellt werden. [33] Alexander et al. berichteten von den pädiatrischen HTx in Australien. [22] Hierbei zeigte sich trotz höherer Komplexität auch unter AB0<sub>i</sub> HTx keine Reduktion des Überlebens. [22] Roche et al. berichteten 2008 in einer multizentrischen Studie im Vereinigten Königreich von einem gleichwertigen Überleben und exzellenten Ergebnissen nach HTx<sub>i</sub> bei Kindern

im Alter zwischen 2 und 40 Monaten. [42] 2011 berichteten Huebler et al. bei einem Kollektiv von insgesamt 169 pädiatrischen HTx von einem Gesamtüberleben nach 1, 5, 10 und 15 Jahren von 87%, 76%, 68% und 50%, wobei Transplantationen bei Patienten bis zu einem Alter von 18 Jahren betrachtet wurden. [77] Das Überleben in unserem Patientenkollektiv insgesamt, aber auch in den Untergruppen, im Kurz- sowie im Langzeitverlauf lässt sich somit auch im Vergleich mit den internationalen Daten als erfreulich ansehen.

Die einzelnen, das Überleben reduzierenden Todesfälle, müssen nun noch in Bezug auf die Todesursache dargestellt werden. In beiden Untergruppen unserer Darstellung findet sich jeweils ein herzassoziierter Todesfall, wobei dieser in der Gruppe nach HTx<sub>i</sub> erst nach über 10 Jahren auftrat. In der Gruppe nach HTx<sub>c</sub> stellte dieser jedoch den frühpostoperativen Todesfall im ersten Jahr nach der HTx dar. Ein Unterschied zwischen den beiden Gruppen lässt sich hier somit lediglich zu Ungunsten des traditionellen und kompatiblen Transplantationsverfahrens festhalten. In beiden Untergruppen lässt sich dann ein weiterer Todesfall im Rahmen einer PTLD-Erkrankung festhalten, welche zu den bekannten Komplikationen mit erhöhter Mortalität nach pädiatrischer HTx zählt. Auch der weitere Todesfall im Rahmen eines Multiorganversagens bei einem Patienten nach HTx<sub>i</sub> muss nach der erfolgten Diagnose eines PTLD verzeichnet werden. Somit lässt sich in beiden Gruppen ein Todesfall nach über 8 Jahren verzeichnen der direkt oder indirekt mit einer PTLD-Erkrankung in Zusammenhang gebracht werden kann.

In der initialen Fallvorstellung der HTx<sub>i</sub> von West et al. 2001 fand sich ein Todesfall im Rahmen einer Hypertrophie des Spenderorgans und ein nicht herzassoziierter Sterbefall nach Aspirationspneumonie. [33] Alexander et al. berichteten in ihrem pädiatrischen Kollektiv, dass frühe Todesfälle im Rahmen von Spenderorganversagen, frühen Abstoßungsreaktionen, einem septischen Geschehen, einer Bronchiomalazie und einem zerebralen Ereignis festgehalten werden konnten. [22] Die Sterblichkeit im Langzeitverlauf fußte hier auf dem CAV der Spenderorgane sowie dem Auftreten von PTLD, was sich mit den in unserem Kollektiv beobachteten Todesfällen im Rahmen eines PTLD nach über 8 Jahren vergleichen lässt. [22] Diese Erkenntnisse lassen sich durch die Daten von Huebler et al. untermauern, die eine frühe Sterblichkeit im Rahmen von akuten Abstoßungsreaktionen, Organversagen oder Blutungen sahen. [77] Die Todesfälle, die nach über 1 Jahr verzeichnet werden mussten, waren unter anderem ebenfalls mit dem Auftreten eines CAV assoziiert. [77] Seltene Ereignisse werden zudem

in Einzelfallberichten beschrieben, beispielsweise ist ein Todesfall bei Eosinophilie nach HTx<sub>i</sub> als mögliche Todesursache genannt, welche sich in unserem Patientenkollektiv jedoch nicht finden ließ. [78]

Eine differenzierte, herzspezifische Auflistung des Überlebens findet sich in der internationalen Literatur, insbesondere wenn das sogenannte „transplant-free-survival“ untersucht wird. Das hiermit bezeichnete Überleben des Patienten nach HTx bezieht sich nicht nur auf den Faktor Tod sondern insbesondere auch darauf, ob ein Patient im postoperativen Verlauf einer erneuten HTx unterzogen werden musste. Ist dies der Fall, fällt der Patient aus dieser spezifischen Überlebensstatistik heraus ohne zwangsläufig zu versterben. In unserem Patientenkollektiv findet sich lediglich ein Patient, der im postoperativen Verlauf eine Re-Transplantation erhalten hat. Dieser Patient hatte zuvor eine HTx<sub>i</sub> erhalten, scheidet somit nach über 5 Jahren aus der Statistik für diese Gruppe aus und konnte bei einer kombinierten Herz- und Nierentransplantation im Alter von über 5 Jahren auch nicht in die Gruppe der HTx<sub>c</sub> im Kleinkind- und Säuglingsalter aufgenommen werden. Bei den 2011 beschriebenen 169 Patienten finden sich beispielsweise 10 Patienten, die im weiteren Verlauf eine Re-Transplantation erhielten. [77] Analysiert man das von Re-Transplantationen freie Überleben unseres Patientenkollektivs nun in einzelnen Zeitabschnitten, so zeigt sich 30 Tage post-HTx bei einer Überlebensrate von 100% eine Überlegenheit der Gruppe nach HTx<sub>i</sub>. 1 Jahr post-HTx ist diese mit jeweils einem ausgeschiedenen Patienten pro Gruppe ausgeglichen. Zum Beobachtungszeitpunkt 5 Jahre post-HTx ist ein weiterer Patient nach HTx<sub>i</sub> ausgeschieden, hier zeigt sich somit ein besserer Wert für die Gruppe nach HTx<sub>c</sub>. Auch zum Zeitpunkt 10 Jahre post-HTx findet sich in der Gruppe nach HTx<sub>i</sub> durch die erfolgte Re-Transplantation ein geringerer Wert als nach HTx<sub>c</sub>. Erst nach über 10 Jahren findet sich dann in beiden Gruppen wieder ein Ereignis, dass zum Ausscheiden vom „transplant-free-survival“ führt. Es lässt sich festhalten, dass das „transplant-free-survival“ in unserem gesamten Patientenkollektiv, sowie in den beiden Untergruppen, nicht unter 80% sinkt. Eine Darstellung 15 Jahre post-HTx war zum Zeitpunkt der Datenanalyse noch nicht durchführbar.

Zur Verdeutlichung der Relevanz der einzelnen Betrachtungspunkte des Überlebens, der Mortalität und des „transplant-free survivals“ stellt Tabelle 24 die diskutierten Daten unseres Zentrums im exemplarischen Vergleich mit einzelnen internationalen Daten dar. Deutlich wird hierbei, dass die Datenlage und die Präsentation des Überlebens und der

Todesfälle nicht nur in der Benennung der jeweiligen Ereignisse und somit der Prozentzahlen sondern auch in den gewählten Zeitabschnitten sehr uneinheitlich vorzufinden ist. Ein Vergleich ist somit nicht nur auf Grund der unterschiedlichen Patientenkollektive selten direkt möglich sondern bedarf auch stets einer genauen Differenzierung der vorliegenden Daten um eine vergleichende Aussage anstellen zu können.

	Patientenkollektiv	Todesfälle	Transplant-free survival nach ...	Daten unseres Zentrums
<b>West et al. 2001</b> (Toronto)	10 HTx <sub>i</sub> 10 HTx <sub>c</sub>	2/10 (20%) 0/10 (0%)		3/7 (43%) 2/11 (18%)
<b>Dipchand et al. 2010</b> (Toronto)	35 HTx <sub>i</sub>		1 Jahr 5 Jahre 7 Jahre	77% 74%
	45 HTx <sub>c</sub>		1 Jahr 5 Jahre 7 Jahre	84% 74%
<b>Patel et al. 2008</b> (UNOS)	591 Patienten			
	HTx <sub>i</sub> HTx <sub>c</sub>	5,9% 8,8%	30 Tage	0/7 (0%) 1/11 (9%)
	HTx <sub>i</sub> HTx <sub>c</sub>	14,7% 16,6%	1 Jahr	
	HTx <sub>i</sub> HTx <sub>c</sub>		3 Jahre	70% 70%
				6/7 (86%) 10/11 (91%)

*Tabelle 24: Überblick über internationale Daten bezüglich des Überlebens nach pädiatrischer HTx (Auszug) [33, 43, 79]*

#### 4.5 Langzeitergebnisse

Im Weiteren sollen nun noch die einzelnen Aspekte des Langzeitüberlebens und der Komplikationen im Verlauf diskutiert werden.

##### 4.5.1 Herz

In der internationalen Literatur findet sich bezüglich des arteriellen Hypertonus eine Inzidenz von 49% bei Kindern ein Jahr nach der erfolgten HTx. [80] Das Geschlecht, das Alter und die Wahl des Calcineurin-Inhibitors stellten hier keinen Unterschied zwischen den normo- und hypertensiven Patienten dar, die Menge der verabreichten Immunsuppression sowie die Kombinationstherapie aus Prednisolon und Sirolimus fand sich hingegen deutlich häufiger bei Patienten mit einem nachgewiesenen Hypertonus. [80] Dies legt den Rückschluss nahe, dass diese häufige Komplikation in Folge einer HTx im engen Zusammenhang zur gewählten Immunsuppressionstherapie, deren Kombination sowie deren Dosierung steht. [80]

In unserem Patientenkollektiv fand sich bei insgesamt 11 der 17 Patienten im postoperativen Verlauf ein arterieller Hypertonus und kann somit auch hier als häufige Langzeitfolge festgehalten werden. Das Auftreten fand sich hierbei etwas häufiger in Gruppe nach HT<sub>x</sub>c, genauer bei 7 der 10 Patienten und lediglich bei 4 der Patienten nach erfolgter HT<sub>x</sub>i. Ein Zusammenhang mit der beschriebenen Therapie mit Sirolimus konnte in unserem Patientenkollektiv bei keinem der Patienten festgestellt werden, die an einem Hypertonus leiden. Ein vergleichsweise erhöhter Medikamentenspiegel der immunsuppressiven Therapie und starke Spiegelschwankungen ließen sich bei insgesamt 5 der 11 hypertonen Patienten verzeichnen. 3 von ihnen gehörten zur Gruppe nach HT<sub>x</sub>i und 2 zur Gruppe nach HT<sub>x</sub>c. Somit lässt sich der arterielle Hypertonus als häufige Komplikation und Langzeitdiagnose nach pädiatrischer HTx auch in unserem Kollektiv vermerken, ein deutlicher Unterschied zwischen den beiden Gruppen oder ein Zusammenhang mit der gewählten immunsuppressiven Therapie und der verabreichten Dosierung lässt sich jedoch nicht finden.

Der CAV-Status (cardiac allograft vasculopathy) stellt den limitierenden Faktor des Langzeitüberlebens nach HTx bei Kleinkindern und Säuglingen dar. [81] Die in unserem Patientenkollektiv beobachteten geringen Fallzahlen von hochgradigen Vaskulopathien der Stufe III bei lediglich einem Patienten der Gruppe nach HT<sub>x</sub>c stellen sich als erfreuliches Ergebnis dar. Die zweitgradige CAV Einstufung findet sich bei insgesamt 7 Patienten, jedoch bei lediglich 2 Patienten nach erfolgter HT<sub>x</sub>i. Dies lässt für das herzspezifische Risiko und somit das Langzeitüberleben in unserem Kollektiv vielversprechende Tendenzen erkennen.

Ein Risikofaktor der für das Auftreten von höhergradigen Vaskulopathien im pädiatrischen Patientenkollektiv definiert werden konnte, stellt der CMV-Status der Patienten dar. [81] Dieser Zusammenhang lässt sich in unserem Patientenkollektiv wie folgt nachvollziehen: einen positiven CMV-Status bei diagnostiziertem CAV weisen 4 Patienten auf. Einer von ihnen weist einen drittgradigen, zwei einen zweitgradigen und ein weiterer Patient einen erstgradigen CAV-Status auf. Somit findet sich bei 6 Patienten mit nachgewiesenem CAV kein Nachweis eines CMV. Lediglich ein Patient wies einen CMV-positiven Status auf ohne bis zum Beobachtungsendpunkt einen Herzkatheter und somit eine CAV-Evaluation erhalten zu haben. Somit lässt sich auch für unser Kollektiv in der Gesamtheit festhalten, dass ein positiver CMV-Status mit einem nachgewiesenen CAV-Status einhergeht. Ein Unterschied zwischen den Untergruppen lässt sich hier nicht sicher feststellen.

Der Einfluss auf das Langzeitüberleben nach pädiatrischer HTx durch den CAV-Status allgemein wird durch weitere internationale Daten bekräftigt. Die Inzidenz betrug bei 169 untersuchten Kindern, die bis 2010 an einem einzelnen Zentrum transplantiert worden waren 5 Jahre nach der HTx 25%, 10 Jahre später 50% und 15 Jahre später geschätzte 75%. [77]

Daten aus dem erwachsenen Patientenpool bestätigen die Relevanz des CAV-Status für das Überleben der Patienten nach erfolgter HTx. In einer Gruppe von 147 herztransplantierten Patienten fanden sich 48 Patienten mit einem diagnostizierten CAV. [82] Eine multivariante Analyse verschiedenster Faktoren ergab hier im Vergleich zu den nicht-diagnostizierten Patienten neben dem Alter der Patienten auch den Basiswert des HDL, Episoden von akuten Abstoßungsreaktionen und die Infektion mit CMV als Risikofaktoren. [82] Somit lässt sich auch für die weitere postoperative Betreuung unserer Patienten im Erwachsenenalter die Wichtigkeit des CMV-Status bezüglich des Auftretens einer CAV betonen. Weitere Faktoren wie das HDL sollten im weiteren Langzeitverlauf ebenfalls Beachtung finden um diese entscheidenden Faktor für das Langzeitüberleben möglichst optimal vorbeugen und behandeln zu können.

Chronische Abstoßungsreaktionen, durch das Vorhandensein von DSA begünstigt und ausgelöst, stellen einen weiteren Risikofaktor für die Entstehung von CAV dar. [51]

#### 4.5.2 Niere

Die in unserem Patientenkollektiv beobachteten und dokumentierten Nierenfunktionseinschränkungen finden sich als eine typische Komplikation in der Folge einer stattgehabten HTx auch in der internationalen Literatur vertreten. Bereits im frühen postoperativen Verlauf stellt die akute Einschränkung der Nierenfunktion einen Risikofaktor für die stationäre Sterblichkeit dar. [83] Insbesondere als Langzeitkomplikation ist sie zudem mit einem schlechteren Überleben assoziiert und sollte somit möglichst frühzeitig durch geeignete Verfahren wie die standardisierte und regelmäßige Bestimmung der glomerulären Filtrationsrate und der Nierenretentionsparameter erfasst werden. [84] Grundsätzlich lässt sich hier festhalten, dass chronisches Nierenfunktionseinschränkungen mit zunehmender Zeit nach einer HTx häufiger zu diagnostizieren sind und ein entscheidender präventiver Faktor die Vermeidung von akuten Nierenversagen im posttransplantationellen Verlauf ist. [85] Zahlen aus dem Vereinigten Königreich untermauern in einer Studie von 2012 die Bedeutung der chronischen Niereninsuffizienz sowie der Dialysetherapie für das

Überleben von Patienten nach einer erfolgten HTx. [86] 6 Jahre nach der HTx fand sich bei 15% aller Patienten eine chronische Nierenfunktionseinschränkung unterschiedlicher Ausprägung. [86] In diesem Patientenkollektiv identifizierte Risikofaktoren wie das Alter, eine vorbestehende Hepatitis C Infektion und ein Diabetes mellitus lassen sich auf unsere Gruppe nur schwer transferieren, da diese als Kleinkinder und Säuglinge mit einer frühen kardialen Diagnose an keiner dieser Vorerkrankungen litten. [86] Ein früher Transplantationszeitpunkt, eine kurze Ischämiezeit, das weibliche Geschlecht sowie eine bereits im Vorfeld eingeschränkte Nierenfunktion, die bei diesem erwachsenen Patientenkollektiv als weitere Risikofaktoren identifiziert werden konnten, lassen sich aber sicherlich im Prinzip auch auf die Gruppe an Kleinkindern und Säuglingen anwenden. [86] Insbesondere im Hinblick auf folgende HTx sollten diese Faktoren also für die Risikoabschätzung einer entstehenden Nierenfunktionseinschränkung nach pädiatrischer HTx genaue Beachtung finden.

Daten bezüglich einer Knochendichteverminderung und einer hiermit einhergehenden Osteoporose und Fraktur neigung im Rahmen einer posttransplantationel aufgetretenen Nierenfunktionseinschränkung bedürfen zum aktuellen Zeitpunkt noch einer weitergehenden Investigation. [87] Doch sind diese auch im Hinblick auf das immer längere Überleben unserer pädiatrischen Patienten sicherlich für die Zukunft von Interesse für die Einschätzung und Prävention weiterer Komorbiditäten.

#### 4.5.3 Karzinome

Die sogenannte „post-transplant lymphoproliferative disorder“ (PTLD) ist eine vielgestaltige Erkrankung und gefürchtete Komplikation in Folge einer pädiatrischen Herztransplantation. [88] Daten aus den USA legen eine kumulierte 5-Jahres-Inzidenz von 5% für das Auftreten eines PTLDs nach erfolgter HTx bei Kindern dar. [89] Diese treten im Allgemeinen gehäuft in den ersten 2 Jahren nach der Organtransplantation auf, also in der Zeit der intensivsten und höchstdosiertesten Immunsuppression. [89] In Brasilien fand sich bei 202 erfolgten pädiatrischen HTx zwischen 1992 und 2018 in 24 Fällen – also in 11,9% - im weiteren Verlauf ein PTLD, welches im Median nach 3,1 Jahren diagnostiziert wurde. [90] Zusammenfassenden Analysen der Daten des “United Network for Organ Sharing/Organ Procurement” sowie des “Transplantation Networks” zeigten für einjährige oder jüngere Kinder fünf Jahr nach der erfolgten HTx eine Inzidenz von 13% nach HTx<sub>i</sub> und 14% nach HTx<sub>c</sub> von 14% für ein PTLD. [43, 53] Es fand sich

hierbei kein signifikanter Unterschied im Auftreten eines PTLD zwischen den beiden Gruppen. [43, 53]

Auch in unserem Patientenkollektiv konnte kein signifikanter Unterschied beim Auftreten von Tumorerkrankungen in der Transplantationsnachsorge zwischen den beiden Gruppen gesehen werden. 6 der insgesamt 17 transplantierten Kinder wurden im Verlauf mit einem PTLD diagnostiziert. Die mediane Zeit bis zur Diagnosestellung betrug 4,4 Jahre, zeigte sich also insgesamt etwas länger als in den vorliegenden internationalen Daten. Es zeigt sich für unsere Patienten jedoch insgesamt eine erhöhte Fallzahl an PTLD-Erkrankungen, welche auch im Vergleich mit den internationalen Daten deutlich wird. Zudem fand sich eine weitere Tumorerkrankung in Form eines Blasenkarzinoms und eine Zweitmalignom-Erkrankung bei unseren Patienten. Diese Institutions-spezifische Häufung an Tumorerkrankungen im postoperativen Verlauf muss hier betont und weiter differenziert werden. Eine mögliche Erklärung für solch eine Häufung an Tumorerkrankungen könnte in einer insgesamt hochdosierten und eventuell sogar übertherapierenden Wahl der Immunsuppression liegen.

Außerdem könnte das Bestehen verschiedenster Risikofaktoren für die Entstehung eines PTLD in unserer Patientenpopulation einen weiteren Erklärungsansatz für die aufgetretene Häufung bieten. Ein mit der Entstehung eines PTLD klar assoziierter Risikofaktor ist die Infektion mit dem Epstein Barr Virus (EBV). [88, 91] Der Grund hierfür wird in einer Einschränkung des Immunsystems durch die Virusinfektion gesehen und ist aktuelle Grundlage für verschiedenste Forschungsansätze zur genaueren Identifizierung spezifischer Biomarker und Therapieansätze. [88] Vielversprechende Ansätze, die eine Kombination aus analysierten Molekülen und Viruslast in Betracht ziehen, müssen insbesondere im pädiatrischen Patientenkollektiv weiter erforscht und evaluiert werden. [88] In unserem Patientenkollektiv lässt sich dieser Zusammenhang in der Gruppe nach HTx<sub>c</sub> eindeutig nachvollziehen. Alle 4 Kinder mit PTLD-Diagnose wurden positiv auf EBV getestet. Bei den zwei erkrankten Kindern aus der Gruppe nach HTx<sub>i</sub> fand sich im Gegensatz zur Gruppe nach HTx<sub>c</sub> keine EBV-Infektion im Vorfeld der PTLD-Diagnose. Drei Kinder der Gruppe nach HTx<sub>i</sub>, die EBV positiv getestet waren, zeigten hingegen kein PTLD im Verlauf.

In internationalen Daten findet sich eine insgesamt erhöhte Mortalität bei EBV-positiven Patienten, ein signifikanter Unterschied bezüglich der PTLD-spezifischen Mortalität lässt sich aber nicht mit dem EBV-Status erklären. [92]

Zur Senkung der Reaktivierungsrate einer EBV-Infektion im Rahmen von Nabelschnurblut- und Stammzelltransplantationen zeigt die präoperative Applikation von Rituximab in einer Gruppe von Hochrisikopatienten eine deutliche Reduktion dieser ohne toxische Interaktionen oder Nebenwirkungen im postoperativen Verlauf auszulösen. [93] Eine solche präventive Medikamentenapplikation ist sicherlich auch im Rahmen der pädiatrischen HTx zu diskutieren. Insbesondere Hochrisikopatienten mit bereits vorbekannter EBV-Infektion oder Patienten, bei denen im Vorfeld ein hoher Bedarf an Immunsuppressionstherapie absehbar ist, könnten von einer gewichtsadaptierten Gabe unter Abwägung der Nebenwirkungen profitieren. Im weiteren Verlauf ist somit gegebenenfalls auch eine Senkung der PTLD-Raten denkbar.

Die im Rahmen der erfassten PTLD-Diagnosen betrachtete Mortalität zeigt in unserem Patientenkollektiv, dass 3 der insgesamt 6 erkrankten Patienten im Beobachtungszeitraum verstarben. In den präsentierten Daten aus Brasilien konnten die Langzeitergebnisse in der Gruppe der PTLD-erkrankten Patienten als akzeptabel festgehalten werden und kein erhöhtes Risiko für die Sterblichkeit gegenüber den Patienten ohne eine solche Diagnose gesehen werden. [90] Eine weitere Studie zur Überlebensrate bei bestehender PTLD-Diagnose im Rahmen von erfolgten Herz- und Lungentransplantationen ergab zudem keinen signifikanten Unterschied zwischen Patienten mit einem frühen oder späten zeitlichen Auftreten der Erkrankung. [94] Asleh et al. legen in ihrer Studie zum positiven Einfluss einer Sirolimus-Therapie auf die Malignomentwicklung jedoch dar, dass das Langzeitüberleben nach erfolgter HTx durch eine maligne Erkrankung, spezifischer durch ein PTLD, allgemein verringert wird. [95] Dies untermauert die Bedeutsamkeit dieser Spätfolge einer soliden Organtransplantation und insbesondere die in unserem Patientenkollektiv gesehene Relevanz für das Langzeitüberleben der Patienten nach pädiatrischer HTx.

#### 4.5.4 Anämie

In Hinblick auf die langwierige zytostatische Therapie der Patienten unseres Kollektivs gilt ein weiterer Diskussionspunkt den diagnostizierten Anämien. In der internationalen Literatur findet sich belegt, dass eine Anämie in Folge einer HTx auf verschiedensten Ursachen fußen kann. Diese beinhalten unter anderem eine renale Funktionseinschränkung – welche zudem mit einer Reduktion des Langzeitüberlebens einhergeht – virale Infektionen, immunmodulatorische Substanzen wie beispielsweise MMF und autoimmune Geschehen gegenüber anderer Blutgruppensysteme als dem

AB0-System. [96] 7 unserer 17 Patienten zeigten im weiteren Verlauf eine anämische Phase oder eine manifeste Anämie in den erfolgten Kontrolluntersuchungen. 4 der Patienten erhielten im Vorfeld eine HTx<sub>i</sub>, 3 eine HTx<sub>c</sub>, somit ließ sich auch hier kein deutlicher Unterschied im Auftreten dieser Komplikation zwischen den Gruppen feststellen. In der Gruppe nach HTx<sub>i</sub> fanden sich jedoch als Ursachen für die Anämie eine Eisenmangelanämie, eine renal bedingte Anämieform und zwei mit dem Parvovirus B19 assoziierte Anämien. Im Vergleich hierzu fand sich in der Gruppe nach HTx<sub>c</sub> eine blutungsbedingte Anämie und 2 nicht näher spezifizierte Formen. Somit lassen sich lediglich 2 der 7 anämischen Patienten als immunsuppressiv bedingte Formen vermuten, da allen weiteren Patienten eine andere Ursache zuzuschreiben war. Sicherlich lassen sich die virusbedingten Formen sowie die renal bedingte Form als durch die Immunsuppression begünstigt oder gar verursacht mit diskutieren. Ganz allgemein lässt sich aber festhalten, dass eine Anämie in Folge einer HTx sowohl als Folge der immunsuppressiven Therapie als auch der zugrunde liegenden Erkrankung oder der Nierenfunktionseinschränkung im Verlauf auftreten kann und sich ebenfalls in unserem Patientenkollektiv finden lässt.

In einem Fallbericht wird zudem von einer Aplasie der roten Blutzellreihe in Folge einer pädiatrischen HTx berichtet. [96] Dies ist sicherlich eine seltene und ungewöhnliche Folgeerkrankung, verdeutlicht aber, dass die Funktionseinschränkungen des blutbildenden Systems – und somit auch die Anämieformen – eine vielgestaltige Komplikation darstellen, welche eines konsequenten Monitorings und Therapiemanagements im postoperativen Verlauf nach HTx bedürfen.

#### 4.5.5 Autoimmune Erkrankungsbilder

Auf Grund der lebenslang benötigten immunsuppressiven Therapie im Rahmen der HTx liegt die Vermutung nahe, dass sich in dieser Patientengruppe ein vermehrtes Auftreten von autoimmunen und atopischen Erkrankungsbildern finden lässt. [97] Ein Unterschied zwischen HTx<sub>i</sub> und HTx<sub>c</sub> bezüglich des Auftretens solcher Erkrankungen lässt sich in internationalen Daten nicht finden. [97] Grundsätzlich bestätigt sich aber die Annahme, dass die Prävalenz für autoimmune Krankheitsbilder nach einer erfolgten HTx steigt und dass diese insbesondere mit einem jungen Alter bei der Transplantation und einer erfolgten Thyroidektomie assoziiert ist. [97] Ein Zusammenhang mit den gebildeten T-Zellen und deren Alternierung wird diskutiert, ist aber aktuell noch nicht belegbar. [97] Auch in unserem Patientenkollektiv finden sich 6 autoimmune Erkrankungsbilder, 4

hiervon in der Gruppe nach HTx<sub>c</sub> und 2 in der Gruppe nach HTx<sub>i</sub>, womit auch wir keinen definitiven Unterschied in der Häufung durch das Transplantationsverfahren sehen können. Die Relevanz als mögliche Folgeerkrankung und die damit einhergehende Einschränkung der Lebensqualität der Patienten und zusätzlich benötigter Therapien lässt sich aber bestätigen.

#### 4.5.6 Entwicklungsverzögerung

Eine Entwicklungs- und Wachstumsverzögerung wurde in unserer Patientengruppe bei insgesamt 8 der 17 Kinder diagnostiziert. Hierbei zählten lediglich 2 Kinder zur Gruppe nach HTx<sub>i</sub>. Im internationalen Kontext wird deutlich, dass Kinder in Folge einer HTx prinzipiell die Möglichkeit zur aktiven Teilhabe und neurologisch-gesunden Entwicklung haben. Hierbei spielen insbesondere Faktoren wie die jeweiligen kognitiven Fähigkeiten, Lernerfahrungen, Selbsterfahrungen, Emotionen und die Aufmerksamkeit, die all diesen Aspekten durch Eltern, Lehrer und das Umfeld zu Teil wird, eine entscheidende Rolle. [98] Geschätzt wird der Anteil der Kinder mit einer neurologischen Einschränkung auf 10%. [98] Insbesondere in Bereichen wie der expressiven Sprache, der visuell-motorischen Integration und den feinmotorischen Fähigkeiten können diese Einschränkungen deutlich werden. [99] Hier ist sicherlich mit Blick auf die Lebensqualität der Kinder und ihrer Familien noch einmal auf die Bedeutung der frühen Identifikation und optimalen Unterstützung eventueller Schwächen und Einschränkungen hinzuweisen und auch durch die Fallzahlen in unserem Kollektiv die Relevanz dieses Bereiches zu bekräftigen.

#### 4.6 Limitationen

Die bereits im Vorfeld angesprochene und sicherlich größte Limitation unserer Studie findet sich in der kleinen Patientenzahl. Auf Grund der geringen Fallzahlen an pädiatrischen HTx allgemein und der HTx<sub>i</sub> im Besonderen lässt sich für ein einzelnes Zentrum somit zwar eine genaue Analyse und Darlegung der Daten durchführen, eine statistische Auswertung mit Signifikanzberechnung ist hier aber leider nicht möglich oder sinnvoll. Die Aussagekraft der einzelnen Ergebnisse bezieht sich somit auf Beobachtungen und logische Rückschlüsse, die insbesondere im Vergleich mit bereits vorliegenden Daten erläutert und geschlossen werden können, jedoch keine sichere Belegbarkeit und Reproduzierbarkeit versprechen können.

Randomisierte und prospektive Studien sind in einem solch kleinen Feld und einer so hohen gesundheitlichen Belastung der von uns untersuchten Kinder kaum vorstellbar,

auch wenn diese für reproduzierbare und belegbare Schlussfolgerungen die hochwertigste Option darstellen würden.

Auch die unterschiedlich langen Beobachtungszeiträume lassen eine definitive Langzeitverfolgung mit immer gleichen Fallzahlen für sämtliche Zeiträume nicht durchgehend zu. Auch hierbei muss betont werden, dass die Aussagen als logische Schlussfolgerungen der beobachteten Einzelfälle und in Kombination mit weiteren Daten insbesondere im internationalen Vergleich gewertet werden müssen, somit aber vorbekannte Resultate sicherlich bestätigen und neue Denkanstöße und Beobachtungen liefern können.

#### 4.7 Beurteilung und weiterführende Gedanken

Es lässt sich ein für das gesamte Kollektiv sowie die beiden Untergruppen erfreuliches Überleben festhalten. Auch bei den Langzeitfolgen finden sich insgesamt erfreuliche Ergebnisse bezüglich der Herz- und Nierenfunktion, der Anämien, der autoimmunen Erkrankungsbilder und der Entwicklungsverzögerungen. Die Herz- und Nierenfunktionseinschränkungen zeigen sich in beiden Untergruppen vergleichbar. Auch das Auftreten von Anämien zeigt kaum Unterschiede zwischen den Gruppen. Lediglich bei den autoimmunen Erkrankungen und den diagnostizierten Entwicklungsverzögerungen zeigen sich etwas häufiger Ereignisse in der Gruppe nach HTx<sub>c</sub>. Die insgesamt hohe Erkrankungsrate an PTLD lässt sich als institutionsspezifisches, nicht aber als verfahrensspezifisches Problem festhalten.

Somit können auch unsere Daten untermauern, dass das bestehende Potential zur Verbesserung der Patientenversorgung durch eine Erweiterung des inkompatiblen Transplantationsverfahrens als Hoffnung für die Zukunft bestehen bleiben kann. [100]

Grundsätzlich lässt sich aber sicherlich festhalten, dass bei weiterhin geringen Fallzahlen für die pädiatrische HTx allgemein und insbesondere für die HTx<sub>i</sub> eindeutige, statistische Aussagen schwer fallen. Im Allgemeinen findet sich sicherlich auch in unserem Bereich weiterhin die Notwendigkeit für spezifische Studien, die auf den pädiatrischen Bereich, die damit verbundenen Diagnosen und die Besonderheiten in der medikamentösen Therapie abgestimmt werden muss. [9]

Weitere Gründe, die ein unterschiedliches Überleben oder Ergebnis nach pädiatrischer HTx erklären könnten, müssen zusätzlich in Betracht gezogen werden. Neben der Immunsuppression und der Blutgruppenkompatibilität können andere Faktoren ebenfalls

einen entscheidenden Einfluss auf das Überleben der operierten Patienten haben. McKee et al. erläutert in einer Studie, dass auch der Body-Mass-Index bei Kindern im Alter von unter 24 Monaten nach HTx einen möglichen Einflussfaktor auf das Überleben darstellen kann, auch wenn sich diese Korrelationen nicht so deutlich wie in den Erwachsenenkohorten zeigte. [101] Des Weiteren sind selbstverständlich auch die bereits genannten Faktoren der initialen Diagnose und Grunderkrankung, die verwendeten kreislaufunterstützenden Maßnahmen und damit einhergehende Komplikationsraten zu berücksichtigen.

Die kalte Ischämiezeit des Spenderorgans – und somit auch die maximale Entfernung die zwischen einem Spenderorgan und seinem Empfänger durch den Transport liegen kann – stellt einen weiteren, limitierenden Faktor für die Verteilung von Transplantationsorganen dar. [102, 103] Die Möglichkeit der normothermen Perfusion des Spenderorgans durch beispielsweise das “Organ Care System” (OCS) stellt eine Alternative zur Perfusion und somit eine Verlängerung der Ischämie- und Transportzeit dar. [102] Auch eine Kombination beider Verfahren, also einer kalten Ischämiezeit und normothermen Perfusion ist prinzipiell bereits möglich. [103] Des Weiteren finden sich in Einzelberichten weitere Verfahrensneuerungen, die die warme Ischämiezeit reduzieren und bei einem exzellenten Überleben nach einem Jahr mögliche Verbesserungen für die pädiatrische HTx bieten können. [104] Diese Verfahren könnten sicherlich auch bei der HTx<sub>i</sub> Verwendung finden und in Kombination mit der Erweiterung des Spenderpools durch die Listungsmodalität die Verfügbarkeit und effektive Nutzung von Spenderorganen erhöhen. 2012 verdeutlichten Irving et. al., dass eine konsequente AB0<sub>i</sub> Listung bei gleichwertigem Überleben insbesondere die effektive Nutzung der vorhandenen Spenderorgane positiv beeinflussen könnte. [105]

In einer Analyse der UNOS Daten konnte sich 2009 durch die AB0<sub>i</sub>-Listungsmodalität alleine jedoch noch kein signifikanter Unterschied in der Wartelistenzeit feststellen. [106] Aktuellste Zahlen aus den Jahren 2010 bis 2018 zeigen nun bei 2.039 gelisteten Kindern im Alter von unter 2 Jahren einen Anstieg der AB0<sub>i</sub> Listungsmodalität auf 72%. [64] Während sich die Sterblichkeit auf der Warteliste sowie das Ausscheiden von dieser nicht zur Gruppe der AB0<sub>c</sub> gelisteten Kinder unterschied, fand sich hier jedoch für Patienten der Blutgruppe 0 eine signifikant kürzere Zeit bis zur erfolgreichen HTx. [64] Somit zeigt sich hier deutlich, dass die standardisierte und somit häufigere AB0<sub>i</sub> Listung bei

gleichwertigen Ergebnissen eine Verkürzung der Wartelistenzeit für Patienten der Blutgruppe 0 zur Folge hat. [64]

Im Rahmen der weiteren Ausweitung der HTx<sub>i</sub> sind die Aspekte des präoperativen Managements sowie des Listungsverfahrens sicherlich entscheidend für den potenziellen Erfolg. Dean et al. verdeutlichen die Bedeutung eines strukturierten Transfusionsmanagements für die AB0<sub>i</sub> HTx anhand gesammelter Daten für die USA und Kanada. [107] Eine Standardisierung des Vorgehens bei Transfusionen, der therapeutischen Interventionen zur Senkung bestehender Antikörper-Titer und der labortechnischen Untersuchungen durch eine Zusammenarbeit der einzelnen Zentren wird von den Autoren als zielführend angesehen. [107] Sicherlich lässt sich festhalten, dass eine enge Zusammenarbeit, ein regelmäßiger Informationsaustausch und eine Standardisierung des perioperativen Managements die Grundlage für eine erfolgreiche Ausweitung der AB0<sub>i</sub> Listungen und damit der HTx<sub>i</sub> bildet.

Eine weitere Ausweitung auf Patienten höheren Alters und Erwachsene ist ebenfalls noch kein standardisiertes und wenig erprobtes Verfahren. Sowohl von akzidentellen inkompatiblen Transplantationen als auch von einzelnen Fällen ist jedoch bereits berichtet worden. Erwachsene, die zwischen 1988 und 2011 eine HTx<sub>i</sub> erhielten, zeigten in einer Studie von 2015 insbesondere bei einer nach 2005 erfolgten HTx im Vergleich zu kompatibel transplantierten Patienten keinen wesentlichen Unterschied im Überleben. [108, 109] Unter den insgesamt 94 AB0<sub>i</sub> transplantierten Patienten hatte sich zuvor die 1-Jahres-Überlebensrate als signifikant geringer gezeigt, wobei nach dem ersten Jahr auch bereits vor 2005 schon kein deutlicher Unterschied mehr gefunden werden konnte. [108, 109] In Schweden wurden bereits zwei Erwachsene geplant mit einem AB0<sub>i</sub> Herz transplantiert. [110] Die Autoren verwiesen hierbei allerdings auf die Notwendigkeit eines Antikörper-Titers von  $\leq 1:8$  um die beobachteten, positiven Ergebnisse ein Jahr nach der HTx als übertragbar anzusehen. [110]

Eine mögliche Erweiterung der HTx<sub>i</sub> auf andere Organe ist prinzipiell auch vorstellbar, sowohl für Patienten der gleichen als auch einer höheren Altersstufe als der unseres Kollektivs. 2011 beschrieben Shoji et al. die Transplantation eines Lungenlappens von einem Blutgruppen-inkompatiblen Spender bei einem 10 Jahre alten Patienten. [111] Nach einer erfolgten Knochenmarkstransplantation hatte der hier beschriebene Patient einen Blutgruppenwechsel von AB auf 0 durchlaufen, zeigte keinerlei Antikörper und erhielt jeweils einen Lungenlappen von Spendern der Blutgruppe B sowie AB. [111] Von

bereits im Vorfeld akzidentell erfolgten AB0<sub>i</sub> Transplantationen und deren erfolgreichen therapeutischen Führungen berichten verschiedenste Fallvorstellungen, wie die von Banner et al. [112] Diese Vorgänge stellen selbstverständlich Einzelfälle dar und lassen noch keine absoluten Rückschlüsse auf weitreichende Ausweitungen des Verfahrens zu, sie geben aber sicherlich einen Anstoß, diese Option nicht aus den Augen zu verlieren und können eine mögliche Orientierung für künftige Therapieregime bieten.

Andere Organe wie die Nieren werden bereits deutlich häufiger AB0<sub>i</sub> transplantiert. In einer Metaanalyse fand sich bei insgesamt 1.346 AB0<sub>i</sub> transplantierten Patienten aus 26 Studien im Vergleich zu 4.943 AB0<sub>c</sub> transplantierten ein vergleichbares 1-Jahres-Überleben des Spenderorgans von 96% gegenüber 98%. [113] Im direkten Vergleich zur Gruppe der AB0<sub>c</sub> zeigten sich im Beobachtungsverlauf hier höhere Raten von Antikörper-vermittelten Abstoßungsreaktionen, nicht-viralen Infektionen und Blutungen. [113] Insgesamt lässt sich aber auch für die AB0<sub>i</sub> Transplantation von Nieren ein gutes Ergebnis festhalten. [113]

Auch im Rahmen von erwachsenen lebend-gespendeten Lebertransplantationen findet das AB0<sub>i</sub> Verfahren bereits Anwendung. In einer Metaanalyse fanden sich in 9 Studien insgesamt 671 AB0<sub>i</sub> im Vergleich zu 3.251 AB0<sub>c</sub> erfolgten Lebertransplantationen. [114] Es konnte sich auch nach 5 Jahren kein Unterschied zwischen den beiden Gruppen im Überleben und nach 3 Jahren für das Auftreten eines hepatozellulären Karzinoms finden. [114] Biliäre Komplikationen, die Infektion mit CMV und Antikörper-vermittelte Abstoßungsreaktionen fanden sich im weiteren Verlauf insbesondere nach AB0<sub>i</sub> Lebertransplantation. [114]

## 5 Zusammenfassung

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass wir bei einem Patientenkollektiv mit einem hohen Risikoprofil insgesamt ein zufriedenstellendes Gesamtüberleben und keinen wesentlichen Unterschied zwischen den Gruppen nach HTx<sub>i</sub> und HTx<sub>c</sub> finden konnten.

Auch wenn die genannten Limitationen statistisch signifikante Aussagen und endgültige Rückschlüsse verbieten, lassen sich doch zusammenfassende Erkenntnisse und Tendenzen festhalten. Die Säuglinge und Kleinkinder, die in unserem Zentrum eine HTx erhielten waren durch ihr Alter, die zur HTx führenden Grunderkrankungen, die prä- und postoperativen kardialen Unterstützungssysteme, benötigte Bluttransfusionen, Titerbestimmungen und Interventionen zur Senkung von Beginn an mit hohen Risikofaktoren belastet. Bei den zugrundeliegenden Erkrankungen handelte es sich bei allen Kindern um Erkrankungen mit anderweitig geringen Heilungschancen und Therapieoptionen, welche neben einer hohen Mortalität auch mit einer erheblichen Einschränkung der Lebensqualität der Kinder und einer hohen Belastung für ihre Familien einhergehen. Der Organmangel allgemein sowie die Allokationsprobleme und grenzwertige Ischämiezeiten bei langen Transportwegen kommen zu diesem bestehenden Risikoprofil hinzu. Auf Grund der Besonderheiten bezüglich der Gewichts- und Größengrenzen der Spenderorgane im Bereich der pädiatrischen HTx verschärfen sich diese kritische Situation und der Mangel an Spenderorganen zusätzlich. Trotz all dieser Faktoren zeigt sich in unserem gesamten Patientenkollektiv die pädiatrische HTx für Säuglinge und Kleinkinder als eine gute Therapieoption. Sowohl die kurz-, als auch die mittel- und langfristigen Ergebnisse zeigen sich insbesondere für das Überleben der Patienten als erfreulich. Auch bei der genauen Betrachtung der beiden Untergruppen konnten wir vergleichbare Ergebnisse festhalten und diese in der genauen Aufstellung der Folge- und Begleiterkrankungen sehen.

Durch die Option der ABO<sub>i</sub> Listung und somit der HTx<sub>i</sub>, welche vergleichbar gute Ergebnisse mit der konventionellen pädiatrischen HTx zeigt, bietet sich die Möglichkeit den Pool an Spenderorganen zu erweitern und die Allokationsproblematiken zu verbessern. Die Verteilung der Spenderorgane könnte effektiver gestaltet werden, mögliche Ischämiezeiten verkürzt werden und insbesondere Organe, die sonst auf Grund der Blutgruppenkompatibilität keinem Empfänger zugeordnet werden könnten, könnten genutzt und erfolgreich transplantiert werden. Somit könnte eine effektivere Ausschöpfung der zu Verfügung stehenden Spenderorgane zu einer höheren Anzahl an

HTx führen und den international bereits bestätigten positiven Effekt auf die Wartelistenzeit zunächst für die Blutgruppe 0 und im weiteren Verlauf möglicherweise auch für die anderen Blutgruppen verstärken. Die Zeit auf der Warteliste ist für alle Patienten, aber insbesondere für die pädiatrischen HTx-Kandidaten auch heute mit einem hohen Mortalitätsrisiko verbunden, welches durch Überbrückungsmaßnahmen und kardiologische Unterstützungssysteme reduziert, aber nicht effektiv minimiert oder gar beseitigt werden kann.

Insbesondere für unsere Patienten, die eine HTx<sub>i</sub> erhielten, lässt sich, wie für die meisten Patienten, die eine AB0<sub>i</sub> Transplantation erhielten, festhalten, dass diese Patienten ohne diese Transplantationsmodalität wohlmöglich kein passendes Spenderorgan erhalten hätten und somit keine endgültige Therapie ihrer Grunderkrankung erfolgen hätte können. Sicherlich hätten aber alle diese Patienten wesentlich länger auf der Warteliste verbleiben müssen und wären somit einem erhöhten Mortalitätsrisiko und im weiteren Verlauf auch bei AB0<sub>c</sub> HTx einem erhöhten peri- und postoperativen Mortalitäts- und Morbiditätsrisikos ausgesetzt gewesen.

Auf Grund der guten und gleichwertigen Ergebnisse nach HTx<sub>i</sub> können wir die Durchführung dieses Verfahrens an unserer Institution auch rückwirkend als gerechtfertigt und zielführend werten. Eine weitere Durchführung und eine mögliche Ausweitung des Verfahrens können wir ebenfalls befürworten. Die Chancen einer standardisierten AB0<sub>i</sub> Listung für Säuglinge und Kleinkinder zur HTx sind nachvollziehbar darzulegen, aber sicherlich mit unseren Daten noch nicht eindeutig zu belegen.

Wir sehen die von uns gesammelten und analysierten Daten im Einklang mit den internationalen Daten, können aber auch hier betonen, dass größer angelegte, Zentrumsübergreifende und koordinierte Studien zur endgültigen Belegbarkeit der dargestellten Beobachtungen unerlässlich erscheinen. Ein weiteres Voranschreiten der Therapie mittels HTx<sub>i</sub> und ein kontinuierlicher Austausch der behandelnden Zentren untereinander bergen große Chancen für weitere positive Entwicklungen und Verstärkungen der Effekte auf die Wartelistenzeit und das Langzeitüberleben der Patienten und kann deshalb von unserer Seite nur befürwortet werden.

## C. Literaturverzeichnis

### Literaturverzeichnis

1. Schwedler, G., et al., *Frequency and spectrum of congenital heart defects among live births in Germany : a study of the Competence Network for Congenital Heart Defects*. Clin Res Cardiol, 2011. **100**(12): p. 1111-7.
2. Lindinger, A., G. Schwedler, and H.W. Hense, *Prevalence of congenital heart defects in newborns in Germany: Results of the first registration year of the PAN Study (July 2006 to June 2007)*. Klin Padiatr, 2010. **222**(5): p. 321-6.
3. Liu, Y., et al., *Global birth prevalence of congenital heart defects 1970-2017: updated systematic review and meta-analysis of 260 studies*. Int J Epidemiol, 2019. **48**(2): p. 455-463.
4. Hoffman, J.I. and S. Kaplan, *The incidence of congenital heart disease*. J Am Coll Cardiol, 2002. **39**(12): p. 1890-900.
5. Germanakis, I. and S. Sifakis, *The impact of fetal echocardiography on the prevalence of liveborn congenital heart disease*. Pediatr Cardiol, 2006. **27**(4): p. 465-72.
6. Kirklin, J.K., *Current challenges in pediatric heart transplantation for congenital heart disease*. Curr Opin Organ Transplant, 2015. **20**(5): p. 577-83.
7. John, M. and L.L. Bailey, *Neonatal heart transplantation*. Ann Cardiothorac Surg, 2018. **7**(1): p. 118-125.
8. Muthialu, N., *Orthotopic heart transplantation in children*. Asian Cardiovasc Thorac Ann, 2018. **26**(4): p. 277-284.
9. Dodd, D.A., *Pediatric heart failure and transplantation: where are we in 2013?* Curr Opin Pediatr, 2013. **25**(5): p. 553-60.
10. Azeka, E., et al., *Common challenge topics in pediatric transplantation*. Clinics (Sao Paulo), 2014. **69 Suppl 1**: p. 1-2.

11. Schweiger, M., et al., *Pediatric heart transplantation*. J Thorac Dis, 2015. **7**(3): p. 552-9.
12. Chinnock, R.E. and L.L. Bailey, *Heart transplantation for congenital heart disease in the first year of life*. Curr Cardiol Rev, 2011. **7**(2): p. 72-84.
13. Tsirka, A.E., et al., *Improved outcomes of pediatric dilated cardiomyopathy with utilization of heart transplantation*. J Am Coll Cardiol, 2004. **44**(2): p. 391-7.
14. Peng, D.M., et al., *Impact of Heart Transplantation on the Functional Status of US Children With End-Stage Heart Failure*. Circulation, 2017. **135**(10): p. 939-950.
15. Kozlik-Feldmann, R.U., S.; zu Knyphausen, E.; Dubowy, K.-O.; Murin, P.; Dorka, R., *AWMF-Leitlinie: Herztransplantation im Kindes- und Jugendalter sowie bei Erwachsenen mit angeborenen Herzfehlern (EMAH)*, D.G.F.P.K.U.A.H. e.V., Editor. 2019, DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR PÄDIATRISCHE KARDIOLOGIE UND ANGEBORENE HERZFEHLER e.V.: AWMF online - Das Portal der wissenschaftlichen Medizin.
16. Locali, R.F., et al., *[Should biatrial heart transplantation still be performed?: A Meta-analysis]*. Arq Bras Cardiol, 2010. **94**(6): p. 829-40.
17. Mora, B.N. and C.B. Huddleston, *Heart transplantation in biventricular congenital heart disease: indications, techniques, and outcomes*. Curr Cardiol Rev, 2011. **7**(2): p. 92-101.
18. Khaghani, A., et al., *Heterotopic cardiac transplantation in infants and children*. J Thorac Cardiovasc Surg, 1997. **113**(6): p. 1042-8; discussion 1048-9.
19. Passaroni, A.C., M.A. Silva, and W.B. Yoshida, *Cardiopulmonary bypass: development of John Gibbon's heart-lung machine*. Rev Bras Cir Cardiovasc, 2015. **30**(2): p. 235-45.
20. Riggs, K.W., et al., *Time for evidence-based, standardized donor size matching for pediatric heart transplantation*. J Thorac Cardiovasc Surg, 2019. **158**(6): p. 1652-1660 e4.

21. Sabati, A.A., et al., *Survival and quality of life for children with end-stage heart failure who are not candidates for cardiac transplant*. J Heart Lung Transplant, 2015. **34**(7): p. 906-11.
22. Alexander, P.M., et al., *Paediatric heart transplantation in Australia comes of age: 21 years of experience in a national centre*. Intern Med J, 2014. **44**(12a): p. 1223-31.
23. Zimpfer, D., et al., *Left ventricular assist devices decrease fixed pulmonary hypertension in cardiac transplant candidates*. J Thorac Cardiovasc Surg, 2007. **133**(3): p. 689-95.
24. Jeewa, A., et al., *Risk factors for mortality or delisting of patients from the pediatric heart transplant waiting list*. J Thorac Cardiovasc Surg, 2014. **147**(1): p. 462-8.
25. Schmoeckel, M., et al., *Successful ABO-incompatible heart transplantation in two infants*. Transpl Int, 2005. **18**(10): p. 1210-4.
26. Deutsche Stiftung Organtransplantation, G.S., *Jahresbericht - Organspende und Transplantation in Deutschland 2018*. 2019, Deutsche Stiftung Organtransplantation: [www.dso.de](http://www.dso.de).
27. Deutsche Stiftung Organtransplantation, G.S., *Jahresbericht - Organspende und Transplantation in Deutschland 2019*. 2020, Deutsche Stiftung Organtransplantation: [www.dso.de](http://www.dso.de).
28. Tenderich, G., et al., *Heart transplantation at the Heart Center North Rhine-Westfalia*. Clin Transpl, 2008: p. 151-61.
29. Eurotransplant. *Eurotransplant Statistics Report Library*. 2020 [cited 2020 29.06.2020].
30. Brenner, P. and M. Mihalj, *Update and breakthrough in cardiac xenotransplantation*. Curr Opin Organ Transplant, 2020. **25**(3): p. 261-267.

31. Langin, M., et al., *Consistent success in life-supporting porcine cardiac xenotransplantation*. Nature, 2018. **564**(7736): p. 430-433.
32. Langin, M., et al., *Author Correction: Consistent success in life-supporting porcine cardiac xenotransplantation*. Nature, 2019. **568**(7752): p. E7.
33. West, L.J., et al., *ABO-incompatible heart transplantation in infants*. N Engl J Med, 2001. **344**(11): p. 793-800.
34. Cozzi, E., A. Colpo, and G. De Silvestro, *The mechanisms of rejection in solid organ transplantation*. Transfus Apher Sci, 2017. **56**(4): p. 498-505.
35. Takeuchi, O. and S. Akira, *Pattern recognition receptors and inflammation*. Cell, 2010. **140**(6): p. 805-20.
36. Eastlund, T., *The histo-blood group ABO system and tissue transplantation*. Transfusion, 1998. **38**(10): p. 975-88.
37. Urschel, S. and L.J. West, *ABO-incompatible heart transplantation*. Curr Opin Pediatr, 2016. **28**(5): p. 613-9.
38. Foreman, C., C. Gruenwald, and L. West, *ABO-incompatible heart transplantation: a perfusion strategy*. Perfusion, 2004. **19**(1): p. 69-72.
39. Daebritz, S.H., et al., *Blood type incompatible cardiac transplantation in young infants*. Eur J Cardiothorac Surg, 2007. **31**(3): p. 339-43; discussion 343.
40. Chen, C.Y., et al., *Donor-specific anti-HLA antibody production following pediatric ABO-incompatible heart transplantation*. Pediatr Transplant, 2019. **23**(2): p. e13332.
41. Urschel, S., et al., *ABO-incompatible heart transplantation in early childhood: an international multicenter study of clinical experiences and limits*. J Heart Lung Transplant, 2013. **32**(3): p. 285-92.

42. Roche, S.L., et al., *Multicenter experience of ABO-incompatible pediatric cardiac transplantation*. Am J Transplant, 2008. **8**(1): p. 208-15.
43. Patel, N.D., et al., *ABO-incompatible heart transplantation in infants: analysis of the united network for organ sharing database*. J Heart Lung Transplant, 2008. **27**(10): p. 1085-9.
44. Irving, C.A., et al., *ABO-incompatible cardiac transplantation in pediatric patients with high isohemagglutinin titers*. J Heart Lung Transplant, 2015. **34**(8): p. 1095-102.
45. Simpson, K.E. and C. Canter, *Can we push the boundaries of ABO-incompatible pediatric heart transplantation?* J Heart Lung Transplant, 2018. **37**(4): p. 433-434.
46. Robertson, A., et al., *A novel method for ABO-incompatible heart transplantation*. J Heart Lung Transplant, 2018. **37**(4): p. 451-457.
47. Urschel, S., et al., *Successful ABO-incompatible heart transplantation in a child despite blood-group sensitization after ventricular assist device support*. Pediatr Transplant, 2009. **13**(6): p. 773-6.
48. Fan, X., et al., *Donor-specific B-cell tolerance after ABO-incompatible infant heart transplantation*. Nat Med, 2004. **10**(11): p. 1227-33.
49. West, L.J., et al., *Graft accommodation in infant recipients of ABO-incompatible heart transplants: donor ABH antigen expression in graft biopsies*. J Heart Lung Transplant, 2001. **20**(2): p. 222.
50. Bucin, D., et al., *Heart transplantation across the antibodies against HLA and ABO*. Transpl Int, 2006. **19**(3): p. 239-44.
51. Barten, M.J., et al., *The clinical impact of donor-specific antibodies in heart transplantation*. Transplant Rev (Orlando), 2018. **32**(4): p. 207-217.

52. Chen, J. and F. Liu, *Analysis of ABO chimera from peripheral red cells and reticulocytes by flow cytometry and micro gel column technique in patients post-ABO-incompatible HSCT*. Clin Transplant, 2018. **32**(2).
53. Saczkowski, R., C. Dacey, and P.L. Bernier, *Does ABO-incompatible and ABO-compatible neonatal heart transplant have equivalent survival?* Interact Cardiovasc Thorac Surg, 2010. **10**(6): p. 1026-33.
54. Spickermann T., Hagl C., Brenner P., Pichlmaier M., Dalla-Pozza R., Haas N., Ulrich S., Hakami L., *ABO-incompatible heart transplantation (HTX) in infants and newborns could decrease the death risk on waiting list: "A Meta-Analysis"*, in 47. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie | 50. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie und Angeborene Herzfehler e.V. 2018, Thieme: Leipzig.
55. Singh, T.P., et al., *Association of hemodynamic profiles with wait-list mortality in children listed for heart transplantation with idiopathic dilated cardiomyopathy*. Am J Cardiol, 2015. **115**(2): p. 243-8.
56. Smits, J.M., et al., *Heart re-transplantation in Eurotransplant*. Transpl Int, 2018. **31**(11): p. 1223-1232.
57. Groetzner, J., et al., *Cardiac transplantation in pediatric patients: fifteen-year experience of a single center*. Ann Thorac Surg, 2005. **79**(1): p. 53-60; discussion 61.
58. Spickermann T., Hagl C., Brenner P., Reichart B., Netz H., Haas N.A., Dalla Pozza R., Ulrich S., Hoerer J., Hakami L., *10 Years' Experience after ABO-incompatible Heart Transplantation in infants: "A Single Center Experience"*, in 48. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie | 51. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie und Angeborene Herzfehler e.V. 2019, Thieme: Wiesbaden.
59. Schweiger, M., et al., *A Review of Induction with Rabbit Antithymocyte Globulin in Pediatric Heart Transplant Recipients*. Ann Transplant, 2018. **23**: p. 322-333.

60. Asante-Korang, A., et al., *Conversion from calcineurin inhibitors to mTOR inhibitors as primary immunosuppressive drugs in pediatric heart transplantation*. Clin Transplant, 2017. **31**(10).
61. Becker, P., et al., [*Results of a national program of pediatric heart transplantation: strengths and weakness*]. Rev Chil Pediatr, 2017. **88**(3): p. 367-376.
62. Pollock-Barziv, S.M., et al., *Waiting before birth: outcomes after fetal listing for heart transplantation*. Am J Transplant, 2008. **8**(2): p. 412-8.
63. Almond, C.S., et al., *Impact of ABO-incompatible listing on wait-list outcomes among infants listed for heart transplantation in the United States: a propensity analysis*. Circulation, 2010. **121**(17): p. 1926-33.
64. Urschel, S., et al., *A current era analysis of ABO incompatible listing practice and impact on outcomes in young children requiring heart transplantation*. J Heart Lung Transplant, 2020.
65. Almond, C.S.D., et al., *Waiting list mortality among children listed for heart transplantation in the United States*. Circulation, 2009. **119**(5): p. 717-727.
66. VanderPluym, C., et al., *Survival in patients removed from the heart transplant waiting list before receiving a transplant*. J Heart Lung Transplant, 2014. **33**(3): p. 261-9.
67. Jimenez, J., et al., *Risk factors and outcome in patients with hemodynamically unstable rejection after heart transplantation*. J Heart Lung Transplant, 2001. **20**(2): p. 193.
68. Morgan, J.A., et al., *Successful outcome with extended allograft ischemic time in pediatric heart transplantation*. J Heart Lung Transplant, 2005. **24**(1): p. 58-62.
69. Currie, M.E., Y. Shudo, and Y.J. Woo, *Successful Outcome Following Orthotopic Heart Transplantation With a Donor Half Way Across The Country*. Transplant Proc, 2018. **50**(10): p. 4062-4063.

70. Binsalamah, Z.M., et al., *Acute humoral rejection in an infant without risk factors after heart transplantation*. J Card Surg, 2018. **33**(2): p. 126-128.
71. Malheiros, S.M., et al., *Neurologic complications after heart transplantation*. Arq Neuropsiquiatr, 2002. **60**(2-A): p. 192-7.
72. Huang, J.Y., et al., *Bleeding and thrombotic events occur early in children on durable ventricular assist devices*. Thromb Res, 2019. **173**: p. 65-70.
73. Morgan, C.T., et al., *Outcome, incidence and risk factors for stroke after pediatric heart transplantation: An analysis of the International Society for Heart and Lung Transplantation Registry*. J Heart Lung Transplant, 2016. **35**(5): p. 597-602.
74. Adachi, I., et al., *Management of Hemostasis for Pediatric Patients on Ventricular-Assist Devices*. Semin Thromb Hemost, 2018. **44**(1): p. 30-37.
75. Miana, L.A., et al., *Rational Use of Mechanical Circulatory Support as a Bridge to Pediatric and Congenital Heart Transplantation*. Braz J Cardiovasc Surg, 2018. **33**(3): p. 242-249.
76. Nelson McMillan, K., et al., *HeartWare Ventricular Assist Device Implantation for Pediatric Heart Failure-A Single Center Approach*. Artif Organs, 2019. **43**(1): p. 21-29.
77. Huebler, M., et al., *Pediatric heart transplantation: 23-year single-center experience*. Eur J Cardiothorac Surg, 2011. **39**(5): p. e83-9.
78. McEachern, W., et al., *Sudden death in a pediatric heart transplant recipient with peripheral eosinophilia and eosinophilic myocardial infiltrates*. Pediatr Transplant, 2017. **21**(5).
79. Dipchand, A.I., et al., *Equivalent outcomes for pediatric heart transplantation recipients: ABO-blood group incompatible versus ABO-compatible*. Am J Transplant, 2010. **10**(2): p. 389-97.

80. Roche, S.L., et al., *Hypertension after pediatric heart transplantation is primarily associated with immunosuppressive regimen*. J Heart Lung Transplant, 2008. **27**(5): p. 501-7.
81. Simmonds, J., et al., *Endothelial dysfunction and cytomegalovirus replication in pediatric heart transplantation*. Circulation, 2008. **117**(20): p. 2657-61.
82. Sobieszczanska-Malek, M., et al., *Heart Transplantation and Risk of Cardiac Vasculopathy Development: What Factors Are Important?* Ann Transplant, 2017. **22**: p. 682-688.
83. Singh, T.P., M.M. Givertz, and K. Gauvreau, *Risk stratification for in-hospital mortality after heart transplantation using the modification of diet in renal disease and the chronic kidney disease epidemiology collaboration equations for estimated glomerular filtration rate*. Transplantation, 2014. **98**(9): p. 1000-6.
84. Soderlund, C., et al., *Chronic kidney disease after heart transplantation: a single-centre retrospective study at Skane University Hospital in Lund 1988-2010*. Transpl Int, 2016. **29**(5): p. 529-39.
85. Hamour, I.M., et al., *Chronic kidney disease after heart transplantation*. Nephrol Dial Transplant, 2009. **24**(5): p. 1655-62.
86. Thomas, H.L., et al., *Incidence, determinants, and outcome of chronic kidney disease after adult heart transplantation in the United Kingdom*. Transplantation, 2012. **93**(11): p. 1151-7.
87. Lofdahl, E., C. Haggard, and G. Radegran, *Bone Mineral Density in Relation to Chronic Kidney Disease After Heart Transplantation: A Retrospective Single-center Study at Skane University Hospital in Lund 1988-2016*. Transplant Direct, 2020. **6**(3): p. e537.
88. Martinez, O.M., *Biomarkers for PTLD diagnosis and therapies*. Pediatr Nephrol, 2020. **35**(7): p. 1173-1181.

89. Wistinghausen, B., T.G. Gross, and C. Bollard, *Post-transplant lymphoproliferative disease in pediatric solid organ transplant recipients*. *Pediatr Hematol Oncol*, 2013. **30**(6): p. 520-31.
90. Arshad, A., et al., *Long-Term Evaluation of Post-transplant Lymphoproliferative Disorders in Paediatric Heart Transplantation in Sao Paulo, Brazil*. *Pediatr Cardiol*, 2019. **40**(8): p. 1655-1662.
91. Allen, U.D., et al., *Risk factors for post-transplant lymphoproliferative disorder in pediatric patients: a case-control study*. *Pediatr Transplant*, 2005. **9**(4): p. 450-5.
92. L'Huillier, A.G., et al., *Posttransplant Lymphoproliferative Disorder in Pediatric Patients: Characteristics of Disease in EBV-seropositive Recipients*. *Transplantation*, 2019. **103**(11): p. e369-e374.
93. Van Besien, K., et al., *Prophylactic rituximab prevents EBV PTLD in haplo-cord transplant recipients at high risk*. *Leuk Lymphoma*, 2019. **60**(7): p. 1693-1696.
94. Khedmat, H. and S. Taheri, *Early versus late outset of lymphoproliferative disorders post-heart and lung transplantation: the PTLD.Int Survey*. *Hematol Oncol Stem Cell Ther*, 2011. **4**(1): p. 10-6.
95. Asleh, R., et al., *Incidence of Malignancies in Patients Treated With Sirolimus Following Heart Transplantation*. *J Am Coll Cardiol*, 2019. **73**(21): p. 2676-2688.
96. Lehto, E., A. Raj, and J. Sparks, *An unusual case of anemia in a cardiac transplant recipient*. *Pediatr Transplant*, 2018. **22**(4): p. e13189.
97. Avdimiretz, N., et al., *Allergies and autoimmune disorders in children after heart transplantation*. *Clin Transplant*, 2018. **32**(10): p. e13400.
98. Chinnock, R.E., et al., *Developmental outcomes after pediatric heart transplantation*. *J Heart Lung Transplant*, 2008. **27**(10): p. 1079-84.
99. Uzark, K., R. Spicer, and D.W. Beebe, *Neurodevelopmental outcomes in pediatric heart transplant recipients*. *J Heart Lung Transplant*, 2009. **28**(12): p. 1306-11.

100. Hageman, M., et al., *ABO-incompatible heart transplants*. *Perfusion*, 2015. **30**(3): p. 209-12.
101. McKee, C., et al., *The impact of length and weight on survival after heart transplantation in children less than 24 months of age*. *Pediatr Transplant*, 2016. **20**(8): p. 1098-1105.
102. Messer, S., A. Ardehali, and S. Tsui, *Normothermic donor heart perfusion: current clinical experience and the future*. *Transpl Int*, 2015. **28**(6): p. 634-42.
103. Messer, S., et al., *Human heart transplantation from donation after circulatory-determined death donors using normothermic regional perfusion and cold storage*. *J Heart Lung Transplant*, 2018. **37**(7): p. 865-869.
104. Khushnood, A., et al., *Paediatric donation after circulatory determined death heart transplantation using donor normothermic regional perfusion and ex situ heart perfusion: A case report*. *Pediatr Transplant*, 2019. **23**(6): p. e13536.
105. Irving, C., A. Gennery, and R. Kirk, *Pushing the boundaries: the current status of ABO-incompatible cardiac transplantation*. *J Heart Lung Transplant*, 2012. **31**(8): p. 791-6.
106. Everitt, M.D., et al., *Effect of ABO-incompatible listing on infant heart transplant waitlist outcomes: analysis of the United Network for Organ Sharing (UNOS) database*. *J Heart Lung Transplant*, 2009. **28**(12): p. 1254-60.
107. Dean, C.L., et al., *Current state of transfusion practices for ABO-incompatible pediatric heart transplant patients in the United States and Canada*. *Transfusion*, 2018. **58**(9): p. 2243-2249.
108. Bergenfeldt, H., et al., *Outcomes after ABO-incompatible heart transplantation in adults: A registry study*. *J Heart Lung Transplant*, 2015. **34**(7): p. 892-8.
109. Bergenfeldt, H., et al., *ABO-identical blood group matching has no survival benefit for AB heart transplant recipients*. *Ann Thorac Surg*, 2015. **99**(3): p. 762-8.

110. Tyden, G., et al., *Intentional ABO-incompatible heart transplantation: a case report of 2 adult patients*. J Heart Lung Transplant, 2012. **31**(12): p. 1307-10.
111. Shoji, T., et al., *ABO-incompatible living-donor lobar lung transplantation*. J Heart Lung Transplant, 2011. **30**(4): p. 479-80.
112. Banner, N.R., et al., *Management of an ABO-incompatible lung transplant*. Am J Transplant, 2004. **4**(7): p. 1192-6.
113. de Weerd, A.E. and M.G.H. Betjes, *ABO-Incompatible Kidney Transplant Outcomes: A Meta-Analysis*. Clin J Am Soc Nephrol, 2018. **13**(8): p. 1234-1243.
114. Yadav, D.K., et al., *ABO-Incompatible Adult Living Donor Liver Transplantation in the Era of Rituximab: A Systematic Review and Meta-Analysis*. Gastroenterol Res Pract, 2019. **2019**: p. 8589402.

#### D. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Anatomie des normalen Herzens (vereinfacht) .....	6
Abbildung 2: Funktionsweise der Herz-Lungen-Maschine (vereinfacht).....	9
Abbildung 3: T-Zellreaktion (vereinfacht) .....	15
Abbildung 4: B-Zellreaktion (vereinfacht).....	16
Abbildung 5: Angriffspunkte der Immunsuppressiva an der T-Zelle (vereinfacht) .....	28
Abbildung 6: Kaplan-Meier Kurve zur Zeit auf der Warteliste .....	46
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve zum Überleben nach HTx.....	54

## E. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Darstellung kompatibler und inkompatibler Blutgruppen zur HTx nach West et al. 2001 [33] .....	18
Tabelle 2: Blutprodukte im Zusammenhang mit HTx <sub>i</sub> nach West et al. 2001 [33] .....	20
Tabelle 3: mögliche Substanzen zur immunsuppressiven Therapie .....	29
Tabelle 4: demographische Daten des untersuchten Patientenkollektivs .....	31
Tabelle 5: Aufstellung der Blutgruppen .....	32
Tabelle 6: Aufstellung der Rhesusfaktoren .....	33
Tabelle 7: Antikörper-Titer der Gruppe AB0 <sub>i</sub> .....	34
Tabelle 8: Wartezeiten .....	35
Tabelle 9: Unterstützungssysteme .....	35
Tabelle 10: Ischämiezeiten und kardiologische Unterstützungssysteme bei HTx <sub>i</sub> .....	36
Tabelle 11: Ischämiezeiten und kardiologische Unterstützungssysteme bei HTx <sub>c</sub> .....	37
Tabelle 12: Immunsuppression .....	38
Tabelle 13: Todesursachen .....	39
Tabelle 14: Re-Transplantationen .....	39
Tabelle 15: Überleben frei von Transplantationen .....	40
Tabelle 16: Langzeitergebnisse Herz .....	41
Tabelle 17: Langzeitergebnisse Niere .....	42
Tabelle 18: Tumorerkrankungen .....	42
Tabelle 19: Infektionen mit EBV .....	43
Tabelle 20: Infektionen mit CMV .....	43
Tabelle 21: Infektionen mit CMV in Bezug auf den Status des Spenderorgans .....	44
Tabelle 22: weitere Nebenerkrankungen .....	45
Tabelle 23: Anämien .....	45
Tabelle 24: Überblick über internationale Daten bezüglich des Überlebens nach pädiatrischer HTx (Auszug) [33, 43, 79] .....	57

## **F. Anhang**

### **Eidesstattliche Erklärung**

Ich, Tabea Katharina Spickermann, geb. am 17.10.1993 in München, erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel „Die Früh- und Spät-Ergebnisse nach AB0-inkompatibler Herztransplantation im Vergleich zu AB0-kompatibler Herztransplantation im Säuglings- und Kleinkindesalter am Klinikum der Universität München.“ 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.

München, den 19.07.2021

Tabea Katharina Spickermann

## **Danksagung**

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Christian Hagl für die Überlassung des Themas und seine gesamte Unterstützung während des Promotionsprozesses.

Außerdem danke ich Frau Dr. Laura Lily Rosenthal für die ausgezeichnete Betreuung während sämtlicher Phasen der Dissertation. Hier sind besonders die gemeinsame Erarbeitung der Abstracts zur Präsentation auf den Jahrestagungen 2018 und 2019 hervorzuheben. Außerdem möchte ich ihr insbesondere für die konstruktiven Gespräche während der Auswertung und Interpretation der Ergebnisse, die hilfreiche Korrekturarbeit und ihr persönliches Engagement für das Thema an sich und mich als Doktorandin danken.

Ein weiterer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Nikolaus Haas, der sich als Chefarzt der Kinderkardiologie insbesondere durch die kontinuierliche Mitbetreuung im Rahmen der interdisziplinären Doktorandenseminaren und in persönlichen Gesprächen durchgehend für den Erfolg meiner Arbeit eingesetzt hat.

Zudem möchte ich hier einen Dank an Herrn Prof. Dr. Paolo Brenner, Herrn Prof. Dr. Robert Dalla-Pozza und Herrn PD Dr. Sebastian Michel aussprechen, die mich insbesondere im Rahmen der Präsentationen auf den Jahrestagungen unterstützten und mir stets bei fachspezifischen Fragen weiterhalfen.

Für die unermüdliche Motivation und Unterstützung während der Erstellung meiner Dissertation, für das Korrekturlesen und die Verbesserungsvorschläge in allen Bereichen danke ich meiner Familie und ganz besonders meinen Eltern, Christiane Schulze Westhoff und Michael Spickermann.

Für die treibende Kraft, das gemeinsame Durchhaltevermögen und alle noch so kleinen Gesten der Unterstützung und des Rückhalts möchte ich mich bei meinen engsten Freunden und ganz besonders bei Leslie Fairchild, Christian Rosenbeiger und Julia Schinke bedanken.