

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

Direktor: Prof. Dr. med. Bruno Reichart

**Einfluss der HLA-Kompatibilität auf Überleben und
Auftreten einer koronaren Transplantatvaskulopathie im
Langzeitverlauf nach Herztransplantation**

**Eine klinische Studie an 237 Patienten nach orthotoper
Herztransplantation**

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

vorgelegt von

Maria Elisabeth Rohrer

aus Schwabmünchen

2007

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

Berichterstatter: **Prof. Dr. med. Bruno Reichart**

Mitberichterstatter: **Prof. Dr. H. Netz**

Mitbetreuung durch den

promovierten Mitarbeiter: **Dr. med. Ingo Kaczmarek**

Dekan: **Prof. Dr. med. D. Reinhardt**

Tag der mündlichen Prüfung: **13. 12. 2007**

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	S. 4
1.1. Einblick in die Geschichte von Herztransplantation und Immungenetik	S. 6
1.2. Bedeutung der HLA-Antigene für die Transplantationsmedizin	S. 10
1.2.1. Die HLA-Antigene: Nomenklatur und Expression	S. 10
1.2.2. Die HLA-Antigene als Transplantationsantigene	S. 11
1.2.2.1. Funktion der HLA-Antigene	S. 12
1.2.2.2. HLA-Typisierung	S. 14
1.2.2.3. HLA-Matching	S. 15
1.2.3. Abstoßung	S. 16
1.2.3.1. Abwehrmechanismen	S. 16
1.2.3.2. Die Immunantwort	S. 17
1.2.3.3. Akute Abstoßungsreaktionen	S. 23
1.2.3.4. Klinik und Diagnostik akuter Abstoßungsprozesse	S. 24
1.3. Die Chronische Transplantatvaskulopathie	S. 25
1.3.1. Ätiologie und Morphologie der Transplantatvaskulopathie	S. 25
1.3.2. Pathogenese der Transplantatvaskulopathie	S. 26
1.3.3. Risikofaktoren	S. 28
1.3.4. Diagnostik	S. 29
1.3.4.1. Nicht-invasive Verfahren	S. 29
1.3.4.2. Selektive Koronarangiographie	S. 30
1.3.4.3. Intravaskulärer Ultraschall (IVUS)	S. 31
1.3.5. Therapieoptionen	S. 31
1.4. Aktuelle Eurotransplant Allokationsrichtlinien	S. 32
1.5. Hypothese	S. 33
1.6. Fragestellung	S. 33
2. Patienten und Methoden	S. 34
2.1. Die Patienten	S. 34
2.1.1. Einschlusskriterien	S. 34

2.1.2. Indikationen	S. 34
2.1.3. Postoperatives Follow-Up	S. 35
2.2. Untersuchte Parameter	S. 35
2.2.1. Immunsuppression: Wirkmechanismen und Schema	S. 35
2.2.2. Endomyokardbiopsie	S. 38
2.2.3. Koronarangiographie	S. 40
2.2.4. Der Cardiac Allograft Vasculopathy (CAV) Score	S. 40
2.2.5. HLA-Typisierung und Kompatibilität	S. 42
2.3. Auswertung und Statistische Methoden	S. 42
 3. Ergebnisse	 S. 43
3.1. Demographische Daten	S. 43
3.2. HLA-Kompatibilität im Patientenkollektiv	S. 44
3.2.1. Häufigkeitsverteilung der Gesamtmissmatches	S. 44
3.2.2. Kompatibilität nach HLA-Antigen-Lokus	S. 45
3.2.2.1. HLA-Antigenlokus A	S. 45
3.2.2.2. HLA-Antigenlokus B	S. 46
3.2.2.3. HLA-Antigenlokus DR	S. 47
3.3. Überleben nach HTX	S. 48
3.3.1. Kumulatives Überleben	S. 48
3.3.2. Einfluss der Gesamtmissmatchanzahl auf das Überleben	S. 51
3.3.3. Überlebensraten ohne 30-Tages-Mortalität	S. 52
3.3.4. Überleben nach Risikogruppen	S. 54
3.3.5. Einfluss der HLA-Antigen-Loki auf das Überleben	S. 56
3.3.5.1. HLA-Antigenlokus A	S. 56
3.3.5.2. HLA-Antigenlokus B	S. 58
3.3.5.3. HLA-Antigenlokus DR	S. 60
3.4. Entstehung einer Transplantatvaskulopathie	S. 62
3.4.1. Entstehung einer Transplantatvaskulopathie insgesamt	S. 62
3.4.2. Einfluss der Anzahl der Gesamt-Mismatches auf die Entstehung einer Transplantatvaskulopathie	S. 63
3.4.3. Einfluss der HLA-Antigen-Loki auf die Entstehung einer Transplantatvaskulopathie	S. 66
3.4.3.1. Einfluss des HLA-Antigen-Lokus A	S. 66

3.4.3.2.	Einfluss des HLA-Antigen-Lokus B	S. 67
3.4.3.3.	Einfluss des HLA-Antigen-Lokus DR	S. 69
4.	Multivariate Analyse möglicher Einflussfaktoren (Cox Regression)	S. 71
4.1.	Multivariate Auswertung für das Überleben	S. 71
4.2.	Multivariate Auswertung für die Transplantatvaskulopathie	S. 72
5.	Diskussion	S. 74
5.1.	Das Studiendesign	S. 74
5.2.	Methodenkritik	S. 74
5.2.1.	Diagnostik-Kriterium Koronarangiographie	S. 74
5.2.2.	Durch andere Faktoren beeinflusste Unterschiede	S. 75
5.2.3.	HLA-Typisierung und HLA-Matching	S. 75
5.3.	Diskussion der Ergebnisse	S. 76
5.4.	Beschränkungen der Studie	S. 78
6.	Zusammenfassung und Ausblick	S. 80
7.	Literaturverzeichnis	S. 81
8.	Abbildungsverzeichnis	S. 89
9.	Abkürzungsverzeichnis	S. 92
10.	Lebenslauf	S. 93
11.	Danksagung	S. 95

1. Einleitung

Vierzig Jahre nach der ersten erfolgreichen Herztransplantation durch Prof. Christiaan Barnard in Kapstadt gilt die Herztransplantation als „Gold-Standard“ in der Therapie von Patienten mit terminaler Herzinsuffizienz. Bei richtiger Indikationsstellung ist sie eine lebensverlängernde Maßnahme, die nach Ausschöpfung aller konservativen und operativen Alternativmöglichkeiten den Patienten ein Überleben ermöglicht.⁶⁸

Nach Datenlage des ISHLT Transplant Registry 2006 liegt die durchschnittliche 5-Jahres-Funktionsrate der Transplantate bei 85,5 %.²⁵

Im Jahr 2004 wurden dem ISHLT Transplant Registry insgesamt 2954 durchgeführte Herztransplantationen gemeldet, wobei die Tendenz seit Mitte der 90er Jahre rückläufig ist (von 4428 im Jahr 1994 auf 2954 im Jahr 2004) und die Zahlen stagnieren.²⁴

Ursachen des zunehmenden Mangels an Spenderorganen sind abnehmende Spendebereitschaft, Rückgang der Zahl an Verkehrstoten durch verbesserte Sicherheitsstandards und unzureichende Rekrutierung potentieller Spender. Angesichts dessen ist es erforderlich, die zur Verfügung stehenden Ressourcen bestmöglich zu nutzen.^{17,56}

1994 konnten Opelz und Wujciak mit den Ergebnissen einer Studie an 8331 Patienten belegen, dass die HLA-Kompatibilität das Transplantatüberleben nach Herztransplantation signifikant beeinflusst.⁵⁵ Während dessen zeigten zahlreiche Studien Zusammenhänge zwischen Überleben, Abstoßung und der Entstehung einer koronaren Transplantatvaskulopathie.^{25,87,90}

Derzeit erfolgt die Allokation von Spenderherzen für Deutschland durch die Eurotransplant Foundation (ET) in Leiden (Niederlande) unter Berücksichtigung von Konservierungszeit (20%) und Wartezeit (80%). Dabei findet die HLA-Kompatibilität aufgrund von logistischen Problemen sowie der erforderlichen kurzen kalten Ischämiezeit bei Herztransplantaten keine Beachtung. Da das HLA-System extrem polymorph ist, ist die Wahrscheinlichkeit, dass Spender und Empfänger zufällig HLA-kompatibel sind, sehr gering.^{10,17,21}

Bei Nierentransplantationen ist die Vergabe nach HLA-Match ein etabliertes Verfahren, um die Immunogenität der transplantierten Organe zu reduzieren und langfristig das Outcome zu verbessern.^{17,62}

Ziel dieser Studie ist es, den Einfluss der HLA-Kompatibilität auf das Langzeitüberleben und die Entstehung einer koronaren Transplantatvaskulopathie nach Herztransplantation am Universitätsklinikum Großhadern (Ludwig-Maximilians-Universität München) in der Zeit von 1995 bis 2003 zu untersuchen.

1.1. Einblick in die Entwicklung von Herztransplantation und Immungenetik

Die erste erfolgreiche Herztransplantation wurde am 03.12.1967 am Groote-Schuur-Hospital in Kapstadt (Südafrika) von dem Südafrikanischen Herzchirurgen Prof. Christiaan Barnard durchgeführt, der dadurch Weltruhm erlangte. Dieser Transplantation waren langjährige experimentelle und klinische Forschungsarbeiten vorausgegangen. John Gibbon entwickelte in 16-jähriger Forschungsarbeit die erste Herz-Lungen-Maschine, die er 1954 erstmalig erfolgreich einsetzen konnte.⁹⁶ Besondere Erwähnung verdienen die Arbeiten von Richard Lower und Norman Shumway (beide Stanford University, Palo Alto, Kalifornien), die im Jahre 1960 begannen, an Versuchen mit Hunden die operative Technik für die orthotope Herztransplantation zu entwickeln, die als Standardtechnik bis heute in den meisten Transplantationszentren angewendet wird. Sie verkürzten die OP-Zeit, indem sie die Technik in genialer Weise so vereinfachten, dass die Hinterwände der Vorhöfe der Empfänger mit den Hohlvenen und den Pulmonalvenen *in situ* verbleiben und somit der Eingriff auf 4 Anastomosen reduziert wird.⁹⁶ Somit waren 1967 die erforderlichen Voraussetzungen für eine erfolgreiche Herztransplantation erfüllt: Herz-Lungen-Maschine, Anastomosen, sowie die Konservierung des Spenderherzens in auf 4° C abgekühlter physiologischer Kochsalzlösung.^{4,56}

Während in der Entwicklung der Organtransplantation zunächst die chirurgische Technik als limitierend angesehen wurde, zeigte sich erst nach Lösung dieses Problems die Transplantatabstoßung als die viel größere Hürde.

Der Erfolg einer Herztransplantation war zunächst zeitlich limitiert, da erhebliche Probleme mit Abstoßungen und Infektionen auftraten. Sowohl die Lebenserwartung als auch die Lebensqualität waren begrenzt und der anfängliche Enthusiasmus ließ nach. Wegen der schweren Komplikationen wurden Herztransplantationen nur noch an wenigen spezialisierten Zentren durchgeführt.^{35,96}

Die pathophysiologischen Mechanismen der Transplantatabstoßung wurden im wesentlichen in den 40er Jahren durch die Forschungsarbeiten von Sir Peter Medawar (London) aufgeklärt, für die er im Jahre 1960 mit dem Nobelpreis für Medizin belohnt wurde. Medawar entdeckte am Modell der allogenen Hauttransplantation bei Kaninchen, dass ein zweites Transplantat bei demselben Tier deutlich schneller abgestoßen wird, als das erste. Er konnte zeigen, dass das Immunsystem für die Abstoßung von Organen verantwortlich ist und er erkannte die

zentrale Rolle der Lymphozyten^{35,36,96}. Erst aufgrund von Erkenntnissen aus der Transplantationsimmunologie war es möglich, tiefere Einblicke in die Mechanismen der Immunantwort zu erhalten und Erfolge bei genetisch nicht-identischen Patienten zu erzielen. 1959 beschrieben Porter und Edelmann die schweren und leichten Ketten der Antikörper-Moleküle, deren bedeutende Rolle bei hyperakuten Abstoßungsreaktionen in den 60er Jahren bekannt wurden⁹⁶. Durch die Einführung der Kreuzprobe (engl. Cross-Match) konnte diese Gefahr minimiert werden. Die Untersuchungen von Gorer und Snell haben gezeigt, dass bei der Maus bestimmte Antigene für das Schicksal von Tumortransplantaten verantwortlich sind und von einer Gen-Region mit vielen Allelen, der H-2-Region, kontrolliert werden. Transplantierte man Organe zwischen Mäusestämmen, die in der H-2-Region unterschiedlich waren, wurden sie abgestoßen. Nach der Abstoßung konnte man im Serum der Empfängermaus Antikörper nachweisen, die spezifisch mit den H-2-Antigenen des Spenderstammes reagierten. Umgekehrt führte das Vorhandensein von Antikörpern gegen die H-2-Antigene des Spenders nach einer Transplantation zur beschleunigten Abstoßung des Transplantats^{35,96}. Beim Menschen wurden identische Beobachtungen gemacht: Die von den entsprechenden Antikörpern definierten Antigene wurden als HLA-Antigene (engl.: human leucocyte antigens = HLA) bezeichnet. Die Genregion, die von so überragender Bedeutung für die Transplantatabstoßung war und die am schwierigsten zu überwindende Barriere gegen eine Transplantation darstellte, wurde als Haupthistokompatibilitätskomplex (engl.: major histocompatibility complex = MHC) bezeichnet. Die Entdeckung des analogen Komplexes beim Menschen durch Jean Dausset (Nobelpreis 1980) war die Voraussetzung für die Typisierung und Testung der Histokompatibilität anhand des HLA-Systems mit Leukozyten von Spender und Empfänger⁹⁵. Pionier auf diesem Gebiet in Deutschland ist Ekkehard Albert aus München, der das Münchener Typisierungslabor aufgebaut und bis 2005 geleitet hat. Nach der Entdeckung der MHC-Moleküle, die man auch als Transplantationsantigene bezeichnet, versuchte man, deren eigentliche Funktion zu erforschen^{35,51}.

Rolf Zinkernagel und Peter Doherty fanden heraus, dass MHC-Moleküle für die Erkennung von antigenem verändertem „Selbst“ (z.B. Selbst-MHC-Molekül verändert durch virale Nukleinsäuren) unbedingt nötig waren. Sie konnten in Studien an Mäusen zeigen, dass virusinfizierte Fibroblasten von zytotoxischen T-Lymphozyten nur dann zerstört wurden, wenn sie gemeinsame identische MHC-Moleküle

aufwiesen. Das Konzept der „MHC-Restriktion“ bei der Antigenerkennung führte zu der Erkenntnis, dass Histokompatibilitätsantigene grundlegenden biologischen Funktionen dienen und sowohl bei der Induktion als auch bei der Ausführung immunologischer Reaktionen eine Rolle spielen. Sie wurden für diese Erkenntnisse 1996 mit dem Nobelpreis für Medizin geehrt^{35,96}.

Bis heute konzentrieren sich Forschungen weltweit auf die Beeinflussung und Unterdrückung des Immunsystems nach Organübertragung. Da Röntgenstrahlen immunkompetente Zellen zerstören können, wurden erste Versuche der Immunsuppression mit Ganzkörperbestrahlung durchgeführt. Durch Nebenwirkungen wie Knochenmarksaplasie ließen sich keine dauerhaften Erfolge erzielen^{51,96}.

Als erste immunsuppressive Substanz stand Azathioprin, ein Antimetabolit, zur Verfügung, der durch Kombination mit Steroiden zwar zu einer Verbesserung der Ergebnisse führte, die aber dennoch ernüchternd blieben. Entscheidend war die Entdeckung der immunsuppressiven Wirkung des Pilzproduktes Ciclosporin A im Jahr 1976 durch Jean-Francois Borel (Sandoz, Basel). Er entdeckte die gegenüber anderen Zellen 300 mal stärkere Inhibition von Lymphozytenkulturen⁵¹. Erstmals verfügten Transplantationsmediziner über einen Wirkstoff, der eine immunsuppressive Wirkung sowohl auf die zelluläre Abwehr als auch auf die Antikörperproduktion hatte und Abstoßungsreaktionen ohne myelotoxische, lebensbedrohliche Nebenwirkungen verhindern konnte⁵¹.

Das Problem der akuten Abstoßungsreaktionen ist in den Hintergrund getreten, da frühere und exaktere Diagnosestellung sowie verbesserte immunsuppressive Therapie eine frühzeitige Intervention ermöglichen. Komplikationen durch Medikamenten Nebenwirkungen und die Folgen der chronischen Immunsuppression bestimmen den Klinikalltag.

Mittlerweile liegt die komplette Sequenz eines menschlichen MHC auf Chromosom 6 vor⁹². Mit 224 identifizierten Gen-Loci ist der MHC die Gen-dichteste Region des menschlichen Genoms. Die dort codierten HLA-Klasse I und Klasse II Moleküle gehören zu den polymorphen Proteinen des Menschen überhaupt. Man nimmt an, dass der außergewöhnliche Polymorphismus den ewig andauernden Kampf des Immunsystems mit pathogenen Mikroorganismen reflektiert. Der MHC ist von besonderer biomedizinischer Bedeutung, denn er ist mit weitaus mehr Erkrankungen assoziiert, als irgendeine andere Region auf dem menschlichen Genom- von Autoimmunerkrankungen über die Karzinomentstehung bis hin zu Schlafstörungen.

Die immunologischen Funktionen des MHC sind für die akute und die chronische Transplantatabstoßung von Bedeutung^{35,92}

Die chronische Transplantatvaskulopathie, eine akzelerierte Form der koronaren Herzkrankheit, die von vielen Faktoren beeinflusst wird und eine chronische Abstoßungsreaktion des Organismus gegen das Transplantat darstellt, ist derzeit der limitierende Faktor für ein langfristiges Transplantatüberleben^{4,52,96}.

1.2. Bedeutung der HLA-Antigene für die Transplantationsmedizin

1.2.1. Die HLA-Antigene : Nomenklatur und Expression

◆ Nomenklatur

Das WHO Nomenklatur Komitee legt die jeweils gültige Nomenklatur durch die Benennung neuer Gene, Allele und serologischer Spezifitäten fest. Das Präfix HLA (human leukocyte antigens) beschreibt die Natur der Moleküle als zum MHC des Menschen gehörig, die auf Chromosom 6 und 15 codiert sind. Da die Gewebeantigene beim Menschen erstmals auf Leukozyten nachgewiesen wurden, bezeichnete man sie konsequenterweise als Leukozytenantigene (engl. human leukocyte antigens = HLA). Getrennt vom Präfix HLA wird der Genort beschrieben durch einen Buchstaben, z.B. HLA-A, HLA-DR. Die Allele der einzelnen Genorte werden mit einer vierstelligen Nummer codiert, um die vielen Arten und Varianten erfassen zu können. Die Bezeichnung einer HLA-Spezifität setzt sich aus dem Namen des Genorts und der Nummer der Spezifität zusammen. Die Einfügung eines „w“ (workshop) charakterisiert die Definition als vorläufig. In der zum Beginn der Analyse gültigen Nomenklatur aus dem Jahre 1994 werden im Bereich der Klasse I-Gene 50 verschiedene HLA-A-Allele, 97 HLA-B-Allele, sowie diverse HLA-Cw-Allele, HLA-E- und HLA-G-Allele unterschieden. Diese verteilen sich auf 23 serologische Spezifitäten für HLA-A und 50 für HLA-B. Im Bereich der Klasse II-Gene werden 21 serologische HLA-DRB1-Spezifitäten unterschieden. Auf DNA-Ebene können insgesamt 107 DRB1-Allele und 2 DRA-Allele differenziert werden. Die weiteren exprimierten DR-B-Gene tragen 3 weitere DR-Spezifitäten mit insgesamt 14 Allelen. Hierbei handelt es sich um DR 51 (gekoppelt mit DR15, DR 16), DR 52 (gekoppelt mit DR 3, 11, 12, 13, 14) und DR 53 (gekoppelt mit DR 4, 7, 9). Im Bereich von HLA-DQ, bei HLA-DP und den HLA-DM-Allelen findet sich ein ebenso ausgeprägter Polymorphismus, auf den an dieser Stelle nicht weiter eingegangen wird, da insbesondere die drei Genorte HLA-A, HLA-B und HLA-DR Gegenstand dieser Studie sind^{26,95}.

Bei jedem Individuum werden zwei Allele eines jeden HLA-Genortes exprimiert, da jeder Mensch zwei Chromosomen besitzt. Die Expression erfolgt kodominant, d.h. bei einem heterozygoten Individuum sind beide Allele im Phänotyp vertreten. Für die Verteilung der HLA-Allele und Spezifitäten gibt es bevölkerungsspezifische

Unterschiede. So hängt die Wahrscheinlichkeit, einen HLA-kompatiblen Spender für eine Organtransplantation zu finden, unter anderem von der Häufigkeit der HLA-Allelkombination des Empfängers in der Allgemeinbevölkerung ab. Da die HLA-Klasse I und Klasse II – Moleküle zu den polymorphsten Proteinen des Menschen gehören, ist eine zufällige vollständige Übereinstimmung zwischen Spender- und Empfänger- HLA-System sehr unwahrscheinlich.^{26,31,95}

◆ **HLA-Expression in verschiedenen Geweben**

Die HLA Klasse I -Antigene werden auf der Oberfläche fast aller kernhaltigen Zellen und auf Thrombozyten exprimiert.

Im Gegensatz dazu ist die Expression von HLA Klasse II -Molekülen auf eine kleine Gruppe von Zelltypen begrenzt, die fast alle eine Funktion im Rahmen der Immunantwort ausüben. Sie sind vorwiegend auf B-Lymphozyten, Makrophagen und Endothelzellen zu finden, sowie auf aktivierten T-Lymphozyten. Sie werden auf ruhenden T-Lymphozyten und Thrombozyten nicht exprimiert. Zellen, die für die Expression einen externen Stimulus brauchen, sind Zellen des mononukleären phagozytischen Systems (z.B. Makrophagen, Monozyten, Kupffersche Sternzellen), dendritische Zellen, Langerhanszellen der Haut, Mikroglia und endotheliale Zellen der Haut. Diese sind durch Klasse II – Moleküle induzierbar. Die Induktion der Klasse II – Expression kann im Rahmen von immunologischen Reaktionen bei entzündlichen Veränderungen, bei malignen Erkrankungen oder bei Abstoßungsreaktionen nach Transplantation auftreten. Die Neuexpression der HLA-Klasse II- Moleküle steht in engem Zusammenhang mit ihrer Funktion als antigenpräsentierende Zellen (APCs). Es finden sich Unterschiede im Expressions-grad zwischen den HLA Klasse II- Genorten. Zumeist zeigt HLA-DR die stärkste Expression, gefolgt von DQ oder DP. Die Unterschiede sind mit einer differenzierten funktionellen Aktivität und Bedeutung der einzelnen Genorte verbunden^{26,95}.

1.2.2. Die HLA-Antigene als Transplantationsantigene

Einer immunologisch komplikationslosen Transplantation stehen im Wesentlichen zwei Hindernisse entgegen:

- ◆ ABO- Blutgruppenantigene
- ◆ HLA- Antigene

Darüber hinaus gibt es Nicht-HLA-Antigene (minor histocompatibility antigens), die Abstoßungsreaktionen auslösen können, die von untergeordneter klinischer Relevanz sind.

ABO-Inkompatibilitäten können durch komplement- und antikörpervermittelte Lyse fremder Erythrozyten eine hyperakute Abstoßungsreaktion hervorrufen, was aufgrund der Berücksichtigung von ABO-Blutgruppenunterschieden bei der Allokation von Organen aber kaum mehr zu beobachten ist.

Von großer Bedeutung sind die HLA-Antigene. Von den verschiedenen HLA-Molekülen wurden für die Organtransplantation vor allem drei Genorte identifiziert (HLA-A, HLA-B und HLA-DR), die besonderen Einfluss auf ein langfristiges Transplantatüberleben haben.

Folgende Aspekte der Struktur und Funktion der HLA-Moleküle spielen hierbei eine besondere Rolle:

- ◆ Antigenvielfalt (HLA-Moleküle als Antigene): Die HLA-Moleküle stellen nicht nur das funktionelle Bindeglied in der Vermittlung der Alloreakтивität dar, sondern funktionieren gleichzeitig als Antigen in einer Alloreaktion.
- ◆ Stimulation zytotoxischer T-Lymphozyten: Aufgrund ihrer zentralen Funktion als antigenpräsentierende Moleküle und ihrer Vermittlung einer antigenabhängigen T-Lymphozyten-Immunantwort stellen HLA-Inkompatibilitäten eine wesentliche funktionelle Grundlage einer Alloreakтивität dar^{35,95}.

1.2.2.1. Funktion der HLA-Antigene

Die Funktion der HLA-Antigene hat ursprünglich mit Organtransplantationen nichts zu tun. Ihre Aufgabe ist es, den Rezeptoren auf der Oberfläche von T-Lymphozyten die spezifische Erkennung von Antigenen zu ermöglichen, was zu einer Aktivierung der T-Lymphozyten führt³⁵. Die Struktur des T-Zell-Rezeptors (TCR) ist so konzipiert, dass die T-Zelle Antigene nicht in freier löslicher Form erkennt, sondern nur Peptidantigene (Proteinfragmente) wahrnimmt, die mit MHC-Molekülen assoziiert sind. Dieses Phänomen bezeichnet man als MHC-Restriktion. Der T-Zell-Antigenrezeptor interagiert gleichzeitig sowohl mit den AS-Ketten des gebundenen Peptids, als auch dem MHC-Molekül, der das Antigen präsentiert. Dadurch wird die Fähigkeit zur antigenabhängigen T-Lymphozyten-Aktivierung auf Zellen beschränkt, die in der Lage sind, an MHC-Moleküle gebundenes Antigen auf der Zelloberfläche zu präsentieren. Im Gegensatz zu den Antikörpern, die Antigen in löslicher Form

erkennen und binden können, werden durch die membranständige Antigenerkennung die Effektormechanismen der T-Lymphozytenaktivierung an den Ort der Antigenerkennung gebunden. Die Antigenbindungsstelle stellt den funktionell wichtigsten Teil des MHC-Moleküls dar, über den T-Lymphozyten die prozessierten Antigene erkennen. Die Antigenerkennung wird durch den Komplex aus MHC-Molekül, prozessiertem Antigen, gebunden an das eigene (Selbst-) MHC- Molekül und T-Lymphozyten-Rezeptoren vermittelt. Somit erkennen T-Lymphozyten nicht nur das prozessierte Antigen, sondern können gleichzeitig zwischen Selbst (autolog) und Nicht-Selbst (allogen) unterscheiden. Die Einteilung des MHC in zwei Klassen spiegelt nicht nur strukturelle Unterschiede zwischen beiden Molekülklassen wieder, sondern basiert auch auf funktionellen Unterschieden im Bereich von Antigenprozessierung und Präsentation. CD-4-positive T-Lymphozyten (T-Helfer-Zellen) erkennen prozessierte Antigene im Komplex mit MHC-Klasse II, während CD-8-positive zytotoxische T-Lymphozyten Antigen nur im Zusammenhang mit MHC-I-Molekülen erkennen. So bindet CD-4 an MHC II und CD 8 an MHC-I Moleküle. Der Polymorphismus des HLA-Systems erlaubt die Präsentation einer großen Menge verschiedenster Peptide unterschiedlichsten Ursprungs. Durch die Präsentation körpereigener Peptide lernt das Immunsystem die Erkennung von Selbst und die Unterscheidung zu Nicht- Selbst. ^{26,35,95}

◆ **Antigenprozessierung und Präsentation durch HLA-Klasse I**

Der größte Anteil der Peptide, der von HLA Klasse I Molekülen präsentiert wird, entstammt der Prozessierung von intrazellulären, meist zytoplasmatischen oder nukleären Proteinen. Die Prozessierung von Antigen erfolgt im zytoplasmatisch gelegenen Proteasom durch enzymatische Aufspaltung von Antigen. Der Transport prozessierter Antigene vom Zytoplasma in das endoplasmatische Reticulum (ER) erfolgt unter Beteiligung des TAP 1/TAP 2 Heterodimers. Dort erfolgt die Assoziation der Peptide mit de novo synthetisierten HLA-Klasse I und β 2-Mikroglobulin-Molekülen. Die entstehenden heterotrimeren Moleküle werden durch den Golgi-Apparat an die Oberfläche der Zellen transportiert. ^{35,95}

◆ Antigenprozessierung und Präsentation durch HLA-Klasse II

Es lassen sich mehrere Schritte unterteilen: Zunächst erfolgt die Aufnahme des Proteins in Phagosomen durch Phagozytose. Die nachfolgende Prozessierung, d.h. die proteolytische Aufspaltung des nativen Proteins findet nach Fusion der Phagosomen mit Lysosomen statt.

Nach Fusion der Phagolysosomen mit Vesikeln des ER, die HLA-Klasse II-Moleküle zusammen mit der invarianten Kette erhalten, wird die Kette proteolytisch abgespalten und die Antigenbindungsstelle mit prozessiertem Antigen (Proteinfragmente) beladen. Nach Wanderung zur Zelloberfläche erfolgt die membranständige Expression von antigenbeladenen HLA-Klasse II-Heterodimeren. Die unterschiedlichen Abläufe der Antigenprozessierung führen zu einer Arbeitsaufteilung zwischen HLA-Klasse I und Klasse II-Molekülen. Klasse I-Moleküle präsentieren Peptide, die von Proteinen stammen, die innerhalb der Zelle synthetisiert werden. Hier zählen Selbst-Proteine und intrazellulär synthetisierte Fremdproteine (z.B. virale Proteine) dazu.

Klasse II-Moleküle dagegen präsentieren Peptide, die durch Aufspaltung von Proteinen im Phagolysosom entstanden sind. Diese können sowohl exogener, als auch endogener Herkunft sein. Die HLA II-Moleküle spielen bei der Transplantatabstoßung eine besondere Rolle.

Die biologische Funktion von löslichen HLA-Molekülen ist noch nicht ausreichend untersucht. Möglicherweise kommt ihnen eine Bedeutung bei der Toleranzentwicklung oder der Steuerung MHC-abhängiger Immunreaktionen zu. Da lösliche HLA-Moleküle bis auf einen membranassoziierten Anteil intakte Moleküle darstellen, werden sie auch von HLA-Antikörpern erkannt. Es ist vorstellbar, dass lösliche HLA-Moleküle einerseits durch die Bindung von HLA-Antikörpern in der fluiden Phase diese neutralisieren; andererseits könnten sie auch als Antigen wirken und die Bildung von HLA-Antikörpern induzieren.^{35,95}

1.2.2.2. HLA-Typisierung

Das Repertoire der Gewebetypisierung besteht aus serologischen, zellulären, biochemischen und molekularbiologischen Methoden. Während die erstgenannten Methoden auf eine Expression der HLA-Antigene auf der Zelloberfläche angewiesen sind, beruht der molekularbiologische Nachweis auf DNA-Sequenzunterschieden. Ob

die gefundenen Unterschiede von kodierenden und nicht kodierenden DNA-Abschnitten von biologischer Relevanz sind, kann mit den serologischen Verfahren bestimmt werden.

Die klassische Methode der HLA-Klasse I-Typisierung ist die konventionelle Serologie. Mit komplementvermitteltem Mikro-Lymphozyto-Toxizitäts- Test werden im Regelfall Allelgruppen bestimmt. Mittels molekulargenetischer Verfahren können nicht nur Allelgruppen, sondern auch Einzelallele bestimmt werden.

Zur molekulargenetischen Testung der Klasse II-Antigene hat sich die PCR mit sequenzspezifischen Primern durchgesetzt. Die Methode der DNA-Sequenzierung ergibt bei allel spezifischer Amplifikation die zuverlässigsten Ergebnisse.

Die Typisierung der in diese Studie eingeschlossenen Patienten erfolgte für den HLA-A-Lokus und den HLA-B-Lokus mit serologischem Mikro-Lymphozyto-Toxizitäts-Test, sowie molekularbiologisch mit PCR mit sequenzspezifischer Amplifikationsreaktion (engl. polymerase chain reaction with sequence specific primers -PCR-SSP) für den HLA-DR-Lokus^{26,95}.

1.2.2.3. HLA-Matching

Aufgrund des ausgeprägten Polymorphismus des HLA-Systems ist die Wahrscheinlichkeit, eine vollständige Übereinstimmung zwischen Spender und Empfänger zufällig zu erreichen, sehr gering.

Ziel des Matchings ist es, eine weitestgehende Übereinstimmung zwischen Spender und Empfänger herzustellen, um so eine Verbesserung der Transplantatüberlebenszeit und Funktion zu erreichen. Hierbei kommt es darauf an, das Matching nicht nur auf strukturelle Identität auszurichten (was aufgrund des extremen Polymorphismus ohnehin nicht möglich ist), sondern Epitop-Gemeinsamkeiten zu erzielen. Besteht der Verdacht auf Immunisierung des Empfängers mit spenderspezifischen Antikörpern, so wird kurz vor der Transplantation eine Kreuzprobe (engl. Cross-Match) zwischen Empfänger-Serum und Spender-Leukozyten durchgeführt. Tritt eine Lyse der Empfängerzellen auf, so ist die Kreuzprobe positiv. Die Transplantation kann nicht durchgeführt werden, da ein sehr hohes Risiko besteht, dass das Transplantat akut abgestoßen wird. Es konnte für Nierentransplantationen statistisch signifikant gezeigt werden, dass ein gutes HLA-Match mit längerem Transplantatüberleben korreliert^{35,55,95}.

1.2.3. Abstoßung

1.2.3.1. Abwehrmechanismen

Die Existenz eines angeborenen und erworbenen Immunsystems dient ursprünglich der Verteidigung des Organismus gegen eindringende pathogene Erreger und der Abwehr gegenüber Stress-Situationen jeder Art. Im Hinblick auf die Transplantation eines Organs und dessen immunologische Abstoßung, haben wir es mit einer Situation zu tun, bei der sich zwei angeborene aktivierte Immunsysteme treffen.³⁵ Stressfaktoren jedweder Art, z.B. im Zuge von Infektionen oder oxidativem Stress, die zu einer Gewebeschädigung führen, induzieren eine intrazelluläre Stressantwort im Organismus und aktivieren die drei Abwehrketten gegen stressbedingte Gewebeschädigungen³⁵ (vgl. Abb.1).

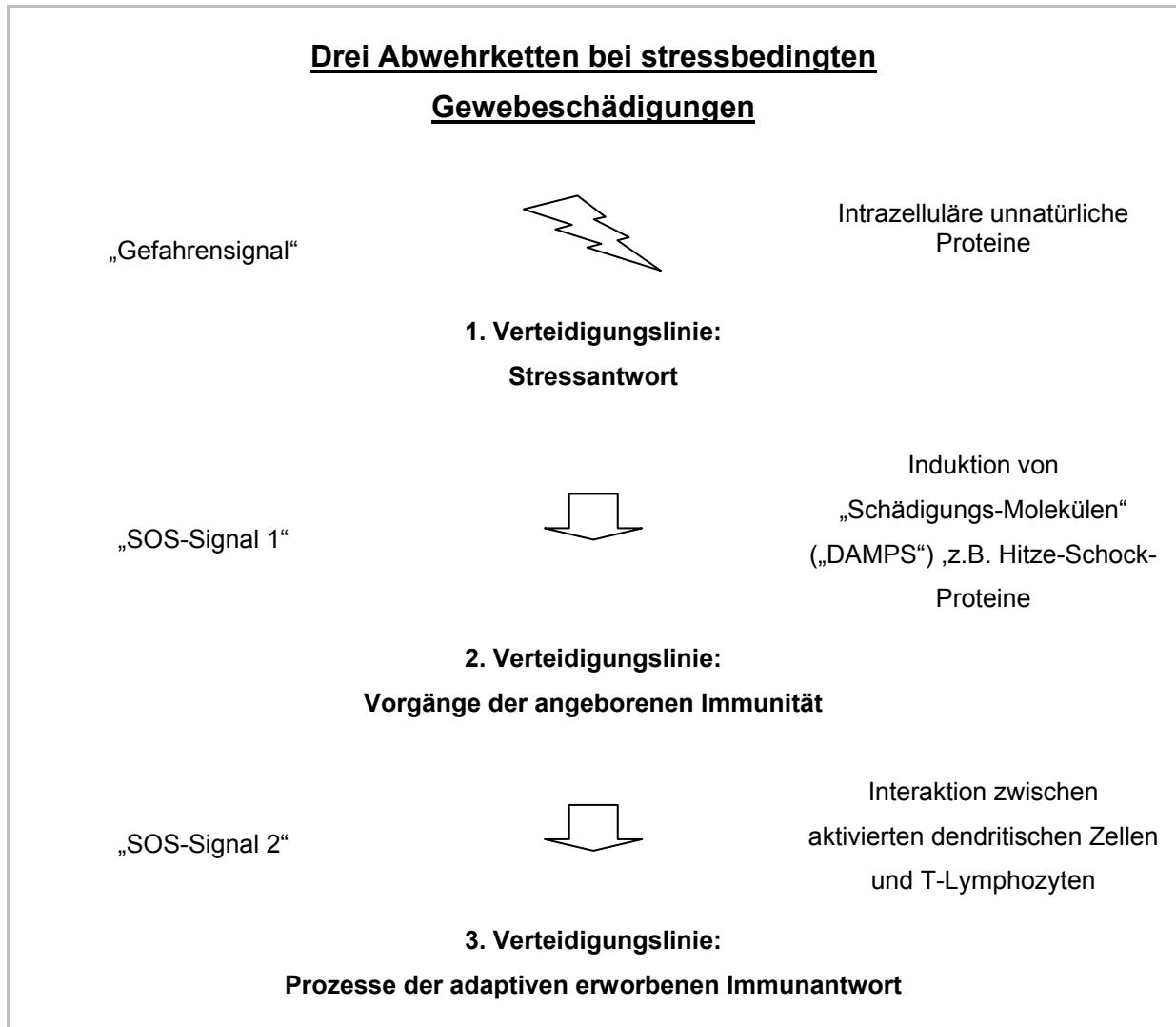


Abb. 1: **Abwehr bei stressbedingten Gewebeschädigungen**

Diese erste Verteidigungsline besteht aus der Stressantwort, auch Hitze-Schock-Antwort genannt, die durch Expression einer Reihe unterschiedlicher Stress-Proteine bzw. Hitze-Schock-Proteine auf (z.B. durch Oxidation) veränderte oder unnatürliche intrazelluläre Proteine (Gefahrensignale) reagiert.³⁵ Diese Reaktion ist mit der Präsenz von mikrobiellen Substanzen assoziiert („PAMPs“= pathogen associated molecular patterns) bzw. erzeugt Schädigungsmoleküle wie z.B. Hitze-Schock-Proteine, die als „DAMPs“ (damage- associated molecular patterns) bezeichnet werden. Wird diese intrazellulär ablaufende Abwehrreaktion mit der Schädigung nicht fertig, gibt sie ein Signal an das angeborene immunologische Abwehrsystem ab. Dies ist nach der Stressantwort die zweite Verteidigungsreaktion des Organismus, die über die Aktivierung der zugehörigen Zellen, z.B. dendritische Zellen, zu Hilfe kommt. Bei ausbleibendem Erfolg ruft das angeborene Immunsystem über ein weiteres Signal das adaptive erworbene Immunsystem, das als dritte Verteidigungsline eingreift^{35,41}.

1.2.3.2. Die Immunantwort

Eine stressbedingte Schädigung des Spenderorgans, die bereits im hirntoten Organismus beginnt, schreitet unter Organkonservierung fort und erreicht nach Transplantation mit der Reperfusion ihren Höhepunkt. Dadurch werden bereits im Organ befindliche, orts-ständige dendritische Zellen des Immunsystems des Spenders aktiviert. Nach der Wiederdurchblutung des Transplantats wandern dendritische Zellen des angeborenen Immunsystems des Empfängers in das geschädigte Transplantat ein und werden so aktiviert. Sie nehmen antigenes Material auf, „verdauen“ es und präsentieren es in ihrer Funktion als Antigen-präsentierende Zellen (engl. antigen presenting cells = APCs) den T-Lymphozyten in Form von MHC/ Peptidkomplexen. Über den direkten und indirekten Weg der Aktivierung initiieren und induzieren die angeborenen Immunsysteme von Spender und Empfänger die Immunantwort des Empfängers, welche das fremde Organ angreift und zerstört³⁵.

Die adaptive erworbene Immunantwort besteht aus folgenden Schritten:

(1) Alloerkennung und Aktivierung

Prinzipiell kann die Alloerkennung direkt oder indirekt erfolgen: (vgl. Abb. 2)

STRESS BEDINGTE TRANSPLANTATSCHÄDIGUNG

- im hirntoten Organismus während der Organkonservierung
- im Empfänger bei der postischämischen Reperfusion

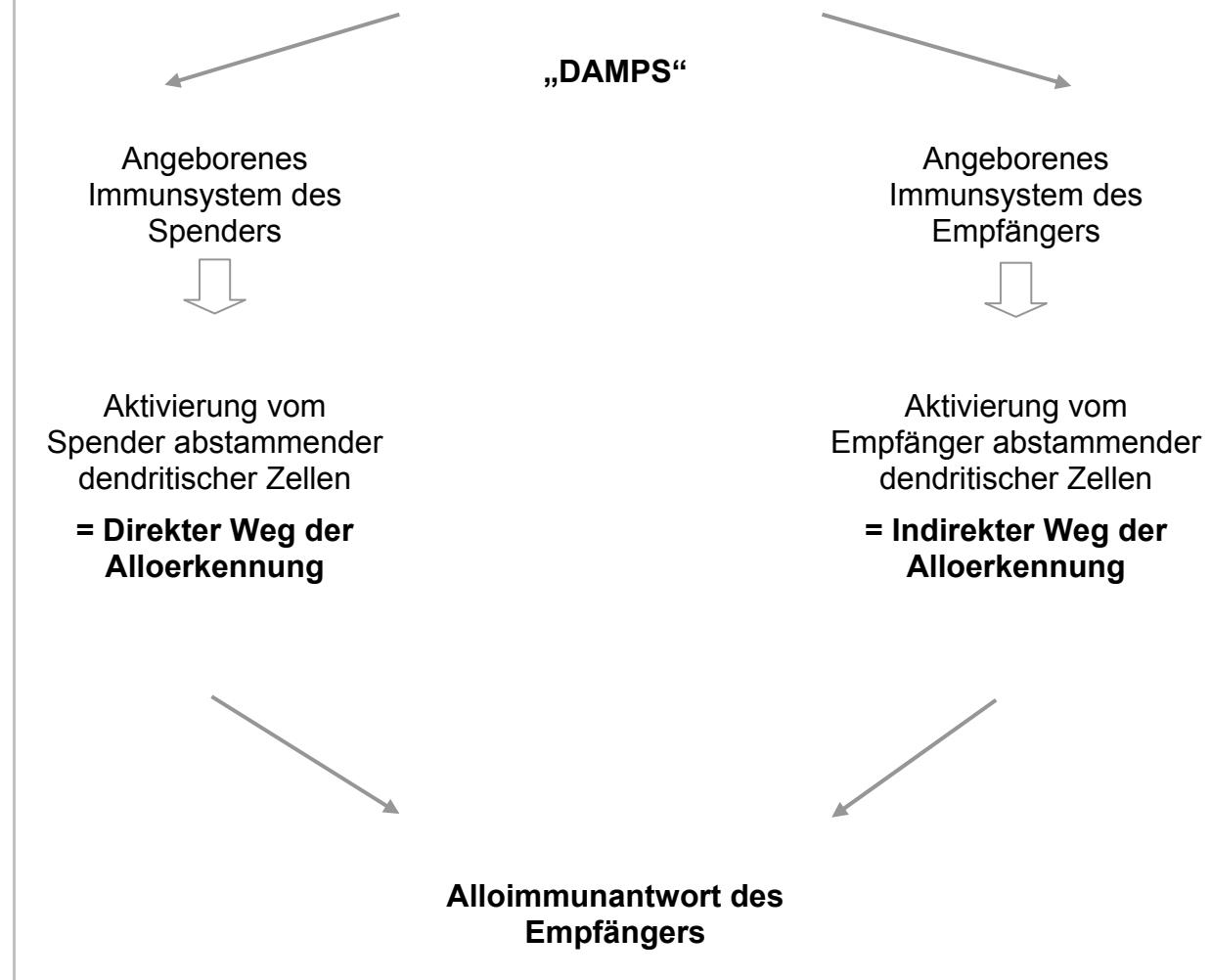


Abb. 2: Alloerkennung und Aktivierung

Auf dem direkten Weg erkennen die T-Lymphozyten des Transplantatempfängers das fremde, von dendritischen, antigenpräsentierenden Zellen (APCs) des *Spenders* präsentierte allogene Peptid im Rahmen fremder allogener MHC-Moleküle.

Immunantworten über den direkten Weg dominieren die ersten Wochen nach Transplantation. Aufgrund des Absterbens vom Spender abstammender dendritischer Zellen lassen diese Alloimmunantworten an Intensität nach. Innerhalb der ersten 4 Monate nach HTX entwickelt sich eine spenderspezifische Hyporeaktivität, die durch den Nachweis eines starken Abfalls der Zahl gegen den

Spender gerichteter CD4+ T-Helfer-Zellen charakterisiert ist. Für die frühen Funktionen der CD4+ T-Helfer-Zellen und CD8+ T-Zellen (zytotoxische Zellen), die zu akuten Abstoßungen allogener Transplantate führen, scheint dieser Weg verantwortlich zu sein^{35,57}.

Auf dem indirekten Weg erkennen Empfänger-T-Lymphozyten das fremde von den APC des *Empfängers* präsentierte allogene Peptid im Rahmen empfängereigener MHC-Moleküle.

Hierbei läuft die Präsentation über MHC-Klasse II-Moleküle und spielt auch in späteren Phasen nach Transplantation eine Rolle, da vom Empfänger stammende dendritische Zellen ständig in das Transplantat einwandern. Unspezifische Reize wie z.B. Infekte, Noxen können die Aktivierung der dendritischen Zellen begünstigen. Der indirekte Weg scheint für Induktion und Entwicklung akuter Abstoßungskrisen eher unbedeutend zu sein, hat dafür aber eine entscheidende Rolle bei der chronischen Transplantatabstoßung^{26,35}.

(2) Die zentrale Phase: Zusammenspiel zwischen T- und B-Zellantwort

In der zentralen Phase der Immunantwort werden durch den Antigenkontakt zwischen aktivierten dendritischen Zellen von Spender und Empfänger und nativen T-Lymphozyten des Empfängers die Empfänger-T-Lymphozyten aktiviert. Es kommt zur Freisetzung von Zytokinen und Chemokinen in den T-Lymphozyten. Durch diese Stimulation werden Funktionen der T-Lymphozyten initiiert, die zum Aufbau der Immunantwort führen. Es kommt zur Differenzierung, Proliferation und klonalen Expansion von T- und B-Lymphozyten im lymphatischen Gewebe, die am efferenten Schenkel der Immunantwort durch zelluläre und humorale antikörpervermittelte Prozesse ein Transplantat zerstören können³⁵.

◆ Die T-Zell-Antwort:

Ruhende CD4+ Helfer-T-Zellen erkennen vorwiegend allogene Peptid/MHC II-Komplexe. Nach Stimulierung produzieren und sezernieren die Helferzellen große Mengen an Zytokinen, die zur Differenzierung, funktionellen Aktivierung, Proliferation und Expansion von T-Zellen, B-Zellen sowie natürlichen Killerzellen (engl. natural killer cells = NK-cells) beitragen. T-Helfer-Zellen können erst nach Stimulation durch das Zytokin Interleukin-2 proliferieren. Interleukin-2 (IL-2) wird ausschließlich von aktivierten T-Lymphozyten produziert und ist das Zytokin, welches für Wachstum und

Proliferation aktiverter T-Zellen hauptverantwortlich ist. Es wird hauptsächlich von CD4+ T-Helfer-Zellen, weniger von CD8+ T-Zellen produziert und hat eine zentrale Funktion in der Immunantwort: IL-2 stimuliert die klonale Expansion allogen-aktiverter T-Zellen, triggert die Produktion von Wachstumsfaktoren und Zytokinen, stimuliert Expansion und Zytotoxizität von CD8+ T-Zellen, natürlichen Killerzellen sowie das Wachstum von B-Zellen^{31,35}.

CD4+ T-Helfer-Zellen haben keine zytotoxischen Eigenschaften, d.h. sie greifen fremdes Antigen nicht direkt an. Sie schaffen aber die Bedingungen, die es den zytotoxischen CD8+ T-Zellen ermöglichen „tödlich effizient“ zu wirken³⁵. Ruhende zytotoxische CD8+ T-Zellen erkennen vorwiegend allogene Peptid/MHC-Klasse I-Komplexe. Dies führt zur Expression von Zytokinrezeptoren (z.B. IL-2-Rezeptor). Nach ihrer Aktivierung ist die weitere Proliferation und klonale Expansion der zytotoxischen T-Zellen von IL-2 und anderen Zytokinen abhängig, die von den Helferzellen produziert werden. Sie entwickeln sich weiter zu Effektorzellen im Sinne zytotoxischer T-Lymphozyten. So erkennen sie mit ihren T-Zell-Rezeptoren (TCR) die Zielzellen, welche die gleiche Kombination von antigenem Peptid und MHC-I-Molekülen exprimieren, wie die APCs, die ihre Vorläuferzellen ursprünglich induziert haben^{31,35}.

Durch CD4+ T-Regulator-Zellen (engl. T-regulatory cells = „Tregs“) kann eine Immunantwort, aus der die Zellen selbst hervorgegangen sind, unterdrückt werden. Tregs sind in der Lage allogene Abstoßungsreaktionen und Autoimmunkrankheiten im Experiment zu verhüten. Zudem können sie die Menge der peripheren CD4+ T-Helferzellen kontrollieren^{12,35}. Gedächtnis-T-Zellen, die nach initialer Antigenstimulierung Monate bis Jahre im Organismus verweilen können, sind bei einem zweiten Aufeinandertreffen mit demselben Antigen für eine rascher und effizienter ablaufende T-Zell-Antwort verantwortlich - die Sekundärantwort. Gedächtniszellen verlassen den Blutkreislauf, wandern in lymphatische Gewebe ein und rezirkulieren so lange, bis sie das ursprüngliche Antigen wiedertreffen^{3,35}.

◆ Die B-Zell-Antwort

Antigene werden nicht nur von T-Zellen, sondern auch von B-Zellen erkannt. Nach Erkennen des Antigens werden sie aktiviert und entwickeln sich zu Antikörperproduzierenden Plasmazellen. Dies findet in den Lymphfollikeln des lymphatischen

Systems statt. B-Zellen können im Gegensatz zu T-Zellen intakte *lösliche* Antigene erkennen, die nicht an MHC gebunden sein müssen³⁵.

Der erste Schritt der B-Zell-Aktivierung findet außerhalb der Lymphfollikel statt. Die B-Zellen müssen drei „Checkpoints“ auf Antigenspezifität durchlaufen³⁵. Diese Kontrollstellen in den germinativen Zentren der Lymphfollikel sind notwendig, um die Spezifität jeder ablaufenden humoralen Antwort zu überprüfen, da autoreaktive B-Zellen zu humoralen Immunkrankheiten führen können. Haben B-Lymphozyten diese Kontrollstellen passiert, beginnen sie ausgiebig zu proliferieren. Die sezernierten AK werden durch Blut und Lymphe aufgenommen und zirkulieren durch den ganzen Körper.

Es würde zu weit führen, die Transduktions-, Transkriptions- und Translationswege auszuführen, die den T-Zell-Zyklus initiieren und zur T-Zell- und B-Zell-Proliferation führen. Ziel ist die klonale Expansion der B- und T-Zellen. Sind B-Zellen zu B-Gedächtniszellen ausdifferenziert, hören sie auf, sich zu differenzieren und treten bis zum nächsten AG-Kontakt in eine Ruhephase ein. Dies ist für die Entstehung der chronischen Transplantatvaskulopathie von Bedeutung³⁵.

Die antikörpervermittelte Abwehr spielt eine Rolle bei der akuten humoralen Transplantatabstoßung. Irreversible akute Transplantatverluste beruhen auf dem Angriff zytotoxischer Antikörper am Endothel der englumigen arteriellen Spendergefäße^{26,35}.

(3) Efferenter Schenkel der Immunantwort: Transplantatzerstörung

Hauptcharakteristikum des ausführenden Schenkels der Immunantwort ist die immunologische Zerstörung eines Transplantates durch humorale und zelluläre Attacken, die in unterschiedlicher Ausprägung nebeneinander ablaufen können. Die irreversible akute Abstoßung allogener Transplantate ist nicht eine Folge rein immunologischer Vorgänge, sondern das Produkt aus komplexen Prozessen - spezifisch und unspezifisch, humoral und zellulär -, die koordiniert ablaufen und über Zytokine und Chemokine reguliert werden. Auch wenn die akute Abstoßung wahrscheinlich hauptsächlich eine Folge zellulärer Reaktionen ist, sind humorale Faktoren mitbeteiligt³⁵.

Zelluläre Mechanismen der Transplantatzerstörung

Mechanismen des Immunsystems mit dem Ziel, bestimmte Zellen zur rechten Zeit zu eliminieren sind essentieller Bestandteil von immunologischen Vorgängen. Auffällig

ist, dass die Tötungsmechanismen auf molekularer Ebene stets nach denselben Mustern ablaufen. Zytotoxische CD8+ T-Lymphozyten erkennen mit Hilfe ihres TCR Peptid-MHC-Klasse I-Komplexe auf der Oberfläche von Spenderzellen, interagieren mit diesen und leiten so die Abstoßungsprozesse ein. Sie heften sich an die Zielzellen und initiieren durch präzise Mechanismen den programmierten Zelltod der Zielzellen. Durch zellvermittelte Zytotoxizität können sie mehrere Zielzellen hintereinander zerstören. Die zytotoxische T-Zelle verfügt über zwei Mechanismen, mit denen sie der Zielzelle den „apoptotischen Todesstoß“³⁵ geben kann. Der erste beruht, nachdem die T-Zelle aktiviert worden ist, auf der intrazellulären Ausbildung und Formierung von sogenannten Granula, die unterschiedliche Eiweißkomponenten enthalten. Darunter sind Perforin, Serinproteasen (Granzym B) und andere Enzyme, die nach Andocken an die Zielzelle in den interzellulären Raum austreten, in die Zielzelle eindringen und zur Apoptose der Zielzelle führen, indem sie bestimmte Enzyme wie Caspasen aktivieren, was zur DNA-Fragmentierung führt und den Zelltod induziert³⁵.

Durch direkten Kontakt der zytotoxischen T-Zelle mit der Zielzelle über FAS/FAS-Ligand-Interaktion werden FAS-induzierte apoptotische Vorgänge eingeleitet, die eine Signalkaskade in Gang setzen, die zum programmierten Zelltod führt^{35,50}. Auch wenn es an dieser Stelle zu weit führt, auf die ablaufenden komplexen Prozesse einzugehen, kann man zusammenfassend festhalten, dass zytotoxische T-Lymphozyten über umfangreiche Möglichkeiten verfügen, ihre Zielzellen zu zerstören. Es handelt sich um ein komplexes Zusammenspiel aus spezifischen und unspezifischen Entzündungszellen, Adhäsionsmolekülen sowie Zytokinen und Chemokinen, die eine zielgerichtete Migration der efferenten Zellen ins Transplantat ermöglichen^{35,50}.

Humorale Mechanismen der Transplantatzerstörung

Transplantat-Empfänger können spenderspezifische humorale Antikörper gegen Zellen des Transplantates bilden. Hier unterscheidet man Antikörper gegen HLA-Antigene und gegen Nicht-HLA-Antigene. Anti-HLA-Antikörper werden auch für die chronische Transplantatabstoßung mitverantwortlich gemacht^{35,42,88}. Wahrscheinlich gelangen aus geschädigten Zellen des Transplantates freigesetzte lösliche Peptide oder Proteine über Blut und Lymphweg in das lymphatische Gewebe und treffen dort auf B-Zellen, von denen sie erkannt werden. Die T-Zell-Hilfe bei der Bildung humoraler Antikörper in der Frühphase nach Tx (beteiligt bei subakuten und akuten

Abstoßungen) erfolgt in erster Linie über den direkten Weg der Alloaktivierung von T-Zellen, während die Antikörperproduktion in späteren Phasen (beteilt bei der chronischen Abstoßung) über den indirekten Weg der T-Zell-Aktivierung zu erfolgen scheint³⁵.

1.2.3.3. Akute Abstoßungsreaktionen

Unter einer akuten Transplantatabstoßung versteht man eine Abstoßungsreaktion, die auf dem Boden einer Host-versus-Graft-Reaktion oder einer Graft-versus-Host-Reaktion postoperativ meist eine Woche bis drei Monate nach Transplantation auftritt. In seltenen Fällen kann sie auch zu einem späteren Zeitpunkt auftreten. Durch die oben geschilderten Mechanismen kommt es zu Abstoßung und Zerstörung des Transplantates²⁶.

◆ **Akute Humorale Abstoßung**

Bei der akuten humoralen (vaskulären) Abstoßung zerstören präformierte, spenderspezifische Antikörper, HLA-Antikörper und Antikörper gegen Endothelzellen ein Transplantat unmittelbar nach der Transplantation. Erfolgt die Abstoßung innerhalb von Minuten und Stunden so spricht man von einer hyperakuten Abstoßungsreaktion. Es binden z.B. zirkulierende präformierte Anti-HLA-Antikörper bei Vorliegen eines positiven Cross- Match an die Endothelzellen des Transplantats und aktivieren das Komplementsystem. Es kommt zu Endothelschwellung mit Ablagerung von Immunglobulinen und Komplement an den Kapillaren. Die Endothelveränderungen induzieren eine disseminierte intravasale Gerinnung und haben einen raschen Verschluss der Transplantatgefäße zu Folge³⁴.

◆ **Akute Zelluläre Abstoßung**

Die zelluläre Abstoßung wird überwiegend durch zytotoxische T-Lymphozyten, aktivierte Makrophagen oder natürliche Killerzellen vermittelt und führt durch Nekrose von Parenchymzellen zur Zellyse des Transplantats. Im Randbereich der Entzündungsinfiltrate sind Hitze-Schock-Proteine in den Myozyten exprimiert, was auf eine Stressantwort der Zellen zurückzuführen ist^{34,35}.

Akute allogene Abstoßungskrisen oder irreversibel ablaufende akute Abstoßungen sind ein Mischprodukt aus zellulären und humoralen Prozessen, die im Transplantat parallel ablaufen können und über Zytokine und Chemokine reguliert werden. Neue

Untersuchungen weisen darauf hin, dass Antikörper, die gegen Antigene des Gefäß-Endothels des Spenderorgans gerichtet sind, eine große Bedeutung haben und stützen die Hypothese, dass die chronische Attacke humoraler Alloantikörper im Transplantat zur Entwicklung der Alloatherosklerose beitragen kann^{35,59}.

1.2.3.4. Klinik und Diagnostik akuter Abstoßungsprozesse

Im Mittelpunkt akuter Abstoßungskrisen steht die akut einsetzende Funktionsstörung des Transplantats, die differentialdiagnostisch von akuten Dysfunktionen anderer Pathogenese abgegrenzt werden muss. Eine akute Abstoßungsreaktion (AR) wird von den Patienten in Form der typischen Symptome einer Herzinsuffizienz wahrgenommen: Unwohlsein, Schwäche, Ödeme, Gewichtszunahme, Dyspnoe, subfebrile Temperaturen, hypotensiver Kreislauf, erhöhter Katecholamin-Bedarf, pulmuno-venöse Stauung in der klinischen Untersuchung können Anzeichen sein.

Typische Hinweise im Ruhe-EKG sind Amplitudenreduktion, Leitungsverzögerungen und das neue Auftreten von Arrhythmien. Laborveränderungen liefern oft Hinweise auf eine akute Abstoßungskrise. In der Echokardiographie können ein reduzierte links-ventrikuläre Pumpfunktion, ein Perikarderguss oder Zeichen der Rechtsherzbelastung auf das Vorliegen einer akuten Abstoßungsreaktion hinweisen. Weitere diagnostische Maßnahmen sind das zytoimmunologische Monitoring zum Nachweis von Immunzellen, Zytokinen und Adhäsionsmolekülen im peripheren Blut sowie bildgebende Verfahren wie MRT- und CT-Untersuchungen^{35,55,56}.

Der „Goldstandard“ der Abstoßungsdiagnostik ist die histologische Untersuchung von Biopsiematerial des Transplantates. Die Endomyokardbiopsie aus dem Septum interventriculare des rechten Ventrikels erlaubt nach Beurteilung durch einen spezialisierten Pathologen eine Graduierung der Abstoßungsreaktion. Es müssen mindestens 4 bis 5 Proben entnommen werden, damit eine ausreichend sichere Diagnose gestellt werden kann⁶.

Die Graduierung der akuten zellulären Abstoßung erfolgt nach Klassifikation der International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT), die 1990 eingeführt und 2004 aktualisiert wurde^{6,84}.

Die Diagnose einer akuten Abstoßungskrise muss so rasch wie möglich gestellt werden, um eine entsprechende Therapie umgehend einzuleiten.

1.3. Die Chronische Transplantatvaskulopathie

1.3.1. Ätiologie und Morphologie der Transplantatvaskulopathie

Nicht die akute immunologische Zerstörung eines Spenderorgans ist die Haupttodesursache nach Herztransplantation, sondern die chronische Transplantatvaskulopathie. Die Inzidenz liegt bei 5-10% pro Jahr, 5 Jahre nach Transplantation weisen laut Datenbasis des ISHLT 2006 > 30% aller Transplantierten eine Transplantatvaskulopathie auf, bei >50 % zeigen sich koronarangiographisch nachweisbare Veränderungen ^{19,25,69}. Klinische Folgen sind stumme Infarkte, ischämische Kardiomyopathie sowie plötzlicher Herztod.

Die Transplantatvaskulopathie als rasch progrediente Form der Koronarsklerose kann sich sowohl an den großen epikardialen Koronargefäßen (diffus und peripher lokalisiert) als auch an myokardialen und mikrovaskulären Arterien und Venen des Spenderorgans manifestieren sowie am aortalen Spendersegment ^{5,27}.

Ähnliche proliferative vaskuläre Läsionen sind auch nach Nieren-, Leber-, Lungen- und Pankreastransplantationen beschrieben worden ³⁶.

Histologische Untersuchungen zeigten, dass die morphologische Manifestation der Transplantatvaskulopathie variiert. Sie reicht von konzentrischer, diffuser Intimahyperplasie bis zur Bildung fibroatheromatöser Plaques, die nicht von einer spontan auftretenden Arteriosklerose unterschieden werden können. Die Membrana elastica interna bleibt in der Regel intakt ^{5,97}.

Ein charakteristischer Verlauf zeichnet sich bei der Entstehung dieser Veränderungen ab. Direkt nach der Transplantation tritt eine Vaskulitis im Spenderorgan mit diffuser konzentrischer Intimaverdickung auf. Innerhalb der folgenden Monate entwickelt sich eine fokale, nicht zirkumferentielle, epikardiale Intimaverdickung. Später bilden sich fokale atherosklerotische Plaques, eine diffuse Intimaverdickung sowie eine Mischung aus beiden Formen.

Die Intimaproliferation betrifft die kleinen myokardialen Gefäße vor den größeren epikardialen Arterien. Ein Verschluss der kleineren myokardialen Äste resultiert in multiplen, kleinen Infarkten, da sich wegen der raschen Progression keine Kollateralkreisläufe ausbilden ^{43,97} (vgl.Abb.3).

**Angiographische und histopathologische Unterschiede
zwischen
Arteriosklerose und Transplantatvaskulopathie**

	Transplantatvaskulopathie	Arteriosklerose
Angiographische Lokalisation	eher diffus, häufig distal (Seitenäste mit betroffen)	häufig fokal, proximal (Seitenäste meist nicht betroffen)
Intimaproliferation	häufig konzentrisch	häufig exzentrisch
Kalziumablagerung	selten	Häufiger
Elastica interna	intakt	Zerstört
Inflammation/ Vaskulitis	häufig	Selten
Dauer der Entwicklung	Monate	Jahre

Abb. 3: Angiographische und histopathologische Unterschiede zwischen Arteriosklerose und TVP

1.3.2. Pathogenese der Transplantatvaskulopathie

Die koronarvaskulären Endothelzellen im Transplantat stellen die Barriere dar zwischen den zirkulierenden immunaktiven Zellen des Empfängers und dem transplantierten Organ. Die intakte Endothelschicht schützt vor Thrombozytenaggregation und Leukozytenadhäsion im Gefäß und verhindert die Proliferation und Migration glatter Muskelzellen. Kommt es zu einer Zellschädigung verliert das Endothel diese protektiven Eigenschaften.

Die Pathogenese der Transplantarteriosklerose ist noch nicht vollständig geklärt.

Die Vorstellungen über die Entstehung des chronischen Transplantatversagens basieren auf den Erkenntnissen der Arterioskleroseforschung und der Annahme, dass es sich um ein multifaktoriell verursachtes Geschehen handelt, bei dem immunologische Antigen-abhängige und nicht-immunologische Antigen-unabhängige Faktoren beteiligt sind^{33,65}.

Histologische Untersuchungen haben gezeigt, dass es im Langzeitverlauf nach Herztransplantation zu Funktionsstörungen des Endothels kommt.

Induktoren der Endothelzellaktivierung sind alle potentiell endothelschädigenden Faktoren wie z.B. mechanische, chemische, immunologische Faktoren, der Schaden

durch Ischämie und Reperfusion, die koronare Denervation, Virusinfektionen, immunsuppressive Therapie, Toxine, freie Sauerstoffradikale, Lipoprotein-Anomalien sowie das Vorhandensein der klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren^{35,76}.

Das Schlüsselereignis scheint eine Immunantwort auf das fremde Gewebe zu sein. Zunächst intaktes Spenderendothel wird angegriffen, sowohl indem der Empfängerorganismus gegen das Transplantat reagiert als auch als Graft-versus-Host-Reaktion, wobei immunkompetente transplantierte Zellen des Spenders den Empfängerorganismus angreifen. Die zelluläre Antwort auf die fremden HLA-Antigene und die Antigene des Spenderendothels initiiert den Endothelschaden, der am Anfang der Kaskade steht. Durch Zytokine, die von CD4+ Lymphozyten freigesetzt werden, kommt es zu einer vermehrten Präsentation der MHC II-Antigene auf den Endothelzellen. Auch MHC I-Antigene werden durch CD8+ Lymphozyten präsentiert. Es kommt zu einer unspezifischen Entzündungsreaktion⁶⁵.

Die von den aktivierten Lymphozyten freigesetzten Botenstoffe fördern die Produktion von Adhäsionsmolekülen auf der Endothelzelloberfläche (ICAM-1, VCAM-1, ELAM-1). Durch die Aktivierung pro-atherogener Signaltransduktionswege kommt es zur verstärkten Einwanderung von Lymphozyten, Monozyten und Dendritischen Zellen. Die allogen-immunologisch induzierte, bereits vorhandene inflammatorische Reaktion wird durch die Induktion von Zytokinen (IL-1, IL-2, IL-6, TNF-alpha etc) und Wachstumsfaktoren (PDGF, IGF-I, FGF, HBGF, EGF, EGF, GM-CSF, TGF beta, etc) noch verstärkt. Dieser Prozess ist durch die Migration glatter Muskelzellen aus der Media in die Intima der Gefäßwände mit anschließender Zellproliferation und Ausdifferenzierung zu fibroblastenähnlichen Zellen charakterisiert. Im Sinne einer „Response-to-Injury“ Reaktion kommt es zur Ausbildung einer Gewebematrix. Es entwickelt sich durch den überschließenden Reparationsvorgang eine Intimaverdickung (Pseudointimalproliferation), die bei der Transplantarteriosklerose eher konzentrisch-generalisiert erscheint und zu einer progredienten Obliteration des Lumens kleiner, mittlerer und großer Gefäße führt^{65,97}.

Initiiert werden die Endothelveränderungen des Transplantats sehr wahrscheinlich immunologisch, wobei die Progression der myointimalen Hyperplasie durch immunologische und nichtimmunologische Faktoren beeinflusst ist⁶⁹.

1.3.3. Risikofaktoren

◆ Akute Abstoßungskrisen

Zellulär vermittelte sowie Antikörper-vermittelte Immunprozesse spielen bei akuten Abstoßungsereignissen eine entscheidende Rolle, wurden aber in ihrer Bedeutung für das chronische Transplantatversagen lange unterschätzt. Verschiedene Studien konnten zeigen, dass akute Abstoßungskrisen das Langzeitüberleben allogener Nierentransplantate beeinflussten sowie dass primär humorale Abstoßungskrisen mit prognostisch ungünstigem Langzeitverlauf assoziiert waren^{36,54,100}.

Wahrscheinlich ist die durch eine direkte, über zytotoxische Komplement-bindende Antikörper bzw. zytotoxische T-Zellen vermittelte Schädigung der Endothelzellen in den arteriellen Spendergefäßen während einer akuten Abstoßungskrise, die im Sinne der „Response-to-Injury-Hypothese“ zur Entwicklung einer Transplantatvaskulopathie beitragen kann^{35,65}.

◆ HLA-Mismatch

Die Rolle der HLA-Antigene ist nicht vollständig geklärt. Ein komplettes HLA-DR-Mismatch gilt als Risikofaktor, ebenso die postoperative Neubildung von Anti-HLA-Antikörpern^{15,79}.

Groß angelegte Studien wie z.B. die CTS-Studie von Gerhard Opelz in Heidelberg als auch eigene Untersuchungen konnten zeigen, dass die Langzeitergebnisse nach Herztransplantation unter dem Einfluss der HLA-Kompatibilität stehen^{4,28,55}.

◆ Metabolische Risikofaktoren

Für Patienten nach Nierentransplantation mit nachgewiesenen Lipoproteinomalien, insbesondere Hypercholesterinämie, ist das Risiko einer Transplantatdysfunktion oder Abstoßung erhöht. Hohe LDL- bzw. niedrige HDL-Cholesterinwerte gehen einher mit größerer Intimaproliferation in IVUS-Untersuchungen. Patienten, die nach Herztransplantation mit Statinen behandelt wurden, weisen eine niedrigere TVP-Inzidenz auf, als Patienten der Kontrollgruppe^{11,98}.

Arterielle Hypertonie und diabetische Stoffwechsellage zählen zu den klassischen Risikofaktoren für die Arterioskleroseentstehung und können nach Herztransplantation maßgeblich zur Progression einer Transplantatvaskulopathie beitragen^{35,97,98}.

◆ **Ischämie und Reperfusionsschaden**

Lange kalte Ischämiezeiten und die Endothelschädigung durch die Reperfusion induzieren eine frühzeitige Transplantatarteriosklerose. Es wird diskutiert, dass die über freie Sauerstoffradikale vermittelte Transplantatschädigung im Zuge der Reperfusion über drei Mechanismen abläuft. Eine direkte Fibrose-induzierende Wirkung im Sinne von Reparationsvorgängen als Folge der Ischämie, zweitens über die Induktion einer verstärkten Alloimmunantwort, die über akute und chronische Ereignisse zum Schaden beiträgt, sowie eine direkte Schädigung des Spenderendothels mit nachfolgender Atherogenese im Sinne der „Response-to-Injury-Hypothese“^{35,65,100}.

◆ **Weitere Risikofaktoren**

Es würde an dieser Stelle zu weit führen, alle Risikofaktoren, welche die Entstehung des chronischen Transplantatversagens begünstigen, umfassend zu besprechen. Additive Effekte wie Non-Compliance des Patienten, Nikotinabusus, länger persistierende Infektionen mit dem Cytomegalievirus, schlechte Führung der immunsuppressiven Therapie sowie spenderbedingte Faktoren spielen eine wichtige Rolle^{35,69}.

Zusammenfassend bleibt festzuhalten, dass es sich bei der chronischen Transplantatvaskulopathie um einen dynamischen progradient verlaufenden Prozess handelt, der insbesondere durch akut schädigende Ereignisse in den ersten drei Monaten nach Transplantation beeinflusst wird. Er läuft um so rascher ab, je frequenter das Transplantat schädigenden Einflüssen ausgesetzt ist^{35,69}.

1.3.4. Diagnostik

1.3.4.1. Nicht- invasive Verfahren

Die nicht-invasive Diagnostik der Transplantatvaskulopathie hat eine geringe Sensitivität. Weder mit Belastungs-EKG, Langzeit-EKG, Stress-Echokardiographie, Thallium-Myokardszintigraphie sowie Radionuklid-Ventrikulographie ist die Diagnostik einer Transplantatvaskulopathie mit ausreichend hoher Spezifität möglich^{69,81,97}.

1.3.4.2. Selektive Koronarangiographie

Ein etabliertes Verfahren zur Quantifizierung der Beeinträchtigung der koronaren Perfusion ist die Koronarangiographie. Unter Gabe von Kontrastmittel werden die Gefäße des Herzens unter Röntgendifurchleuchtung in verschiedenen Projektionsrichtungen dargestellt. Die Herzkranzarterien werden in ihrem Gesamtverlauf auf Lumenveränderungen und deren Lokalisation, Ausmaß, Länge, Konfiguration sowie auf das Vorhandensein von Thromben und Kollateralen untersucht. Angiographisch lassen sich drei Grundtypen der Transplantatvaskulopathie unterscheiden:

- ▶ Früh auftretende, diffuse Obliterationen durch homogene Intimaproliferation mit Abbruch der Seitenäste und Endäste aufgrund einer Lumenreduktion.
- ▶ Häufiger sind proximale fokale Stenosen, die der natürlichen Koronarsklerose ähneln und im längeren Verlauf mit distaler diffuser TVP ein Mischbild zeigen.
- ▶ Eine dritte Form stellt die nicht-obliterierende dilatierende Angiopathie dar.

Signifikante Gefäßstenosen können durch die Koronarangiographie mit hoher Sensitivität und guter Korrelation zu histologischen Befunden erfasst werden. Obwohl die Koronarangiographie als wesentlichstes diagnostisches Verfahren gilt, darf man nicht außer Acht lassen, dass sie als Luminogramm zu einer Unterschätzung bei diffuser homogener Intimaproliferation führen kann. Dies kann durch einen kompensatorischen Remodelling-Prozess mit Lumenerhalt trotz Intimaproliferation begründet sein. Angiographische Kaliberreduktionen werden durch Bezug zum angrenzenden Gefäßsegment erfasst. Bei langstreckigen homogenen Lumen-einengungen fehlt ein normalkalibriges Vergleichssegment zur Stenose-quantifizierung. Obwohl die Entwicklung einer TVP schon begonnen hat und bereits eine Intimaproliferation vorliegt, kann sich das Gefäßlumen angiographisch intakt darstellen. Da zudem das Leitsymptom Angina Pectoris aufgrund der kardialen Denervation nach Transplantation häufig fehlt, kann die Diagnose oft erst im fortgeschrittenen Stadium gestellt werden.

Die Koronarangiographie ist dennoch derzeit der Goldstandard für die routinemäßigen Kontrollen und Nachsorgeuntersuchungen nach Transplantation, da signifikante Stenosen mit hoher Sensitivität erfaßbar sind. Durch regelmäßige, jährliche angiographische Kontrolluntersuchungen, die am Transplantationszentrum München Standard sind, kann die Entstehung einer Transplantatvaskulopathie frühzeitig erkannt werden^{19,46,97}.

1.3.4.3. Intravaskulärer Ultraschall (IVUS)

Der intravaskuläre Ultraschall ist ein invasives Verfahren, mit dem eine direkte Untersuchung der Gefäßwandschichten möglich ist. Eine Ultraschallsonde wird in das Gefäßlumen eingebracht. So können die Umbauprozesse in der Wand der betroffenen Gefäße besser erfasst werden und pathologische Intimaproliferation nachgewiesen werden. Als einzig bildgebendes Verfahren kann es die Morphologie der Gefäßveränderungen sichtbar machen. Bereits innerhalb des ersten Monats nach Transplantation wird eine Arteriosklerose bei ca. 50% der Patienten gefunden, im Sinne einer spenderübertragenen Erkrankung. Die Progression der Intimaproliferation ist im ersten Jahr nach Transplantation am größten und erreicht nach 5 Jahren ein Plateau. Es bleiben jedoch viele Transplantierte mit ausgeprägter Intimaproliferation im langfristigen Verlauf ereignisfrei. Die intravaskuläre Ultraschalluntersuchung ist unerlässlich, um den Effekt neuer antiproliferativer Strategien in der Prävention und Therapie der Transplantatvaskulopathie zu beurteilen. Die Methode findet im klinischen Alltag nur eingeschränkt Verwendung, da sie teuer und nur begrenzt verfügbar ist. Zudem existiert noch keine prognose- und therapierelevante Einteilung der Gefäßbefunde. Die Frage, ob der intravaskuläre Ultraschall der Angiographie bezüglich direkter therapeutischer Konsequenzen überlegen ist, ist offen^{19,32,46}.

1.3.5. Therapieoptionen

Die Prävention der Transplantatvaskulopathie steht im Vordergrund, denn die therapeutischen Möglichkeiten sind begrenzt. Die üblichen Risikofaktorenkonzepte sind bei dieser akzelerierten Arterioskleroseform nur eingeschränkt wirksam. Die therapeutischen Maßnahmen umfassen immunsuppressive, antiproliferative und medikamentöse Ansätze, wie Lipid-senkende Therapie, Behandlung der Transplantat-assoziierten arteriellen Hypertonie und konsequente Blutzuckereinstellung^{19,46,68}. Die frühpostoperative Gabe von Angiopeptin hat einen hemmenden Einfluss auf die Intimaproliferation⁷⁹. Durch lokale Erhöhung der Stickstoffmonoxidkonzentration kann ein protektiver Effekt auf den Erhalt der Endothelfunktion erzielt werden⁴⁶. Durch den routinemäßigen Einsatz des Calciumantagonisten Diltiazem, sowie die Gabe des HMG-CoA-Reduktase-Inhibitors Simvastatin konnte eine Reduktion der Letalität und der angiographischen Prävalenz

der Transplantatvaskulopathie erzielt werden ^{47,75}. Neuere immunsuppressive Substanzen werden bezüglich ihres Einflusses auf die Transplantatvaskulopathie gegenwärtig untersucht ^{20,46}. Koronarinterventionen sind bei Vorliegen fokaler Stenosen ohne erhöhte Komplikationsrate möglich. Es besteht jedoch eine hohe Re-Stenose-Rate, die ebenso wie die Progression der Erkrankung in den nicht dilatierten Gefäßabschnitten, den Langzeiterfolg einer Intervention limitiert ⁷¹. In Einzelfällen kann beim Vorliegen höchstgradiger proximaler Stenosen eine aortocoronare Bypassoperation indiziert sein. Eine Re-Transplantation hat eine schlechtere Prognose als die Ersttransplantation, so dass aufgrund der limitierten Organverfügbarkeit eine Re-Transplantation nur als letztmögliche Option anzusehen ist ^{8,25,32,46}.

1.4. Aktuelle Eurotransplant Allokationsrichtlinien

Aufgrund der begrenzten Ressourcen ist die Allokation ein kritischer Punkt bei der Organtransplantation. Im Transplantationsgesetz wurde 1997 festgelegt, dass Organgewinnung, Allokation und Transplantation von jeweils unabhängigen Einrichtungen sicherzustellen sind, die miteinander kooperieren. Die Organgewinnung obliegt deutschlandweit der Deutschen Stiftung Organtransplantation, die internationale Vermittlung von Spenderorganen im Eurotransplant-Verbund erfolgt durch Eurotransplant International in Leiden (Niederlande). Die Organallokation erfolgt ausschließlich Patienten-zentriert über eine bundeseinheitliche Warteliste. Thorakale Spenderorgane werden nach folgenden Kriterien allokiert:

1. Nach Blutgruppenkompatibilität (A-B-O-System), wobei für Empfänger der Blutgruppe AB auch eine Allokation entsprechend der Blutgruppenkompatibilität möglich ist
2. Wartezeit (80% Gewichtung)
3. Konservierungszeit (20% Gewichtung)
4. Status NT : vorübergehend nicht transplantabel

Bei Patienten auf der Warteliste in akut lebensbedrohlicher Situation besteht eine besondere Dringlichkeit zur Transplantation (High Urgency – HU). Sie werden daher vorrangig vor allen anderen Patienten transplantiert. Innerhalb der HU-Patienten wird Ischämie und Wartezeit berücksichtigt; der HU-Status ist zeitlich begrenzt und muss nach Ablauf dieser Zeit von einer Auditgruppe wieder reevaluiert werden. Die

Übereinstimmung der HLA-Merkmale ist nach den Richtlinien der Bundesärztekammer „anzustreben“, ein prospektives HLA-Matching kommt derzeit „aufgrund der Logistik von Organentnahme und –transplantation“ mit obligat kurzen Ischämiezeiten für thorakale Organe nicht in Betracht^{10,21,52}.

1.5. Hypothese

Die Hypothese der vorliegenden Studie war, dass der Einfluss der HLA-Kompatibilität auf die im Langzeitverlauf nach HTX auftretende Transplantatvaskulopathie und auf das Langzeitüberleben transplantiert Patienten relevant ist und somit als Prognosekriterium für Tod und/ oder die Entstehung einer TVP gelten kann.

1.6. Fragestellung

Das Ziel dieser retrospektiven Studie ist es, den

Zusammenhang zwischen der HLA-Kompatibilität und

- **dem Auftreten einer koronaren Transplantatvaskulopathie sowie**
- **dem Überleben im Langzeitverlauf**

nach Herztransplantation zu untersuchen.

Die Studie analysiert diesen Zusammenhang ohne weitere Faktoren zu berücksichtigen, wie kardiale Risikofaktoren, Empfänger- und Spendercharakteristika, den Einfluss des immunsuppressiven Therapieschemas, die Begleitmedikation, Ischämiezeit und Abstoßungsergebnisse, die in Zusammenhang mit der Entstehung und Progression einer Transplantatvaskulopathie beschrieben werden.

2. Patienten und Methoden

2.1. Patienten

2.1.1. Einschlusskriterien

Aufgenommen in diese retrospektive klinische Studie wurden 237 Patienten nach orthotoper Herztransplantation, die zwischen dem 01.01.1995 und dem 31.12.2001 in der Herzchirurgischen Klinik des Universitätsklinikums Großhadern der Ludwig-Maximilians-Universität München transplantiert und in der Folgezeit von der Klinik betreut wurden. Wesentlicher Bestandteil der Studie sind die Ergebnisse der jährlich durchgeführten Nachsorgeuntersuchungen. Der Fokus ist auf den Einfluss der HLA-Kompatibilität von Spender und Empfänger auf das Langzeitüberleben und das Neuauftreten einer koronarangiographisch nachweisbaren Transplantatvaskulopathie gerichtet. Die Auswertung der Linksherzkathetheruntersuchungen spielt eine zentrale Rolle und erfolgt anhand eines Score-Systems, welches es ermöglicht, das Ausmaß der TVP zu quantifizieren. Von der Studie ausgeschlossen wurden Patienten mit unvollständigen Nachsorge- oder HLA-Typisierungsdaten. Weitere Ausschlusskriterien waren frühere Transplantationen, Multi-Organ-Transplantation, ein Sirolimus-basiertes Immunsuppressionsschema, sowie Kinder unter 13 Jahren, deren Nachsorge in der kinderkardiologischen Ambulanz erfolgt.

Demographische und transplantationsrelevante Daten von 237 Patienten, davon 196 männlich (82,7 %), 41 weiblich (17,3 %) mit einem mittleren Alter von 52 Jahren (\pm 11,4) wurden aus Untersuchungsbefunden, Arztbriefen und Patientenakten über einen Zeitraum von acht Jahren von der Erstuntersuchung bis zu einem definierten Stichtag (30.05.2003) erhoben. Der Nachbeobachtungszeitraum ist von Januar 1995 bis Mai 2003 angelegt. Das mittlere Follow-Up war $3,4 \pm 2,2$ Jahre für das Gesamtkollektiv. Für die Patienten, die den ersten Monat nach HTX überlebten (n = 213) betrug das mittlere Follow-Up $3,8 \pm 2,0$ Jahre.

2.1.2. Indikationen

Die Indikation zur Herztransplantation wird gestellt, nachdem bei Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz alle therapeutischen Möglichkeiten vollständig ausgeschöpft sind und die Möglichkeit einer Intervention, eines koronar-chirurgischen Eingriffs, alternativer operativer Verfahren sowie die Möglichkeit der Implantation

eines Cardiac Assist Devices geprüft worden sind⁶⁷. Die Grunderkrankung aufgrund derer in unserem Patientenkollektiv die Indikation zur Transplantation gestellt wurde, war bei 141 Patienten (59,5%) eine dilative Kardiomyopathie, bei 70 Patienten (29,5%) eine Kardiomyopathie ischämischer Genese und bei 26 Patienten (12,2%) war eine Transplantation aufgrund anderer Pathomechanismen (Klappenvitien, Tumoren, kongenitale Vitien, etc.) indiziert^{8,67}.

2.1.3. Postoperatives Follow-Up

Postoperativ wurden alle Patienten Nachsorgeuntersuchungen unterzogen, die unmittelbar nach Transplantation in monatlichen Abständen erfolgten, dann routinemäßig in jährlichem Abstand. Wesentliche Bestandteile dieser Untersuchungen waren:

- ▶ Anamnese (Medikamentenanamnese, Infektionsanamnese, kardiale Ereignisse)
- ▶ Laboruntersuchungen
- ▶ EKG
- ▶ Echokardiographie
- ▶ Rechtsherzkathether mit Endomyokardbiopsie
- ▶ Linksherzkathether mit Koronarangiographie
- ▶ Serum-Spiegelkontrolle der Immunsuppression
- ▶ Röntgen-Thorax^{46,67}

2.2. Untersuchte Parameter

2.2.1. Immunsuppression: Wirkmechanismen und Schema

Die mit der Implantation des Spenderorgans einhergehende Alloantigenpräsentation führt zu einer Stimulation des Empfängerimmunsystems. Um die Empfängerimmunantwort zu unterdrücken und eine Abstoßung zu verhindern, ist eine lebenslange immunsuppressive Therapie erforderlich^{35,67}. Weltweit existiert eine Vielfalt an Protokollen für die Basisimmunsuppression nach Herztransplantation. Ein ubiquitär akzeptiertes Schema gibt es nicht. Durch die experimentelle Entwicklung und den klinischen Einsatz neuer hochpotenter immunsuppressiver Medikamente erfährt die Immunsuppression nach Herztransplantation derzeit tiefgreifende Änderungen^{20,35,36,38}.

Die folgende Tabelle gibt eine orientierende Übersicht über die verfügbaren Substanzen und ihre Wirkmechanismen:

Übersicht über die Wirkmechanismen der Immunsuppressiva		
	Wirkmechanismus	Wirkort
Cyclosporin A	<u>Calcineurin-Inhibitor:</u> Durch die Bindung von Cyclosporin wird über eine Reaktionskaskade die Proteinphosphokinase Calcineurin gehemmt. Dadurch wird die Ausschüttung von Lymphokinen (IL-1 und IL-2) gehemmt, welche die Aktivierung von T-Lymphozyten induzieren. → Die Immunantwort der T-Lymphozyten bleibt aus.	T-Lymphozyten
Tacrolimus	<u>Calcineurin-Inhibitor:</u> Makrolid, das die Immunantwort der T-Lymphozyten durch Hemmung des Enzyms Calcineurin verhindert.	T-Lymphozyten
Azathioprin	<u>DNA-Synthese-Hemmer:</u> Purin-Analogon, das die DNA-Transkription in Abwehrzellen hemmt, und so v.a. die zelluläre Antwort unterdrückt.	Proliferierende Zellen (Blut, Endothel,etc)
Mycophenolat mofetil	<u>DNA-Synthese-Hemmer:</u> Hemmung von IMPDH-(= Schlüsselenzym der Purinbiosynthese) und somit der De-Novo-Purin- Synthese. Da die meisten Körperzellen, bis auf T- und B-Lymphozyten Purine wiederverwerten können, wirkt MMF spezifisch auf Immunzellen. → Suppression der T- und B-Lymphozyten-Proliferation.	T-Zellen, B-Zellen
Steroide	<u>Antiinflammatorische Wirkung</u> Unspezifische Hemmung verschiedener Phasen der Immunreaktion, insbesondere durch Hemmung der Freisetzung von Lymphokinen	Leukozyten Endothel

Sirolimus	<u>mTOR-Inhibitoren:</u>	T-Lymphozyten
Everolimus	Verhindern die Signaltransduktion über den IL-2-Rezeptor und supprimieren so die T-Zell-Proliferation	
ATG	<u>Polyklonale AK:</u>	T-Lymphozyten
ALG	→ direkte Elimination von T-Lymphozyten	
Basiliximab	<u>Monoklonale AK:</u>	IL-2-Rezeptor und
Daclizumab	→ Hemmen die Proliferation aktiver T-Zellen durch Blockade des IL-2-Rezeptors	T-Zellen

Abb. 4: Übersicht über die Wirkmechanismen der Immunsuppressiva^{20,35,67}

Immunsuppressionsschema und Medikamentenspiegel

Ein einheitliches weltweit akzeptiertes Immunsuppressionsschema nach Herztransplantation gibt es nicht. Für die Patienten dieser Studie wendeten wir folgende Immunsuppressionsschemata an. Alle Patienten erhielten eine immunsuppressive Therapie, basierend auf einer Kombination aus den Medikamenten Cyclosporin A und Tacrolimus und den beiden zusätzlichen Medikamenten Azathioprin und Mycophenolat mofetil. Alle Empfänger erhielten initial eine Kortikoidtherapie für 6 Monate. Bei unkompliziertem Verlauf wurde nach 6 Monaten das Steroid durch die Biopsieergebnisse gesteuert reduziert und eine steroidfreie 2-fach-Therapie angestrebt. Azathioprin und Kortison wurden körperfugewichtsadaptiert dosiert.

Azathioprin: 1–2 mg/kg KG/d im ersten halben Jahr, danach schrittweise Dosisreduktion bis zur Erhaltungsdosis.

Prednisolon: 0,1 mg/kg KG/d als Erhaltungsdosis unter der Cushing-Schwelle. Sofern keine wiederholten Abstoßungsreaktionen auftreten, wird Prednisolon nach 6 Monaten ausgeschlichen.

Die anvisierten Zielspiegel sind folgender Abbildung zu entnehmen:

Angestrebte durchschnittliche Medikamentenspiegel			
Zeit	Cyclosporin A	Tacrolimus	Mycophenolat mofetil
0 Bis 6 Monate	250 - 300 ng /ml	11 - 15 ng/ml	2,0 - 4,0 µg/ml
6 Monate bis 24	150 - 200 ng/ml	9 - 14 ng/ml	1,5 - 3,5 µg/ml
> 2 Jahre	100 - 150 ng/ml	8 - 10 ng /ml	1,5 - 3,5 µg/ml

Abb.5 : **Medikamentenzielspiegel**

In den ersten beiden Wochen postoperativ erfolgte die Spiegelbestimmung täglich, in den nachfolgenden 2 Monaten wird zweimal wöchentlich kontrolliert. In der Folgezeit kann die Häufigkeit der Spiegelbestimmungen je nach Konstanz der Werte auf bis zu ein Mal pro Monat reduziert werden. Die Patienten erhielten keine Induktionstherapie. Keiner der Patienten erhielt ein Sirolimus-basiertes Schema^{20,35,67}.

2.2.2. Endomyokardbiopsie

Die akute Transplantatabstoßung wurde mittels regelmäßiger Endomyokardbiopsien diagnostiziert. Die Endomyokardbiopsie über die rechte V. jugularis interna aus dem Septum interventriculare des rechten Ventrikels erlaubt nach Beurteilung durch einen spezialisierten Pathologen eine Graduierung der Abstoßungsreaktion. Es müssen mindestens 4 bis 5 Proben entnommen werden, damit eine ausreichend sichere Diagnose gestellt werden kann. Die Patienten wurden in festgelegten Abständen untersucht^{6,84}.

Häufigkeit der Endomyokardbiopsie	
Tag 10	Einmalig
Monat 1 bis 6	monatlich
Monat 7 bis 12	alle 6 Wochen
Monat 13 bis 24	alle 3 Monate
Nach 2 Jahren	nur bei V.a. akute Abstoßung

Abb. 6 : **Endomyokardbiopsie**

Nach Ende der ersten 2 Jahre wurde nur bei Verdacht auf akute Abstoßungsreaktion in engeren Intervallen kontrolliert. Die Einteilung der zellulären myokardialen Abstoßung erfolgte nach Klassifikation der International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT) die 1990 eingeführt und 2004 aktualisiert wurde^{6,55,56,84}.

Histologische Klassifikation der zellulären Abstoßung gemäß der ISHLT 2004			
2004		1990	
Grad 0 R	Keine Abstoßung	Grad 0	Keine Abstoßung
Grad 1 R mild	Interstitielles und/ oder perivaskuläres Infiltrat mit bis zu einem Herd fokaler Myozytenzerstörung	1A - fokal	herdförmiges (perivaskuläres oder interstitielles) Infiltrat ohne Nekrose
		1B - diffus	diffuses, aber spärliches Infiltrat ohne Nekrose
		2 - mäßig	nur ein Herd mit aggressiver Infiltration und/ oder fokaler Myozytenzerstörung
Grad 2 R mäßig	Zwei oder mehr Herde mit Infiltraten und Myozytenzerstörung	3 A	multifokales aggressives Infiltrat und /oder Myozytenzerstörung
Grad 3 R schwer	Diffuse Infiltrate mit multifokaler Myozytenzerstörung \pm Ödem \pm Hämorrhagie \pm Vaskulitis	3 B	diffuser entzündlicher Prozess mit Nekrose
		4	diffuses, aggressives, polymorphes Infiltrat mit/ ohne Hämorrhagie und Ödem

Abb.7: Histologische Klassifikation der zellulären Abstoßung gemäß der ISHLT 2004

Im Rahmen der Studie definierten wir als Abstoßungsepisode, wenn (nach alter Klassifikation) mindestens in einer Biopsie eine Abstoßungsreaktion Grad 2 oder höher nachweisbar war. Darauf folgende positive Biopsieergebnisse zählten wir zu derselben Abstoßungsepisode, sofern nicht ein abstoßungsfreies Biopsieergebnis (Grad 0) dazwischen lag. Abstoßungsreaktionen (AR) Grad 1A und 1B wurden bei häodynamisch stabilen Patienten nicht behandelt. Abstoßungsreaktionen \geq Grad 2 wurden mit Steroiden therapiert. Kommt es unter diesem Behandlungskonzept nicht zu einer Rückbildung der Abstoßungsreaktion, werden zusätzlich

Antithymozytenglobulin oder monoklonale Antikörper eingesetzt. Bei 38 Patienten (16 %) war die Therapie einer akuten myokardialen AR erforderlich (\geq Grad 2) ^{6,46}.

2.2.3. Koronarangiographie

Bei allen Patienten wurde nach einem Monat die erste Linksherzkatheteruntersuchung durchgeführt. Der Ausgangsbefund und die im weiteren Verlauf jährlich durchgeführten koronarangiographischen Kontrollen bilden die Grundlage dieser Studie. Inzidenz und Ausprägung der Transplantatvaskulopathie (TVP) wurde diagnostiziert mittels Koronarangiographie und klassifiziert anhand eines Score-Systems, das jeder Stenose abhängig von Lokalisation und Schweregrad eine Punktzahl zuteilt und somit eine Quantifizierung der Koronarerkrankung ermöglicht ^{2,5}.

2.2.4. Der Cardiac Allograft Vasculopathy (CAV) Score

Wir beurteilten die Ausprägung der TVP anhand des von der Cardiac Transplant Research Database Group entwickelten Scores zur Quantifizierung der Koronarerteriensklerose bei Herztransplantierten ^{2,14}. Die Ausprägung der Transplantatvaskulopathie wird abhängig von Lokalisation (proximales, mittleres oder distales Gefäßdrittel) und Stenosegrad mit einem Punktescore bewertet. In den Gesamtscore fließen folgende Kriterien ein: Beteiligung des Hauptstamms der Linken Koronararterie (LAD), primäre Gefäß-Abgangs-Stenosen sowie Verschlüsse von Gefäß-Ästen. Dabei definierten wir als primäre Gefäßabgänge die proximalen zwei Drittel der LAD (Left anterior descending), des RCX (Ramus circumflexus) sowie eine dominante oder kodominante RCA (Right coronary artery). Als funktionelle Endäste bezeichneten wir das distale Drittel der LAD, ihre Diagonaläste, Marginaläste sowie eine nichtdominante RCA ^{2,14}. Sind mehrere Gefäße betroffen, errechnet sich der Gesamtscore als Summe der Punktwerte der einzelnen Stenosen. Die Höhe des Scores korreliert mit der Ausprägung der TVP. Wenn ältere Spender unmittelbar vor Transplantation einen unauffälligen Koronarstatus aufwiesen oder die Spender sehr jung waren, gingen wir davon aus, dass eine frühe Transplantatvaskulopathie keine antransplantierte KHK des Spenderorgans darstellte. Die Inzidenz der CAV definierten wir als jede neu aufgetretene Stenose $> 30\%$ ^{2,14}.

Der Gesamtscore wurde für jeden Patienten nach folgendem Schema ermittelt:

Cardiac Allograft Vasculopathy Score
Beurteilung der Transplantatvaskulopathie

(Cardiac Transplant Research Database Group von Aziz et al)

Grad der Gefäßstenose	Lokalisation der Stenosen		
	Hauptstamm der LAD	Primäre Gefäßabgänge: Proximale 2/3 von LAD/ RCX/ RCA	Funktionelle Endäste
Normal	0	0	0
< 50%	3	2	1
50 - 70%	6	4	2
70 - 90%	9	6	3
> 90%	12	8	4

Abb. 8: Cardiac Allograft Vasculopathy Score

Anhand des Scores kann man Schweregrade abgrenzen, verschiedene Patienten mit Transplantatvaskulopathie vergleichen und eine Progredienz einer Transplantatvaskulopathie erfassen. Die Einteilung der Transplantatvaskulopathie erfolgt nach folgendem Schema:

Schweregrad der Transplantatvaskulopathie	
Score	TVP-Grad
0	Freiheit von TVP
1 - 3	minimale TVP
4 - 7	leichte TVP
8 - 10	mäßige TVP
>10	schwere TVP

Abb.9: Schweregrad der TVP

Die Ergebnisse der Koronarangiographie wurden von unabhängigen Kardiologen ausgewertet, denen die HLA-Konstellation von Spender und Empfänger nicht bekannt war^{2,14}.

2.2.5. HLA-Typisierung und Kompatibilität

Die Typisierung der in diese Studie eingeschlossenen Patienten erfolgte für den HLA-A-Lokus und den HLA-B-Lokus konventionell mittels serologischem Mikro-Lymphozyten-Toxizitäts-Test, sowie molekularbiologisch mit PCR mit sequenzspezifischer Amplifikationsreaktion (PCR-SSP) für den HLA-DR-Lokus^{26,31}.

Die HLA-Typisierungen von Spender und Empfänger wurden hinsichtlich ihrer Kompatibilität auf HLA-A, -B und DR-Lokus (6 Antigene) verglichen. Wir untersuchten die HLA-Typisierungen nur auf dem Niveau der Hauptantigene und nicht auf Splitebene. War ein Spender bezüglich eines Lokus homozygot, dann zählten wir nur ein Mismatch auf diesem Lokus, da das Empfängerimmunsystem nur ein MM-Antigen erkennt. Wir untersuchten sowohl den Einfluss der Gesamt-Mismatches (0 bis 6) als auch die Mismatchanzahl pro einzelnen HLA-Antigen Lokus (0 bis 2) eines jeden Patienten. Bei allen Patienten wurde die Kompatibilität auf HLA-A, -B und DR-Lokus (sechs Antigene) mit Überleben, CAV-Score und dem Auftreten einer Transplantatvaskulopathie korreliert^{7,95}.

2.3. Auswertung und Statistische Methoden

Die tabellarische Datenerfassung erfolgte mit dem Programm Excel 2000, ebenso die Erstellung eines Teils der Grafiken. Die statistischen Berechnungen sowie die Kaplan-Meier-Überlebenskurven wurden mit dem Statistikprogramm SPSS (Version 11.0, 12.0 und 13.0 für Windows, SPSS Inc., Chicago IL.) erstellt. Das kumulative Überleben und die Freiheit von Transplantatvaskulopathie wurden anhand der Methode nach Kaplan Meier berechnet. Die Unterschiede im statistischen Überleben abhängig von der Anzahl der HLA-Gesamt-Mismatches und von der Anzahl der Mismatches eines jeden HLA-Antigen-Lokus wurden bestimmt mittels Log-Rank Test. Für die Multivarianzanalyse des Überlebens verwendeten wir eine Cox-Regressionsanalyse für metrische und ordinale Variablen. Für die durchgeführten Tests legten wir folgendes Signifikanzniveau fest:

$p \leq 0,05$ entspricht einem statistisch signifikanten Ergebnis.

3. Ergebnisse

3.1. Demographische Daten

<i>Demographische und klinische Daten des Patientenkollektivs</i>		
Merkmal	Wert	Prozent %
Gesamtzahl an Patienten	237	
mittleres Empfängeralter	$52,0 \pm 11,4$	
Spenderalter	$37,2 \pm 13,4$	
<u>Geschlecht:</u>		
männlich	196	82,7
weiblich	41	17,3
<u>Indikationen:</u>		
Dilatative Cardiomyopathie	141	59,5
Ischämische Kardiomyopathie	70	29,5
Andere	26	11,0
mittlere kalte Ischämiezeit (Minuten)	205 ± 52	
mittleres Follow-Up (Jahre)	$3,4 \pm 2,2$	
Die Werte werden ausgedrückt als Nummer oder Mittelwert \pm Standardabweichung. Für die Verteilung der HLA-MM vgl. Abb. 11		

Abb. 10: Demographische und Klinische Daten des Patientenkollektivs

Demographische und transplantationsrelevante Daten von 237 Patienten, davon 196 männlich (82,7%), 41 weiblich (17,3%) mit einem mittleren Alter von 52,0 Jahren ($\pm 11,4$) wurden aus Untersuchungsbefunden, Arztbriefen und Patientenakten über einen Zeitraum von acht Jahren von der Erstuntersuchung bis zum definierten Stichtag (30.05.2003) erhoben. Die Verteilung der HLA-Mismatches ist in dem folgenden Kapitel ausgeführt.

3.2. HLA-Kompatibilität im Patientenkollektiv

3.2.1. Häufigkeitsverteilung der Gesamt-Mismatches

In dem untersuchten Patientenkollektiv ($n = 237$) ist keinem der Empfänger ein bezüglich der HLA-Antigene vollständig kompatibles Organ ($MM = 0$) transplantiert worden. Der Vergleich des Genotyps der Spender und Empfänger zeigte folgende Verteilung. Bei einer mittleren Anzahl von 4,4 ($\pm 1,1$) Antigen-Mismatches wiesen 1,7% ($n = 4$) 1 MM auf, 2,5% ($n = 6$) 2 MM, 15,2% ($n = 36$) 3 MM, 31,2% ($n = 74$) 4 MM, 34,6% ($n = 82$) 5 MM und 14,8% ($n = 35$) 6 MM. Dies ist das Ergebnis einer zufälligen Allokation ohne Berücksichtigung der HLA-Kompatibilität.

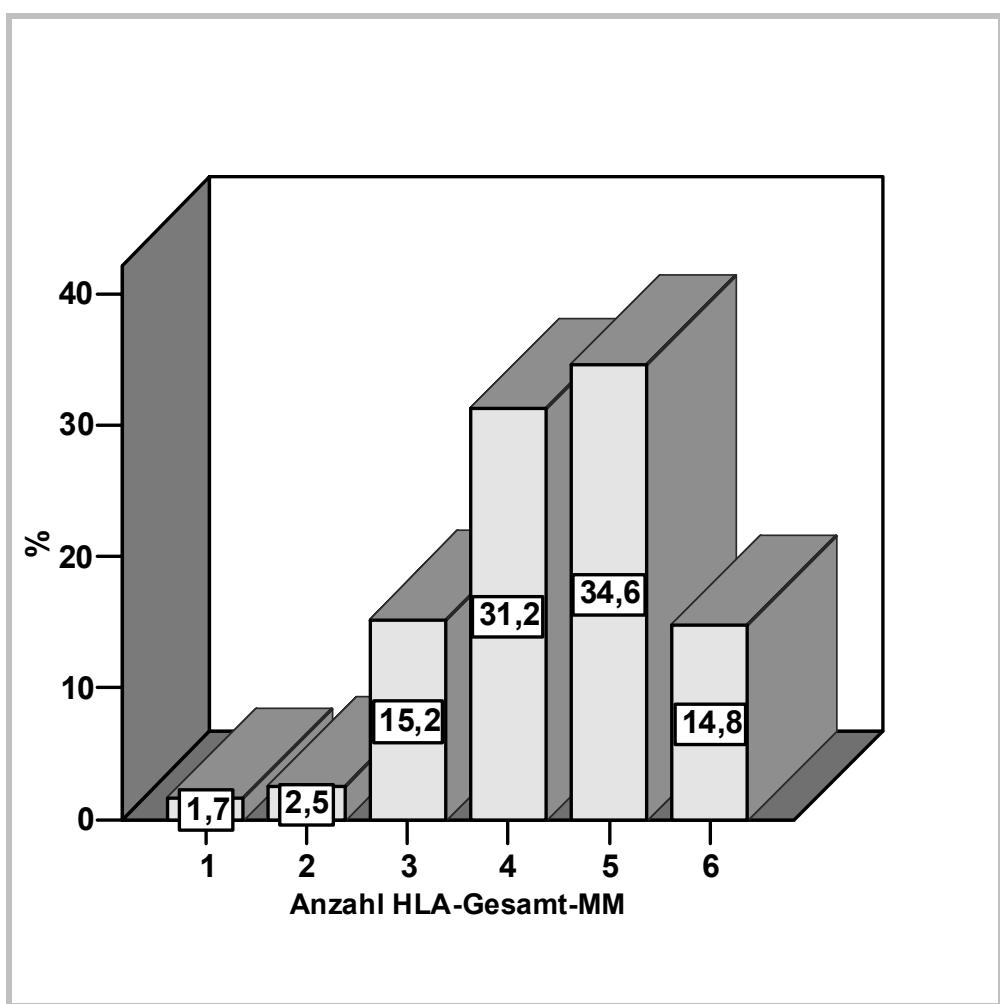


Abb.11: Häufigkeitsverteilung der HLA-Gesamt-Mismatches.

3.2.2. Kompatibilität nach HLA-Antigen-Lokus

3.2.2.1. HLA-Antigen-Lokus A

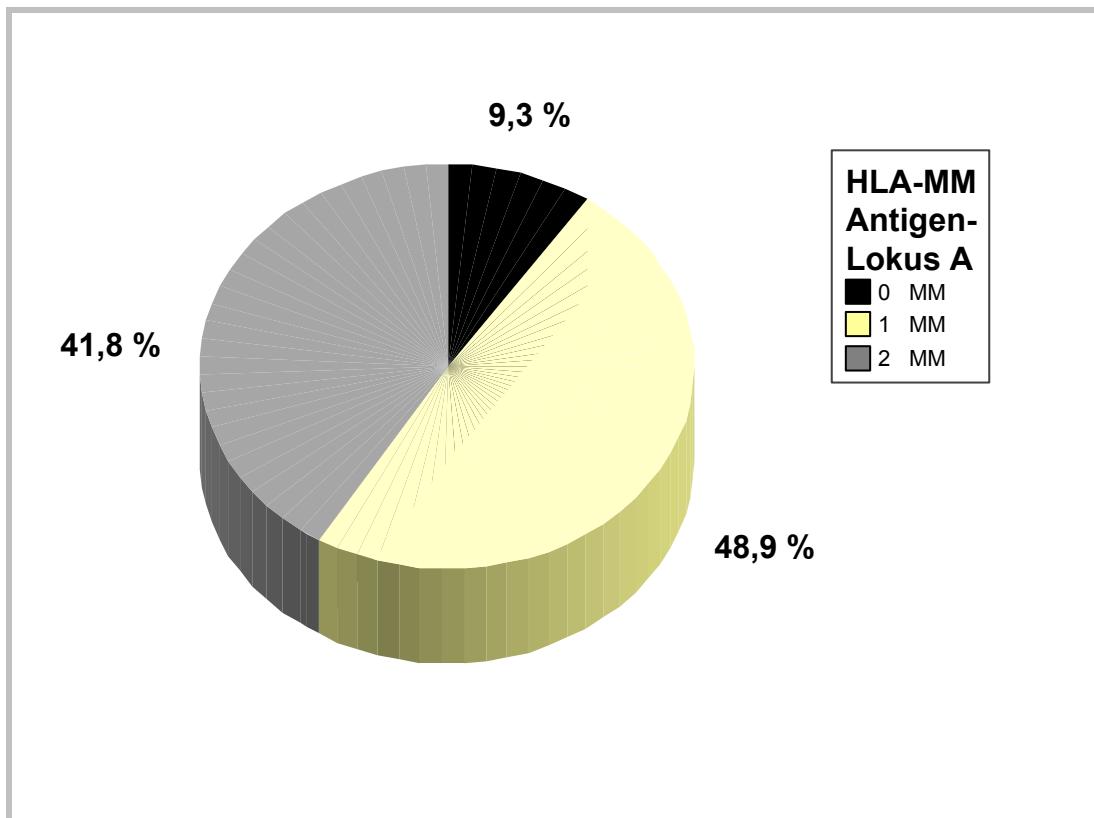


Abb. 12: Mismatch-Häufigkeiten nach HLA-Antigen-Lokus A für n= 237 Patienten; 0 MM = 9,3% (n = 22); 1 MM = 48,9% (n = 116); 2 MM = 41,8% (n = 99).

Bezüglich des HLA-Lokus A hatten 9,3% (n = 22) der Patienten 0 Mismatches, 48,9% (n = 116) wiesen 1 MM auf und 41,8% (n = 99) hatten 2 MM. Im Mittel hatte jeder Empfänger $1,3 \pm 0,6$ nicht kompatible Antigene.

3.2.2.2. HLA-Antigen-Lokus B

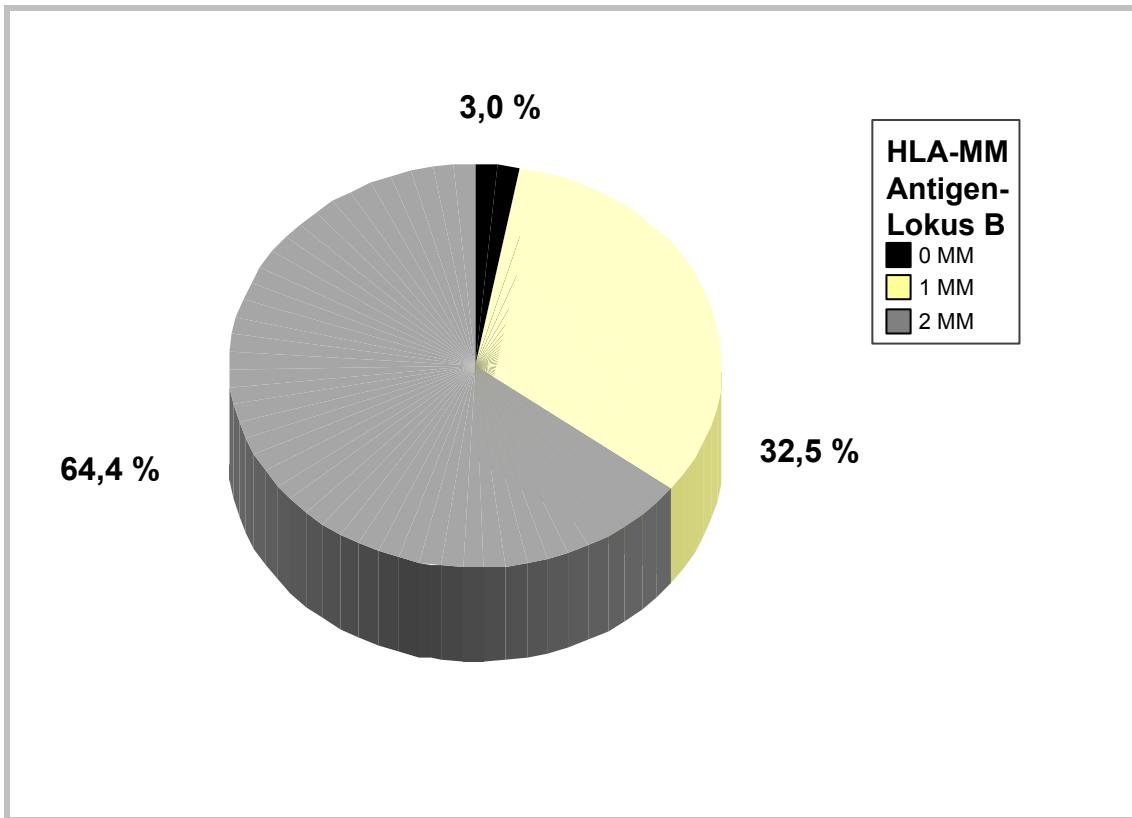


Abb. 13: Mismatch-Häufigkeiten nach HLA-Antigen-Lokus B für n = 237 Patienten; 0 MM = 3,0% (n = 7); 1 MM = 32,5% (n = 77); 2 MM = 64,4% (n = 153).

Bezüglich des HLA-Lokus B hatten 3,0% (n = 7) der Patienten 0 Mismatches, 32,5% (n = 77) 1 MM und 64,4% (n = 153) wiesen 2 MM auf. Im Mittel hatte jeder Empfänger $1,6 \pm 0,5$ nicht kompatible Antigene.

3.2.2.3. HLA-Antigen-Lokus DR

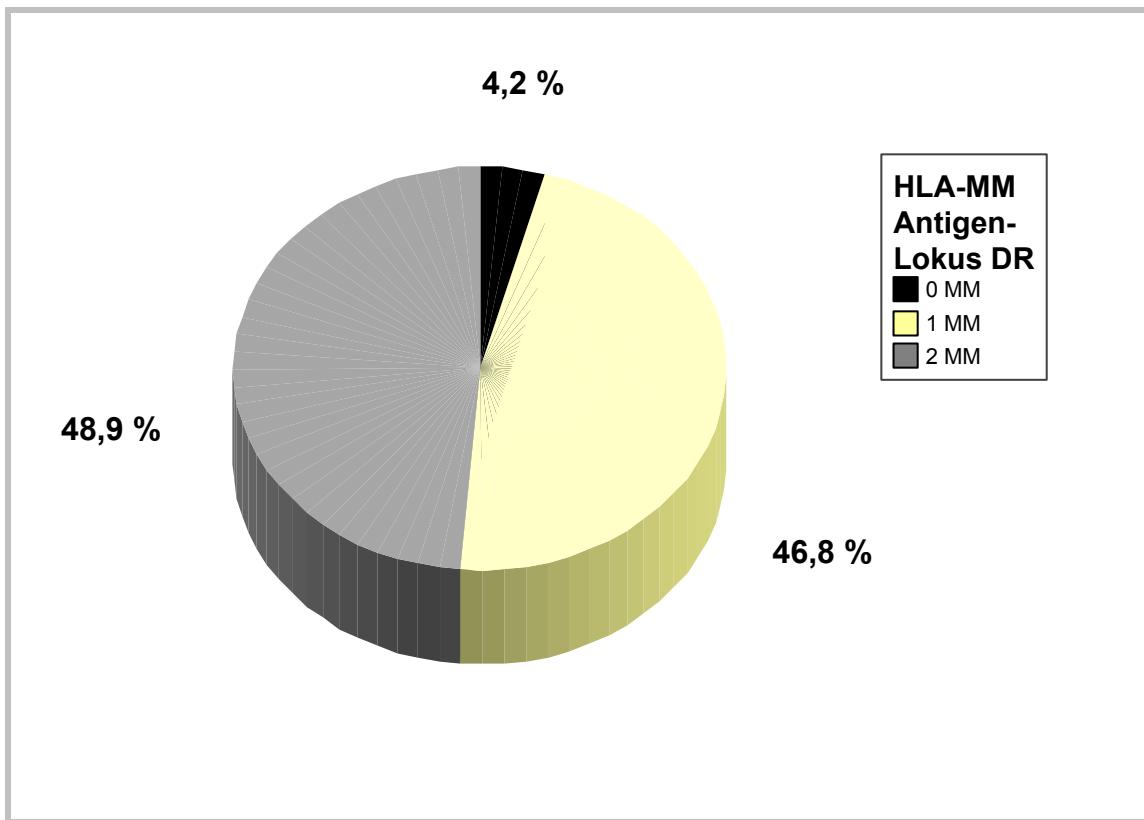


Abb. 14: Mismatch-Häufigkeiten nach HLA-Antigen-Lokus DR für n = 237 Patienten; 0 MM = 4,2% (n = 10); 1 MM = 46,8% (n = 111); 2 MM = 48,9% (n = 116).

Auf dem HLA-DR-Lokus hatten 4,2% (n = 10) 0 Mismatches, 46,8% (n = 111) hatten 1 MM und 48,9% (n = 116) wiesen 2 MM auf. Im Mittel hatte jeder Empfänger $1,5 \pm 0,6$ nicht kompatible Antigene.

3.3. Überleben nach Herztransplantation (HTX)

3.3.1. Kumulatives Überleben

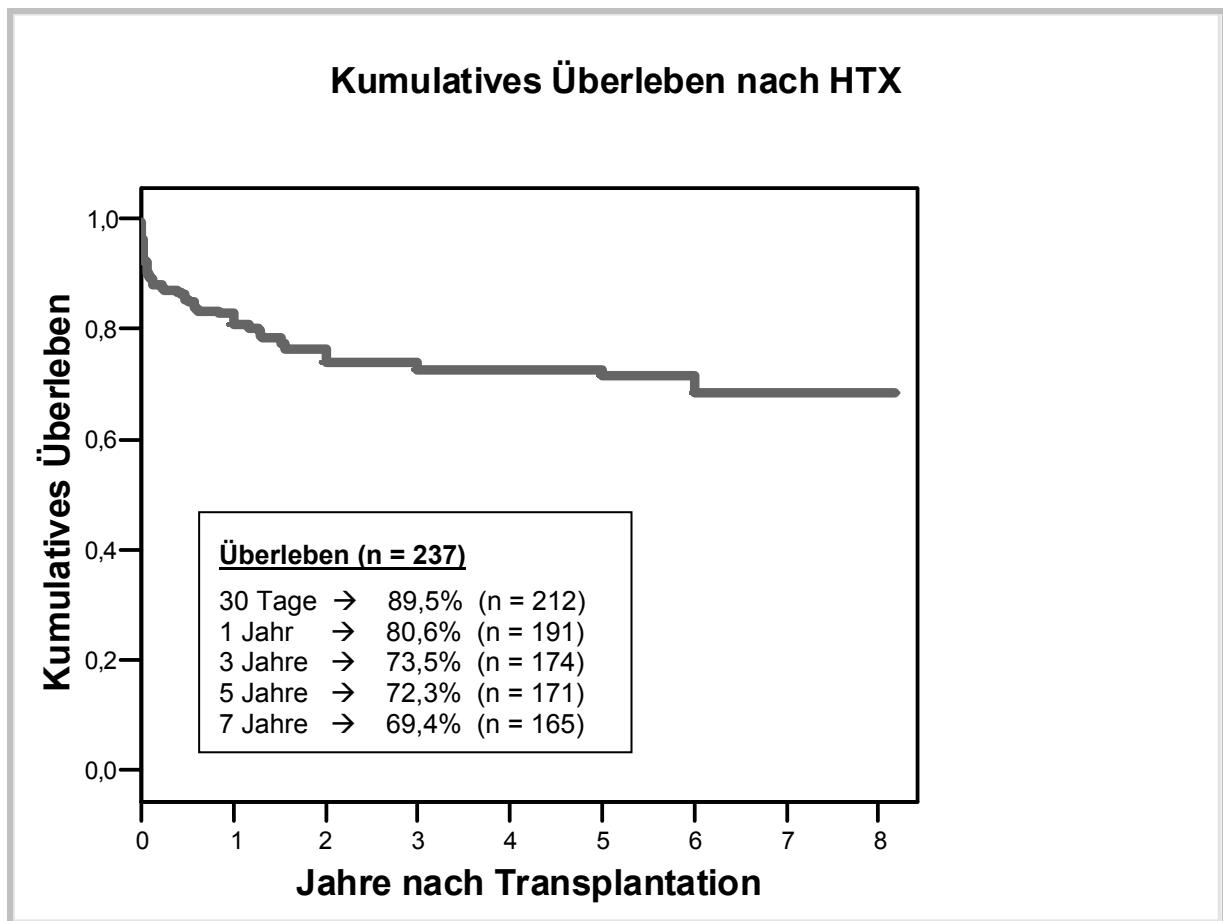


Abb.15 : Kaplan-Meier-Überleben für n = 237 Patienten nach HTX zwischen Januar 1995 und Mai 2003.

Das kumulative Überleben der n = 237 Patienten, die wir in unsere Studie aufgenommen und nachuntersucht haben, ist folgendermaßen verteilt: 26% der Patienten (n = 62) verstarben im Beobachtungszeitraum. Die 1-Jahres-Überlebensrate beträgt bei unserem Patientenkollektiv 80,6% (n = 191), die 3-Jahres Überlebensrate 73,5% (n = 174), die 5-Jahres-Überlebensrate beträgt 72,3% (n = 171). Nach Datenbasis des ISHLT-Registers 2006 beträgt das Langzeitüberleben nach HTX nach 5 Jahren 85,4%. Diese Daten berücksichtigen die im ersten postoperativen Jahr nach HTX verstorbenen Patienten nicht²⁵.

Von den 62 im Beobachtungszeitraum verstorbenen Patienten waren die Todesursachen folgendermaßen verteilt: 6,5% (n = 4) starben an primärem Transplantatversagen, 6,5% (n = 4) in Folge einer akuten Abstoßungsreaktion und 38,7% (n = 24) an Herz-Kreislauf-Versagen bzw. Multiorgan-Versagen.

Diese Ursachen beeinflussten die Sterblichkeit in der postoperativen Phase besonders und sind eine mögliche Erklärung für den rapiden Abfall zu Beginn der Kaplan-Meier-Überlebenskurve. An Transplantatvaskulopathie verstarben 3,2% (n = 2), 27,4% (n = 17) erlagen den Folgen einer Infektion bzw. Sepsis, 9,7% (n = 6) hatten andere Todesursachen und bei 8,1% (n = 5) ist die Todesursache unbekannt. Die folgenden Abbildungen geben einen graphischen Überblick über die Todesursachen im gesamten zeitlichen Verlauf (Abb. 16) und im 1. postoperativen Monat. (Abb.16)

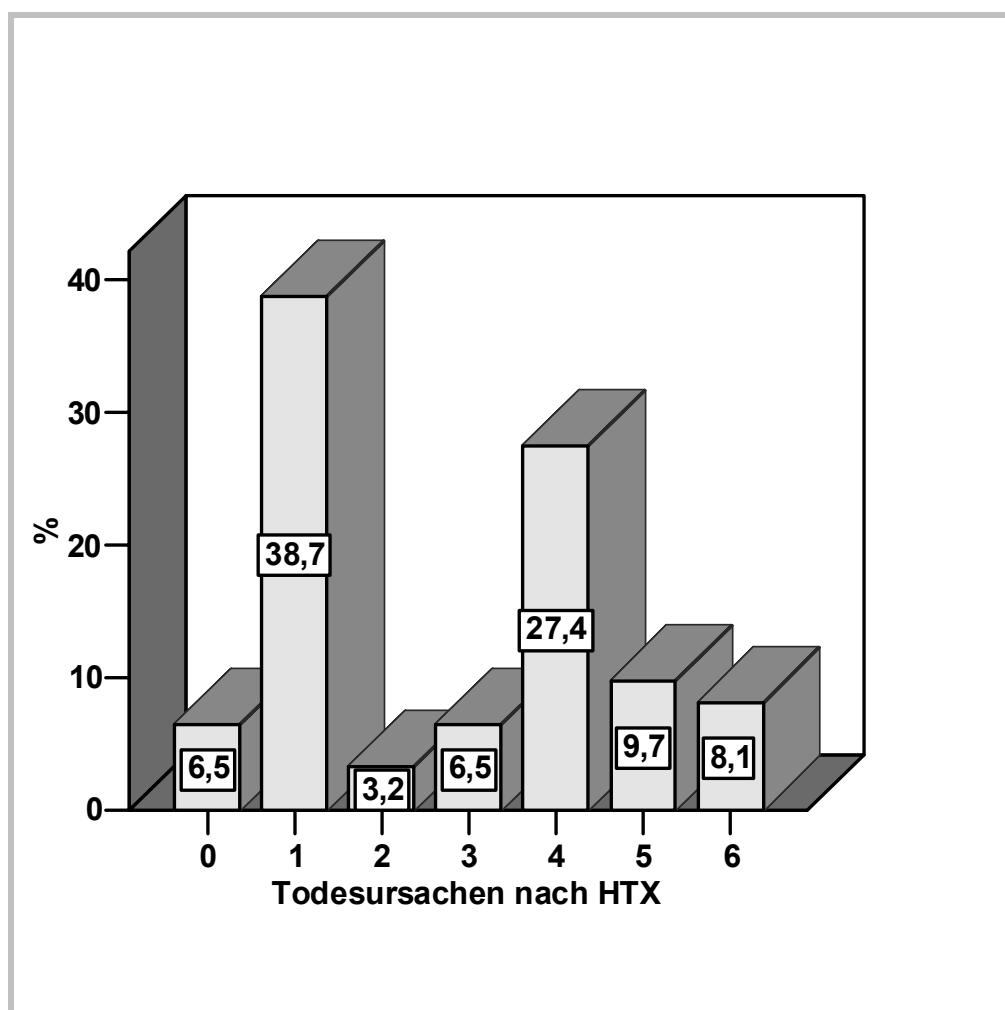


Abb. 16: Todesursachen in % für n = 62 Patienten, verstorben im Beobachtungszeitraum.
 0 = Primäres Transplantatversagen, 1 = Herz-Kreislaufversagen/ Multiorganversagen, 2 = TVP, 3 = akute Abstoßung, 4 = Infektion/ Sepsis, 5 = andere Todesursachen, 6 = unbekannt

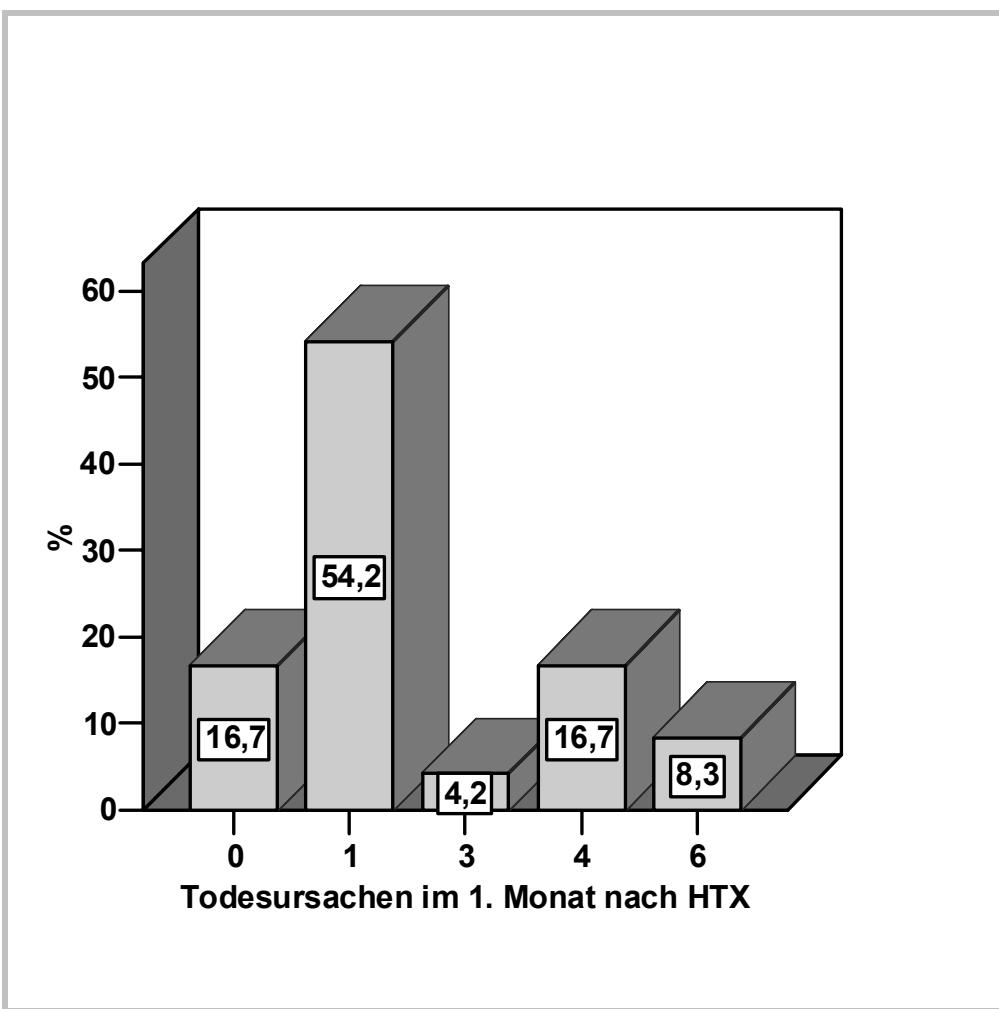


Abb. 17: Todesursachen in % für n = 24 Patienten, verstorben im 1. Monat nach HTX.
 0 = Primäres Transplantatversagen, 1 = Herz-Kreislaufversagen/ Multiorganversagen, 2 = TVP, 3 = Akute Abstoßung, 4 = Infektion/ Sepsis, 5 = Andere Todesursachen, 6 = Unbekannt.

Die prozentualen Häufigkeiten der Todesursachen, an denen die Patienten im ersten Monat gestorben sind, unterscheiden sich von den prozentualen Häufigkeiten über den gesamten Zeitraum betrachtet. In der Frühzeit nach Transplantation steht das primäre Transplantat-Versagen mit 16,7% (n = 4) im Vordergrund, sowie Herz-Kreislauf-Versagen mit 54,2% (n = 13) und Infektionen mit 16,7% (n = 4). Mit dem Abstand zur Transplantation wächst der Anteil der Transplantatvaskulopathie (0% im 1. Monat, 3,2% im Gesamtverlauf) und der nicht kardial verursachten Todesursachen von 0% im 1. Monat auf 9,7% im Gesamtverlauf. Als nicht kardial verursachte Todesursachen bezeichneten wir Tumoren, Folgen der Immunsuppression sowie andere Komplikationen, die sich erst später unter immunsuppressiver Therapie und ihrer Nebenwirkungen manifestierten. In 8,1% der Fälle (n = 2) war die Todesursache

unbekannt. Akute Abstoßungsreaktionen bedrohen die Patienten sowohl in der Frühzeit (4,2%) als auch im Langzeitverlauf (6,5%)³⁶.

3.3.2. Einfluss der Gesamt-Mismatch-Anzahl auf das Überleben

Bei keinem Patienten waren Spender und Empfängerorgan vollständig kompatibel bezüglich der HLA-Antigene (0 Mismatches). Wir unterteilten in Gruppen nach Mismatch-Anzahl (1 MM bis 6 MM) und verglichen das Überleben der Patienten in Abhängigkeit von der Anzahl der Gesamt-Mismatches (vgl. Abb. 4).

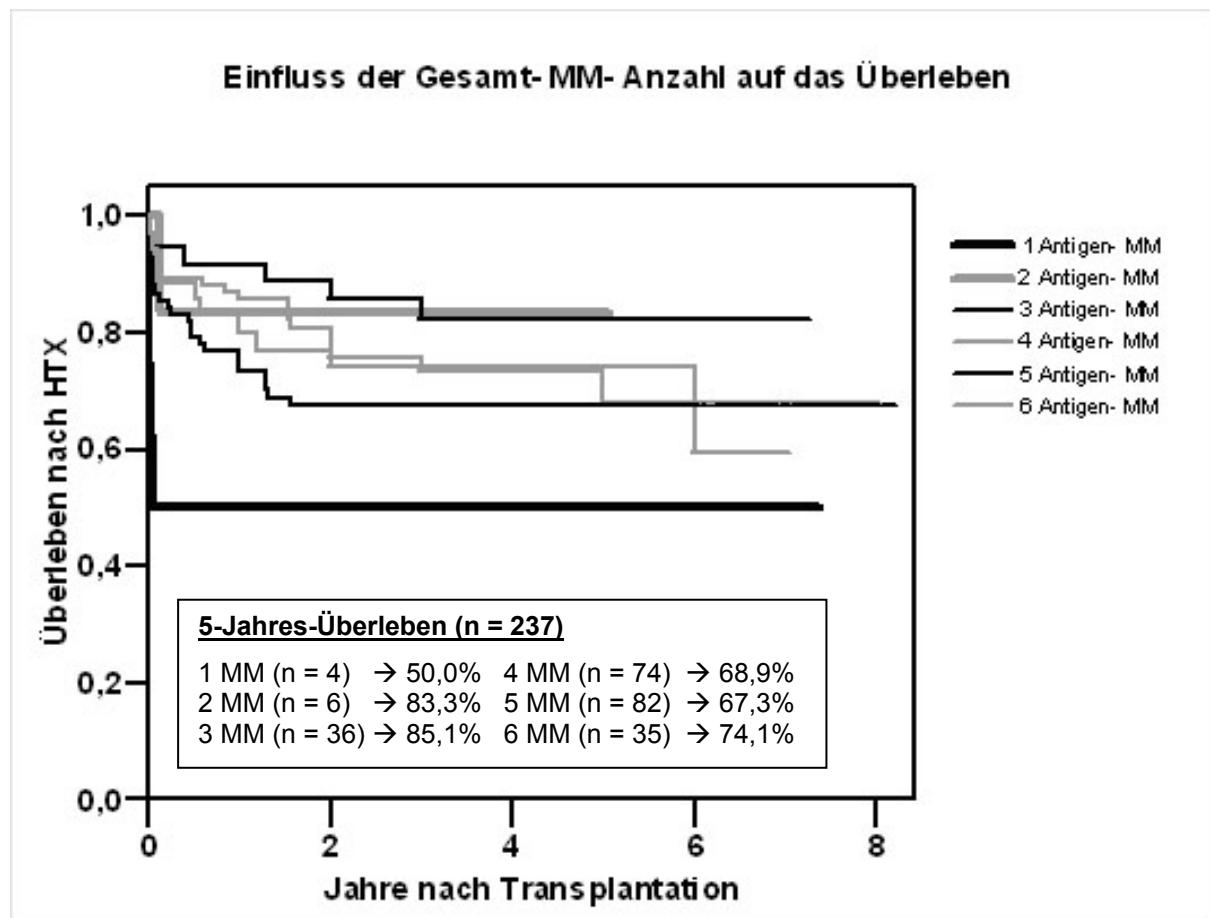


Abb. 18: Kaplan-Meier-Überlebensanalyse für n=237 Patienten nach HTX (1995- 2003) in Abhängigkeit von der Anzahl an Gesamt-Mismatches.

Die 5-Jahres-Überlebensrate beträgt für Empfänger mit 6 Antigen-MM 74,1%, für Empfänger mit 5 MM 67,3%, mit 4 MM 68,9%, mit 3 MM 85,1%, mit 2 MM 83,3% und für Empfänger mit 1 MM 50,0%. Es gibt keine signifikanten Unterschiede im Langzeit-Überleben zwischen den Empfängern. Das scheinbar signifikant schlechtere Überleben von Patienten mit 1 MM verglichen mit Patienten mit 3 MM ($p=0,03$) erklärt sich dadurch, dass von den $n = 4$ Empfängern mit 1 MM $n = 2$ an

primärem Transplantatversagen verstorben sind. Patienten mit 3 MM haben ein signifikant besseres Langzeit-Überleben als Patienten mit 5 MM ($p = 0,04$) (vgl. Abb.18 und 19).

Log Rank Statistik und Signifikanz-Test <i>(paarweise über die Gruppen 1 bis 6)</i>					
Anzahl Mismatch	1 MM	2 MM	3 MM	4 MM	5 MM
2 MM	1,59 (0,2072)				
3 MM	4,54 * (0,0331)	0,05 (0,8278)			
4 MM	1,54 (0,2147)	0,24 (0,66214)	2,04 (0,1535)		
5 MM	1,04 (0,3068)	0,57 (0,4502)	4,37 * (0,0366)	1,22 (0,2701)	
6 MM	1,26 (0,2620)	0,21 (0,6487)	2,21 (0,1375)	0,04 (0,8424)	0,30 (0,5825)

* = signifikanter Unterschied ($p \leq 0,05$)
 () = Signifikanzniveau

Abb. 19: Log Rank Test zum Vergleich des Überlebens zwischen den Gruppen (1 bis 6 Antigen- MM)

3.3.3. Überlebensraten ohne 30-Tages-Mortalität

Da diese Studie darauf ausgerichtet ist, Langzeitverläufe zu untersuchen, definierten wir die vergleichsweise hohe Mortalität in der Frühphase nach Transplantation vom Transplantations-Datum bis einschließlich zum 30. postoperativen Tag als „30-Tages-Mortalität“. Diese im Vergleich zum weiteren Verlauf kritische Zeitspanne überlebten in unserem Zentrum 89,9% ($n = 213$) der Patienten. Um die Analysen nicht zu verfälschen, berücksichtigten wir die Patienten ($n = 24$), die innerhalb dieser 30 Tage verstorben sind, in der weiteren Auswertung nicht mehr (vgl. Abb.20).

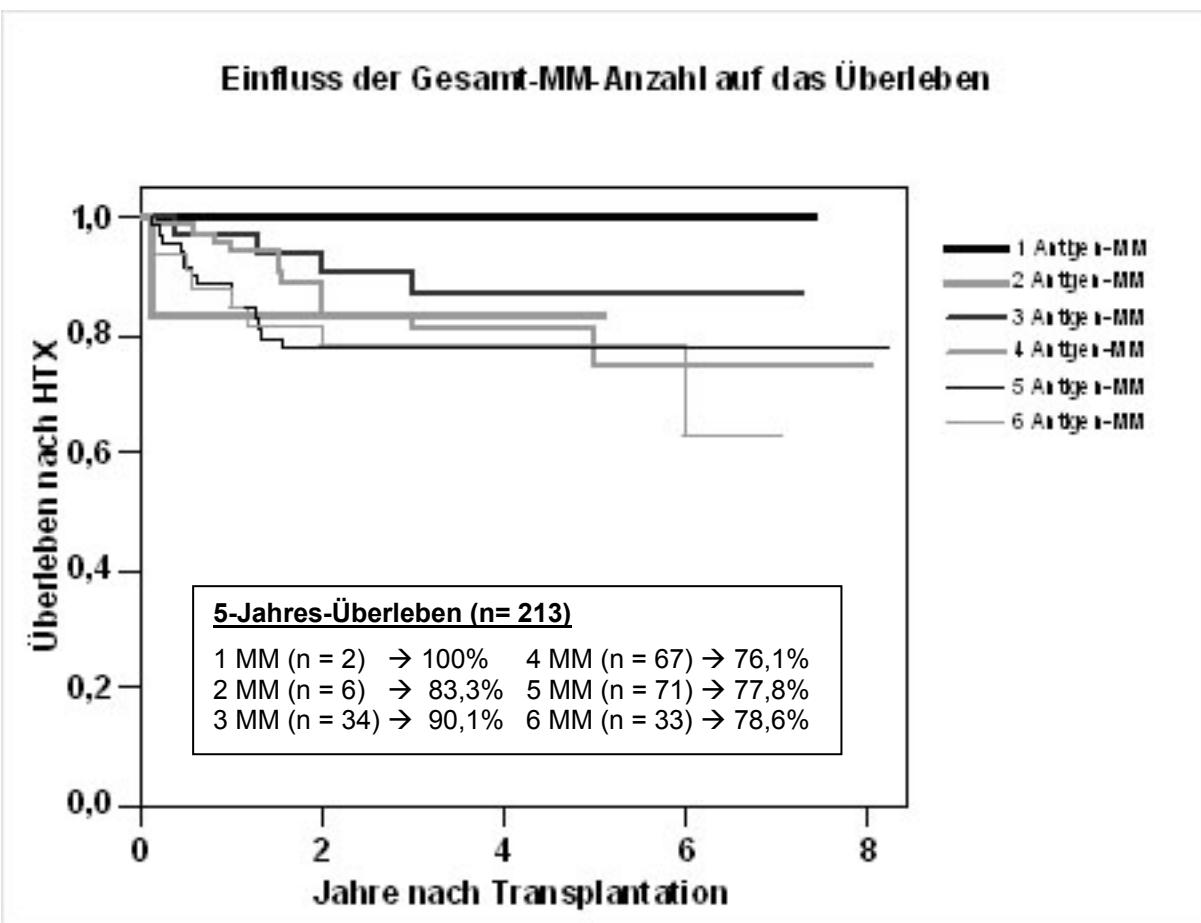


Abb. 20: Kaplan-Meier-Überlebensanalyse für n = 213 Patienten nach HTX (1995-2003) in Abhängigkeit von der Anzahl an Gesamt-Mismatches (ohne 30-Tages-Mortalität)

Das 5-Jahres-Überleben liegt für Patienten mit 1 MM bei 100% (n = 2), mit 2 MM (n = 6) bei 83,3%, mit 3 MM (n = 34) bei 90,1%, mit 4 MM (n = 67) bei 76,1%, mit 5 MM (n = 71) bei 77,8% und mit 6 MM (n = 33) bei 78,6%. Es konnte bedingt durch die geringe Zahl HLA-kompatibler Organe **kein signifikanter** Unterschied im Überleben zwischen Patienten mit besser und mit schlechter kompatiblen Organen dargestellt werden (vgl. Abb.21).

Log Rank Statistik und Signifikanz -Test <i>(paarweise über die Gruppen 1 bis 6 ohne 30-Tages-Mortalität)</i>					
Anzahl Missmatch	1 MM	2 MM	3 MM	4 MM	5 MM
2 MM	0,33 (0,5637)				
3 MM	0,21 (0,6503)	0,49 (0,4854)			
4 MM	0,54 (0,4634)	0,00 (0,9597)	1,60 (0,2060)		
5 MM	0,50 (0,4791)	0,05 (0,8237)	2,81 (0,937)	0,64 (0,4233)	
6 MM	0,67 (0,4122)	0,05 (0,8285)	2,92 (0,0874)	0,48 (0,4902)	0,04 (0,8355)

* = signifikanter Unterschied ($p \leq 0,05$)
 ()=Signifikanzniveau

Abb. 21: Log Rank Test zum Vergleich des Überlebens zwischen den Gruppen (1 bis 6 Antigen- MM) ohne 30-Tages-Mortalität.

Die weiteren statistischen Analysen und Auswertungen der vorliegenden Arbeit berücksichtigen die Patienten ($n = 24$), die innerhalb des ersten Monats nach Transplantation verstorben sind, nicht mehr.

3.3.4. Überleben nach Risiko-Gruppen

Um einen besseren Überblick zu erhalten, haben wir die einzelnen Antigen-MM-Gruppen zusammengefasst zu zwei Risikogruppen. Empfänger mit 1 bis 3 HLA-Antigen-MM wurden zusammengefasst zu Gruppe 1 ($n = 42$) und Empfänger mit 4 bis 6 HLA–Antigen-MM ($n = 171$) zu Gruppe 2 (vgl. Abb. 22).

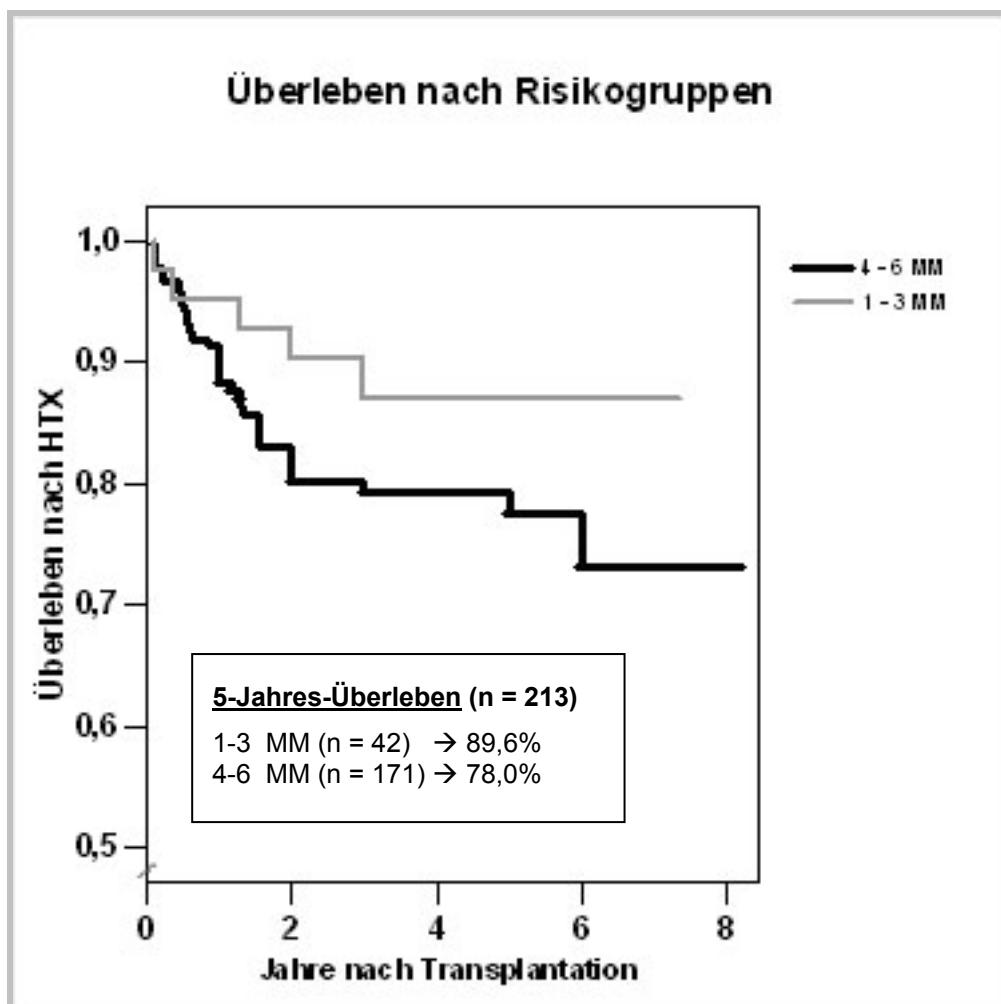


Abb. 22: Kaplan-Meier-Überleben für n = 213 Patienten nach HTX (1995-2003)
Vergleich von Risikogruppe 1 und 2.

Das 5-Jahres-Überleben liegt in der Risikogruppe 1 bei 89,6%, in der Gruppe 2 mit 4 bis 6 MM bei 78,0%. Es gibt einen Unterschied im Langzeitüberleben von über 10% zwischen Patienten mit besser kompatiblen HLA-Systemen. Wenngleich der Unterschied auch nicht signifikant ist (Log Rank Test: $p = 0,09$) gibt unsere Studie einen gewissen Hinweis darauf, dass das Langzeitüberleben mit der HLA-Kompatibilität korreliert.

3.3.5. Einfluss der HLA-Antigen-Loki auf das Überleben

Wir untersuchten das Überleben in Abhängigkeit von den einzelnen HLA-Antigen-Loki, indem wir pro Lokus die Überlebenszeit in Jahren mit der Anzahl der HLA-Antigen-MM je Lokus verglichen.

3.3.5.1. HLA-Antigen-Lokus A

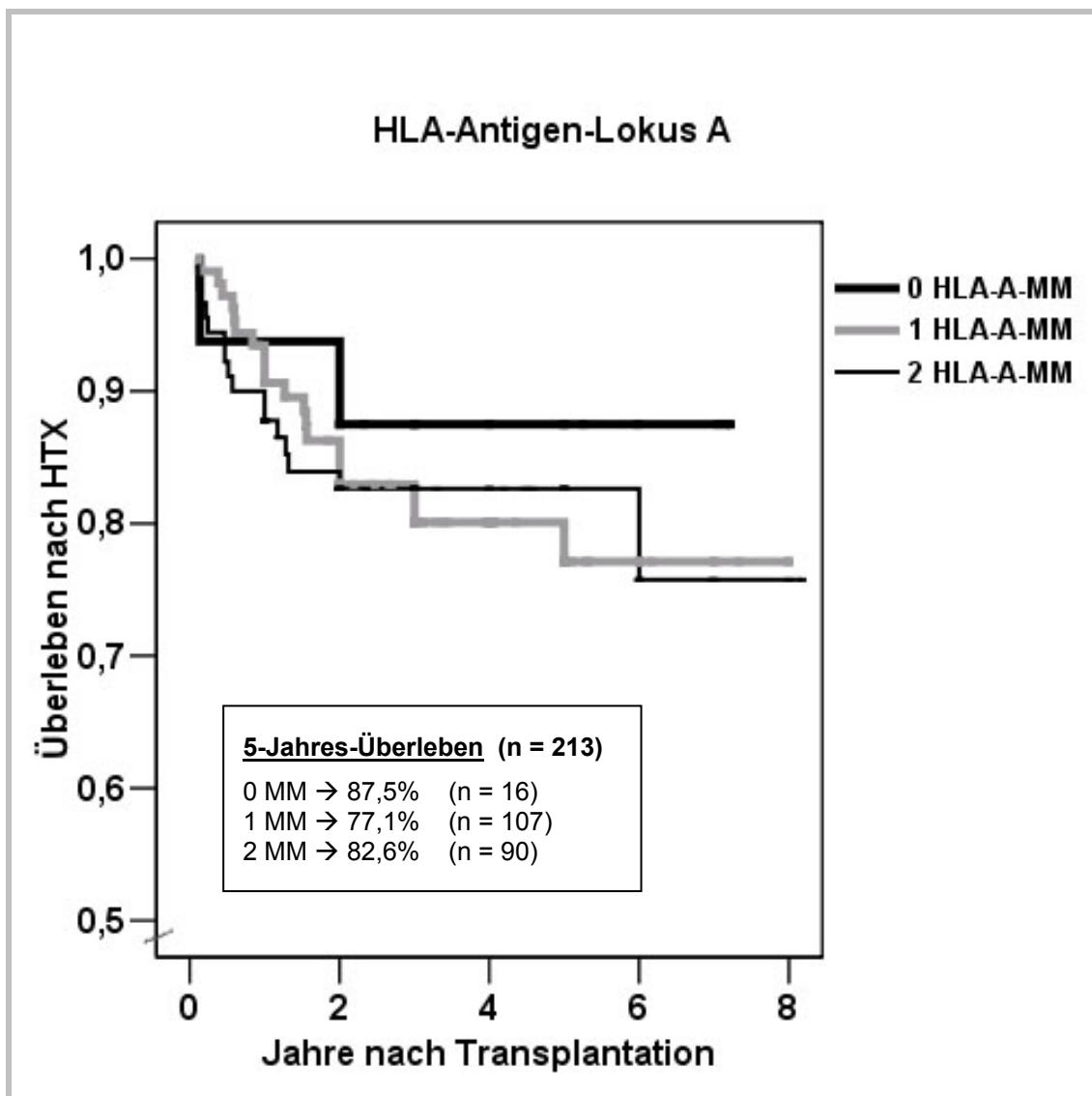


Abb.23 : Kaplan-Meier-Überleben für n = 213 Patienten nach HTX (1995-2003) in Abhängigkeit von der Anzahl der Mismatches auf HLA-Lokus A

Die 5-Jahresüberlebensrate in Abhängigkeit von der MM-Anzahl auf HLA-Lokus A beträgt für Patienten mit 0 MM 87,5% , für Patienten mit 1 MM 77,1% und für Empfänger mit 2 MM 82,6% (vgl. Abb.23). Es konnte kein signifikanter Unterschied im Überleben gefunden werden (vgl. Abb. 24).

Log Rank Statistik und Signifikanz-Test <i>(paarweise über die Gruppen 0 bis 2)</i>		
Anzahl HLA-A MM	0 MM (n = 16)	1 MM (n = 107)
1 MM (n = 107)	0,54 (0,4633)	
2 MM (n = 90)	0,37 (0,5441)	0,01 (0,9136)
* = signifikanter Unterschied ($p \leq 0,05$) () = Signifikanzniveau		

Abb. 24: Log Rank Test zum Vergleich des Überlebens zwischen Gruppen mit unterschiedlicher Anzahl an HLA-A-Mismatches.

3.3.5.2. HLA-Antigen-Lokus B

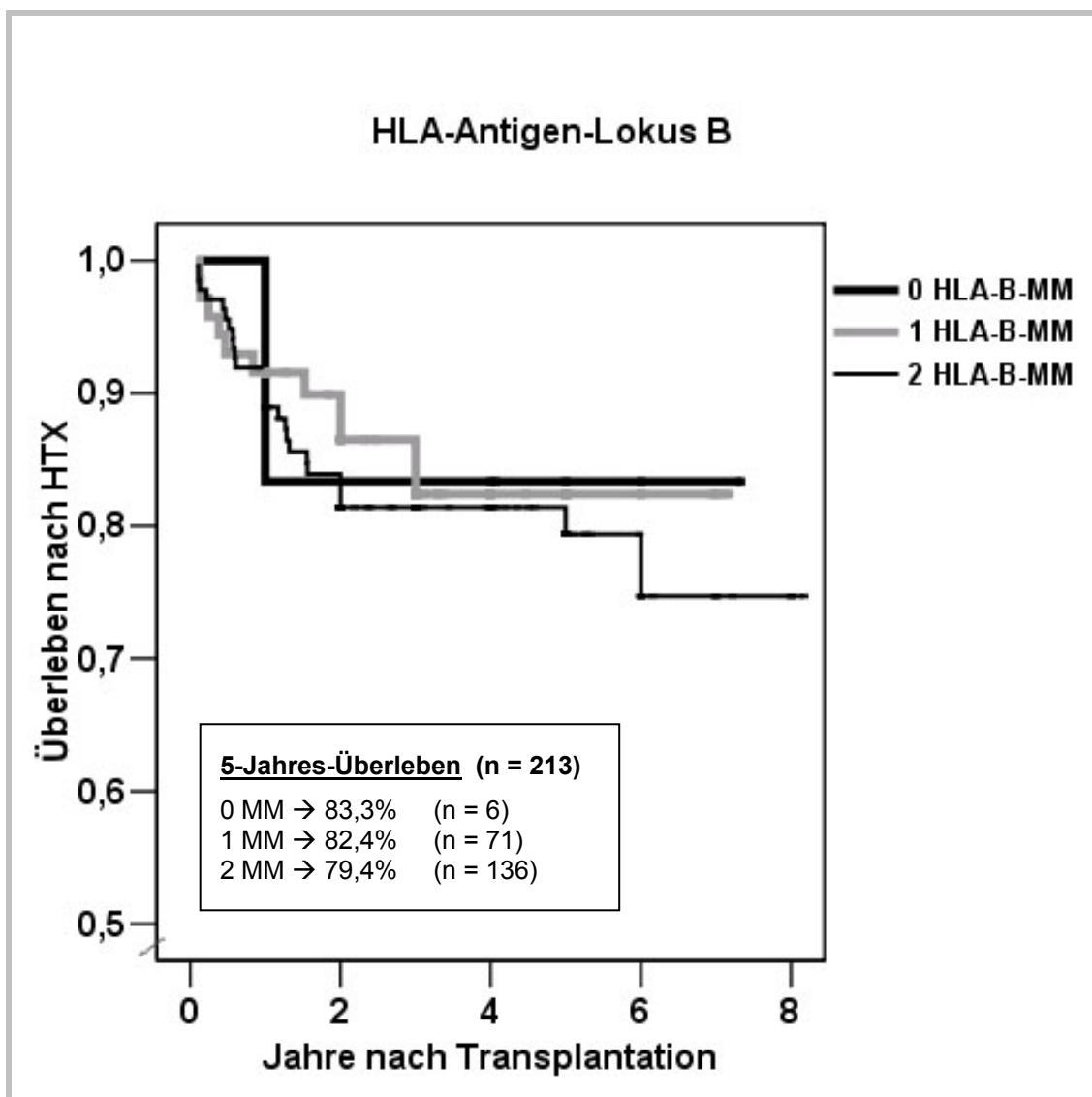


Abb. 25 : Kaplan-Meier-Überleben für n = 213 Patienten nach HTX (1995-2003) in Abhängigkeit von der Anzahl der Mismatches auf HLA-Lokus B

Die 5-Jahres-Überlebensrate in Abhängigkeit von der Mismatch-Anzahl auf HLA-Lokus B beträgt für Patienten mit 0 MM 83,3%, für Patienten mit 1 MM 82,4% und für Empfänger mit 2 MM 79,4% (vgl. Abb. 25).

Log Rank Statistik und Signifikanz-Test <i>(paarweise über die Gruppen 0 bis2)</i>		
Anzahl HLA-B MM	0 MM (n = 6)	1 MM (n = 71)
1 MM (n = 71)	0,00 (0,9700)	
2 MM (n = 136)	0,08 (0,7821)	0,33 (0,5684)
* = signifikanter Unterschied ($p \leq 0,05$) ()=Signifikanzniveau		

Abb. 26: Log Rank Test zum Vergleich des Überlebens zwischen Gruppen mit unterschiedlicher Anzahl an HLA-B-Mismatches.

Die Analyse des Langzeitüberlebens von Patienten mit 0 Antigen-Mismatches und Patienten mit 1 oder 2 Antigen-Mismatches auf HLA-Lokus A und HLA-Lokus B zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

3.3.5.3. HLA-Antigen-Lokus DR

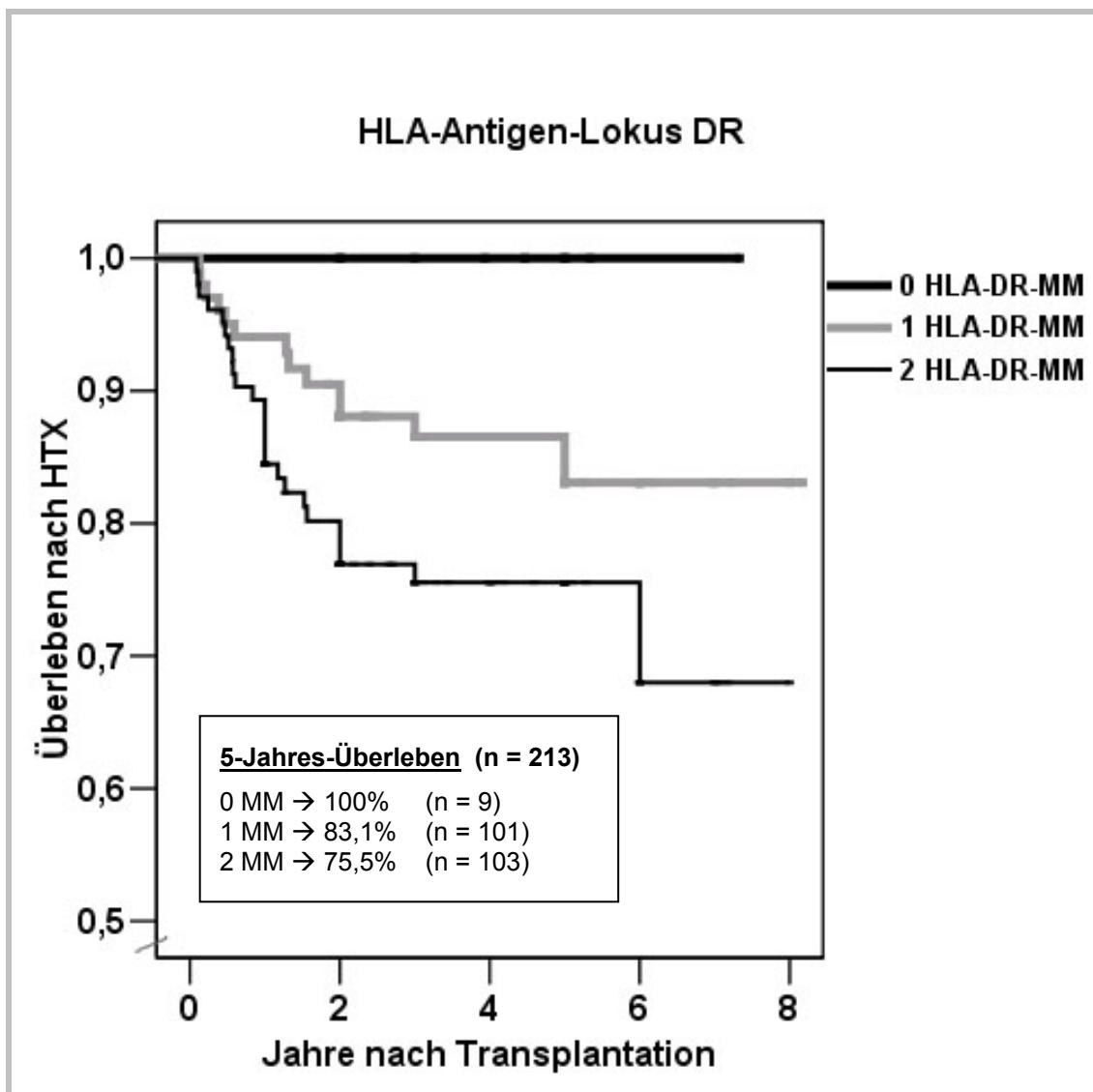


Abb. 27: Kaplan-Meier-Überleben für n = 213 Patienten nach HTX (1995-2003) in Abhängigkeit von der Anzahl der Mismatches auf HLA-Lokus DR

Das 5-Jahresüberleben beträgt für Empfänger mit 0 HLA-DR-MM (n = 9) 100%, für Empfänger mit 1 HLA-DR-MM (n = 101) 83,1% und 75,5% für Patienten mit 2 HLA-DR-MM (n = 103) (vgl. Abb.27).

Es besteht ein **signifikanter Unterschied** ($p \leq 0,05$) im Langzeitüberleben zwischen Patienten mit 1 und mit 2 HLA-DR-Mismatches (vgl. Abb.28). Des weiteren zeigte sich ein Trend zu einem besseren Langzeitüberleben für Patienten mit 0 HLA-DR-MM im Vergleich zu Patienten mit 2 HLA-DR- MM ($p \leq 0,1$) (vgl. Abb.28).

Log Rank Statistik und Signifikanz-Test <i>(paarweise über die Gruppen 0 bis 2)</i>		
Anzahl HLA-DR MM	0 MM <i>(n= 9)</i>	1 MM <i>(n= 103)</i>
1 MM (n = 103)	1,42 (0,2334)	
2 MM (n = 104)	2,59 (0,1078)	3,96 * (0,0467)
* = signifikanter Unterschied ($p \leq 0,05$) ()=Signifikanzniveau		

Abb. 28: Log Rank Test zum Vergleich des Überlebens zwischen Gruppen mit unterschiedlicher Anzahl an HLA-DR-Mismatches.
 Ein statistisch signifikanter Unterschied zeigt sich zwischen den Gruppen mit 1 und 2 MM ($p \leq 0,05$).

3.4. Entstehung einer Transplantatvaskulopathie

3.4.1. Entstehung einer Transplantatvaskulopathie insgesamt

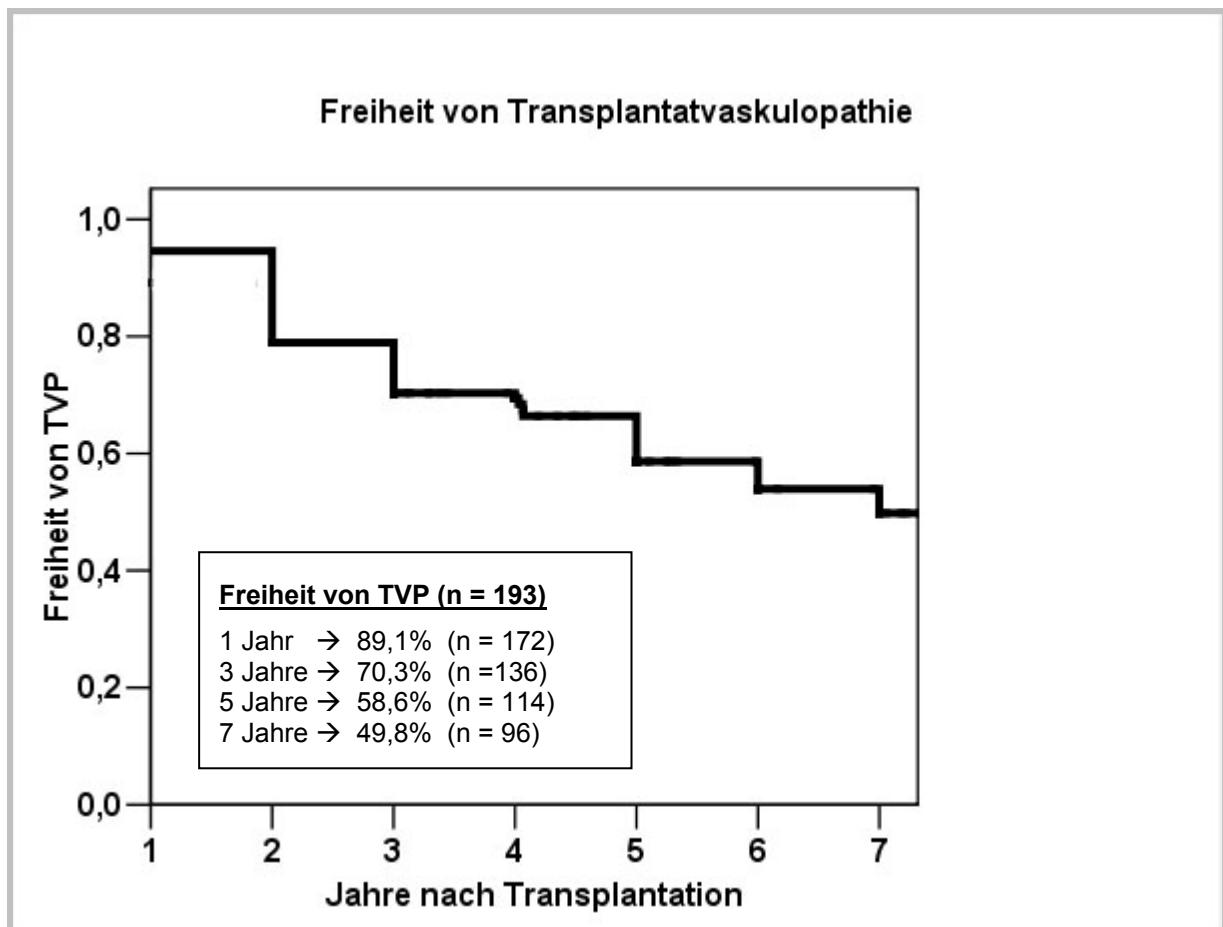


Abb. 29: Freiheit von dem Auftreten einer TVP (Kaplan-Meier-Analyse) für n = 193 Patienten nach HTX zwischen Januar 1995 und Mai 2003.

Zur Auswertung kamen nur die Empfänger (n = 193), die sich zur ersten Nachsorgeuntersuchung mit Koronarangiographie ein Jahr nach Herztransplantation vorstellten. Die stufenartige Form des Graphen resultiert aus den jährlichen Nachsorgeuntersuchungen, in deren Rahmen bei den Patienten eine Links-Herzkathetheruntersuchung durchgeführt wurde. Nach einem Jahr waren 89,1% (n = 172) der Patienten frei von einer Transplantatvaskulopathie, nach 3 Jahren 70,3% (n = 136), nach 5 Jahren 58,6% (n = 114). 7 Jahre nach Transplantation waren bei 49,8% (n = 96) keine Zeichen einer TVP nachweisbar. (Vgl. Abb. 29).

3.4.2. Einfluss der Anzahl der Gesamt-Mismatches auf die Entstehung einer Transplantatvaskulopathie

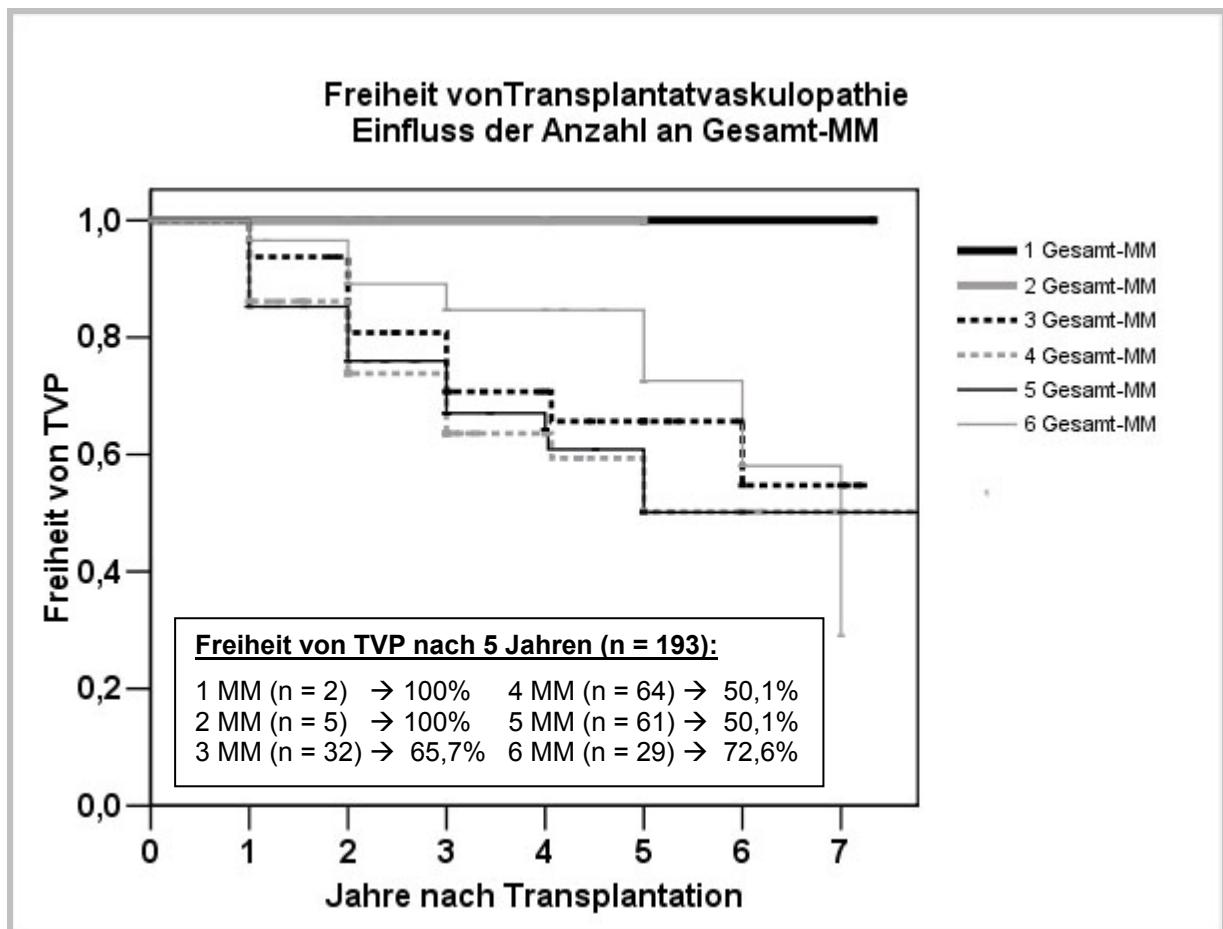


Abb. 30 : Freiheit von dem Auftreten einer TVP (Kaplan-Meier-Analyse) für n = 193 Patienten nach HTX.

Keiner der Patienten mit 1 (n = 2) oder 2 (n = 5) Gesamt-Mismatches entwickelte nach 5 Jahren eine koronarangiographisch erfassbare Transplantatvaskulopathie. 65,7% der Patienten mit 3 MM (n = 32), 50,1% (n = 64) der Patienten mit 4 MM, 50,1 % der Patienten mit 5 MM (n = 61) und 72,6% (n = 29) der Patienten mit 6 MM hatten nach 5 Jahren keine nachweisbare Transplantatvaskulopathie (vgl. Abb.30). Es konnte kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Entstehung einer TVP zwischen den Gruppen 1 bis 6 dargestellt werden (vgl. Abb.31). Eine mögliche Ursache dafür sind die sehr geringen Fallzahlen der Empfänger mit 1 und 2 MM (n = 2 und n=5).

Log Rank Statistik und Signifikanz -Test <i>(paarweise über die Gruppen 1 bis 6)</i>					
Anzahl Mismatch	1 MM	2 MM	3 MM	4 MM	5 MM
2 MM	...				
3 MM	1,02 (0,3135)	1,63 (0,2022)			
4 MM	1,42 (0,2342)	2,52 (0,1124)	0,78 (0,3778)		
5 MM	1,42 (0,2340)	2,44 (0,1182)	0,62 (0,4310)	0,00 (0,9897)	
6 MM	1,31 (0,2516)	1,03 (0,3112)	0,20 (0,6562)	2,34 (0,1261)	1,85 (0,1737)
* = signifikanter Unterschied ($p \leq 0,05$) ()=Signifikanzniveau					

Abb. 31: Log Rank Test zum Vergleich der Freiheit von Transplantatvaskulopathie zwischen Gruppen mit unterschiedlicher Anzahl an Gesamt- Mismatches (1 bis 6 MM).

Wir unterteilten in Risikogruppen nach Mismatchanzahl, um einen besseren Überblick zu erhalten. Zu Gruppe 1 fassten wir Patienten zusammen, die 1 bis 3 Mismatches aufwiesen, zu Gruppe 2 fassten wir Empfänger mit 4 bis 6 Antigen-Mismatches zusammen (vgl. Abb.32 und 33).

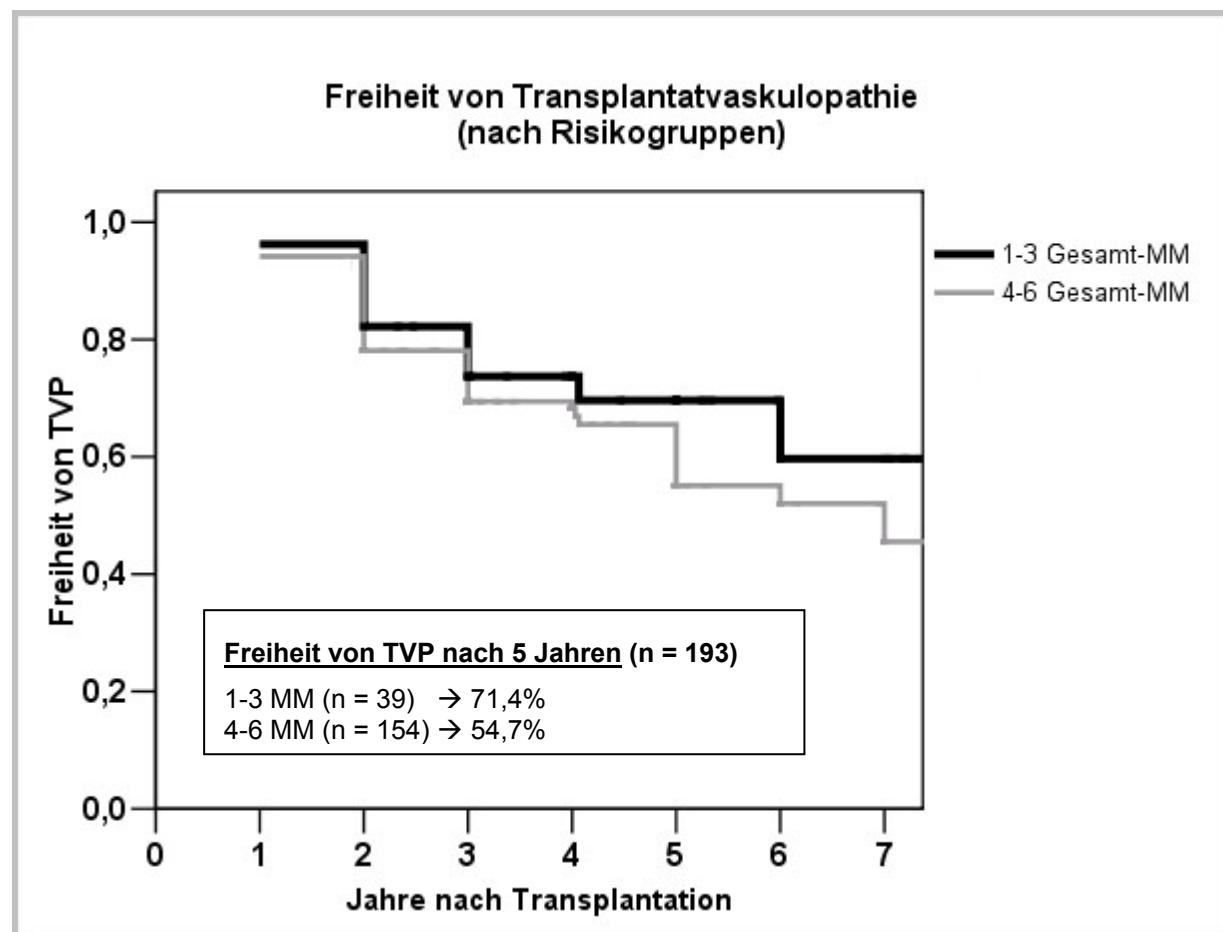


Abb. 32: **Freiheit von dem Auftreten einer TVP (Kaplan-Meier-Analyse) für n = 193 nach Risikogruppen. (1-3 MM; 4-6 MM)**

Von den Empfängern der Gruppe (n = 39) mit 1 bis 3 MM hatten 71,4% nach 5 Jahren keine Zeichen einer Transplantatvaskulopathie, in der zweiten Risikogruppe mit 4 bis 6 MM (n = 154) waren nach 5 Jahren 54,7% frei von einer TVP. Es gibt einen Unterschied in der Entstehung einer Transplantatvaskulopathie ($p = 0,18$) zwischen Empfängern mit besserer HLA-Kompatibilität und mit schlechterer HLA-Kompatibilität, der jedoch nicht signifikant ist.

3.4.3. Einfluss der HLA-Antigen-Loki auf die Entstehung einer Transplantatvaskulopathie

3.4.3.1. Einfluss des HLA-Antigen-Lokus A

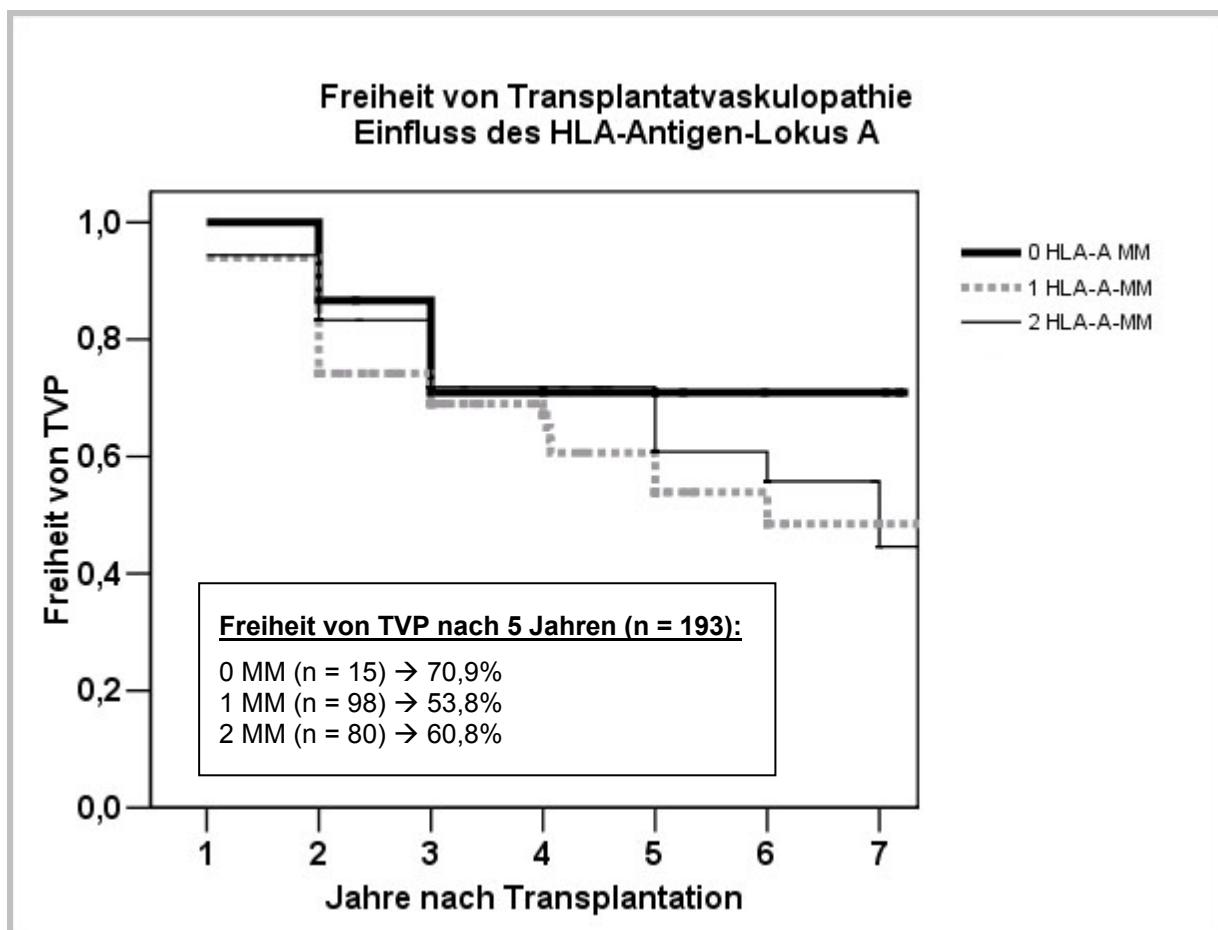


Abb. 33: Freiheit von dem Auftreten einer TVP (Kaplan-Meier-Analyse) für n = 193 abhängig von der MM-Anzahl auf HLA-Lokus A

Betrachtet man die Entstehung einer Transplantatvaskulopathie in Abhängigkeit von der Anzahl der Antigen-Mismatches auf HLA-Antigen-Lokus A (vgl. Abb.33) so zeigen sich folgende Ergebnisse: 70,9% der Patienten ohne Mismatch (n = 15) sind nach 5 Jahren frei von Zeichen einer Transplantatvaskulopathie. Bei Patienten mit 1 MM (n = 98) ist in 53,8%, bei Patienten mit 2 MM (n = 80) in 60,8% der Fälle keine koronarangiographisch nachweisbare TVP diagnostiziert worden. Es konnte kein signifikanter Unterschied im Hinblick auf die Entstehung einer TVP zwischen den unterschiedlichen MM-Gruppen dargestellt werden (vgl. Abb.34).

Log Rank Statistik und Signifikanz-Test <i>(paarweise über die Gruppen 0 bis 2)</i>		
Anzahl HLA-A MM	0 MM <i>(n = 15)</i>	1 MM <i>(n = 98)</i>
1 MM (n = 98)	1,23 (0,2683)	
2 MM (n = 80)	0,60 (0,4388)	0,60 (0,4248)
* = signifikanter Unterschied ($p \leq 0,05$) () = Signifikanzniveau		

Abb. 34: Log Rank Test zum Vergleich der Freiheit von Transplantatvaskulopathie zwischen Gruppen mit unterschiedlicher Anzahl an HLA-A MM.

3.4.3.2. Einfluss des HLA-Antigen-Lokus B

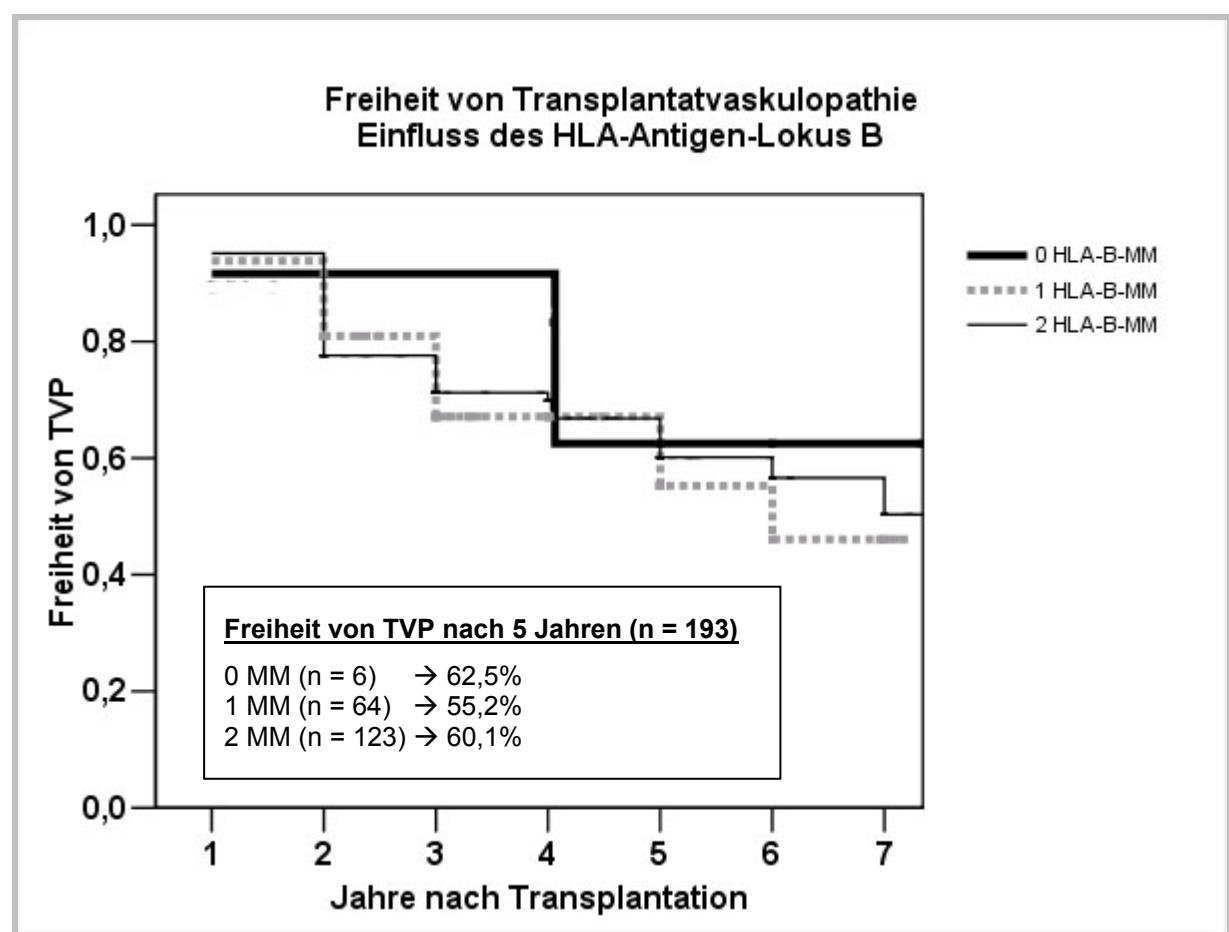


Abb. 35 : Freiheit von dem Auftreten einer TVP (Kaplan-Meier-Analyse) für n = 193 abhängig von der MM- Anzahl auf HLA- Lokus B

Nach einem Zeitraum von 5 Jahren nach Transplantation waren 62,5% der Patienten mit 0 MM (n = 6), 55,2% der Patienten mit 1 MM (n = 64) und 60,1% der Patienten mit 2 MM (n = 123) frei von koronarangiographisch nachweisbaren Veränderungen im Sinne einer Transplantatvaskulopathie (vgl. Abb.35 und 36).

Log Rank Statistik und Signifikanz-Test <i>(paarweise über die Gruppen 0 bis2)</i>		
Anzahl HLA-B MM	0 MM (n = 6)	1 MM (n = 64)
1 MM (n = 64)	0,27 (0,6054)	
2 MM (n = 123)	0,10 (0,7549)	0,19 (0,6647)
* = signifikanter Unterschied (p ≤ 0,05) () = Signifikanzniveau		

Abb. 36: Log Rank Test zum Vergleich der Freiheit von Transplantatvaskulopathie zwischen Gruppen mit unterschiedlicher Anzahl an HLA- B-MM (0 bis 2 MM).

Bei besser kompatiblen Organen konnte weder in Abhängigkeit von HLA-Antigen-Lokus A noch in Abhängigkeit von HLA-Antigen-Lokus B ein signifikanter Unterschied in der Entstehung einer Transplantatvaskulopathie festgestellt werden.

3.4.3.3. Einfluss des HLA-Antigen-Lokus DR

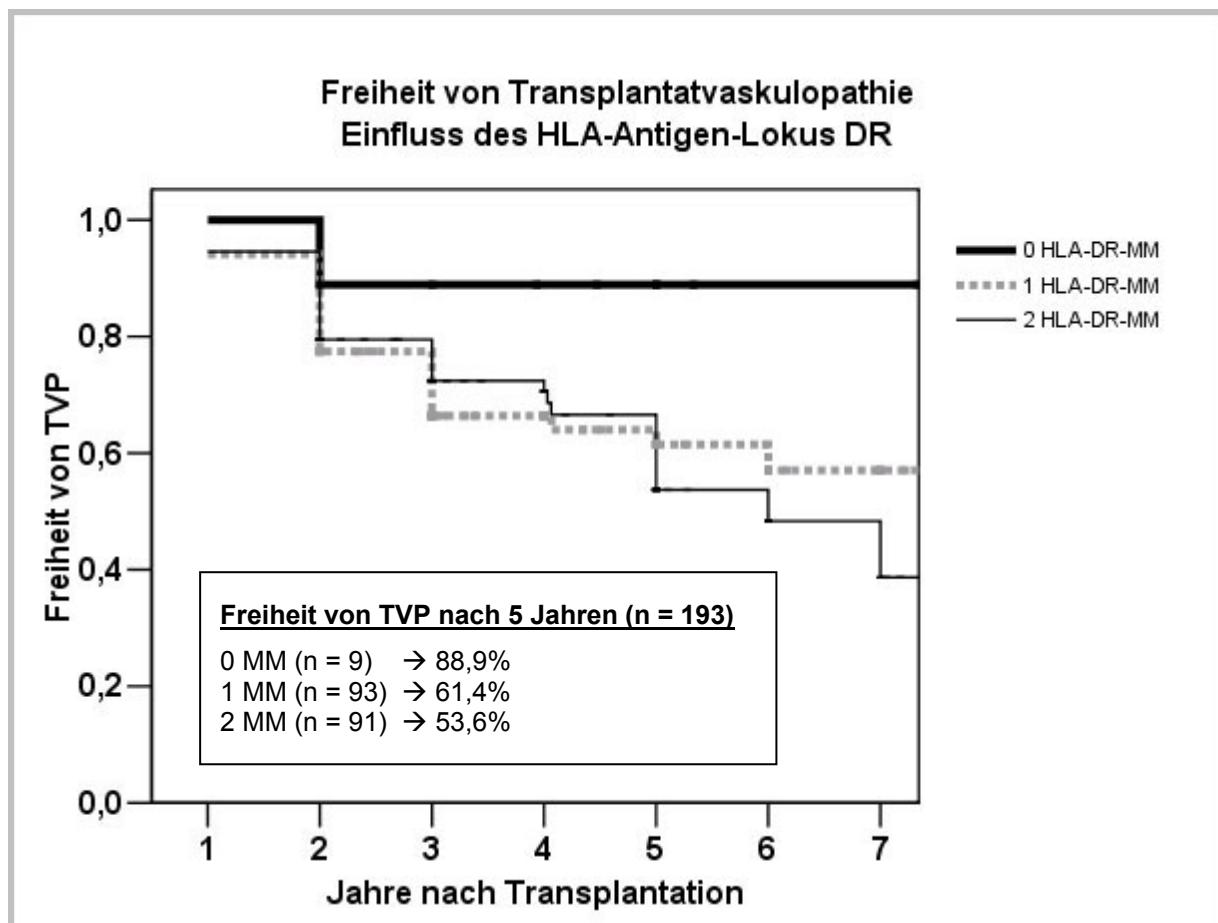


Abb. 37 : Freiheit von dem Auftreten einer TVP (Kaplan-Meier-Analyse) für n = 193 abhängig von der MM- Anzahl auf HLA-Lokus DR.

5 Jahre nach Transplantation sind von den Empfängern mit 0 HLA-DR-Mismatches (n = 9) 88,9% frei von koronarangiographisch nachweisbaren myokardialen Gefäßveränderungen. 61,4% der Patienten mit 1 HLA-DR-Mismatch (n = 93) und 53,7% der Patienten mit 2 HLA-DR-Mismatches (n = 92) sind nach 5 Jahren frei von einer TVP (vgl. Abb. 37 und 38)

Log Rank Statistik und Signifikanz-Test <i>(paarweise über die Gruppen 0 bis 2)</i>		
Anzahl HLA-DR MM	0 MM (n = 9)	1 MM (n = 93)
1 MM (n = 93)	1,98 (0,1593)	
2 MM (n = 91)	2,46 (0,1171)	0,20 (0,6515)
* = signifikanter Unterschied ($p \leq 0,05$) () = Signifikanzniveau		

Abb. 38: **Log Rank Test zum Vergleich der Freiheit von Transplantatvaskulopathie zwischen Gruppen mit unterschiedlicher Anzahl an HLA-DR-MM (0 bis 2 MM).**

Im Hinblick auf die Freiheit von Transplantatvaskulopathie konnte kein signifikanter Unterschied zwischen besser und schlechter kompatiblen Organen dargestellt werden. Es zeigt sich lediglich ein Trend zugunsten der Patienten mit 0 MM ($n = 9$) im Vergleich zu Patienten mit 1 MM ($n = 93$) ($p = 0,16$) und 2 MM ($n = 91$) ($p = 0,12$). Der sich hier abzeichnende Trend deutet darauf hin, dass die im Langzeitverlauf auftretende Komplikation Transplantatvaskulopathie von der Mismatch-Anzahl auf dem HLA-DR-Lokus beeinflusst zu sein scheint.

4. Multivariate Analyse möglicher Einflussfaktoren (Cox Regression)

Die Einflussfaktoren, die bekannterweise auf das Langzeitüberleben Einfluss haben, haben wir in einer multivariaten Analyse untersucht, da sie in der univariaten Analyse nicht als unabhängiges signifikantes Prognosekriterium identifiziert werden konnten. Ziel ist, Faktoren zu identifizieren, die als unabhängige Risikofaktoren für das Langzeitüberleben und die Entstehung einer Transplantatvaskulopathie eine entscheidende Rolle spielen.

4.1. Multivariate Auswertung für das Überleben

Cox-Regressions-Analyse für das Überleben				
Vergleichs-variablen	p-Wert	Exp (B)	95,0% Konfidenzintervall für Exp (B)	
			Untere	Obere
Männliches Geschlecht	0,228	0,466	0,134	1,613
Kalte Ischämiezeit in Minuten	0,823	0,999	0,991	1,007
Abstoßungsreaktionen	0,069	2,119	0,943	4,757
Alter zum Zeitpunkt der Transplantation	0,085	1,035	0,995	1,077
HLA-DR MM	0,019 *	2,595	1,166	5,776

Abb. 39: Multivariate Cox-Regressions-Analyse für das Überleben

Es zeigt sich, dass oben genannte Risikofaktoren keinen signifikanten Einfluss auf das Überleben haben, wohingegen Patienten mit 2 MM auf dem HLA-DR-Lokus ein signifikant schlechteres Überleben haben als Patienten mit 0 oder 1MM auf dem HLA-DR-Lokus. Das Vorliegen von 2 HLA-DR-MM ist ein signifikantes unabhängiges Prognosekriterium für ein schlechteres Überleben nach Transplantation und erhöht das Risiko für das Ereignis Tod um das 2,6-fache gegenüber Patienten mit 0 oder 1 HLA-DR MM (95% Konfidenzintervall: 1,2 bis 5,8).

4.2. Multivariate Auswertung für die Transplantatvaskulopathie

Cox-Regressions-Analyse für die Transplantatvaskulopathie				
Vergleichs- variablen	p-Wert	Exp (B)	95,0% Konfidenzintervall für Exp (B)	
			Untere	Obere
Männliches Geschlecht	0,081	0,461	0,193	0,099
Kalte Ischämiezeit	0,505	0,998	0,993	1,004
Abstoßungs- reaktionen	0,247	1,457	0,771	2,754
Alter zum Zeitpunkt der Transplantation	0,276	1,014	0,989	1,039
HLA-DR MM	0,939	1,021	0,604	1,724

Abb. 40: Multivariate Cox-Regressions-Analyse für die Transplantatvaskulopathie

In der multivariaten Analyse konnte kein Risikofaktor als unabhängiges Prognosekriterium für die Entstehung einer Transplantatvaskulopathie nach Herztransplantation identifiziert werden.

5. Diskussion

5.1. Das Studiendesign

Ziel dieser Studie ist, den Einfluss der HLA-Kompatibilität auf das Überleben und die Inzidenz einer Transplantatvaskulopathie im Langzeitverlauf nach Herztransplantation zu untersuchen. Dazu werteten wir die Daten von 237 Patienten aus, die im Universitätsklinikum Großhadern eine orthotope Herztransplantation erhielten. Bei der Wahl des Zeitraumes über den wir die Patienten retrospektiv erfassten, berücksichtigten wir folgende Gesichtspunkte: Alle Patienten hatten weitgehend gleiche Ausgangsbedingungen. Mitte der neunziger Jahre wurden neue Standards zum „state of the art“. Die Technik im Operationssaal war standardisiert, NO-Vernebelung wurde eingesetzt, die Patienten erhielten intraoperativ Prostaglandine⁴⁸, die Perfusionslösung war bei allen Organen UW-Perfusionslösung⁴⁶. Nach Transplantation führte eine verbesserte Infektionsprophylaxe, neue Standards bei der CMV-Therapie³³, der Einsatz von CSE-Hemmern^{11,47} und Kalziumantagonisten⁷⁵ zu einer Verbesserung der Ergebnisse. So suchten wir zu gewährleisten, dass die Ergebnisse nicht durch unterschiedliche Ausgangsbedingungen verfälscht werden^{8,46,66,67}.

5.2. Methodenkritik

5.2.1. Diagnostik-Kriterium Koronarangiographie

Die Koronarangiographie ist ein etabliertes Verfahren für routinemäßige Kontrollen und Nachsorgeuntersuchungen nach Transplantation, da sie signifikante Gefäßstenosen mit hoher Sensitivität und guter Korrelation zu histologischen Befunden erfasst⁶⁷. Die Beeinträchtigung der Koronarperfusion kann jedoch bei diffuser homogener Intimaproliferation unterschätzt werden, da die Koronarangiographie als Luminogramm das Gefäßlumen intakt darstellt, obwohl bereits eine Intimaproliferation vorliegt und die Entwicklung einer TVP schon begonnen hat^{14,97}. Mit dem intravaskulären Ultraschall können die Umbauprozesse der Gefäße besser erfasst werden und eine pathologische Intimaproliferation frühzeitig nachgewiesen werden³². Die Methode fand in unserer Studie keine Verwendung, da derzeit keine prognose- und therapie-relevante Einteilung der Gefäßbefunde existiert, da sie nur begrenzt verfügbar ist und die Kosten den zur

Verfügung stehenden Rahmen überschreiten. Der intravaskuläre Ultraschall ist jedoch unerlässlich, um den Effekt neuer antiproliferativer Strategien in der Prävention und Therapie der Transplantatvaskulopathie zu beurteilen^{32,35}.

5.2.2. Durch andere Faktoren beeinflusste Unterschiede

Andere im Zusammenhang mit der Entstehung einer Transplantatvaskulopathie und dem Überleben relevanten Risikofaktoren wie z.B. kardiale Risikofaktoren, Empfänger- und Spendercharakteristika, die Begleitmedikation, Ischämiezeit und Abstoßungsreaktionen sowie den Einfluss des Immunsuppressiven Therapieschemas berücksichtigten wir nicht bei der Analyse^{67,68}. Kazcmarek et al. konnten an dem Patientenkollektiv dieser Studie zeigen, dass Patienten, die eine Immunsuppression mit Cylosporin und Azathioprin erhielten, signifikant schlechtere Ergebnisse im Langzeitüberleben haben, als Patienten, mit einer Immunsuppression aus Tacrolimus und MMF^{20,29}. Bei der Analyse der Inzidenz einer TVP zeigte sich ein signifikant besseres Ergebnis der Gruppen mit Tacrolimus/ Azathioprin sowie Tacrolimus/ MMF gegenüber der Gruppe mit Cyclosporin/ Azathioprin. Die Langzeitschäden, die sich durch die Immunsuppression und ihre Nebenwirkungen erst spät manifestieren, werden nicht berücksichtigt^{35,36,38}.

5.2.3. HLA-Typisierung und HLA-Matching

Die Typisierung der in diese Studie eingeschlossenen Patienten erfolgte für den HLA-A-Lokus und den HLA-B-Lokus mit serologischem Mikro-Lymphozytotoxizitätstest, sowie molekularbiologisch mit PCR für den HLA-DR-Lokus^{26,95}. Aufgrund des ausgeprägten Polymorphismus der HLA-Antigene ist es nahezu unmöglich, eine vollständige Übereinstimmung zwischen Spender und Empfänger zu erreichen. So ist es Ziel des Matchings, Epitopgemeinsamkeiten zu erzielen^{26,53}. Die im Kollektiv untersuchten Patienten untersuchten wir analog zu den geltenden Eurotransplant-Vergaberichtlinien für Nieren hinsichtlich ihrer Kompatibilität auf den HLA-Antigen-Loki A, B und DR^{21,54}. Wir untersuchten die HLA-Typisierungen nur auf dem Niveau der Hauptantigene und nicht auf Splitebene und vernachlässigten alle anderen bekannten HLA-Antigen-Loki. So bezeichneten wir ein Organ als HLA-kompatibel, wenn eine Übereinstimmung auf allen drei HLA-Antigen-Loki (HLA-A, HLA-B und HLA-DR) vorlag^{26,53}.

5.3. Diskussion der Ergebnisse

Obwohl hervorstechende Ergebnisse verfügbar sind, wird prospektives HLA-Matching als nicht praktikabel bezeichnet³⁰. Logistische Probleme stehen bei der Organvergabe im Vordergrund und kollidieren mit der Forderung nach einem prospektiven Matching^{10,82}. Ein Argument ist, dass die für Organallokation, Transport und Transplantation zur Verfügung stehende Zeit knapp bemessen ist, so dass die möglichst kurze kalte Ischämiezeit (< 4 Stunden), die erforderlich ist, um gute Ergebnisse zu erzielen die Realisierbarkeit eines prospektiven Spender-Empfänger Matchings begrenzt^{30,28,83}.

Weitere wichtige Kriterien für die Vergabe eines Spenderorgans sind die erforderliche Größen-Übereinstimmung zwischen Spender- und Empfänger sowie eine möglichst kurze kalte Ischämiezeit. Ein gutes Matching scheint das Langzeitüberleben des transplantierten Organs und somit auch das Patientenüberleben nach Herztransplantation zu verbessern, wird jedoch in den aktuellen Allokationsrichtlinien nicht berücksichtigt²⁸.

Die kalte Ischämiezeit (20%) und die Wartezeit eines Patienten auf der elektiven Warteliste (80%) sind derzeit die Hauptkriterien für die Allokation von Spenderherzen in der gesamten Eurotransplant Region²¹. Aufgrund des extrem polymorphen und hochkomplexen HLA-Systems ist die Wahrscheinlichkeit eine vollständige Übereinstimmung der getesteten 3 HLA-Antigen- Loki (0 MM) zufällig zu erreichen, unter 1,7% (vgl. Abb. 11). Nicht nur im Bereich der Herztransplantation sondern auch bei der Transplantation anderer thorakaler und abdomineller Organe konnte in Übereinstimmung mit diversen anderen Studien gezeigt werden, dass ein Mismatch auf dem HLA-DR-Lokus den größten Einfluss auf die Entstehung einer Immunantwort gegen das transplantierte Organ hat^{16,40,61,73,80,93}.

In dieser Studie konnten wir zeigen, dass ein **signifikanter Unterschied** ($p \leq 0,05$) im Langzeitüberleben zwischen Patienten mit 1 und mit 2 HLA-DR-Mismatches besteht. Im Hinblick auf das Neuauftreten einer Transplantatvaskulopathie im postoperativen Follow-Up konnte kein signifikanter Unterschied zwischen besser und schlechter kompatiblen Organen dargestellt werden. Es zeigt sich lediglich ein Trend zugunsten der Patienten mit 0 MM im Vergleich zu Patienten mit 1 MM ($p = 0,16$) und 2 MM ($p = 0,12$). Für den HLA-A- und HLA-B-Lokus konnten wir keine derartigen Zusammenhänge aufzeigen.

Vor kurzem präsentierten Tambour und Mitarbeiter eine plausible Erklärung, die auf der Annahme basiert, dass sich Antikörper entwickeln, die gegen transplantatspezifische HLA-Antigene gerichtet sind⁸⁶. Sie untersuchten den Einfluss von de novo synthetisierten, gegen die HLA-Antigene gerichteten Antikörpern auf das Überleben, die Anzahl von Abstoßungsepisoden sowie auf die Entstehung einer Transplantatvaskulopathie. Allein die Anwesenheit der spenderspezifischen HLA-Klasse II (HLA-DR) Antikörper korrelierte stark mit der Entstehung einer TVP sowie mit einem Transplantatversagen. Ein Monitoring dieser Antikörper würde es ermöglichen, die Schwere einer Abstoßungsepisode abzuschätzen. Dadurch könnte man Abstoßungsreaktionen vorbeugen, bevor diese klinisch manifest werden. Das Vorhandensein von C4d in den Kapillaren von Herztransplantaten korreliert sehr gut mit gegen den Spender gerichteten Antikörpern im Serum^{42,86,94}. Es wäre ein interessanter Ansatz, den Zusammenhang zwischen dem Vorhandensein von anti-HLA-Antikörpern und einer Antikörper-vermittelten Transplantatabstoßung zu untersuchen. Derzeit ist in unserem Zentrum eine Forschungsgruppe mit diesem Projekt beschäftigt.

Um prospektives HLA-Matching klinisch praktikabel zu machen und es auch für Zentren mit kleineren Wartelisten zu realisieren, wäre es sinnvoll, das Matching auf den DR-Lokus zu begrenzen. In unserem Patientenkollektiv war die Wahrscheinlichkeit, mindestens 0 oder 1 MM auf dem HLA-DR-Lokus zu haben über 50%. Deshalb scheint es gerechtfertigt, zum Zeitpunkt der Organ-Vergabe einen Empfänger mit besserer HLA-Kompatibilität zu bevorzugen, wenn zwei oder mehr Patienten gleichzeitig um ein Spenderorgan konkurrieren. Es ist erforderlich bei Patienten auf der Warteliste eine HLA-Typisierung vor Transplantation durchzuführen. Die Analyse des HLA-DR-Genotyps kann mittels PCR innerhalb von zwei Stunden erfolgen und wäre somit relativ einfach durchführbar. Der Einfluss der HLA-Antigene auf die Entstehung und die Schwere einer Abstoßungsreaktion scheint zwischen den einzelnen HLA-Antigenen zu variieren^{13,87}. Es können auch zusätzliche sekundäre Einfluss-Faktoren wie z.B. Interleukin-2-Gen-Polymorphismen eine wichtige Rolle spielen³⁹.

Doxiades und Mitarbeiter konnten spezielle HLA-MM-Kombinationen zwischen Spender und Empfänger identifizieren, die mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für Transplantatversagen vergesellschaftet sind¹⁸. Das „Tabu-Konzept“, das die Vermeidung dieser spezifischen HLA-Kombinationen impliziert, würde das HLA-

Matching erleichtern und die klinische Praktikabilität verbessern - vor allem für Zentren mit kleineren Wartelisten¹⁸.

Unsere Studie hat frühere Ergebnisse⁸² bestätigt und zeigt über dies hinaus, dass HLA-DR-Matching das Langzeitüberleben signifikant beeinflusst. Des Weiteren zeichnet sich ein Trend ab in Richtung einer geringeren Inzidenz einer Transplantatvaskulopathie bei besser kompatiblen Organen. In unserem Zentrum war die HLA-DR kompatible Herztransplantation assoziiert mit einem Überleben von 100% und mit einer Freiheit von TVP von 89% nach fünf Jahren, wohingegen die Wahrscheinlichkeit, mindestens null oder ein MM auf dem HLA-DR-Lokus zu haben bei mehr als 50% liegt.

Die vorliegenden Ergebnisse stützten die Forderungen nach einem prospektiven HLA-Matching und der Berücksichtigung der HLA-Kompatibilität als zusätzliches Kriterium bei der Empfänger auswahl^{90,91}. Möglicherweise kann eine Reduktion der Immunsuppression bei HLA-kompatiblen Empfängern die Komorbidität senken und die Lebensqualität nach Herztransplantation verbessern, indem die Anzahl an Infektionen, Malignomen und die diversen Nebenwirkungen der einzelnen immunsuppressiven Substanzen verringert wird^{35,38}.

In unserem Bestreben, den bestmöglichen Nutzen aus den knappen Ressourcen der Spenderorgane zu ziehen, könnte der Einschluss des HLA-DR-Matchings in die Allokationsrichtlinien langfristig das Outcome nach Transplantation verbessern. Der Einfluss der HLA-Antigene auf die Entstehung einer Immunantwort scheint zwischen den verschiedenen HLA-Antigenen unterschiedlich zu sein⁸⁷. Ein tieferes Verständnis der differenzierten Rolle der HLA-Antigene und der immunologischen Mechanismen, welche die Immunantwort triggern und zur Abstoßung beitragen, ist erforderlich, um der Forderung nach einem prospektiven HLA-Matching Nachdruck zu verleihen^{38,77,79}.

5.4. Beschränkungen der Studie

Wir führten diese Studie als retrospektive Analyse durch. Aufgenommen wurden konsekutiv rekrutierte Patienten nach orthotoper Herztransplantation, die zwischen dem 01.01.1995 und dem 31.12.2001 an der Herzchirurgischen Klinik und Poliklinik des Klinikums Großhadern der Ludwig-Maximilians-Universität München transplantiert und in der Folgezeit (Follow-Up bis Mai 2003) von der Klinik betreut wurden. Die Daten wurden nicht randomisiert erhoben. Ein großer Teil des

Patientenkollektivs ist jedoch in verschiedene randomisierte Studien unseres Zentrums eingeschlossen. So wird gewährleistet, dass die Patienten über den Beobachtungszeitraum kontinuierlich betreut und überwacht werden. Die Nachsorgeuntersuchungen laufen nach einem festen Schema ab. Bedauerlicherweise fällt die bei einer Randomisierung realisierbare, möglichst homogene Merkmalsverteilung zwischen den Gruppen weg, was zu Fehlinterpretationen der Ergebnisse durch die unterschiedlichen Fallzahlen führen kann. Andere Einflussfaktoren, wie z.B. der Einfluss der Immunsuppression, akute Abstoßungsreaktionen, etc. sind nicht Gegenstand dieser Studie. Diese Aspekte sind so komplex, dass sie in unserem Zentrum im Rahmen eigener Arbeiten beleuchtet werden. In diesem Zusammenhang wurde bereits eine Studie über den Einfluss der Immunsuppressionsschema auf Überleben und Entstehung einer Transplantatvaskulopathie an diesem Patientenkollektiv veröffentlicht.

6. Zusammenfassung und Ausblick

Die durchgeführte Studie zeigt, dass die HLA-Kompatibilität auf dem HLA-DR-Antigen-Lokus einen signifikanten Einfluss auf das Überleben nach Herztransplantation in unserem Zentrum hat. In dem Bestreben, den bestmöglichen Nutzen aus den wertvollen Spenderorganen zu ziehen, könnte die Berücksichtigung der HLA-DR-Kompatibilität in die Vergabekriterien für die Organallokation das Langzeitüberleben nach HTX verbessern.

Derzeit sind prospektive Studien in Arbeit, die durch kontinuierliches Antikörper-Monitoring die Antikörper-vermittelten Abstoßungsreaktionen näher untersuchen.

Hier besteht nach unserer Auffassung noch erheblicher Forschungsbedarf.

7. Literaturverzeichnis

- 1) Aranda JM, Hill J:
Cardiac Transplant Vasculopathy. Heart transplant program, University of Florida.
J CHEST2000; 118:1792-1800
- 2) Aziz T, Hutchinson IV, Deiraniya A, Yonan N, Hasleton P, Hann AW:
Transforming growth factor beta in relation to cardiac allograft vasculopathy After heart transplantation.
J Thorac Cardiovasc Surg 2000 ; 119: 700-8
- 3) Bachmann MF, Barner M, Viola A, Kopf M.
Distinct kinetics of cytokine production and cytotoxicity in effector and memory T-cells after viral infection.
Eur J Immunol.1999;29:291
- 4) Beyersdorf, F; Martin, J.
Aktuelle Aspekte der Herztransplantation.
In Aktuelle Aspekte der Herztransplantation . 1.Auflage
Verlag UNI-MED, Bremen, 2005
- 5) Billingham ME.
Cardiac transplant atherosclerosis.
Transplant Proc 1987; 19:19-25
- 6) Billingham ME, Cary NRB, Hammond ME, et al.
A working formulation for the standardization of nomenclature in the diagnosis of heart and lung rejection: heart rejection study group.
J Heart Lung Transplant 1990; 9:587-93
- 7) Bodmer JG, Marsh SGE, Albert E, et al.
Nomenclature for Factors of the HLA-System,1996.
Charron D. ed. HLA; 1997; Volume 1: 505-532
- 8) Bojar RM.
Perioperative Care in Cardiac Surgery.
Blackwell Science Inc., third edition; USA 1999.
- 9) Bourge RC, Naftel DC, Constanzo-Nordin MR, Kirklin JK, Young JB and the Transplant Cardiologists` Research Database Group.
Risk factors for death after cardiac transplantation: a multiinstitutional study.
J Heart Lung Transplant 1993; 12:549-62
- 10) Bundesärztekammer Richtlinien
www.Bundesärztekammer.de
- 11) Castello IB.
Hyperlipidemia: a risk factor for chronic allograft dysfunction.
Kidney Int 2002; 61 (Suppl 80) S.73
- 12) Chatenoudl, Salomon B, Bluestone JA.
Suppressor T cells- they're back and critical for regulation of autoimmunity. Immunol Rev. 2001;182:149

- 13)Class FHJ, Dankers MK, Oudshoorn M, et al.
Differential immunogenicity of HLA mismatches in clinical transplantation. *Transplant Immunol* 2005;14: 187-91
- 14)Constanzo MR, Naftel DC, Pritzker MR, et al.
Heart transplant coronary artery Disease detected by angiography: a multiinstitutional study of operative donor and recipient risk factors. *Cardiac Transplant Research database*
J Heart Lung Transplant 1998; 17: 744-53
- 15)Constanzo-Nordin MR:
Cardiac allograft vasculopathy: relationship with acute cellular rejection and histocompatibility.
J Heart Lung Transplant 1995; 11: 90-103
- 16)De Mattos AM, Head MA, Everett J, et al.
HLA-DR mismatching correlates with early cardiac allograft rejection, incidence and graft survival when high-confidence-level serological DR-typing is used.
Transplantation 1994; 57:626-30
- 17)Deutsche Stiftung Organtransplantation
Organspende und Transplantation in Deutschland. Jahresbericht 2004.
Deutsche Stiftung Organtransplantation. Neu-Isenburg: 2005
- 18)Doxiades IIN, Smits JMA, Schreuder GMT, et al.
Association between specific HLA combinations and probability of kidney allograft loss: the taboo concept.
Lancet 1996; 348:850-3
- 19)Erdmann E.
Klinische Kardiologie: Krankheiten des Herzens, des Kreislaufs und der herznahen Gefäße.
Verlag Springer, Berlin, Deutschland 2000
- 20>Ertl Björn.
Koronare Transplantatvaskulopathie nach Herztransplantation in Abhängigkeit vom immunsuppressiven Therapieschema.
Dissertation, München 2006
- 21)Eurotransplant Foundation
www.eurotransplant.nl
- 22>Gross T, Koglin J, Wenke K, Thiery J, Weis M, Meiser B, von Scheidt W: The effect of hypercholesterolemia on intimal thickness and endothelial function after heart transplantation.
J Heart Lung Transplant 1997; 16:48
- 23)International Society for Heart and Lung Transplantation.
Heart Transplantation.
J Heart Lung Transplant 2003;22:610-672
- 24)International Society for Heart and Lung Transplantation.
Heart Transplantation
J Heart Lung Transplant 2004;23:796-803

- 25)International Society for Heart and Lung Transplantation.
 Heart Transplantation
 J Heart Lung Transplant 2006; 25:869-879
- 26)Janeway C.
 Immunologie.
 5 Auflage, S.167-196; 538-57
- 27)Johnson DE, Gao SZ, Schroeder JS, DeCampli WM, Billingham ME.
 The spectrum of coronary artery pathologic findings in human cardiac allografts.
 J Heart Transplant 1989; 8:349-59
- 28)Kaczmarek I, Deutsch MA, Rohrer ME, et al
 HLA-DR-Matching improves survival after heart transplantation: Is it time to change allocation policies?
 J Heart Lung Transplant 2006; 25:1057-62.
- 29)Kaczmarek I, Ertl B, Schmauss D, et al
 Preventing Cardiac Allograft Vasculopathy: Long-term Beneficial Effects of Mycophenolate Mofetil.
 J Heart Lung Transplant 2006; 25:550-556
- 30)Ketheesan N, Tay GK, Witt CS, Christiansen FT, Taylor RR, Dawkins RL. The significance of HLA matching in cardiac transplantation.
 J Heart Lung Transplant 1999; 18:226 –30
- 31)Klein J.
 Immunologie. 1.Auflage (Hrsg. Schmidt RE)
 VHC Verlagsgesellschaft; 1991, Weinheim.
- 32)Konig A, Theisen K, et al.
 Intravascular ultrasound for assessment of coronary allograft vasculopathy. Z Kardiol 2000; 89: Suppl 9: IX/45-IX/49
- 33)Koskinen PK, Kallio EA et al.
 Cytomegalievirus infection and cardiac allograft vasculopathy.
 Transpl Infect Dis. 1999; 1:115-26
- 34)Kuhlke H.
 Einwirkungen auf Abwehrfunktionen.
 In Wachholz 1.Aufl.2003
- 35)Land W.
 Immunsuppressive Therapie. Grundlagen und Prinzipien der Alloimmunität und ihrer Suppression.
 Band 1 bis 4
 1. Aufl. Stuttgart, New York: Thieme 2004
- 36)Land W., Abendroth D, et al.
 Ciclosporin in der Transplantationsmedizin
 1. Aufl. Stuttgart, New York: Thieme Verlag 2001
- 37)Land W.
 Münchener medizinische Wochenschriften.
- 38)Land W.
 Future Challenges in Immunosuppression.
 Transplantation Proceedings 1998; 30:1580-1584.

- 39) Lietz K, John R, Beniaminowitz A, et al.
 Interleukin-2 receptor blockade in cardiac transplantation: influence of HLA-DR locus incompatibility on treatment efficacy.
Transplantation 2003; 75(6):781-7.
- 40) Liu Z, Colovai AI, Tuguel S, et al.
 Indirect recognition of donor HLA-DR peptides in organ allograft rejection.
J Clin Invest 1996; 98:1150-7
- 41) Matzinger P.
 Tolerance, danger, and the extended family.
Annu. rev. Immunol. 1994; 12:991
- 42) Mc Kenna RM, Takemoto SK, Teresaki PI.
 Anti-HLA-Antibodies after solid organ transplantation. *Transplantation*. 2000; 69:319
- 43) McManus BM, Horley KJ et al.
 Prominence of coronary arterial wall lipids in human heart allografts. Implications for pathogenesis of allograft arteriopathy.
Am J Pathol 1995;147:293-308
- 44) Meiser BM, Groetzner J, Kaczmarek I, et al.
 Tacrolimus or Cyclosporine: Which is the better partner for mycophenolate mofetil in heart transplant recipients?
Transplantation 2004; 78:591-598
- 45) Meiser BM, Reichart B:
 Graft vessel disease. The impact of immunosuppression and possible treatment strategies.
Immunological Reviews 1993; 134:99-116
- 46) Meiser BM, Scheidt von W, Weis M et al.
 Herztransplantation –State of the Art today .
Herz 1997; 22:237-252
- 47) Meiser BM, Wenke K, Thiery J et al.
 Simvastatin decreases accelerated graft vessel disease after heart transplantation in an animal model.
Transplant Proc 1993; 25: 2077-2079
- 48) Meiser BM, Wolf S, Devens Ch et al.
 Continous infusion of angiopeptin significantly reduces accelerated graft vessel disease induced by FK 506 in a rat heart allograft model.
Transplant Proc 1992; 24; 1671-1672
- 49) Michaels PJ, Espejo ML, Kobashigawa J, et al.
 Humoral rejection in Cardiac Transplantation : Risk factors, hemodynamic consequences and relationship to transplant coronary artery disease.
J Heart Lung Transplant 2003; 22:58-69
- 50) Nagata S.
 FAS ligand –induced apoptosis.
Annu Rev Genet. 1999; 33:29

- 51)Novartis Transplantation and Immunology.
 Geschichte der Transplantation.
 Neu-Isenburg: 2005
- 52)Novartis Transplantation & Immunology.
 Handbuch Transplantation;
 Neu-Isenburg: MMI, 2004; 5: 53-80 ;8: 155-175
- 53)One Lambda HLA Desktop Companion III.
 Complete Listing of Recognized Specificities.
 One Lambda, Inc. 2001 Canoga Park, USA
- 54)Opelz G.
 Collaborative Transplant Study (CTS)
 Deutschland 1994-2003. Heidelberg
- 55)Opelz G, Wujciak T.
 The influence of HLA compatibility on graft survival after heart transplantation.
*N Engl J Med.*1994; Mar 24; 330(12):816-9.
- 56)Organspende Arbeitsgruppe
 Organspende und Transplantation.
 Arbeitsgruppe Organspende e.V. 2004
- 57)Pietra PA, Wisemann A, Bolwerk A et al.
 CD4 T-Cell-mediated cardiac allograft rejection requires donor but not host MHC class II.
J Clin Invest. 2000 ; 106:2003
- 58)Pinkoski MJ, Hobman M, Heibein et al.
 Entry and trafficking of granzyme B in target cells during granzyme B mediated apoptosis.
*Blood.*1998; 92:1044
- 59)Pober JS.
 Endothelium: A critical player in early immune-mediated events.
 4 th Annual Winter Symposium of the American Society of Transplantation. Las Croabas, Puerto Rico, January 13-17, 2000
- 60)Reichart B.
 Herz- und Herz-Lungentransplantation. 1987
 Buch: ganz
- 61)Reisaeter AV, Leivestad T, Vartdal F, et al.
 A strong impact of matching for a limited number of HLA-DR antigens on graft survival and rejection episodes: a single center study of first cadaveric kidneys to non sensitized recipients.
Transplantation 1998; 66:523-8
- 62)Roberts JP, Wolfe RA, et al.
 Effects of changig the priority for HLA-Matching on the rates and outcomes of kidney transplantation in minority groups.
N Engl J Med. 2004 Feb 5; 350(6): 545-51
- 63)Roit I, Brostoff J, et al
 Kurzes Lehrbuch der Immunologie.
 3.Auflage, Thieme Verlag 2001

- 64)Rose EA, Pepino P, Barr ML:
 Relation of HLA-antibodies and graft atherosclerosis in human cardiac allograft recipients.
J Heart lung Transplant 11 (1992), S.120-123
- 65)Ross R.
 The pathogenesis of arteriosclerosis: A perspective for the 1990 s.
Nature 1993; 362:801
- 66)Rüter F., Scheidt von W, et al.
 Thorakale Organtransplantation- Eine Standortbestimmung.
 Steinkopff Verlag Darmstadt, 1.Auflage; 2002.-
- 67)Scheidt von W.
 Herzinsuffizienz: Ursachen, Pathophysiologie und Therapie
 Hrsg. Erdmann E; Wiss. Verl.-Ges. 2000 , 2.Aufl. S.363- 401.
- 68)Scheidt von W.
 Terminale Herzinsuffizienz: Möglichkeiten und Grenzen der konservativen Therapie (abstract).
Z Kardiol 86 (Suppl.), 296 (1996b)
- 69)Scheidt von W
 Herztransplantation.
 In Klinische Kardiologie.
 Hrsg. Erdmann E, Riecker G. Springer Verl. 1996; 4.Aufl. S. 1060-1090
- 70)Scheidt von W, Koglin J, Weis M, et al.
 Transplant vasculopathy is a heterogeneous disease in terms of epicardial and microvascular involvement (abstract).
Eur Heart J 18 (Suppl.) 14 (1997).
- 71)Scheidt von W, Überfuhr P, Reichart B, et al.
 The role of PTCA in the management of focal critical lesions in transplant coronary artery disease.
Transplant Proc 3, S.1936-1938 (1995)
- 72)Scheld HH, Deng MC.
 Leitfaden Herztransplantation.
 Steinkopff Verl.; 2.Aufl. Darmstadt 2001
- 73)Sheldon S, Hasleton PS, Yonan NA, et al.
 Rejection in heart transplantation strongly correlates with HLA-DR antigen mismatch.
Transplantation 1994; 58:719-22
- 74)Schlake HP, Rosen K,
 Der Hirntod als der Tod des Menschen.
 Hrsg. Dt. Stiftung Organtransplantation; Neu-Isenburg, o.J.
- 75>Schroeder JS, Gao SZ, Alderman EL.
 A preliminary study of diltiazem in the prevention of coronary artery disease in heart transplant recipients.
N Engl J Med 328 (1993), S.164-170.
- 76>Silbernagl S, Lang F.
 Taschenatlas der Pathophysiologie.
 Georg Thieme Verlag 2005

- 77)Smith J, Ellis D, Hunt D.
Prospective HLA-Matching is feasible in Thoracic Organ Transplantation.
Transpl Proc 1997; 29: 1467-1468
- 78)Smith JD, Anna DJ, Rachel FE, et al.
Production of donor specific anti-MHC II antibodies is associated with cardiac allograft vasculopathy.
J Heart Lung Transpl 2005; 24(2), Suppl 1: 96-97
- 79)Smith JD, Pomerance A, Burke M, et al.
Effect of HLA- .Matching on graft function and long term survival after cardiac transplantation. Results of a large single center study.
J Heart Lung Transplant 14 (1995), S.40
- 80)Smith JD, Rose ML, Pomerance A.
Reduction of cellular rejection and increase in longerterm survival after heart transplantation after HLA-DR matching.
Lancet 1995; 18:1318-22
- 81)Spes Ch, Mudra H, Schnaa SD, et al.
Noninvasive Screening for cardiac allograft vasculopathy by serial dobutamine stress echocardiography in comparison with intravascular ultrasound.
Circulation 92 (1995), I-88
- 82)Stempfle HU, Mudra H, Strom C, et al.
Influence of HLA Compatibility on the Incidence of Cardiac Allograft Vaculopathy after heart transplantation.
Transplant Proc 1995; 27:1977-1978.
- 83)Stevenson,L.W.
Selection and management of candidates for heart transplantation.
Current opinion.
Cardiol 11, 166-173 (1996)
- 84)Stewart S, et al.
Revision of the 1990 Working Formulation for the Standarization of Nomenclature in the Diagnosis of Heart Rejection.
J Heart Lung Transplant 2005; Vol 24: 11, S.1710-20
- 85)Suciu-Foca N, ciubotariu R, et al.
Indirect allorecognition of donor HLA-DR peptides in chronic rejection of heart allografts.
Transplantation Proceedings 1998; 30:3999-4000
- 86)Tambour AR, Pamboukian SV, Constanzo MR, et al.
The presence of HLA-directed antibodies after heart transplantation is associated with poor allograft outcome.
Transplantation 2005; 80: 1019-25
- 87)Taylor CJ, Smith SI, Sharples LD, et al.
Human leukocyte antigen compatibility in heart transplantation: evidence for a differential role of HLA matching on short- and medium-term patient survival.
Transplantation 1997; 63:1346-51

- 88) Terasaki PI.
 Humoral theory of transplantation.
 Am J Transplant. 2003; 3:665.
- 89) Terasaki PI, Ozava M.
 Predictive value of HLA antibodies and serum creatinine in chronic rejection.
 Transplantation 2005; 80(9):1194-97
- 90) Thompson J, Thacker L.
 Effect of HLA-Dr and Class I Cross-Reactive Group matching on First Cardiac Transplants: An analysis of Access and Outcome.
 Transpl. Proc 30: 729 ,1998
- 91) Thompson JS, Thacker LR, Takemoto S.
 The influence of conventional and cross-reactive group HLA matching on cardiac transplant outcome: An analysis from the United Network of Organ Sharing Scientific Registry.
 Transplantation 2000; 69(10):2178-86.
- 92) The MHC sequencing consortium.
 Complete sequence and gene map of a human major histocompatibility complex.
 Nature. 1999; 401:921.
- 93) Van den Berg JWK, Hepkema BK, Geertsma A, et al.
 Long- term outcome of lung transplantation is predicted by the number of HLA-DR mismatches.
 Transplantation 2001; 71:368-73.
- 94) Vasilescu ER, Ho EK, de la Torre L, et al.
 Anti-HLA antibodies in heart transplantation.
 Transplant Immunology 2004; 12 :177-183
- 95) Waßmuth R.
 Einführung in das HLA-System.
 Verl. Ecomed, Landsberg, 1. Aufl. : 1995
- 96) Weigend N, Zerkowski HR.
 Die Entwicklung der modernen Transplantationsmedizin - eine Chronik.
 Essener Unikate 1997; 5-24.
- 97) Weis M, von Scheidt W.
 Cardiac allograft vasculopathy: a review.
 Circulation 1997; 96:2069-77
- 98) Wenke K, Meiser B, Thiery J et al.
 Simvastatin reduces graft vessel disease and mortality after Heart Transplantation: a four-year randomized trial.
 Circulation 1997; 96:1398-402.
- 99) Winters GL, Marboe CC, Billingham ME.
 The International Society for Heart and Lung Transplantation grading system for heart transplant biopsy specimens: clarification and commentary .
 J Heart Lung Transplant 1998; 17:754

8. Abbildungsverzeichnis

Abb.1:	Abwehr bei stressbedingten Gewebeschädigungen (vgl. Quelle 35, Band 1, Kapitel 1.1,S.2)	S.16
Abb.2:	Alloerkennung und Aktivierung. (vgl. Quelle 35, Band 2, Kap 1.4, S.38)	S.18
Abb.3:	Angiographische und histopathologische Unterschiede zwischen Arteriosklerose und TVP (vgl. Quelle 14,Quelle 97)	S.26
Abb. 4:	Übersicht über die Wirkmechanismen der Immunsuppressiva (vgl. Quelle 20,35,67)	S.37
Abb.5:	Medikamentenspiegelspiegel (vgl. Quelle 20)	S.38
Abb.6:	Endomyokardbiopsie (vgl. Quelle 20,29)	S.38
Abb.7:	Histologische Klassifikation der zellulären Abstoßung gemäß der ISHLT 2004 (vgl. Quelle 84)	S.39
Abb.8:	Cardiac Allograft Vasculopathy Score (vgl. Quelle 2, 14)	S.41
Abb.9:	Schweregrad der TVP (Quelle 2, Quelle 14)	S.41
Abb.10:	Demographische und Klinische Daten des Patientenkollektivs	S.43
Abb.11:	Häufigkeitsverteilung der HLA-Gesamt-Mismatches	S.44
Abb.12:	Mismatch-Häufigkeiten nach HLA-Antigen-Lokus A	S.45
Abb.13:	Mismatch-Häufigkeiten nach HLA-Antigen-Lokus B	S.46
Abb.14:	Mismatch-Häufigkeiten nach HLA-Antigen-Lokus DR	S.47
Abb.15:	Kaplan-Meier-Überleben für n = 237 Patienten nach HTX (Januar 1995 und Mai 2003)	S.48
Abb.16:	Todesursachen in % für n = 62 Patienten, verstorben im Beobachtungszeitraum.	S.49
Abb.17:	Todesursachen in % für n = 24 Patienten, verstorben im 1. Monat nach HTX.	S.50
Abb.18:	Kaplan-Meier-Überlebens für n = 237 Patienten nach HTX (Abhängigkeit von der Anzahl an Gesamt-MM)	S.51

Abb.19:	Log Rank Test (zum Vergleich des Überlebens zwischen den Gruppen)	S.52
Abb.20:	Kaplan-Meier-Überleben für n = 213 Patienten nach HTX in Abhängigkeit von der Anzahl an Gesamt-MM (ohne 30-Tages-Mortalität)	S.53
Abb.21:	Log Rank Test (zum Vergleich des Überlebens zwischen den Gruppen mit 1 bis 6 Antigen-MM) ohne 30 Tagesmortalität.	S.54
Abb.22:	Kaplan-Meier-Überleben für n = 213 Patienten nach HTX (Vergleich von Risikogruppe 1 und 2)	S.55
Abb.23:	Kaplan-Meier-Überleben für n = 213 Patienten nach HTX (in Abhängigkeit von der Anzahl der MM auf HLA-Lokus A)	S.56
Abb.24:	Log Rank Test (Vergleich des Überlebens zwischen Gruppen mit unterschiedlicher Anzahl an HLA-A-MM)	S.57
Abb.25:	Kaplan-Meier-Überleben für n = 213 Patienten nach HTX (in Abhängigkeit von der Anzahl der MM auf HLA-Lokus B)	S.58
Abb.26:	Log Rank Test (Vergleich des Überlebens zwischen Gruppen mit unterschiedlicher Anzahl an HLA-B-MM).	S.59
Abb.27:	Kaplan-Meier Überleben für n = 213 Patienten nach HTX (in Abhängigkeit von der Anzahl der MM auf HLA-Lokus DR)	S.60
Abb.28:	Log Rank Test (Vergleich des Überlebens zwischen Gruppen mit unterschiedlicher Anzahl an HLA-DR-MM).	S.61
Abb.29:	Freiheit von dem Auftreten einer TVP (Kaplan-Meier-Analyse) für n = 193 Patienten nach HTX	S.62
Abb.30:	Freiheit von dem Auftreten einer TVP (Kaplan-Meier-Analyse) für n = 193 Patienten nach HTX	S.63
Abb.31:	Log Rank Test zum Vergleich der Freiheit von TVP zwischen Gruppen mit unterschiedlicher Anzahl an Gesamt-MM	S.64
Abb.32:	Freiheit von dem Auftreten einer TVP (Kaplan-Meier-Analyse) für n = 193 Patienten nach HTX mit unterschiedlichen Risikogruppen	S.65

Abb.33:	Freiheit von dem Auftreten einer TVP (Kaplan-Meier-Analyse) für n = 193 abhängig von der Anzahl der MM auf HLA-Lokus A	S.66
Abb.34:	Log Rank Test zum Vergleich der Freiheit von TVP zwischen Gruppen mit unterschiedlicher Anzahl an HLA-A-MM	S.67
Abb.35:	Freiheit von dem Auftreten einer TVP (Kaplan-Meier-Analyse) für n = 193 abhängig von der Anzahl der MM auf HLA-Lokus B	S.67
Abb.36:	Log Rank Test zum Vergleich der Freiheit von TVP zwischen Gruppen mit unterschiedlicher Anzahl an HLA-B-MM.	S. 68
Abb.37:	Freiheit von dem Auftreten einer TVP (Kaplan-Meier-Analyse) für n=193 abhängig von der MM-Anzahl auf HLA-Lokus DR	S.69
Abb.38:	Log Rank Test zum Vergleich der Freiheit von TVP zwischen Gruppen mit unterschiedlicher Anzahl an HLA-DR-MM.	S.70
Abb.39:	Multivariate Cox-Regressions-Analyse für das Überleben	S.71
Abb.40:	Multivariate Cox-Regressions-Analyse für die TVP	S.72

9. Abkürzungsverzeichnis

AS:	Aminosäuren
APC:	antigen presenting cells
CD:	Cluster of Differentiation
CTS:	Collaborative Transplant Study Group
DAMPS:	damage-associated molecular patterns
ER:	Endoplasmatisches Reticulum
ET:	Euro Transplant Foundation
HLA:	human leukocyte antigens
HU:	High Urgency
HTX:	Herztransplantation
IMPDH:	Inosinmonophosphat-Dehydrogenase
ISHLT:	International Society of Heart and Lung Transplantation
IVUS:	Intravaskulärer Ultraschall
LAD:	Left anterior descending
MHC:	major histocompatibility complex
MM:	Mismatch
NK-cells:	Natürliche Killerzellen (engl. natural killer cells)
NTX:	Nierentransplantation
NT:	nicht transplantabel
PAMPS:	pathogen associated molecular patterns
PCR:	polymerase chain reaction
PCR-SSP:	polymerase chain reaction with sequence specific primers
RCA:	Right coronary artery
RCX:	Ramus circumflexus
TCR:	T-Zell-Rezeptor
TREGS:	T-regulator cells
UW:	University of Wisconsin
WHO:	World Health Organization

10. Lebenslauf

Assistenz-
ärztin

März 2007 bis Oktober 2007

Assistenzärztin in der Klinik für Unfall- und Wiederherstellungs-Chirurgie des Klinikum Augsburg
(Chefarzt: Prof. Dr. Edgar Mayr)

Januar 2006 bis März 2007

Assistenzärztin in der Klinik für Herz- und Thorax- Chirurgie im Klinikum Augsburg
(Chefarzt Prof. Dr. Michael Beyer)

- 9 Monate stationäre Internistische Versorgung und Assistenz im OP
- 6 Monate als Assistenzärztin in der Klinik für Anästhesie und Intensivmedizin im Klinikum
(Chefarzt Prof. Dr. Forst)

Approbation

Approbation als Ärztin seit dem 23.12.2005

1998 bis 2005:

Studium der Humanmedizin an der Ludwig-Maximilians-Universität in München
(Gesamtnote: befriedigend)

3. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung im Dezember 2005
(Note gut)
 2. Abschnitt der ärztlichen Prüfung im Herbst 2004
 1. Abschnitt der ärztlichen Prüfung im Herbst 2001
- Ärztliche Vorprüfung Herbst 2000

Oktober 2004 bis September 2005:

3. Tertiäl: Innere Medizin im Kreiskrankenhaus Traunstein
2. Tertiäl: Chirurgie im Klinikum Augsburg
1. Tertiäl: Anästhesie und Intensivmedizin im Klinikum Augsburg

Thema:

Einfluss der HLA-Kompatibilität auf das Überleben und die Entstehung einer Transplantatvaskulopathie im Langzeitverlauf nach Herztransplantation

Seit Mai 2002 in der Herzchirurgischen Klinik des Klinikums Großhadern

Praktisches
Jahr

Dissertation

Publikation

Mitautor:

HLA-DR-Matching improves survival after Heart Transplantation: Is it time to change allocation policies?
Heart Lung Transplant 2006; 25:1057-62

Famulaturen und Praktika

Juni 2007:	Fachkunde Notfallmedizin
Januar 2005:	Mega-Code-Training und Reanimationskurs, Klinikum Augsburg
Februar 2004:	Allgemeinmedizin: Praxis Dr. Rohrer Ettringen
Oktober 2003:	SPSS-Kurs
Februar / März 2003:	Neurologie: Centre Hospitalier; Annecy (Frankreich)
September 2002:	Allgemeinmedizin Praxis Dr. Bieling, Türkheim
Juli 2002:	Neurologie Bad Aibling
März 2002:	Anästhesie und Intensivmedizin Städtisches KH Schwabmünchen
September 2001:	Chirurgie Städtisches KH Schwabmünchen

Weitere Medizinische Tätigkeiten

März 2002 bis November 2005:

Telefonische Koordination bei der Deutschen Stiftung Organtransplantation, Region Bayern
(Nacht- und Wochenenddienste)

Schulische Ausbildung

1985-1989: Grundschule Langerringen

1989-1998: Leonhard-Wagner-Gymnasium Schwabmünchen
Abiturnote : 1,7

Fremdsprachen

Französisch	gute Kenntnisse
Englisch	gute Kenntnisse
Italienisch	Umgangssprache
Latein	Latinum

Hobbys

Dressurreiten, Ski Fahren, Radeln
Klavier und Querflöte

11. Danksagung

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

Dr. med. Ingo Kaczmarek gilt mein besonderer Dank für die exzellente Betreuung und die vielen hilfreichen Gespräche, in denen meine Fragen und Probleme bezüglich der Arbeit jederzeit sehr ausführlich diskutiert werden konnten.

Prof. Dr. med. Bruno Reichart, Direktor der Klinik für Herzchirurgie der LMU sowie Dr. med. Bruno Michael Meiser, geschäftsführender Oberarzt, möchte ich danken für die Überlassung des Themas und für die hervorragenden Rahmenbedingungen an der Herzchirurgischen Klinik, um diese Arbeit zu verwirklichen.

Meinen Eltern danke ich dafür, dass sie mir das Medizinstudium ermöglichten und für ihre Unterstützung während der Dissertation.

Michael Krell und meinen Geschwistern danke ich für die konstruktive Kritik und die aufbauenden Worte, wenn es nötig war.