

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Universitäres Herzzentrum Hamburg, Klinik und Poliklinik für Allgemeine und Interventionelle Kardiologie

Prof. Dr. med. Stefan Blankenberg

Assoziation von *Panel-Reactive Antibodies* und Gesamtmortalität nach Herztransplantation

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

vorgelegt von:

Ranya Aly
aus Hamburg

Hamburg 2019

**Angenommen von der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 26.11.2019**

**Veröffentlicht mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.**

Prüfungsausschuss, die Vorsitzende: PD Dr. Meike Rybczynski

Prüfungsausschuss, zweiter Gutachter: Prof. Dr. Friedrich Haag

Inhaltsverzeichnis	Seite
1. Einleitung_____	1
1.1 Die Herztransplantation_____	1
1.1.1 Indikationen zur Herztransplantation_____	1
1.1.2 Listungskriterien und Organallokation_____	2
1.1.3 Komplikationen und Todesursachen_____	3
1.2 <i>Human Leucocyte Antigen</i> und Histokompatibilität_____	3
1.2.1 Antikörpervermittelte Abstoßungsreaktionen_____	4
1.3 Allosensibilisierung_____	5
1.4 <i>Panel-Reactive Antibodies</i> (PRA)_____	6
1.4.1 PRA und Herztransplantation_____	7
1.4.2 PRA und Gesamtmortalität nach Herztransplantation_____	9
2. Material und Methoden_____	11
2.1 Die Patientenpopulation_____	11
2.2 Statistische Auswertung_____	12
3. Ergebnisse_____	14
3.1 Gesamtmortalität nach Herztransplantation_____	14
3.2 Häufigkeiten von <i>most recent</i> PRA (mrPRA) in der Population_____	14
3.2.1 MrPRA Klasse I_____	14
3.2.2 MrPRA Klasse II_____	16
3.3 Assoziation zwischen mrPRA und Gesamtmortalität_____	17
3.3.1 MrPRA Klasse I_____	17
3.3.2 MrPRA Klasse II_____	18
4. Diskussion_____	20
4.1 Gesamtmortalität_____	20
4.2 MrPRA-Konzentrationen in der Population_____	21
4.3 MrPRA und Gesamtmortalität_____	23
4.4 Limitationen_____	25
5. Zusammenfassung_____	26
6. Literaturverzeichnis_____	27
7. Danksagung_____	33
8. Lebenslauf_____	34
9. Eidesstattliche Erklärung_____	35

Abkürzungsverzeichnis

ACCF/AHA: American College of Cardiology Foundation/American Heart Association

AMR: Antibody-mediated Rejection

BMI: Body-Mass-Index

CDC: Complement-dependent Cytotoxicity

cPRA: calculated Panel-Reactive Antibodies

DSA: spenderspezifische Antikörper

ESC: European Society of Cardiology

HLA: Human Leucocyte Antigen

HTX: Herztransplantation

ISHLT: International Society for Heart and Lung Transplantation

mrPRA: most recent Panel-Reactive Antibodies

OPTN: Organ Procurement and Transplantation Network

PRA: Panel-Reactive Antibodies

SPI: solid-phase Immunoassay

TVP: Transplantatvaskulopathie

VAD: Ventricular Assist Device

Abbildungsverzeichnis

Seite

<u>Abbildung 1</u> : Gesamtmortalität nach Herztransplantation	14
<u>Abbildung 2</u> : Häufigkeit der mrPRA Klasse I pro 10%-Zunahme, Männer	15
<u>Abbildung 3</u> : Häufigkeit der mrPRA Klasse I pro 10%-Zunahme, Frauen	15
<u>Abbildung 4</u> : Häufigkeit der mrPRA Klasse II pro 10%-Zunahme, Männer	16
<u>Abbildung 5</u> : Häufigkeit der mrPRA Klasse II pro 10%-Zunahme, Frauen	17

Tabellenverzeichnis	Seite
<u>Tabelle 1</u> : Charakteristika der Patientenpopulation	11
<u>Tabelle 2</u> : Ergebnisse des Cox-Modells für die Gesamtmortalität nach Herztransplantation, mrPRA I	17
<u>Tabelle 3</u> : Altersadjustierte Ergebnisse des Cox-Modells für die Gesamtmortalität nach Herztransplantation, mrPRA I	17
<u>Tabelle 4</u> : Ergebnisse des Cox-Modells für die Gesamtmortalität nach Herztransplantation, mrPRA II	18
<u>Tabelle 5</u> : Altersadjustierte Ergebnisse des Cox-Modells für die Gesamtmortalität nach Herztransplantation, mrPRA II	18

1. Einleitung

1.1 Die Herztransplantation

Die Herzinsuffizienz betrifft weltweit 23 Millionen Menschen (Roger 2013) und stellt bei einer Prävalenz von 1 bis 2% in Industrieländern (Mosterd und Hoes 2007) ein häufiges Krankheitsbild dar. In den USA beträgt die Häufigkeit der Herzinsuffizienz 5,8 Millionen (Roger 2013). In Deutschland ist die Anzahl an Krankenhauseinweisungen aufgrund von Herzinsuffizienz von 2000 bis 2013 um 65% gestiegen, wobei die Herzinsuffizienz seit 2013 die führende Todesursache in Krankenhäusern darstellt (Christ et al. 2016).

Die Herzinsuffizienz ist ein progredientes Krankheitsbild mit fatalem Verlauf. Die Rotterdam-Studie zeigte, dass 35% der Patient/-innen 5 Jahre nach der Diagnosestellung überleben (Bleumink et al. 2004). Goldstandard in der Therapie der terminalen Herzinsuffizienz ist, trotz Fortschritten in der mechanischen Kreislaufunterstützung (Kirklin et al. 2015), weiterhin die Herztransplantation (HTX) (Yancy et al. 2013, Lund et al. 2016, Ponikowski et al. 2016). Es besteht der Konsensus, dass bei adäquater Indikationsstellung und Patientenselektion eine Verbesserung der Lebensqualität und ein verlängertes Überleben erreicht werden können (Ponikowski et al. 2016).

In den letzten Jahren konnte ein Anstieg an durchgeführten Transplantationen insbesondere in Nordamerika und Ländern außerhalb Europas beobachtet werden (Lund et al. 2016). Die Datenbank *der International Society for Heart and Lung Transplantation* (ISHLT) registrierte im Jahr 2015 4388 adulte Herztransplantationen in 285 Zentren weltweit. Die führenden Ursachen für eine Herzinsuffizienz, die zu einer Herztransplantation führen, sind die ischämische Kardiomyopathie und die idiopathische dilatative Kardiomyopathie (Lund et al. 2017).

1.1.1 Indikationen zur Herztransplantation

Die Indikation zur Herztransplantation kann nach den aktuellsten Leitlinien der *European Society of Cardiology* (ESC) gestellt werden, wenn eine schwere Herzinsuffizienz (Belastungsdyspnoe im Sinne NYHA III bis IV) bei bereits ausgeschöpften Therapiemaßnahmen und einer schlechten Prognose besteht. Der/die Patient/-in sollte psychisch stabil, motiviert, gut aufgeklärt und somit in der Lage sein, mit der notwendigen Compliance die postoperativen therapeutischen Maßnahmen zu beachten. Kontraindikationen stellen eine schwere und irreversible pulmonale

Hypertonie, aktive Infektionen, Malignome, eine schwere irreversible Niereninsuffizienz und Adipositas dar (Ponikowski et al. 2016). In den amerikanischen Leitlinien der *American College of Cardiology Foundation/American Heart Association* (ACCF/AHA) wird eine Evaluation zur Herztransplantation nahegelegt, wenn sich der/die Patient/-in trotz leitliniengerechter medikamentöser Therapie sowie Device-Therapie im Stadium D gemäß der ACCF/AHA Klassifizierung befindet. Das Stadium D entspricht der therapierefraktären Herzinsuffizienz mit Symptomatik bei körperlicher Ruhe (Yancy et al. 2013).

1.1.2 Leistungskriterien und Organallokation

Die genauen Leistungskriterien für eine Herztransplantation hat die ISHLT 2006 aufgestellt und 2016 aktualisiert. Diese berücksichtigen die Ergebnisse kardiopulmonaler Belastungstests, wobei die maximale Sauerstoffaufnahmekapazität, gemessen in der Spiroergometrie, ein Maß für die kardiopulmonale Leistungsfähigkeit darstellt. Die regelmäßige Verwendung prognostischer Scores wie das *Seattle Heart Failure Model* (Levy et al. 2006) oder den *Heart Failure Survival Score* (Aaronson et al. 1997) können in Zusammenschau mit anderen Befunden als Orientierung für die Listung dienen. Die diagnostische Rechtsherzkatheteruntersuchung muss bei allen HTX-Kandidat/-innen regelmäßig durchgeführt werden, da das postoperative Rechtsherzversagen durch eine schwere und irreversible pulmonale Hypertonie das transplantierte Herz gefährden können. Schließlich spielen auch das Alter, der *Body-Mass-Index* (BMI), das Vorliegen von Komorbiditäten, die Gebrechlichkeit, Substanzmissbrauch, Nikotinabusus sowie die psychosoziale Situation des/der Patienten/-in eine Rolle, um die Eignung für eine Listung bzw. Transplantation festzustellen (Mehra et al. 2006, Mehra et al. 2016).

Allokationskriterien für eine Herztransplantation sind in der Eurotransplant-Region in erster Linie der Dringlichkeitsstatus, die Blutgruppen-Kompatibilität und die Körpergröße des Spenders (Bundesärztekammer 2013, Eurotransplant 2017). In den USA vermittelt das *Organ Procurement and Transplantation Network* (OPTN) die Spenderorgane und unterhält die Wartelisten. Die Blutgruppenkompatibilität und die Dringlichkeit sind in den USA ebenfalls Allokationskriterien. Die OPTN unterscheidet 3 Dringlichkeitsstufen. Status 1a ist der dringlichste Status, darauf folgen Status 1b sowie Status 2. Zusätzlich werden verschiedene geographische Zonen definiert, die in der Organallokation Berücksichtigung finden (Organ Procurement

and Transplantation Network 2018).

1.1.3 Komplikationen und Todesursachen

Nach einer Herztransplantation können eine Vielzahl an Komplikationen auftreten. Dazu gehören zum einen klassische operative Komplikationen wie beispielsweise postoperative Wundinfektionen (Zuckermann und Barten 2011). Zum anderen sind nicht-operative Komplikationen von Bedeutung (Herold 2017). Führende Todesursachen nach einer HTX sind das Transplantatversagen, Infektionen (nicht durch Zytomegalievirus ausgelöst), Multiorganversagen, akute Abstoßungsreaktionen, Malignome, die Transplantatvaskulopathie (TVP) sowie Nierenversagen. Die mittlere Überlebensrate von adulten Herztransplantationen, die zwischen 1982 und Juni 2015 vorgenommen wurden, beträgt 10,7 Jahre (Lund et al. 2017).

Die Inzidenz an therapierten Abstoßungsreaktionen zwischen Krankenhausentlassung und einem Jahr nach der HTX hat in den letzten Jahren durch die Fortschritte der immunsuppressiven Therapie stetig abgenommen (Lund et al. 2016). Nichtsdestotrotz waren bei Transplantationen, die zwischen Januar 1994 und Juni 2016 durchgeführt wurden, in den ersten ein bis drei Jahren akute Abstoßungen für 9,5% und die TVP für 11,7% der Todesfälle verantwortlich (International Society for Heart and Lung Transplantation 2017). Außerdem muss berücksichtigt werden, dass die Todesfälle durch Transplantatversagen, die 26,4% ausmachen (International Society for Heart and Lung Transplantation 2017), zum Teil ebenfalls auf akute und chronische Abstoßungsreaktionen zurückgeführt werden können (Lund et al. 2015). Die Histoinkompatibilität und ihre Folgen bleiben daher weiterhin von hoher Relevanz.

1.2 Human Leucocyte Antigen und Histokompatibilität

Human Leucocyte Antigen (HLA) sind membrangebundene Moleküle, deren Funktion darin besteht, T-Zellen Antigenpeptide zu präsentieren. Sie spielen eine zentrale Rolle, da sie die immunologische Antwort auf fremde Antigene einleiten. Die Gene, die die HLA-Moleküle kodieren, sind durch einen sehr ausgeprägten Polymorphismus gekennzeichnet. Dieser betrifft vor allem die Peptid- und T-Rezeptor-Bindungsstellen der HLA-Moleküle. Diese polymorphen Genregionen machen die Histokompatibilität bei Transplantationen zwischen zwei genetisch unterschiedlichen Individuen (allogene Transplantationen) aus und stellen die Ursache für die Abstoßungsreaktionen durch den Organempfänger dar (Howell et al. 2010, Eng

und Leffell 2011).

HLA-Moleküle werden in die HLA-Klassen I und II eingeteilt. Zu den HLA-Molekülen der Klasse I zählen die Isotypen HLA-A, -B und -C. Sie werden auf fast allen kernhaltigen Zellen exprimiert (Howell et al. 2010). Sie präsentieren zytotoxischen T-Zellen eigene oder fremde Proteine (Long und Jacobson 1989), die intrazellulär verarbeitet wurden. HLA-Moleküle der Klasse II, die unter anderem die Isotypen -DR, -DQ und -DP umfassen, werden auf antigenpräsentierenden Zellen exponiert. Dazu zählen B-Zellen, Monozyten und aktivierte T-Zellen, die CD4-positiven T-Zellen körperfremde Peptide präsentieren (Howell et al. 2010).

Eine Inkompatibilität der polymorphen HLA-Moleküle führt zu einer immunologischen Reaktion des Organempfängers und löst eine Alloreaktivität aus. Fremde HLA-Antigene werden von den T-Zellen des Empfängers auf „mittransplantierten“ antigenpräsentierenden Zellen des Spenders erkannt oder werden von antigenpräsentierenden Zellen des Empfängers prozessiert und hiernach den eigenen T-Zellen präsentiert. Die Aktivierung der T-Zellen hat eine zelluläre Abstoßungsreaktion zur Folge und beeinflusst das Transplantatüberleben negativ (Game und Lechler 2002, Howell et al. 2010). Diese pathologischen Mechanismen und die Diagnostik einer zellulären Abstoßung sind etabliert und werden durch die obligate Immunsuppression nach der Transplantation therapiert (Stewart et al. 2005).

1.2.1 Antikörper-vermittelte Abstoßungsreaktionen

Humorale Vorgänge können ebenfalls Abstoßungen hervorrufen. Antikörpervermittelte Abstoßungen (*Antibody-mediated Rejection, AMR*) sind immunologische Reaktionen, die auf spenderspezifische oder reaktive Antikörper gegen HLA-Moleküle zurückzuführen sind (Montgomery et al. 2004). Wenn ein/eine Patient/-in fremden Antigenen ausgesetzt war und dadurch allosensibilisiert wurde, kann dies zu einer Art immunologischer „Erinnerungsantwort“ führen, die eine Abstoßungsreaktion zur Folge hat (Singh et al. 2009). Die Antikörper können sowohl HLA-Moleküle der Klasse I als auch HLA-Moleküle der Klasse II binden. Dadurch werden komplementabhängige sowie komplementunabhängige Entzündungskaskaden ausgelöst, die einen schädlichen Einfluss auf das Transplantat ausüben (Al-Mohaissen und Virani 2014). AMR gehen mit einem schlechteren Langzeitüberleben nach einer HTX einher und sind mit schwerer TVP assoziiert (Kobashigawa et al. 2009, Loupy et al. 2016).

AMR werden, wie zelluläre Abstoßungsreaktionen (Stewart et al. 2005), entsprechend dem zeitlichen Auftreten nach der Transplantation eingeteilt. Hyperakute Abstoßungsreaktionen können bereits Minuten nach der Revaskularisation des transplantierten Organs in Erscheinung treten und sind in ihrer Auswirkung fatal (Patel und Terasaki 1969, Montgomery et al. 2004, Patel und Kobashigawa 2012). Akute Abstoßungen treten 24 Stunden nach der Transplantation auf, können aber auch in Form einer späten Abstoßung Jahre nach einer Transplantation vorkommen (Lee et al. 2002, Montgomery et al. 2004). Es besteht zudem eine Assoziation zwischen AMR und chronischer Abstoßung, die sich als TVP auswirken kann (Loupy et al. 2016).

In der Diagnosestellung der AMR nach HTX spielen die Histopathologie, die Immunhistochemie sowie die Anwesenheit spenderspezifischer Antikörper (DSA) in Zusammenschau mit der Klinik eine entscheidende Rolle (Montgomery et al. 2004, Stewart et al. 2005). Hierbei werden morphologische Kriterien wie das Vorkommen aktivierter intravaskulärer Makrophagen, vergrößerter Endothelzellen mit vergrößertem Nucleolus und verbreitertem Zytoplasmasaum sowie bei schweren Reaktionen das Auftreten eines interstitiellen Ödems, von Einblutungen und Nekrosen herangezogen (Berry et al. 2013). Immunhistochemisch werden Immunglobuline sowie Komplementfaktoren nachgewiesen (Stewart et al. 2005). Klinisch präsentiert sich die AMR meist als Organdysfunktion (Stewart et al. 2005) und kann sich als hämodynamische Instabilität manifestieren, die eine positiv-inotrope Therapie notwendig macht (Velez und Johnson 2009).

1.3 Allosensibilisierung

Eine Allosensibilisierung kommt zustande, wenn reaktive Alloantikörper gebildet werden, die gegen HLA-Moleküle gerichtet sind (Kobashigawa et al. 2009, Al-Mohaissen und Virani 2014). Hierfür hat man verschiedene Mechanismen und Risikofaktoren feststellen können, die zu einer Sensibilisierung führen.

Ein Mechanismus stellt die Exposition gegenüber fremden, nicht kompatiblen HLA-Antigenen dar. Dies kann durch Schwangerschaften (Rebibou et al. 2002, Kobashigawa et al. 2009) geschehen, weshalb Multipara eine Risikogruppe darstellen (Mehra et al. 2003). Aber auch Transfusionen von Blutprodukten sowie eine Retransplantation sind Risikofaktoren für eine Sensibilisierung (Mehra et al. 2003, Kobashigawa et al. 2009). Ventrikuläre Unterstützungssysteme (*Ventricular*

Assist Devices, VAD) sind ebenfalls mit Allosensibilisierung assoziiert (Kobashigawa et al. 2009, Askar et al. 2013). Als Ursache kommen unter anderem die perioperative Transfusion von Blutprodukten sowie die immunologische Reaktion auf die VAD-Oberfläche in Frage (Kobashigawa et al. 2018).

Um eine Allosensibilisierung festzustellen, werden vor der HTX zirkulierende Antikörper gegen HLA-Moleküle gemessen, die *Panel-Reactive Antibodies* (PRA). Ist deren Konzentration signifikant erhöht, kann präoperativ eine Desensibilisierungstherapie durch beispielsweise intravenöse Immunglobulingabe, die Gabe von Rituximab, eine Immunadsorption oder eine Plasmapherese vorgenommen werden, um das postoperative Outcome des Transplantates zu verbessern (Kobashigawa et al. 2009, Patel und Kobashigawa 2012, Kobashigawa et al. 2018). Ähnliche Ansätze werden ebenfalls nach erfolgter Transplantation zur Reduktion zirkulierender Antikörper verfolgt (Kobashigawa et al. 2018).

1.4 Panel-Reactive Antibodies

Panel-Reactive-Antibodies (PRA) sind zirkulierende Antikörper gegen unterschiedlichste HLA-Moleküle, die eine Allosensibilisierung anzeigen und zur Histokompatibilitätstestung vor Organ- sowie Knochenmarktransplantationen bestimmt werden (Mansour et al. 2001, Nwakanma et al. 2007).

Klassisch werden sie durch den *Complement-dependent Cytotoxicity* (CDC) Assay gemessen, bei dem in 100 Testfelder mit zufällig ausgewählten Spender-Lymphozyten, die möglichst viele verschiedene Antigenvarianten der HLA-Proteine tragen, Patientenserum hinzugefügt wird (Eng und Leffell 2011). Die Anzahl der Testfelder, die mit dem Patientenserum reagieren, wird durch die Gesamtzahl der Testfelder (100) dividiert sowie mit der Zahl 100 multipliziert (Nwakanma et al. 2007). Das Ergebnis ist ein Prozentsatz, der die Wahrscheinlichkeit repräsentiert, mit der der Organempfänger eine Histoinkompatibilität mit potenziellen Spendern aufweist (Eng und Leffell 2011). Je höher die PRA-Konzentration, desto höher ist der Anteil in der Population, gegen den der/die Patient/-in wahrscheinlich sensibilisiert ist (Cecka 2010).

Es handelt sich somit um ein Screeningverfahren, das auf die Anwesenheit von Alloantikörper gegen HLA-Merkmale hinweist (Eng und Leffell 2011). Bei relevanter Erhöhung des Prozentsatzes wird eine weiterführende Diagnostik erforderlich, die detailliertere Informationen, wie den Isotyp der HLA-Antikörper (IgM, IgG),

generieren kann (Velez und Johnson 2009). Für das Outcome nach einer Transplantation sind, neben dem Antikörper-Isotyp, die Antikörper-Stärke (abhängig von der Menge und Affinität der Antikörper) und die Spezifität gegenüber HLA-Molekülen von Relevanz (Eng und Leffell 2011).

Eine der Limitationen des CDC-Assays besteht darin, dass die Sensitivität eingeschränkt ist und Ergebnisse je nach Methodik des jeweiligen Labors sowie der Zusammensetzung der Testfelder variieren können. Außerdem spiegeln die in den Testfeldern exponierten HLA-Antigenvarianten in der Regel nicht die Häufigkeit dieser in der Spenderpopulation wider (Eng und Leffell 2011).

Es wurden daher neue, deutlich sensitivere Methoden entwickelt, die PRA zu bestimmen. Dazu zählen *solid-phase Immunoassay*-Verfahren (SPI) mittels Durchflusszytometrie oder Luminex-Technologie (Saidman 2007, Velez und Johnson 2009). SPI-Verfahren sind die Bestimmungsmethode, die in der aktuellen Konsensuskonferenz der ISHLT zum Nachweis von zirkulierenden HLA-Antikörpern empfohlen wurde (Kobashigawa et al. 2018). Sie sind jedoch so sensitiv, dass auch sehr geringe Mengen von HLA-Antikörpern festgestellt werden können, deren klinische Relevanz fragwürdig ist (Eng und Leffell 2011). Darüber hinaus können auch hier variierende Testergebnisse zwischen unterschiedlichen Laboren auftreten (Kobashigawa et al. 2018).

PRA werden neben der HTX routinemäßig z.B. bei Nieren- und Lungentransplantationen, aber auch bei Knochenmarktransplantationen bestimmt (Mansour et al. 2001, Shah et al. 2008). Dabei ist bekannt, dass erhöhte PRA-Konzentrationen die Zeit auf der Warteliste verlängern sowie die Chance auf ein zweites Transplantat verschlechtern (Meier-Kriesche et al. 2009).

1.4.1 PRA und Herztransplantation

Die Bestimmung der PRA ist auch für die Evaluation von Patient/-innen, die hochdringlich für eine Herztransplantation gelistet sind, von Relevanz. Aufgrund der kurzen Ischämie-Zeit vor der Transplantation kann keine HLA-kompatible Zuteilung der Organe erfolgen. Zudem können nicht für alle Empfänger routinemäßig spenderspezifische *Crossmatch*-Untersuchungen durchgeführt werden, die feststellen, ob Antikörper gegen einen spezifischen Spender vorliegen (Loh et al. 1994, Nwakanma et al. 2007). Die Testung auf PRA vor einer HTX liefert daher wichtige Informationen über nicht-akzeptable HLA-Antigene, gegen die der/die

Patient/-in Antikörper aufweist und die im Falle eines Organangebots mit einem erhöhten Risiko für einen positiven *Crossmatch* einhergehen könnten (Eckman et al. 2010). Sie ermöglicht somit die Identifikation von Risikopatient/-innen, die eines spenderspezifischen Zytotoxizitätstests oder einer besonderen Therapie (Desensibilisierungstherapie) bedürfen, da postoperativ ein erhöhtes Risiko für insbesondere AMR besteht (Kobashigawa et al. 2009, Kobashigawa et al. 2018).

Wann ein/eine Patient/-in als sensibilisiert gilt, war lange nicht einheitlich definiert. In den meisten Zentren in den USA wurde eine PRA-Konzentration von $\geq 10\%$ als Grenzwert festgelegt (Lavee et al. 1991, Betkowski et al. 2002, Mehra et al. 2006, Kobashigawa et al. 2018). Eine spenderspezifische *Crossmatch*-Untersuchung wird dann empfohlen (Mehra et al. 2006). Eine andere Studie hat aufgrund eines besonders ausgeprägten Anstiegs der Mortalität eine *Crossmatch*-Untersuchung bei einer PRA-Konzentration von $>25\%$ nahegelegt (Nwakanma et al. 2007). Daten der ISHLT zeigen, dass von 2009 bis 2016 ca. 20% der transplantierten Patienten eine aktuelle PRA-Konzentration (*most recent* PRA, mrPRA) von über 10 % aufwiesen (International Society for Heart and Lung Transplantation 2017).

Es gibt kein festgelegtes Schema, nach dem auf zirkulierende HLA-Antikörper getestet wird. Beträgt der PRA $>10\%$, wird in den Leistungskriterien der ISHLT eine PRA-Testung in einem Abstand von ein bis zwei Monaten empfohlen. War eine Transfusion von Blutprodukten erforderlich, sollte die Testung zwei Wochen nach der Transfusion sowie für ein halbes Jahr monatlich erfolgen (Mehra et al. 2006). Kobashigawa et al. kommen in einer Konsensuskonferenz zu dem Ergebnis, dass alle gelisteten Patient/-innen eine initiale Bestimmung erhalten sollten. Bei negativem Ergebnis, das heißt es wurden keine zirkulierenden Antikörper erkannt, sollen weitere Testungen in einem Abstand von einem halben Jahr erfolgen. Wurden Antikörper festgestellt, sollten weitere Bestimmungen alle drei Monate stattfinden. Auch hier empfiehlt man eine Bestimmung der PRA nach erfolgter Bluttransfusion in einem Abstand von ein bis zwei Wochen (Kobashigawa et al. 2009).

Sowohl Eurotransplant als auch das amerikanische OPTN haben die Bestimmung eines kalkulierten PRA-Wertes (*calculated* PRA, cPRA) etabliert, um eine Allosensibilisierung zu quantifizieren (Cecka 2010, Eng und Leffell 2011, Eurotransplant 2018). Der cPRA beruht auf den nicht-akzeptablen HLA-Antigenen des Empfängers sowie auf der tatsächlichen Häufigkeit von HLA-Merkmalen in der

Spenderpopulation. Aus ca. 12.000 Nierenspendern zwischen 2003 und 2005 in den USA wurde die Häufigkeit von HLA-Antigenen ermittelt. Dadurch kann ein Prozentsatz der tatsächlichen Spender angegeben werden, die eine Expression von nicht-akzeptablen HLA-Antigenen aufweisen, gegen die der Empfänger sensibilisiert ist. Bei diesen Spendern würde eine Inkompatibilität mit dem Empfänger vorliegen. Die Methode der cPRA-Bestimmung ist ein Ansatz, den variierenden Ergebnissen der verschiedenen zur Verfügung stehenden Testverfahren zu begegnen. CPRA haben dadurch, dass sie auf den nicht-akzeptablen Antigenen des Empfängers basieren, eine direkte klinische Konsequenz, da dem Empfänger keine Organe von Spendern angeboten werden würden, die diese HLA-Merkmale exprimieren. Anders als bei der PRA-Konzentration, die bei einem hohen Prozentsatz auch das Risiko eines positiven *Crossmatches* erhöht, verringert daher ein hoher cPRA die Wahrscheinlichkeit einer positiven spenderspezifischen *Crossmatch*-Untersuchung (Cecka 2010).

Studienergebnisse suggerieren, dass erhöhte PRA-Konzentrationen zu einem reduzierten Transplantatüberleben bei herztransplantierten Patienten führen (Lavee et al. 1991, Smith et al. 1993). Darüber hinaus sind bei vorhandenen HLA-Antikörpern AMR häufiger (Itescu et al. 1998, Reed et al. 2006, Ho et al. 2009). Es zeigte sich zudem, dass akute (zelluläre) Abstoßungsreaktionen häufiger sowie die Dauer ihrer Episoden länger sind (Lavee et al. 1991). Ein Zusammenhang zwischen vorhandenen Alloantikörpern und der Entwicklung einer TVP bestehe ebenfalls (Reed et al. 1996, Vasilescu et al. 2004, Soleimani et al. 2006, Kaczmarek et al. 2008).

1.4.2 PRA und Gesamtmortalität nach Herztransplantation

Der Literatur zufolge, gehen erhöhte PRA-Konzentrationen mit einer höheren Mortalität nach Herztransplantation einher (Lavee et al. 1991, Loh et al. 1994, Kobashigawa et al. 1996, Nwakanma et al. 2007).

Lavee et al. teilten ihre Studienpopulation von 463 Patient/-innen entsprechend der PRA-Konzentrationen in drei Gruppen ein, PRA 0-10%, PRA 11-25% sowie PRA >25%. Sie stellten fest, dass PRA-Konzentrationen von über 10% im Langzeit-Follow-up mit einer erhöhten Mortalität durch akute und chronische Abstoßungsreaktionen einhergehen (Lavee et al. 1991).

Loh et al. analysierten 120 Patient/-innen, die ebenfalls in die Gruppen PRA

<10%, PRA 10-25% und PRA >25% aufgeteilt wurden. Hierbei erfolgte die Bestimmung der Überlebenswahrscheinlichkeit zum einen basierend auf der PRA-Konzentration zum Zeitpunkt der Transplantation, zum anderen auf der Peak-PRA-Konzentration. Dabei kamen sie zu dem Ergebnis, dass Patient/-innen mit PRA-Konzentrationen von über 25% zum Zeitpunkt der Transplantation im Vergleich zu Patient/-innen mit PRA-Konzentrationen von über 10% ein signifikant schlechteres Überleben nach HTX zeigten und somit eine erhöhte Gesamtmortalität aufwiesen (Loh et al. 1994).

Kobashigawa et al. untersuchten bei 311 Patient/-innen PRA gegen B- sowie T-Lymphozyten, wobei jeweils die Subgruppen PRA 0%, PRA 1-10% sowie PRA >11% erstellt wurden. Auch diese Arbeit schlussfolgert, dass in der Gruppe mit den höchsten PRA-Konzentrationen (>11%) sowohl bei PRA gegen B- als auch T-Lymphozyten das 3-Jahres-Überleben signifikant schlechter ist (Kobashigawa et al. 1996).

Zuletzt haben Nwakanma et al. in ihrer Studie mit 8160 ersttransplantierten Patient/-innen zeigen können, dass das Überleben in den Gruppen mit geringeren mrPRA-Konzentrationen besser war. Die höchste 5-Jahres-Gesamtmortalität wies die Gruppe mit mrPRA-Konzentrationen von über 25% auf. Eine Cox-Regressionsanalyse mit der mrPRA-Konzentration vor der Transplantation ergab einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen PRA-Konzentration und Gesamtmortalität (Nwakanma et al. 2007).

Die Bestimmung von PRA ist fester Bestandteil der Histokompatibilitätstestung vor einer HTX (Kobashigawa et al. 2018). Neben CDC-Assays werden nun auch SPI-Verfahren verwendet, die eine sensitivere Identifikation von HLA-Antikörpern ermöglichen (Eng und Leffell 2011).

Mit meiner Arbeit möchte ich daher feststellen, ob sich eine Assoziation zwischen PRA und der Gesamtmortalität nach HTX bestätigen lässt.

2. Material und Methoden

2.1 Die Patientenpopulation

Tabelle 1: Charakteristika der Patientenpopulation

	Alle (N=20181)	Frauen (N=4994)	Männer (N=14187)	p-Wert
mrPRA Klasse I %	6,6 ± 18,0	13,7 ± 26,3	4,3 ± 13,4	<0,001
mrPRA Klasse II %	4,6 ± 15,5	10,1 ± 23,2	2,8 ± 11,3	<0,001
Alter des Empfängers Jahre	52,7 ± 12,6	49,5 ± 13,5	53,8 ± 12,1	<0,001
HLA-Mismatch (>4) Anzahl (%)	10587 (52,5%)	2622 (58,7)	7965 (59,3)	0.47
eGFR nach CKD-EPI-Formel (ml/min/1.73m²)	67,8 ± 26,6	67,9 ± 28,2	67,8 ± 26	0.90
Bod- Mass-Index (kg/m²)	27 ± 4,9	26,2 ± 5,5	27,3 ± 4,7	<0.001
VAD bis zur HTX Anzahl (%)	3825 (19)	748 (15)	3077 (20,3)	<0.001
Transfusionen zwischen Listung und HTX Anzahl (%)	4544 (23,6)	996 (20,8)	3548 (24,5)	<0,001
UNOS-Status zum Zeitpunkt HTX				
UNOS-Status 1a Anzahl (%)	10639 (52,7%)	2327 (46,6)	8312 (54,7)	<0.001
UNOS-Status 1b Anzahl (%)	7362 (36,5%)	1978 (39,6)	5384 (35,5)	<0.001
UNOS-Status 2 Anzahl (%)	2179 (10,8%)	688 (13,8)	1491 (9,8)	<0.001
CNI-Medikation				
CNI-Medikation nach 1 Jahr Follow-up Anzahl (%)	8595 (82,3)	2052 (81,0)	6641 (81,7)	0,049
CNI-Medikation nach 3 Jahren Follow-up Anzahl (%)	8333 (55,4)	2003 (54,2)	6330 (55,9)	0,073
CNI-Medikation nach 5 Jahren Follow-up Anzahl (%)	5364 (32,8)	1296 (31,5)	4068 (33,2)	0,046

MrPRA (most recent PRA), Alter des Empfängers, eGFR (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate) und Body-Mass-Index in Mittelwert und Standardabweichung angegeben, VAD = Ventricular Assist Device, HTX = Herztransplantation, CKD-EPI-Formel = Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration, CNI = Calcineurin-Inhibitor

Das Patientenkollektiv stammt aus der prospektiven, US-amerikanischen Datenbank *United Network for Organ Sharing* (UNOS), die Teil des OPTN ist und alle Bundesstaaten miteinbezieht. Für die Darstellung der Gesamtmortalität wurden die Daten von Patient/-innen verwendet, die zwischen 1994 und 2017 eingeschlossen wurden. Da die PRA in der Zeit von 1994 bis 2017 nicht einheitlich gemessen wurden, erfolgten die aktuellen Analysen ausschließlich mit Daten, die

vom 30.06.2004 bis zum 31.03.2015 erhoben und mit der gleichen Methodik bestimmt wurden. Die Einverständniserklärungen der Patient/-innen für die Aufnahme in die Datenbank liegen vor.

Die Datenbank datiert auf den 06.03.2017. Diese beinhaltet die in der Tabelle 1 aufgeführten Basischarakteristika.

Die Analyse zur Gesamtmortalität umfasst die Daten von 43975 Patientinnen und Patienten. Die Population für die PRA-Analysen besteht aus 20181 Patientinnen und Patienten, die alle zum ersten Mal eine Herztransplantation erhielten. Die genaueren Charakteristika dieser Population lassen sich aus der obigen Tabelle entnehmen (Tab.1).

Für die Beantwortung der Fragestellung wird die aktuelle PRA-Konzentration zum Zeitpunkt der Transplantation verwendet (*most recent* PRA, mrPRA). Darüber hinaus erfolgte eine Spezifizierung entsprechend der zwei Klassen der HLA-Zielmoleküle, an die die Antikörper binden. Folglich wird zwischen mrPRA Klasse I und mrPRA Klasse II unterschieden. Die Analysen der mrPRA Klasse I umfassen die Daten von 18728 Patient/-innen, die der mrPRA Klasse II 17277 Patient/-innen.

2.2 Statistische Auswertung

Für die statistische Auswertung der Daten wurde das Statistik-Programm „R“ verwendet.

Die Überlebenswahrscheinlichkeit der Gesamtpopulation in Abhängigkeit der Follow-up-Zeit wurde mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode dargestellt und für Frauen und Männer stratifiziert. Die Gesamtmortalität (Tod jeglicher Genese) nach durchgeführter Herztransplantation stellt den Endpunkt dar. Bei Patient/-innen, die bis zum letzten bekannten Follow-up-Zeitpunkt überlebt haben, erfolgte ab dem letzten Follow-up für die Zeit bis zum Todeseintritt eine Zensierung in der Berechnung.

Die Darstellung der mrPRA-Konzentrationen in der Population von 20181 Patient/-innen erfolgt deskriptiv in Form von Prozentsätzen, Mittelwerten und Standardabweichungen. Mit Ausnahme von der Cox-Regression, werden bei allen statistischen Analysen die mrPRA-Konzentrationen in 10%-Abständen betrachtet.

Die Regressionsanalyse erfolgte durch das Anwenden eines Cox-Modells. Hierbei

wurde der Einfluss der unabhängigen, stetigen Variable mrPRA auf die Zielvariable Gesamtmortalität ermittelt.

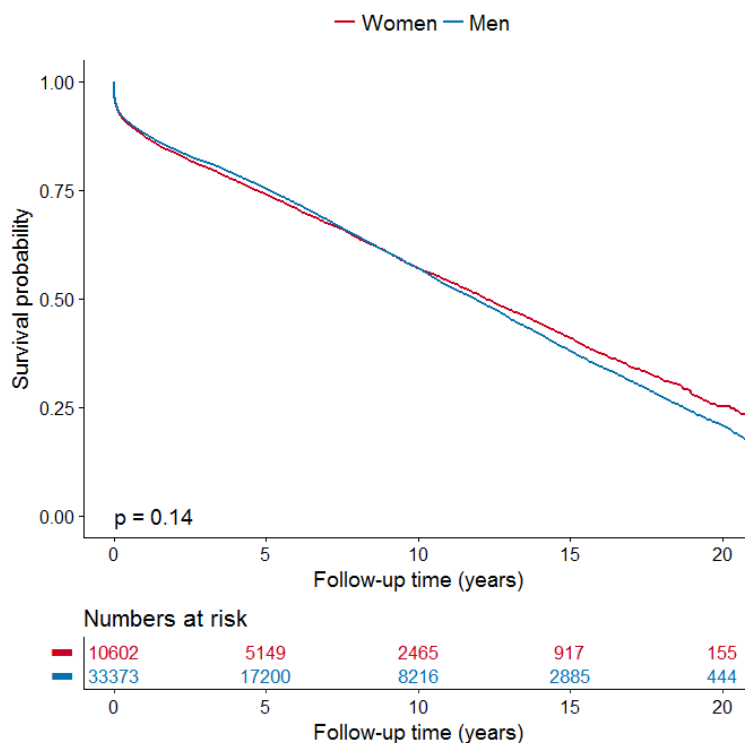
Die Analysen wurden erneut nach Geschlecht stratifiziert sowie zum Zeitpunkt der Transplantation altersadjustiert, um die Einflussgröße Alter als Prädiktor für Mortalität herauszurechnen. Das Ergebnis, die Hazard-Ratios (HR), stellen dar, inwiefern eine Assoziation zwischen mrPRA Klasse I sowie mrPRA Klasse II und Gesamtmortalität besteht und wie ausgeprägt diese ist. Es wurden zudem die Standardabweichungen mit den 95%-Konfidenzintervallen (KI) berechnet. Zur Darstellung der statistischen Signifikanz werden p-Werte angegeben. Für alle statistischen Tests wurde eine Irrtumswahrscheinlichkeit von $p \leq 0,05$ als signifikant betrachtet.

3. Ergebnisse

3.1 Gesamtmortalität nach Herztransplantation

Das mediane Follow-up für die Gesamtmortalität beträgt für Frauen und für Männer 8,7 Jahre. Die kumulative Event-Rate entspricht bei den Frauen nach 5 Jahren 26%, nach 10 Jahren 42,9% und nach 15 Jahren 59,1%. Bei den Männern liegt die kumulative Event-Rate nach 5 Jahren bei 24,6%, nach 10 Jahren bei 43% und nach 15 Jahren bei 62%. Es gibt keinen Mortalitätsunterschied zwischen den Geschlechtern (p -Wert = 0,14).

Abb. 1: Gesamtmortalität nach Herztransplantation



3.2 Häufigkeiten von *most-recent* (mr) PRA in der Population

3.2.1 MrPRA Klasse I

Die durchschnittliche mrPRA Klasse I Konzentration aller Patient/-innen beträgt bei einer Standardabweichung von 18% 6,6% (Tab.1).

Mit 77,2% weisen die Mehrheit der Männer in der Patientenpopulation keine mrPRA der Klasse I im Serum auf. In der nächstgrößten Gruppe von 12,3% wurden mrPRA Klasse I Konzentrationen in Höhe von 1-10% nachgewiesen. Die übrigen 10,5% der Männer besaßen mrPRA Klasse I Konzentrationen zwischen 11% und 100%. Bei 3,7% der männlichen Patientenpopulation wurde eine mrPRA

Klasse I Konzentration zwischen 11% und 20% festgestellt. Bei 2,3% wurde eine mrPRA Konzentration zwischen 21% und 30% bestimmt, bei 1,2% eine Konzentration zwischen 31% und 40%, bei 0,9% zwischen 41% und 50%, bei 0,6% zwischen 51% und 60%, bei 0,6% zwischen 61% und 70%, bei 0,4% zwischen 71% und 80% und bei 0,8% ein mrPRA Klasse I Konzentration über 80% (siehe Abb.1). In der männlichen Population beträgt die durchschnittliche mrPRA I Konzentration 4,3%, die Standardabweichung liegt bei 13,4% (Tab.1).

In der weiblichen Patientenpopulation weisen die Mehrheit der Patientinnen (63,2%) ebenfalls keine PRAs der Klasse I auf. Bei 10,8% der Patientinnen wurde eine mrPRA I Konzentration zwischen 1% und 10% bestimmt. 4,6% besitzen eine Konzentration zwischen 11% und 20%, 3,8% zwischen 21% und 30%, 2,7% zwischen 31% und 40%, 2,6% zwischen 41% und 50%, 2,4% zwischen 51% und 60%, 1,9% zwischen 61% und 70%, 2,5% zwischen 71% und 80% und bei 5,3% wurde eine mrPRA I Konzentration >80% festgestellt (siehe Abb.2). In der weiblichen Patientenpopulation beträgt die durchschnittliche mrPRA Klasse I Konzentration 13,7%, die Standardabweichung liegt bei 26,3% (Tab.1).

Abb. 2: Häufigkeit der mrPRA Klasse I pro 10%-Zunahme, Männer

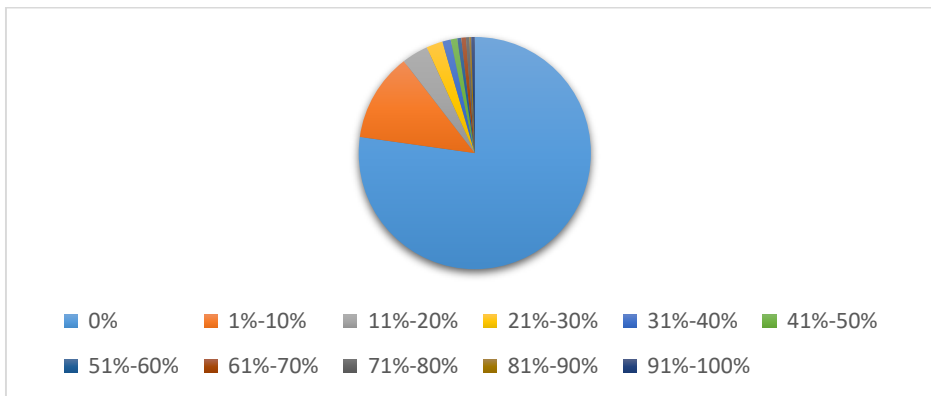
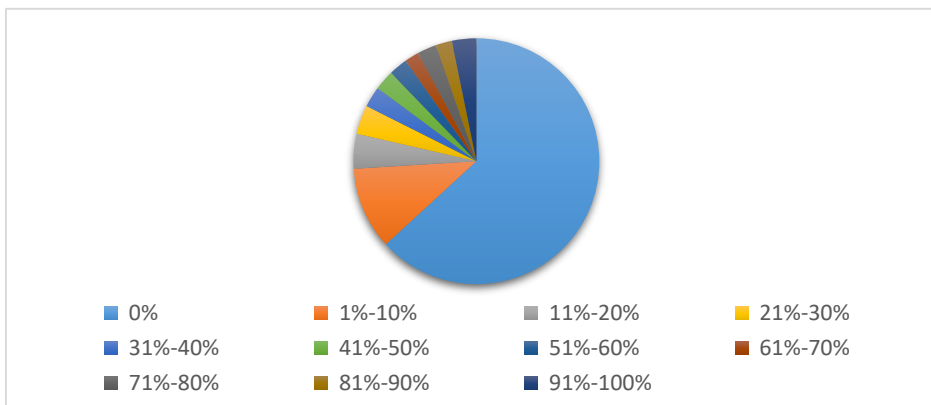


Abb. 3: Häufigkeit der mrPRA Klasse I pro 10%-Zunahme, Frauen

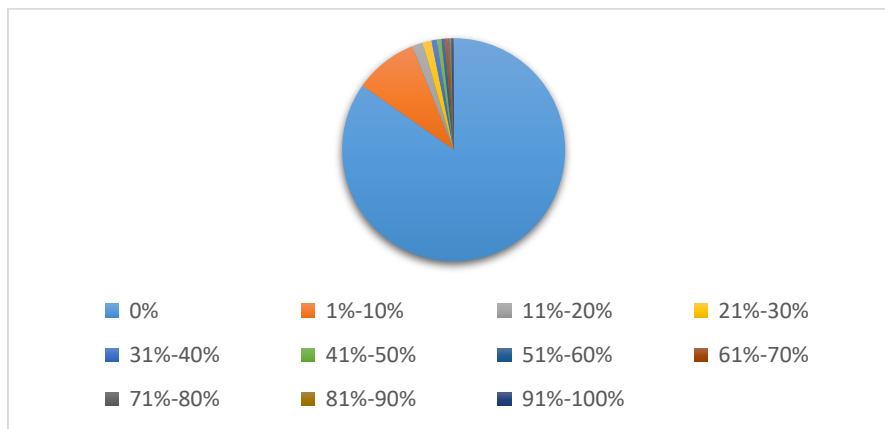


3.2.2 MrPRA Klasse II

Die mrPRA Klasse II Konzentration liegt unter allen Patient/-innen der Population im Durchschnitt bei 4,6%. Die Standardabweichung beträgt 15,5% (Tab.1).

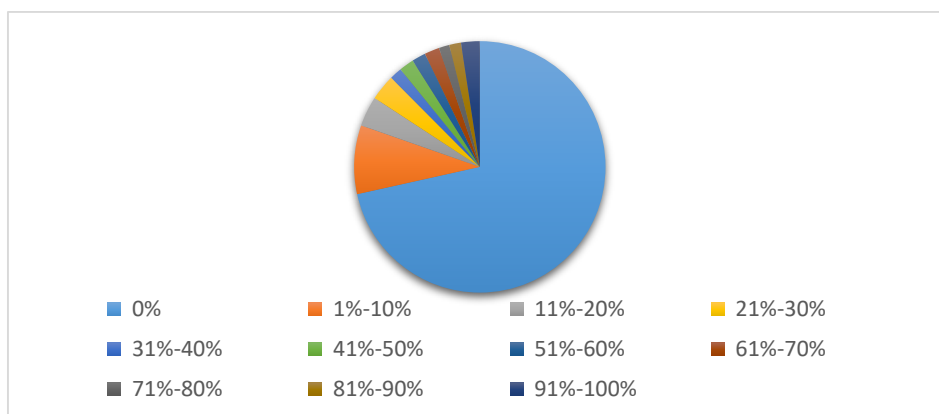
In der männlichen Patientenpopulation wurden bei 84,7% der Patienten keine mrPRA nachgewiesen. 9,2% besitzen eine mrPRA II Konzentration zwischen 1% und 10%. Die übrigen 6,1% der männlichen Patienten weisen höhere mrPRA Klasse II Konzentrationen auf. Bei 1,6% der Männer beträgt die Konzentration zwischen 11% und 20%, bei 1,3 % beträgt sie zwischen 21% und 30 %, bei 0,8 % zwischen 31% und 40%, bei 0,6% beträgt sie zwischen 41% und 50%, bei 0,5% zwischen 51% und 60%, bei 0,4% zwischen 61% und 70%, bei 0,3% zwischen 71 % und 80% und bei 0,6% beträgt die mrPRA Klasse II Konzentration >80% (Abb.3). Die durchschnittliche mrPRA-Konzentration der Klasse II liegt bei den Männern der Population bei 2,8%, die Standardabweichung beträgt 11,3% (Tab.1).

Abb. 4: Häufigkeit der mrPRA Klasse II pro 10%-Zunahme, Männer



In der weiblichen Patientenpopulation liegt bei einer Mehrheit von 71,5% die mrPRA Klasse II Konzentration bei 0%. Die zweitgrößte Gruppe von 8,8% weist eine Konzentration zwischen 1% und 10% auf. 3,9% der Patientinnen besitzt eine Konzentration zwischen 11% und 20%, 3,3% zwischen 21% und 30%, 1,6% zwischen 31% und 40%, 1,9% zwischen 41% und 50%, 1,8% zwischen 51% und 60%, 1,9% zwischen 61% und 70%, 1,3% zwischen 71% und 80% und bei 3,9% der Patientinnen wurde eine mrPRA Klasse II Konzentration von >80% nachgewiesen (Abb.4). Die durchschnittliche Konzentration beträgt in der weiblichen Population 10,1%, die Standardabweichung liegt bei 23,2% (Tab.1).

Abb. 5: Häufigkeit der mrPRA Klasse II pro 10%-Zunahme, Frauen



3.3 Assoziation zwischen mrPRA und Gesamtmortalität

3.3.1 MrPRA Klasse I

Tab. 2: Ergebnisse des Cox-Modells für die Gesamtmortalität nach Herztransplantation, mrPRA I

	Alle HR (95%KI)	Alle p- Wert	Frauen HR (95%KI)	Frauen p-Wert	Männer HR (95%KI)	Männer p-Wert	Ereig- nisse Alle	Ereig- nisse Frauen	Ereig- nisse Männer
mrPRA Klasse I pro 10% Zunahme	1,03 (1,02; 1,05)	<0,001	1,03 (1,00; 1,05)	<0,016	1,04 (1,02; 1,06)	<0,001	5037	1210	3872
Männlich	1,03 (0,96; 1,10)	0,38							

Tab. 3: Altersadjustierte Ergebnisse des Cox-Modells für die Gesamtmortalität nach Herztransplantation, mrPRA I

	Alle HR (95%KI)	Alle p- Wert	Frauen HR (95%KI)	Frauen p- Wert	Männer HR (95%KI)	Männer p-Wert
mrPRA Klasse I pro 10% Zunahme	1,03 (1,02; 1,05)	<0,001	1,03 (1,00; 1,05)	<0,016	1,04 (1,02; 1,06)	<0,001
Männlich	1,02 (0,95; 1,09)	0,56				
Alter, pro 10 Jahre	1,02 (1,00; 1,05)	0,036	1,03 (1,00; 1,05)	0,034	1,03 (1,00; 1,05)	0,034

Die Regressionsanalysen ergeben ohne Altersadjustierung (Tab.2) pro 10% Zunahme der mrPRA Klasse I Konzentration eine 3% höhere Gesamtmortalität (HR 1,03, 95%-Konfidenzintervall 1,02-1,05). Diese erhöhte Sterblichkeit ist bei einem p-Wert $\leq 0,001$ statistisch signifikant. Unter den Frauen in der Patientenpopulation ist das Risiko der Gesamtmortalität ebenfalls statistisch signifikant (p-Wert $< 0,016$) um 3% erhöht (HR 1,03, 95%-KI 1,00-1,05). Unter den männlichen Patienten ist

die Gesamtmortalität pro 10% Zunahme der mrPRA Klasse I Konzentration um 4% erhöht (HR 1,04, 95%-KI 1,02-1,06). Auch dieses Ergebnis ist statistisch signifikant (p-Wert <0,001).

Die altersadjustierte Cox-Regressionsanalyse zeigt weiterhin pro 10% Zunahme der mrPRA Klasse I Konzentration für alle Patient/-innen eine höhere Gesamtmortalität an (Tab.3). Das Risiko ist statistisch signifikant (p-Wert <0,001) um 3% höher (HR 1,03, 95%-KI 1,02-1,05). Für die Frauen der Patientenpopulation liegt ein um 3% höheres Risiko (HR 1,03, 95%-KI 1,00-1,05) und für die Männer ein 4% höheres Risiko vor (HR 1,04, 95%-KI 1,02-1,06). Beide Ergebnisse sind statistisch signifikant (Frauen p-Wert <0,016, Männer p-Wert <0,001).

3.3.2 MrPRA Klasse II

Tab.4: Ergebnisse des Cox-Modells für die Gesamtmortalität nach Herztransplantation, mrPRA II

	Alle HR (95%KI)	Alle p-Wert	Frauen HR (95%KI)	Frauen p-Wert	Männer HR (95%KI)	Männer p-Wert	Ereignisse Alle	Ereignisse Frauen	Ereignisse Männer
mrPRA Klasse II pro 10% Zunahme	1,02 (1,00; 1,04)	0,032	1,02 (1,00; 1,05)	0,075	1,02 (0,99; 1,05)	0,22	4504	1085	3419
Männlich	1,04 (0,97; 1,11)	0,33							

Tab. 5: Altersadjustierte Ergebnisse des Cox-Modells für die Gesamtmortalität nach Herztransplantation, mrPRA II

	Alle HR (95%KI)	Alle p-Wert	Frauen HR (95%KI)	Frauen p-Wert	Männer HR (95%KI)	Männer p-Wert
mrPRA Klasse II pro 10% Zunahme	1,02 (1,00; 1,04)	0,028	1,02 (1,00; 1,05)	0,08	1,02 (0,99; 1,05)	0,19
Männlich	1,02 (0,95; 1,10)	0,53				
Alter, pro 10 Jahre	1,03 (1,00; 1,05)	0,020	1,03 (1,00; 1,05)	0,021	1,03 (1,00; 1,05)	0,021

Die Cox-Regressionsanalyse ohne Altersadjustierung (Tab.4) zeigt pro 10 % Zunahme der mrPRA Klasse II Konzentration eine 2% höhere Gesamtmortalität (HR 1,02, 95%-KI 1,00-1,04) an. Dieses Ergebnis ist mit einem p-Wert von 0,032 statistisch signifikant. Unter den Patientinnen der Population besteht eine 2% (HR 1,02, 95%-KI 1,00-1,05) höhere Gesamtmortalität, unter den männlichen Patienten ist diese ebenfalls um 2% erhöht (1,02, 95%-KI 0,99-1,05). Beide Ergebnisse sind

statistisch jedoch nicht signifikant (Tab.4).

Die altersadjustierte Cox-Regressionsanalyse (Tab.5) ergibt pro 10% Zunahme der mrPRA Klasse II Konzentration eine 2% höhere Gesamtmortalität (HR 1,02, 95%-KI 1,00-1,04). Dieses Ergebnis ist mit einem p-Wert von 0,028 statistisch signifikant. Weibliche und männliche Patienten weisen eine Risikoerhöhung um 2% auf (HR 1,02, 95%-KI Frauen 1,00-1,05, 95%-KI Männer 0,99-1,05). Beide Ergebnisse sind erneut statistisch nicht signifikant (Tab.5).

4. Diskussion

Die Herzinsuffizienz ist eine Erkrankung, die weltweit eine hohe Inzidenz aufweist und eine hohe Belastung für Gesundheitssysteme darstellt (Roger 2013, Bleumink et al. 2004). Bereits in den 90er Jahren wurde sie als neue kardiovaskuläre Epidemie benannt (Braunwald 1997). Damit korrespondierend, konnte weltweit ein Anstieg der Herzinsuffizienz-Prävalenz beobachtet werden (Savarese und Lund 2017). Berechnungen des Jahres 2013 zufolge, wird die Prävalenz der Herzinsuffizienz in den USA bis 2030 um 25% zunehmen (Go et al. 2013). Die Therapie der Wahl bei terminaler Herzinsuffizienz ist die Herztransplantation (Yancy et al. 2013, Lund et al. 2016, Ponikowski et al. 2016). 3968 Patient/-innen standen Juli 2018 in den USA auf der Warteliste für eine Herztransplantation (UNOS 2018b), wobei im Jahr 2017 3244 Transplantationen durchgeführt wurden (UNOS 2018a). Vor einer Herztransplantation ist die Bestimmung von *Panel-Reactive Antibodies* (PRA) Teil der Histokompatibilitätstestung und HTX-Evaluation, um allosensibilisierte Patient/-innen mit erhöhtem Risiko für postoperative Komplikationen zu identifizieren (Kobashigawa et al. 2018, Kobashigawa et al. 2009). Für eine HTX gelistete Patient/-innen mit erhöhter PRA-Konzentration weisen eine längere Wartezeit bis zur Transplantation auf (Kobashigawa et al. 2018). Das postoperative Outcome wird durch häufigere Abstoßungen (Lavee et al. 1991, Itescu et al. 1998, Reed et al. 2006, Ho et al. 2009), einem schlechteren Überleben (Lavee et al. 1991, Loh et al. 1994, Kobashigawa et al. 1996, Nwakanma et al. 2007) und einer vermehrten TVP (Reed et al. 1996, Vasilescu et al. 2004, Soleimani et al. 2006, Kaczmarek et al. 2008) negativ beeinflusst.

In dieser Arbeit wurde in einem großen Patientenkollektiv die Gesamtmortalität nach Herztransplantation dargestellt. Es erfolgte eine genaue Analyse der Allosensibilisierung und es wurde ermittelt, ob eine Assoziation zwischen PRA und Gesamtmortalität vorliegt.

4.1 Gesamtmortalität

Die kumulative Event-Rate entsprach bei den Frauen nach 5 Jahren 26% und nach 10 Jahren 42,9%. Bei den Männern der Patientenpopulation lag sie nach 5 Jahren bei 24,6% und nach 10 Jahren bei 43%. Sowohl bei Frauen als auch bei Männern der Patientenpopulation steigt somit die Gesamtmortalität im Follow-up-Zeitraum an. Dies ließe sich zum einen mit der Zunahme des Alters (Lund et al.

2017), zum anderen mit einer Zunahme der Morbidität erklären.

25% der Patient/-innen, die zwischen 1994 und 2015 transplantiert und in der ISHLT-Datenbank registriert wurden, entwickelten ein Jahr nach der HTX eine Niereninsuffizienz. Nach fünf Jahren beträgt der Anteil 51%. Nach einem Jahr weisen 22% der Patient/-innen einen Diabetes mellitus auf, nach 5 Jahren steigt der Anteil auf 36%. Der Anteil der Patient/-innen mit einer TVP steigt von 7,8% nach einem Jahr auf 29% nach fünf Jahren an. Diese Morbiditäten sind neben Infektionen, Malignomen sowie akuten Abstoßungen wichtige Faktoren, die zur Mortalität nach HTX beitragen (Lund et al. 2017). Die Zunahme der Gesamtmortalität bei beiden Geschlechtern wirft die Frage auf, inwieweit immunologische Prozesse eine Rolle spielen könnten.

4.2 MrPRA-Konzentrationen in der Population

Die Mehrheit der Männer und Frauen in der Patientenpopulation wiesen keine mrPRA der Klasse I im Serum auf. In der nächstgrößten Gruppe der Männer wurden mrPRA Klasse I Konzentrationen in Höhe von 1-10% nachgewiesen. Die zweitgrößte Gruppe unter den Frauen zeigte mrPRA I Konzentrationen zwischen 11 und 100 %. Die Mehrheit der Männer und Frauen wiesen ebenfalls keine mrPRA Klasse II auf. Die zweitgrößte Gruppe unter den Männern zeigte auch hier mrPRA Klasse II Konzentrationen zwischen 1% und 10%. Bei den Frauen wurden am zweithäufigsten mrPRA Klasse II Konzentrationen zwischen 11% und 100% festgestellt.

Somit stellt diese Patientenpopulation dar, dass bei der Mehrzahl der Patientinnen und Patienten keine *Panel-Reactive-Antibodies* jeglicher Klasse nachweisbar sind. Insbesondere PRA-Konzentrationen über 10% wurden nur sehr selten festgestellt.

Die Zahlen der männlichen Population sind weitestgehend mit den Daten in der Literatur vergleichbar. Nwakanma et al. berichteten, dass 79,4% ihrer gesamten Patientenpopulation keine PRAs aufwiesen, 11,4% besaßen eine Gesamt-PRA-Konzentration von 1-10%. 9,2% der Patient/-innen hatten eine Gesamt-PRA-Konzentration von über 10% (Nwakanma et al. 2007). Daten der ISHLT zeigen, dass bei Herztransplantationen, die zwischen 2004 und 2008 durchgeführt wurden, 12,5% der Patient/-innen PRA Klasse I Konzentrationen von über 10% und 8,5% der Patient/-innen PRA Klasse II Konzentrationen von über 10% aufwiesen. Bei Herztransplantationen zwischen 2009 und 2016 stieg der Anteil an und betrug 15,8%

bzw. 11,5% (International Society for Heart and Lung Transplantation 2017).

Es fällt auf, dass die Frauen der Patientenpopulation häufiger in beiden Klassen PRA-Konzentrationen über 10% aufweisen. Dies könnte mit einem Mechanismus der Allosensibilisierung zusammenhängen. Im Rahmen einer Schwangerschaft können Patientinnen mit nicht-kompatiblen HLA-Molekülen in Kontakt kommen (Eckman et al. 2010). Dieser Kontakt kann zu einer Allosensibilisierung führen und dadurch die Ausbildung von *Panel-Reactive Antibodies* bedingen (Rebibou et al. 2002, Kobashigawa et al. 2009). Schwangerschaften und Geburten wurden in diesem Patientenkollektiv jedoch nicht aufgezeichnet, weshalb die genaue Darstellung eines Zusammenhangs nicht möglich ist.

Der ausbleibende Nachweis von PRA entspricht somit eher der Regel und stellt nicht eine Ausnahme dar. Nichtsdestotrotz sind Sonderregelungen für hochsensibilisierte Patient/-innen im deutschen sowie amerikanischen Allokationssystem vorhanden. In Deutschland kann zusätzlich der Grad einer Allosensibilisierung, der mittels PRA gemessen wird, als Allokationskriterium herangezogen werden. Ein/eine Patient/-in wird als hochimmunisiert eingestuft, wenn die aktuelle PRA-Konzentration mindestens 50% beträgt. Diese Fälle werden bei der Organallokation bevorzugt berücksichtigt, vorausgesetzt Spender sowie Empfänger sind nach HLA-Typisierung HLA-kompatibel und der Spender ist ebenfalls aus Deutschland. Eine *Crossmatch*-Untersuchung ist vor der Transplantation dann obligat (Bundesärztekammer 2013, Eurotransplant 2017). Im amerikanischen Allokationssystem gibt es für immunisierte Patient/-innen ebenfalls eine Sonderregelung, die eine Zuteilung eines Organs unabhängig von der Listungsreihenfolge ermöglicht. Dies ist nur bei potenziellen Spendern innerhalb einer *Organ Procurement Organization* (OPO), einer regionalen Spenderorganisation, möglich, wenn die Organisation und alle Transplantationszentren dieser OPO dem Status einer Sensibilisierung sowie der Transplantation selbst zustimmen (Organ Procurement and Transplantation Network 2018). Diese Sonderregelungen dürften jedoch aufgrund der besonderen Umstände, die gegeben sein müssen, und der im Vergleich deutlich seltener vorliegenden hohen PRA-Konzentrationen nur selten Anwendung finden.

Aufgrund längerer Wartezeiten und einer höheren Mortalität auf der Warteliste, von denen hochsensibilisierte Patient/-innen betroffen sind, wurde 2010 in Kanada

eine Dringlichkeitsstufe für hochsensibilisierte Patient/-innen eingeführt. Bei einem kalkulierten PRA (cPRA) von über 80% können diese Patient/-innen einen so genannten 4S-Status erhalten. Es zeigte sich, dass PRA und cPRA je nach PRA-Konzentration unterschiedlich stark miteinander korrelieren. Bei hohen PRA-Konzentration liegt häufig auch ein ebenso hoher cPRA vor (Cecka 2010). Der Status 4 stellt im kanadischen Allokationssystem die höchste Dringlichkeitsstufe dar, wobei die Kategorie 4S diesem Status direkt folgt. Es wurde zudem eine bundesweit einheitliche cPRA-Bestimmung sowie -Registrierung etabliert. Erste Ergebnisse zeigten, dass in einem Zeitraum von 18 Monaten 28 Patienten 4S-gelistet wurden, von denen fünf Patient/-innen verstarben und neun eine HTX erhielten. Vergleichsweise lange Wartezeiten bestanden weiterhin, wobei jedoch angenommen wurde, dass die Mehrzahl der Patient/-innen eventuell ohne diese Listung kein Organ erhalten hätten, da 67% dieser Organe außerhalb der Region des Empfängers stammten. 78% der Patient/-innen wiesen eine zelluläre Abstoßungsreaktion auf und bei insgesamt drei konnte eine humorale Abstoßung beobachtet werden, womit hohe Abstoßungsraten vorlagen (Chih et al. 2012). Bezüglich dieser neuen Priorisierung von hochsensibilisierten Patient/-innen wurden einige Bedenken geäußert. Eine Einschränkung bestehe darin, dass die genaue klinische Bedeutung von vorhandenen HLA-Antikörpern noch nicht vollständig verstanden ist. Geringe Antikörper-Mengen beispielsweise würden nicht zwangsläufig zu einer Abstoßung führen und mit einem schlechteren postoperativen Outcome einhergehen (Kobashigawa et al. 2009). Es wurde zudem die Methodik der Bestimmung nicht-akzeptabler HLA-Antigene bemängelt. Außerdem stelle sich die ethische Frage, ob nicht auch andere Faktoren, die mit langen Wartezeiten einhergehen, bei der Organallokation Berücksichtigung finden müssten, wie beispielsweise die Körpergröße oder eine bestimmte Blutgruppe (Kfoury und Kobashigawa 2012).

4.3 MrPRA und Gesamtmortalität nach HTX

Die altersadjustierten Cox-Regressionsanalysen ergaben eine signifikant höhere Gesamtmortalität pro 10% Zunahme der mrPRA Klasse I sowie mrPRA Klasse II Konzentration. Somit besteht in dieser Patientenpopulation eine altersunabhängige Assoziation zwischen PRA-Konzentration und Gesamtmortalität nach Herztransplantation. Eine Zunahme der PRA-Konzentration geht mit einer Erhöhung der Gesamtmortalität einher.

Nwakanma et al. führten ebenfalls eine Cox-Regressionsanalyse mit der aktuellen PRA-Konzentration vor der Transplantation als kontinuierliche Variable durch. Die mrPRA-Konzentrationen wurden nicht in Klasse I und Klasse II spezifiziert. Zudem war die Population deutlich kleiner und bestand nur aus 8160 Patienten. Die Regressionsanalyse wurde nicht ausschließlich für das Empfänger-Alter, sondern auch für das Geschlecht, BMI, Ischämie-Zeit, Transfusionen zwischen Listung und Transplantation, mechanische Kreislaufunterstützung, HLA-Mismatch sowie Transplantationsjahr adjustiert. Hierbei stellte sich bei einer Hazard-Ratio von 1,005 und einem Konfidenzintervall von 1,002 bis 1,009 die mrPRA-Konzentration als Prädiktor für die Gesamtmortalität heraus. Das Ergebnis war mit einem p-Wert von $\leq 0,001$ statistisch signifikant. Ein Zusammenhang zwischen mrPRA und Gesamtmortalität konnte somit ebenfalls dargestellt werden (Nwakanma et al. 2007). Die Assoziation, die sich in der vorliegenden Arbeit ergab, ist bei einer Hazard-Ratio von 1,03 (mrPRA Klasse I) bzw. 1,02 (mrPRA Klasse II) aber stärker ausgeprägt. Andere Analysen in der Literatur beruhen auf der Kaplan-Meier-Methode, mit der das Überleben verschiedener Patientengruppen mit unterschiedlich hohen PRA-Konzentrationen verglichen wurde (Lavee et al. 1991, Loh et al. 1994, Kobashigawa et al. 1996). Alle Publikationen stellten fest, dass die Gruppe mit den höchsten PRA-Konzentrationen das schlechteste Überleben aufwies. Lavee et al. jedoch betrachteten Todesereignisse ausschließlich im Zusammenhang mit hyperakuten, akuten sowie chronischen Abstoßungsreaktionen. Bei Loh et al. hingegen wurden Todesereignisse durch Malignome, Infektionen und andere Ursachen mit eingeschlossen. Auch Kobashigawa et al. und Nwakanma et al. betrachteten alle aufgezeichneten Todesereignisse.

Die Ergebnisse dieser Arbeit im Zusammenschau mit der Literatur deuten auf eine Assoziation zwischen PRA-Konzentration und Gesamtmortalität nach Herztransplantation hin, wodurch die klinische Relevanz der PRA-Bestimmung vor der Transplantation für das postoperative Outcome unterstrichen wird. Identifizierte Risikopatient/-innen mit erhöhter PRA-Konzentration können einer gezielten Therapie, einer so genannten Desensibilisierungstherapie, zugeführt werden, um das postoperative Outcome zu verbessern (Kobashigawa et al. 2018). Es herrscht jedoch kein Konsensus darüber, welche PRA- und cPRA-Konzentrationen eine Desensibilisierungstherapie nach sich ziehen und welche Protokolle verwendet wer-

den sollten. In einer Befragung unter 56 Transplantationszentren in den USA haben 21% der Zentren einen Cut-off von >80% gewählt, 21% von >50% und der Rest verwendete Werte zwischen >10% und >90% (Kobashigawa et al. 2018). Außerdem stehen nur begrenzt Daten bezüglich des Nutzens einer Desensibilisierungstherapie vor Herztransplantationen zur Verfügung (Eckman et al. 2010, Patel und Kobashigawa 2012, Kobashigawa et al. 2018). Die retrospektive Studie von Kobashigawa et al. beispielsweise konnte eine langfristige Verbesserung des postoperativen Outcomes bei reduzierten PRA-Konzentrationen darstellen, jedoch keine signifikanten Unterschiede in der Mortalität zwischen therapierten und nicht-therapierten hochsensibilisierten Patient/-innen (Kobashigawa et al. 2011). Es bedarf daher neuer Evidenz, insbesondere aus randomisierten, kontrollierten Studien, um den Einfluss der Desensibilisierungstherapie auf das postoperative Outcome und die Gesamtmortalität darzustellen (Kobashigawa et al. 2018).

4.4 Limitationen

Es handelt sich um eine Registerstudie, weshalb fehlende Daten eine Limitation darstellen. Außerdem besteht die Möglichkeit einer Beeinflussung durch Confounder wie eine sich unterscheidende Immunsuppression, die viele fehlende Werte im Register aufweist. Wie bereits erwähnt, wurden Schwangerschaften und Geburten nicht aufgezeichnet. Zudem stellen nicht-standardisierte Methoden der PRA-Bestimmung ebenfalls eine Limitation dar.

5. Zusammenfassung

In dieser Arbeit konnte bei 20181 ersttransplantierten Patientinnen und Patienten durch eine altersadjustierte Cox-Regressionsanalyse eine Assoziation zwischen der aktuellen *Panel-Reactive Antibody*-Konzentration (*most recent* PRA, mrPRA) zum Zeitpunkt der Herztransplantation und der postoperativen Gesamtmortalität dargestellt werden. Hierbei wurde der Einfluss der stetigen Variable mrPRA auf die Zielvariable Gesamtmortalität ermittelt. Das Ergebnis war statistisch signifikant und konnte vorhandene Daten aus der Literatur bestätigen. Darüber hinaus wurde das Kollektiv nach dem Grad der Sensibilisierung beschrieben. Diese Analyse zeigte, dass die Mehrheit der Patientinnen und Patienten keine mrPRA aufwiesen.

In this work an association between most recent Panel-Reactive Antibodies (mrPRA) at the time of heart transplantation and postoperative all-cause mortality is shown by applying an age-adjusted Cox regression on the prospective data of 20181 first heart transplant recipients. The influence of the continuous variable mrPRA on the target variable all-cause mortality was examined. The result is statistically significant and reinforces already existing data in literature. Furthermore, analyzing the distribution of sensitization levels in the patient population shows, that most patients do not exhibit mrPRA in their serum.

6. Literaturverzeichnis

- AARONSON, K. D., SCHWARTZ, J. S., CHEN, T. M., WONG, K. L., GOIN, J. E. & MANCINI, D. M. (1997). Development and prospective validation of a clinical index to predict survival in ambulatory patients referred for cardiac transplant evaluation. *Circulation*, 95, 2660-7.
- AL-MOHAISSEN, M. A. & VIRANI, S. A. (2014). Allosensitization in heart transplantation: an overview. *Can J Cardiol*, 30, 161-72.
- ASKAR, M., HSICH, E., REVILLE, P., NOWACKI, A. S., BALDWIN, W., BAKDASH, S., DAGHSTANI, J., ZHANG, A., KLINGMAN, L., SMEDIRA, N., MOAZAMI, N., TAYLOR, D. O., STARLING, R. C. & GONZALEZ-STAWINSKI, G. (2013). HLA and MICA allosensitization patterns among patients supported by ventricular assist devices. *J Heart Lung Transplant*, 32, 1241-8.
- BERRY, G. J., BURKE, M. M., ANDERSEN, C., BRUNEVAL, P., FEDRIGO, M., FISHBEIN, M. C., GODDARD, M., HAMMOND, E. H., LEONE, O., MARBOE, C., MILLER, D., NEIL, D., RASSL, D., REVELO, M. P., RICE, A., RENE RODRIGUEZ, E., STEWART, S., TAN, C. D., WINTERS, G. L., WEST, L., MEHRA, M. R. & ANGELINI, A. (2013). The 2013 International Society for Heart and Lung Transplantation Working Formulation for the standardization of nomenclature in the pathologic diagnosis of antibody-mediated rejection in heart transplantation. *J Heart Lung Transplant*, 32, 1147-62.
- BETKOWSKI, A. S., GRAFF, R., CHEN, J. J. & HAUPTMAN, P. J. (2002). Panel-reactive antibody screening practices prior to heart transplantation. *J Heart Lung Transplant*, 21, 644-50.
- BLEUMINK, G. S., KNETSCH, A. M., STURKENBOOM, M. C., STRAUS, S. M., HOFMAN, A., DECKERS, J. W., WITTEMAN, J. C. & STRICKER, B. H. (2004). Quantifying the heart failure epidemic: prevalence, incidence rate, lifetime risk and prognosis of heart failure The Rotterdam Study. *Eur Heart J*, 25, 1614-9.
- BRAUNWALD, E. (1997). Shattuck lecture--cardiovascular medicine at the turn of the millennium: triumphs, concerns, and opportunities. *N Engl J Med*, 337, 1360-9.
- BUNDESÄRZTEKAMMER (2013). Richtlinien für die Wartelistenführung und Organvermittlung zur Herz- und Herz-Lungen-Transplantation [Online im Internet.] URL: https://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/downloads/Herz-Lunge_09122013.pdf [Stand 16.01.2019, 12:23 Uhr].
- CECKA, J. M. (2010). Calculated PRA (CPRA): the new measure of sensitization for transplant candidates. *Am J Transplant*, 10, 26-9.
- CHIH, S., ROSS, H. J., MCDONALD, M. A. & ISAAC, D. L. (2012). Highly sensitized patients in cardiac transplantation: early outcomes from the Canadian Prioritized Organ Sharing Program. *J Heart Lung Transplant*, 31, 780-2.
- CHRIST, M., STORK, S., DORR, M., HEPNER, H. J., MULLER, C., WACHTER, R., RIEMER, U. & TREND, H. F. G. P. (2016). Heart failure epidemiology 2000-2013: insights from the German Federal Health Monitoring System. *Eur J Heart Fail*, 18, 1009-18.
- ECKMAN, P. M., HANNA, M., TAYLOR, D. O., STARLING, R. C. & GONZALEZ-STAWINSKI, G. V. (2010). Management of the sensitized adult heart transplant candidate. *Clin Transplant*, 24, 726-34.
- ENG, H. S. & LEFFELL, M. S. (2011). Histocompatibility testing after fifty years of transplantation. *J Immunol Methods*, 369, 1-21.
- EUROTRANSPLANT (2017). Eurotransplant Manual Chapter 6 ET Thoracic Allocation System (EThAS) [Online im Internet.] URL:

<https://www.eurotransplant.org/cms/mediaobject.php?file=H6+EThAS++November+27%2C+20171.pdf> [Stand: 16.01.2019, 12:30 Uhr].

- EUROTRANSPLANT (2018). Eurotransplant Manual Chapter 10 Histocompatibility Testing [Online im Internet.] URL: <https://www.eurotransplant.org/cms/mediaobject.php?file=H10+Histocompatibility+Novemb+2018+-+v4.5.pdf> [Stand 16.01.2019, 12:50 Uhr].
- GAME, D. S. & LECHLER, R. I. (2002). Pathways of allorecognition: implications for transplantation tolerance. *Transpl Immunol*, 10, 101-8.
- GO, A. S., MOZAFFARIAN, D., ROGER, V. L., BENJAMIN, E. J., BERRY, J. D., BORDEN, W. B., BRAVATA, D. M., DAI, S., FORD, E. S., FOX, C. S., FRANCO, S., FULLERTON, H. J., GILLESPIE, C., HAILPERN, S. M., HEIT, J. A., HOWARD, V. J., HUFFMAN, M. D., KISSELA, B. M., KITTNER, S. J., LACKLAND, D. T., LICHTMAN, J. H., LISABETH, L. D., MAGID, D., MARCUS, G. M., MARELLI, A., MATCHAR, D. B., MCGUIRE, D. K., MOHLER, E. R., MOY, C. S., MUSSOLINO, M. E., NICHOL, G., PAYNTER, N. P., SCHREINER, P. J., SORLIE, P. D., STEIN, J., TURAN, T. N., VIRANI, S. S., WONG, N. D., WOO, D. & TURNER, M. B. (2013). Heart disease and stroke statistics--2013 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*, 127, e6-e245.
- HEROLD, G. (2017). *Innere Medizin*. Köln, S.223.
- HO, E. K., VLAD, G., COLOVAI, A. I., VASILESCU, E. R., SCHWARTZ, J., SONDERMEIJER, H., BURKE, E., MARBOE, C. C., ITESCU, S., SUCIU-FOCA, N. & MANCINI, D. (2009). Alloantibodies in heart transplantation. *Hum Immunol*, 70, 825-9.
- HOWELL, W. M., CARTER, V. & CLARK, B. (2010). The HLA system: immunobiology, HLA typing, antibody screening and crossmatching techniques. *J Clin Pathol*, 63, 387-90.
- INTERNATIONAL SOCIETY FOR HEART AND LUNG TRANSPLANTATION (2017). Adult Heart Transplantation Statistics [PowerPoint Folien online im Internet.] URL: <https://ishltregistries.org/registries/slides.asp?year=2017> [Stand: 16.01.2019, 13:17 Uhr].
- ITESCU, S., TUNG, T. C., BURKE, E. M., WEINBERG, A., MOAZAMI, N., ARTRIP, J. H., SUCIU-FOCA, N., ROSE, E. A., OZ, M. C. & MICHLER, R. E. (1998). Preformed IgG antibodies against major histocompatibility complex class II antigens are major risk factors for high-grade cellular rejection in recipients of heart transplantation. *Circulation*, 98, 786-93.
- KACZMAREK, I., DEUTSCH, M. A., KAUCHE, T., BEIRAS-FERNANDEZ, A., SCHMOECKEL, M., VICOL, C., SODIAN, R., REICHAERT, B., SPANNAGL, M. & UEBERFUHR, P. (2008). Donor-specific HLA alloantibodies: long-term impact on cardiac allograft vasculopathy and mortality after heart transplant. *Exp Clin Transplant*, 6, 229-35.
- KFOURY, A. G. & KOBASHIGAWA, J. A. (2012). Prioritizing sensitized heart transplant candidates: a sensitive affair. *J Heart Lung Transplant*, 31, 677-8.
- KIRKLIN, J. K., NAFTEL, D. C., PAGANI, F. D., KORMOS, R. L., STEVENSON, L. W., BLUME, E. D., MYERS, S. L., MILLER, M. A., BALDWIN, J. T. & YOUNG, J. B. (2015). Seventh INTERMACS annual report: 15,000 patients and counting. *J Heart Lung Transplant*, 34, 1495-504.
- KOBASHIGAWA, J. A., SABAD, A., DRINKWATER, D., COGERT, G. A., MORIGUCHI, J. D., KAWATA, N., HAMILTON, M. A., HAGE, A., TERASAKI, P. & LAKS, H. (1996). Pretransplant panel reactive-antibody screens. Are they truly a marker for poor outcome after cardiac transplantation? *Circulation*, 94, li294-7.
- KOBASHIGAWA, J., MEHRA, M., WEST, L., KERMAN, R., GEORGE, J., ROSE, M., ZEEVI, A., REINSMOEN, N., PATEL, J. & REED, E. F. (2009). Report from a consensus conference on the sensitized patient awaiting heart transplantation. *J Heart Lung Transplant*, 28, 213-25.

- KOBASHIGAWA, J. A., PATEL, J. K., KITTLESON, M. M., KAWANO, M. A., KIYOSAKI, K. K., DAVIS, S. N., MORIGUCHI, J. D., REED, E. F. & ARDEHALI, A. A. (2011). The long-term outcome of treated sensitized patients who undergo heart transplantation. *Clin Transplant*, 25, E61-7.
- KOBASHIGAWA, J., COLVIN, M., POTENA, L., DRAGUN, D., CRESPO-LEIRO, M. G., DELGADO, J. F., OLYMBIOS, M., PARAMESHWAR, J., PATEL, J., REED, E., REINSMOEN, N., RODRIGUEZ, E. R., ROSS, H., STARLING, R. C., TYAN, D., URSCHEL, S. & ZUCKERMANN, A. (2018). The management of antibodies in heart transplantation: An ISHLT consensus document. *J Heart Lung Transplant*, 37, 537-547.
- LAVEE, J., KORMOS, R. L., DUQUESNOY, R. J., ZERBE, T. R., ARMITAGE, J. M., VANEK, M., HARDESTY, R. L. & GRIFFITH, B. P. (1991). Influence of panel-reactive antibody and lymphocytotoxic crossmatch on survival after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant*, 10, 921-9; discussion 929-30.
- LEE, P. C., TERASAKI, P. I., TAKEMOTO, S. K., LEE, P. H., HUNG, C. J., CHEN, Y. L., TSAI, A. & LEI, H. Y. (2002). All chronic rejection failures of kidney transplants were preceded by the development of HLA antibodies. *Transplantation*, 74, 1192-4.
- LEVY, W. C., MOZAFFARIAN, D., LINKER, D. T., SUTRADHAR, S. C., ANKER, S. D., CROPP, A. B., ANAND, I., MAGGIONI, A., BURTON, P., SULLIVAN, M. D., PITT, B., POOLE-WILSON, P. A., MANN, D. L. & PACKER, M. (2006). The Seattle Heart Failure Model: prediction of survival in heart failure. *Circulation*, 113, 1424-33.
- LOH, E., BERGIN, J. D., COUPER, G. S. & MUDGE, G. H., JR. (1994). Role of panel-reactive antibody cross-reactivity in predicting survival after orthotopic heart transplantation. *J Heart Lung Transplant*, 13, 194-201.
- LONG, E. O. & JACOBSON, S. (1989). Pathways of viral antigen processing and presentation to CTL: defined by the mode of virus entry? *Immunol Today*, 10, 45-8.
- LOUPY, A., TOQUET, C., ROUVIER, P., BEUSCART, T., BORIES, M. C., VARNOUS, S., GUILLEMAIN, R., PATTIER, S., SUBERBIELLE, C., LEPRINCE, P., LEFAUCHEUR, C., JOUVEN, X., BRUNEVAL, P. & DUONG VAN HUYEN, J. P. (2016). Late Failing Heart Allografts: Pathology of Cardiac Allograft Vasculopathy and Association With Antibody-Mediated Rejection. *Am J Transplant*, 16, 111-20.
- LUND, L. H., EDWARDS, L. B., KUCHERYAVAYA, A. Y., BENDEN, C., DIPCHAND, A. I., GOLDFARB, S., LEVVEY, B. J., MEISER, B., ROSSANO, J. W., YUSEN, R. D. & STEHLIK, J. (2015). The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-second Official Adult Heart Transplantation Report--2015; Focus Theme: Early Graft Failure. *J Heart Lung Transplant*, 34, 1244-54.
- LUND, L. H., EDWARDS, L. B., DIPCHAND, A. I., GOLDFARB, S., KUCHERYAVAYA, A. Y., LEVVEY, B. J., MEISER, B., ROSSANO, J. W., YUSEN, R. D. & STEHLIK, J. (2016). The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-third Adult Heart Transplantation Report-2016; Focus Theme: Primary Diagnostic Indications for Transplant. *J Heart Lung Transplant*, 35, 1158-1169.
- LUND, L. H., KHUSH, K. K., CHERIKH, W. S., GOLDFARB, S., KUCHERYAVAYA, A. Y., LEVVEY, B. J., MEISER, B., ROSSANO, J. W., CHAMBERS, D. C., YUSEN, R. D. & STEHLIK, J. (2017). The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-fourth Adult Heart Transplantation Report-2017; Focus Theme: Allograft ischemic time. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, 36, 1037-1046.
- MANSOUR, I., MESSAED, C., AZOURY, M., KLAYME, S. & NAAMAN, R. (2001). Panel-reactive antibodies using complement-dependent cytotoxicity, flow cytometry, and ELISA in patients awaiting renal transplantation or transplanted patients: a comparative study. *Transplant Proc*, 33, 2844-7.

- MEHRA, M. R., UBER, P. A., UBER, W. E., SCOTT, R. L. & PARK, M. H. (2003). Allosensitization in heart transplantation: implications and management strategies. *Curr Opin Cardiol*, 18, 153-8.
- MEHRA, M. R., KOBASHIGAWA, J., STARLING, R., RUSSELL, S., UBER, P. A., PARAMESHWAR, J., MOHACSI, P., AUGUSTINE, S., AARONSON, K. & BARR, M. (2006). Listing criteria for heart transplantation: International Society for Heart and Lung Transplantation guidelines for the care of cardiac transplant candidates--2006. *J Heart Lung Transplant*, 25, 1024-42.
- MEHRA, M. R., CANTER, C. E., HANNAN, M. M., SEMIGRAN, M. J., UBER, P. A., BARAN, D. A., DANZIGER-ISAKOV, L., KIRKLIN, J. K., KIRK, R., KUSHWAHA, S. S., LUND, L. H., POTENA, L., ROSS, H. J., TAYLOR, D. O., VERSCHUUREN, E. A. & ZUCKERMANN, A. (2016). The 2016 International Society for Heart Lung Transplantation listing criteria for heart transplantation: A 10-year update. *J Heart Lung Transplant*, 35, 1-23.
- MEIER-KRIESCHE, H. U., SCORNIK, J. C., SUSSKIND, B., REHMAN, S. & SCHOLD, J. D. (2009). A lifetime versus a graft life approach redefines the importance of HLA matching in kidney transplant patients. *Transplantation*, 88, 23-9.
- MONTGOMERY, R. A., HARDY, M. A., JORDAN, S. C., RACUSEN, L. C., RATNER, L. E., TYAN, D. B. & ZACHARY, A. A. (2004). Consensus opinion from the antibody working group on the diagnosis, reporting, and risk assessment for antibody-mediated rejection and desensitization protocols. *Transplantation*, 78, 181-5.
- MOSTERD, A. & HOES, A. W. (2007). Clinical epidemiology of heart failure. *Heart*, 93, 1137-46.
- NWAKANMA, L. U., WILLIAMS, J. A., WEISS, E. S., RUSSELL, S. D., BAUMGARTNER, W. A. & CONTE, J. V. (2007). Influence of pretransplant panel-reactive antibody on outcomes in 8,160 heart transplant recipients in recent era. *Ann Thorac Surg*, 84, 1556-62; discussion 1562-3.
- ORGAN PROCUREMENT AND TRANSPLANTATION NETWORK. (2018). Policies [Online im Internet.] URL: https://optn.transplant.hrsa.gov/media/1200/optn_policies.pdf [Stand: 16.01.2019, 12:55 Uhr].
- PATEL, J. K. & KOBASHIGAWA, J. A. (2012). Improving survival during heart transplantation: diagnosis of antibody-mediated rejection and techniques for the prevention of graft injury. *Future Cardiol*, 8, 623-35.
- PATEL, R. & TERASAKI, P. I. (1969). Significance of the positive crossmatch test in kidney transplantation. *N Engl J Med*, 280, 735-9.
- PONIKOWSKI, P., VOORS, A. A., ANKER, S. D., BUENO, H., CLELAND, J. G., COATS, A. J., FALK, V., GONZALEZ-JUANATEY, J. R., HARJOLA, V. P., JANKOWSKA, E. A., JESSUP, M., LINDE, C., NIHOYANNOPOULOS, P., PARISSIS, J. T., PIESKE, B., RILEY, J. P., ROSANO, G. M., RUILOPE, L. M., RUSCHITZKA, F., RUTTEN, F. H., VAN DER MEER, P. & AUTHORS/TASK FORCE, M. (2016). 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*, 37, 2129-200.
- REBIBOU, J. M., CHABOD, J., ALCALAY, D., COUSSEDIERE, M. C., DETEIX, P., TOUCHARD, G., DUPONT, I., THEVENIN, C., CHALOPIN, J. M. & TIBERGHIE, P. (2002). Flow cytometric evaluation of pregnancy-induced anti-HLA immunization and blood transfusion-induced reactivation. *Transplantation*, 74, 537-40.
- REED, E. F., HONG, B., HO, E., HARRIS, P. E., WEINBERGER, J. & SUCIU-FOCA, N. (1996). Monitoring of soluble HLA alloantigens and anti-HLA antibodies identifies heart allograft

- recipients at risk of transplant-associated coronary artery disease. *Transplantation*, 61, 566-72.
- REED, E. F., DEMETRIS, A. J., HAMMOND, E., ITESCU, S., KOBASHIGAWA, J. A., REINSMOEN, N. L., RODRIGUEZ, E. R., ROSE, M., STEWART, S., SUCIU-FOCA, N., ZEEVI, A. & FISHBEIN, M. C. (2006). Acute antibody-mediated rejection of cardiac transplants. *J Heart Lung Transplant*, 25, 153-9.
 - ROGER, V. L. (2013). Epidemiology of heart failure. *Circ Res*, 113, 646-59.
 - SAIDMAN, S. L. (2007). Histocompatibility testing for highly sensitized transplant candidates. *Transplant Proc*, 39, 673-5.
 - SAVARESE, G. & LUND, L. H. (2017). Global Public Health Burden of Heart Failure. *Card Fail Rev*, 3, 7-11.
 - SHAH, A. S., NWAKANMA, L., SIMPKINS, C., WILLIAMS, J., CHANG, D. C. & CONTE, J. V. (2008). Pretransplant panel reactive antibodies in human lung transplantation: an analysis of over 10,000 patients. *Ann Thorac Surg*, 85, 1919-24.
 - SINGH, N., PIRSCH, J. & SAMANIEGO, M. (2009). Antibody-mediated rejection: treatment alternatives and outcomes. *Transplant Rev (Orlando)*, 23, 34-46.
 - SMITH, J. D., DANSKINE, A. J., LAYLOR, R. M., ROSE, M. L. & YACOUB, M. H. (1993). The effect of panel reactive antibodies and the donor specific crossmatch on graft survival after heart and heart-lung transplantation. *Transpl Immunol*, 1, 60-5.
 - SOLEIMANI, B., LECHLER, R. I., HORNICK, P. I. & GEORGE, A. J. (2006). Role of alloantibodies in the pathogenesis of graft arteriosclerosis in cardiac transplantation. *Am J Transplant*, 6, 1781-5.
 - STEWART, S., WINTERS, G. L., FISHBEIN, M. C., TAZELAAR, H. D., KOBASHIGAWA, J., ABRAMS, J., ANDERSEN, C. B., ANGELINI, A., BERRY, G. J., BURKE, M. M., DEMETRIS, A. J., HAMMOND, E., ITESCU, S., MARBOE, C. C., MCMANUS, B., REED, E. F., REINSMOEN, N. L., RODRIGUEZ, E. R., ROSE, A. G., ROSE, M., SUCIU-FOCIA, N., ZEEVI, A. & BILLINGHAM, M. E. (2005). Revision of the 1990 working formulation for the standardization of nomenclature in the diagnosis of heart rejection. *J Heart Lung Transplant*, 24, 1710-20.
 - UNOS (2018a). Transplants By Organ Type - 2017 Based on OPTN data as of July 19, 2018 [Online im Internet.] URL: https://unos.org/data/transplant-trends/#transplants_by_organ_type+year+2017 [Stand: 22.07.2018, 10:13 Uhr].
 - UNOS (2018b). Waiting List Candidates by Organ Type - All Patient States Based on OPTN data as of July 19, 2018 [Online im Internet.] URL: https://unos.org/data/transplant-trends/#waitlists_by_organ [Stand: 22.07.2018, 09:58 Uhr].
 - VASILESCU, E. R., HO, E. K., DE LA TORRE, L., ITESCU, S., MARBOE, C., CORTESINI, R., SUCIU-FOCA, N. & MANCINI, D. (2004). Anti-HLA antibodies in heart transplantation. *Transpl Immunol*, 12, 177-83.
 - VELEZ, M. & JOHNSON, M. R. (2009). Management of allosensitized cardiac transplant candidates. *Transplant Rev (Orlando)*, 23, 235-47.
 - YANCY, C. W., JESSUP, M., BOZKURT, B., BUTLER, J., CASEY, D. E., JR., DRAZNER, M. H., FONAROW, G. C., GERACI, S. A., HORWICH, T., JANUZZI, J. L., JOHNSON, M. R., KASPER, E. K., LEVY, W. C., MASOUDI, F. A., MCBRIDE, P. E., MCMURRAY, J. J., MITCHELL, J. E., PETERSON, P. N., RIEGEL, B., SAM, F., STEVENSON, L. W., TANG, W. H., TSAI, E. J., WILKOFF, B. L. & AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY FOUNDATION/AMERICAN HEART ASSOCIATION TASK FORCE ON PRACTICE, G. (2013). 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the

American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation*, 128, e240-327.

- ZUCKERMANN, A. & BARTEN, M. J. (2011). Surgical wound complications after heart transplantation. *Transpl Int*, 24, 627-36.

7. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen danken, die durch ihre Unterstützung diese Arbeit förderten.

Mein besonderer Dank gilt Frau PD Dr. Meike Rybczynski für die Überlassung des interessanten Themas und für das entgegengebrachte Vertrauen.

Ich möchte mich außerdem bei Frau Dr. Christina Magnussen für die konstruktive Kritik, die wertvollen Anregungen und die sehr gute Erreichbarkeit bedanken.

Ein ganz besonderer Dank gilt meinen Eltern und meinem kleinen Bruder, die mich stets unterstützt haben.

8. Lebenslauf

Der Lebenslauf wurde aus datenschutzrechtlichen Gründen entfernt.

9. Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Unterschrift: