

Aus dem Deutschen Herzzentrum Berlin
Stiftung des Öffentlichen Rechts

DISSERTATION

Der Einfluss demografischer Faktoren von Empfänger und Spender auf die 1-Jahres-Mortalität nach Herztransplantation

Zur Erlangung des akademischen Grades
Doktor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von
Anica Sender
aus Berlin

Datum der Promotion: 25. November 2022

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	6
Abkürzungsverzeichnis	7
Abstract deutsch	8
Abstract englisch	10
1. Einleitung	12
1.1 Einführung, historische Entwicklung und Trends zu Herztransplantationen ...	12
1.2 Entwicklung der Lebenserwartung und Lebensqualität nach Herztransplantation	12
1.3 Entwicklung der Charakteristika der Empfänger einer Herztransplantation	13
1.3.1 Grunderkrankungen	13
1.3.2 Demografische Charakteristika	13
1.4 Verfügbarkeit von Spenderorganen für eine Herztransplantation	13
1.5 Charakteristika der Spender von Organen für Herztransplantationen	15
1.5.1 Alter der Spender.....	15
1.6 Zusammenwirken der Charakteristika zwischen Empfänger und Spender.....	15
1.7 Studienlage zum Einfluss des Geschlechts von Empfänger und Spender	16
1.8 Studienlage zum Einfluss der Geschlechterbeziehung zwischen Empfänger und Spender.....	16
1.9 Studienlage zum Einfluss des Alters von Empfänger und Spender	17
1.10 Studienlage zum Einfluss der Altersbeziehung zwischen Empfänger und Spender.....	17
1.11 Studienlage zum Einfluss der Grunderkrankung des Empfängers.....	17
1.12 Studienlage zum Einfluss der Todesart des Spenders	18
Zielsetzung	18
2. Methodik	19
2.1 Studiendesign.....	19
2.2 Datenerhebung.....	20
2.3 Einflussfaktoren.....	21
2.4 Endpunkte	22
2.5 Statistische Analysen	23
3. Ergebnisse	23

3.1	Deskriptive Analyse der demografischen und klinischen Eigenschaften von Empfänger und Spender	23
3.1.1	Empfänger	23
3.1.1.1	Geschlecht und Alter	23
3.1.1.2	Grunderkrankungen	24
3.1.2	Spender	25
3.1.2.1	Geschlecht und Alter	25
3.1.2.2	Todesart und Todesursache	25
3.1.3	Beziehung Empfänger und Spender	28
3.1.3.1	Geschlechterbeziehungen	28
3.1.3.2	Altersbeziehungen	29
3.1.3.3	Entwicklung von Empfänger- und Spenderalter während des Untersuchungszeitraumes	29
3.2	1-Jahres-Mortalität nach HTX	30
3.2.1	Einfluss des Geschlechts auf die 1-Jahres-Mortalität nach HTX	31
3.2.1.1	Geschlecht des Empfängers	31
3.2.1.2	Geschlecht des Spenders	32
3.2.2	Einfluss der Geschlechterbeziehung zwischen Empfänger und Spender auf die 1-Jahres-Mortalität nach HTX	34
3.2.3	Einfluss des Alters auf die 1-Jahres-Mortalität nach HTX	35
3.2.3.1	Alter des Empfängers	35
3.2.3.2	Alter des Spenders	36
3.2.3.3	Einfluss der Altersbeziehung zwischen Empfänger und Spender auf die 1-Jahres-Mortalität nach HTX	37
3.2.3.4	Einfluss der zur Transplantation führenden Grunderkrankung auf die 1-Jahres-Mortalität nach HTX	38
3.2.3.5	Einfluss der Todesart des Spenders auf die auf die 1-Jahres-Mortalität nach HTX	39
3.3	Cox-Regression	40
3.3.1	Univariate Analyse	40
3.3.2	Multivariate Analyse	43
3.3.3	Analyse der Todesursachen der innerhalb des ersten Jahres nach HTX verstorbenen Patienten	45
3.3.3.1	Auswertung	45

3.3.3.2 Analyse der Todesursachen der Empfänger im Kontext zu Geschlecht und Alter.....	47
4. Diskussion	48
4.1 Kurzzusammenfassung der Ergebnisse.....	48
4.2 Studienpopulation.....	49
4.3 Diskussion der Ergebnisse zum Einfluss demografischer und klinischer Faktoren auf die 1-Jahres-Mortalität	50
4.3.1 Einfluss des Geschlechts von Empfänger und Spender auf die 1-Jahres-Mortalität nach HTX	50
4.3.2 Einfluss der Geschlechterbeziehung zwischen Empfänger und Spender auf die 1-Jahres-Mortalität nach HTX	51
4.3.3 Einfluss des Alters von Empfänger und Spender auf die 1-Jahres-Mortalität nach HTX	55
4.3.4 Einfluss der Altersbeziehung zwischen Empfänger und Spender auf die 1-Jahres-Mortalität nach HTX	63
4.3.5 Einfluss der Grunderkrankung des Patienten auf die Mortalität nach HTX ..	64
4.3.6 Einfluss der Todesursache des Spenders auf die 1-Jahres-Mortalität nach HTX	66
4.4 Limitationen	67
4.5 Schlussfolgerungen.....	68
Quellenverzeichnis:.....	70
Eidesstattliche Versicherung und Anteilserklärung	76
Curriculum Vitae	77
Danksagung	78

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Darstellung der Altersverteilung der im Studienzeitraum (2000-2010) am DHZB herztransplantierten Patienten nach einem Alters Cut-Off von 60 Jahren	24
Tabelle 2 Darstellung der Altersverteilung der Organspender der im Studienzeitraum (2000-2010) am DHZB herztransplantierten Patienten.....	25
Tabelle 3 Darstellung der Verteilung der Todesursachen der Organspender mit "natürlicher Todesart" der im Studienzeitraum (2000-2010) am DHZB herztransplantierten Patienten.....	26
Tabelle 4 Darstellung der Todesursachen der Organspender mit "nicht-natürlicher Todesart" der im Studienzeitraum (2000-2010) am DHZB herztransplantierten Patienten	27
Tabelle 5 Darstellung des mittleren Alters und der Geschlechterverteilung der nach Todesart eingeteilten Organspender der im Studienzeitraum (2000-2010) am DHZB herztransplantierten Patienten	27
Tabelle 6 Darstellung der Altersbeziehung zwischen Empfänger und Spender der im Studienzeitraum (2000-2010) am DHZB herztransplantierten Patienten	29
Tabelle 7 Analyse zum Einfluss des Geschlechts des Empfängers auf die 1-Jahres-Mortalität nach HTX (Signifikanzprüfung)	32
Tabelle 8 Analyse zum Einfluss des Geschlechts des Spenders auf die 1-Jahres-Mortalität nach HTX (Signifikanzprüfung)	33
Tabelle 9 Analyse der Mortalität innerhalb des ersten Jahres bei geschlechtskonformer und nicht-konformer HTX der im Studienzeitraum (2000-2010) am DHZB herztransplantierten Patienten (Signifikanzprüfung)	34
Tabelle 10 Analyse der Mortalität innerhalb des ersten Jahres in Abhängigkeit von der Geschlechterbeziehung der im Studienzeitraum (2000-2010) am DHZB herztransplantierten Patienten. Es wurden die gängigen Geschlechtersymbole genutzt. Das am Anfang stehende Symbol steht für den spendenden, das darauffolgende für den empfangenden Patienten: ♂♂: Spender (m) Empfänger (m) ♀♀: Spender (w) Empfänger (w) ♂♀: Spender (m) Empfänger (w) ♀♂: Spender (w) Empfänger (m)	35
Tabelle 11 Analyse der Altersdifferenz zwischen verstorbenen und überlebenden Patienten (Signifikanzprüfung)	35
Tabelle 12 Analyse der Mortalität innerhalb des ersten Jahres der nach einem Alters Cut-Off von 60 Jahren eingeteilten im Studienzeitraum (2000-2010) am DHZB herztransplantierten Patienten	36
Tabelle 13 Analyse zum Einfluss des Spenderalters auf die 1-Jahres-Mortalität der im Studienzeitraum (2000-2010) am DHZB herztransplantierten Patienten (Signifikanzprüfung)....	36
Tabelle 14 Analyse der Mortalität innerhalb des ersten Jahres der nach einem Alters Cut-Off von 50 Jahren eingeteilten Organspender der im Studienzeitraum (2000-2010) am DHZB herztransplantierten Patienten	37
Tabelle 15 Darstellung der Mortalität innerhalb des ersten Jahres in Abhängigkeit der Altersbeziehung zwischen Empfänger und Spender der im Studienzeitraum (2000-2010) am DHZB herztransplantierten Patienten	37
Tabelle 16 Analyse zum Einfluss der Grunderkrankung der im Studienzeitraum (2000-2010) am DHZB herztransplantierten Patienten auf die 1-Jahres-Mortalität (Signifikanzprüfung).....	39
Tabelle 17 Analyse zum Einfluss der Todesart des Organspenders auf die 1-Jahres-Mortalität der im Studienzeitraum (2000-2010) am DHZB herztransplantierten Patienten (Signifikanzprüfung)	39

Tabelle 18 Univariate Cox-Regressionsanalyse der einzelnen Einflussfaktoren auf die 1-Jahres-Mortalität nach HTX der im Studienzeitraum (2000-2010) am DHZB herztransplantierten Patienten	40
Tabelle 19 Multivariate Cox-Regressionsanalyse der univariat signifikanten Einflussfaktoren auf die 1-Jahres-Mortalität der im Studienzeitraum (2000-2010) am DHZB herztransplantierten Patienten	43
Tabelle 20 Dezierte multivariate Cox-Regression zum Einfluss der Spenderalters und der Grunderkrankung der im Studienzeitraum (2000-2010) am DHZB herztransplantierten Patienten	44
Tabelle 21 Analyse der Todesursachen innerhalb des ersten Jahres der im Studienzeitraum (2000-2010) am DHZB herztransplantierten Patienten	45
Tabelle 22 Analyse der Todesursachen der in den ersten 10 Tagen nach HTX verstorbenen im Studienzeitraum (2000-2010) am DHZB herztransplantierten Patienten	46
Tabelle 23 Analyse der Todesursachen der im 1.Monat nach HTX verstorbenen im Studienzeitraum (2000-2010) am DHZB herztransplantierten Patienten	46
Tabelle 24 Analyse der Todesursachenverteilung in Bezug zum Geschlecht der im Studienzeitraum (2000-2010) am DHZB herztransplantierten Patienten	47
Tabelle 25 Analyse der Studienlage zum Einfluss des Geschlechts von Empfänger und Spender auf das Outcome nach HTX	50
Tabelle 26 Analyse der Studienlage zum Einfluss der Geschlechterbeziehung auf das Outcome nach HTX	52
Tabelle 27 Analyse der Ergebnisse anderer Studien zum Einfluss der Geschlechterbeziehung auf das Outcome nach HTX. Es wurden die gängigen Geschlechtersymbole genutzt. Das am Anfang stehende Symbol steht für den spendenden, das darauffolgende für den empfangenden Patienten: ♂ ♂: Spender (m) Empfänger (m) ♀ ♀: Spender (w) Empfänger (w) ♂ ♀: Spender (m) Empfänger (w) ♀ ♂: Spender (w) Empfänger (m)	54
Tabelle 28 Analyse der Studienlage zum Einfluss des Alters von Empfänger und Spender auf das Outcome nach HTX.....	56
Tabelle 29 Analyse der Studienlage zum Einfluss des Empfängeralters auf die Mortalität nach HTX	58
Tabelle 30 Analyse der Studienlage zum Einfluss des Spenderalters auf die Mortalität nach HTX	61
Tabelle 31 Analyse der Studienlage zum Einfluss der Grunderkrankung des Empfängers auf die Mortalität nach HTX.....	64
Tabelle 32 Analyse der Studienlage zum Einfluss der Todesart des Spenders auf das Outcome nach HTX	66

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Darstellung der Anzahl an Herztransplantationen (HTX) im Deutschen Herzzentrum Berlin (DHZB) in den Jahren 2000-2010	20
Abbildung 2 Darstellung der Geschlechterbeziehungen zwischen Empfänger und Spender der im Studienzeitraum (2000-2010) am DHZB herztransplantierten Patienten in Prozent. Es wurden die gängigen Geschlechtersymbole genutzt. Das am Anfang stehende Symbol steht für den spendenden, das darauffolgende für den empfangenden Patienten: ♂♂: Spender (m) Empfänger (m) ♀♀: Spender (w) Empfänger (w) ♂♀: Spender (m) Empfänger (w) ♀♂: Spender (w) Empfänger (m)	28
Abbildung 3 Darstellung der Entwicklung des mittleren Lebensalters von Empfängern und Spendern von HTX am DHZB im Studienzeitraum (2000-2010).....	30
Abbildung 4 Kaplan-Meier-Überlebenskurve für die gesamte Studienpopulation im Beobachtungszeitraum von einem Jahr	31
Abbildung 5 Darstellung der Mortalität innerhalb des ersten Jahres nach HTX in Abhängigkeit vom Geschlecht des Empfängers der im Studienzeitraum (2000-2010) am DHZB herztransplantierten Patienten in Prozent.....	32
Abbildung 6 Darstellung der Mortalität in Abhängigkeit vom Geschlecht des Organspenders der im Studienzeitraum (2000-2010) am DHZB herztransplantierten Patienten in Prozent.....	33
Abbildung 7 Darstellung der 1-Jahres-Mortalität in Abhängigkeit von der Grunderkrankung der im Studienzeitraum (2000-2010) am DHZB herztransplantierten Patienten	38
Abbildung 8 Nicht adjustierte Überlebenskurve für den Einfluss des Alters des Spenders auf die 1-Jahres-Mortalität nach HTX der im Studienzeitraum (2000-2010) am DHZB herztransplantierten Patienten	41
Abbildung 9 Nicht adjustierte Überlebenskurve für den Einfluss der Altersbeziehung zwischen Empfänger und Spender auf die 1-Jahres-Mortalität nach HTX der im Studienzeitraum (2000-2010) am DHZB herztransplantierten Patienten.....	42
Abbildung 10 Nicht adjustierte Überlebenskurve für den Einfluss der Grunderkrankung des Empfängers auf die 1-Jahres-Mortalität nach HTX der im Studienzeitraum (2000-2010) am DHZB herztransplantierten Patienten	43
Abbildung 11 Adjustierte Darstellung der Überlebenskurve für den Einfluss der Grunderkrankung auf die 1-Jahres-Mortalität der im Studienzeitraum (2000-2010) am DHZB herztransplantierten Patienten * Adjustiert für die Altersbeziehung zwischen Empfänger und Spender, sowie Alter des Spenders	44

Abkürzungsverzeichnis

CHD:	congenital heart disease
CI:	confidence interval
DHZB:	Deutsches Herzzentrum Berlin
dKMP:	dilatative Kardiomyopathien
E:	Empfänger
HK:	Herzklappen
HLTX:	Herz-Lungen-Transplantation
HR:	Hazard Ratio
HTX:	Herztransplantation
IHD:	Ischemic heart disease
IHK:	Ischämische Herzkrankheit
KI:	Konfidenzintervall
KMP:	Kardiomyopathien
MW:	Mittelwert
N/n:	Numbers (Anzahl)
OR:	Odds Ratio
S:	Spender
SAB:	Subarachnoidalblutung
SD:	Standardabweichung
SHT:	Schädelhirntrauma
TA:	Todesart
TU:	Todesursache
TX:	Transplantation
VHD:	Valvular heart disease

Abstract

Titel:

Der Einfluss demografischer Faktoren von Empfänger und Spender auf die 1-Jahres-Mortalität nach Herztransplantation

Einleitung:

Die Herztransplantation (HTX) ist für Patienten mit terminaler und therapierefraktärer Herzinsuffizienz die einzige kurative Behandlungsoption. Durch ständige Forschung und Weiterentwicklung der Medizin konnten viele das Outcome beeinflussende Faktoren, wie beispielsweise die postoperative Betreuung und die Immunsuppression nach HTX identifiziert und modifiziert werden, so dass das Outcome stetig verbessert werden konnte. Zum Einfluss demografischer Faktoren von Empfänger und Spender, ihrer Beziehung zueinander, sowie der Auswirkung der Grunderkrankung des Empfängers, sowie der Todesart des Spenders auf das Outcome nach HTX, ist die Evidenz bisher jedoch unzureichend. Die durchgeführten Studien zeigen heterogene Ergebnisse und multivariate Analysen fehlen. Diese Arbeit untersucht den Einfluss oben genannter Faktoren auf die 1-Jahres-Mortalität nach HTX.

Methoden und Patienten:

In diese retrospektive, monozentrische Kohortenstudie wurden initial alle Patienten eingeschlossen, die im Zeitraum vom 01.01.2000 bis zum 31.12.2010 im Deutschen Herzzentrum Berlin herztransplantiert wurden (N=466). Nach Anwendung der Ausschlusskriterien (Minderjährigkeit, Mehrfachtransplantation, fehlende Daten) verblieben 358 Transplantationen zur Analyse. Es erfolgte für Empfänger und Spender die Erhebung und Analyse von Alter (Empfänger: Alters Cut-Off 60 Jahre, Spender: Alters Cut-Off 50 Jahre), Geschlecht, Geschlechts- und Altersbeziehung, sowie Grunderkrankung des Empfängers und Todesart des Spenders. Die gewonnenen Daten wurden deskriptiv ausgewertet und der Einfluss auf die 1-Jahres-Mortalität mittels Cox-Regression uni- und multivariat untersucht.

Ergebnisse:

In der untersuchten Patientenpopulation lag die 1-Jahres-Mortalität bei 29 Prozent (N=102). Die höchste postoperative Mortalität fand sich dabei mit 62 Prozent im ersten

Monat nach HTX. In der univariaten Cox-Regressionsanalyse wurden als signifikant das Spenderalter (HR 1,6 KI 1,1 – 2,4; $p=0,018$), die Altersbeziehung (HR 2,6 KI 1,5 – 4,5; $p=0,001$) und die Grunderkrankung des Empfängers ermittelt. Die geringste 1-Jahres-Mortalität hatten hinsichtlich der Grunderkrankung die Patienten, die aufgrund einer Kardiomyopathie transplantiert werden mussten (Referenz). Waren eine Ischämische Herzkrankheit (HR 1,8 KI 1,2 – 2,8; $p=0,008$) oder eine Erkrankung der Herzklappen ursächlich (HR 3,5 KI 1,8 – 6,7; $p=0,000$), so war das Risiko somit deutlich erhöht. Im multivariaten Modell konnte eine Signifikanz nur für das Spenderalter (HR 1,6 KI 1,1 – 2,4; $p=0,020$) und die Grunderkrankung des Empfängers (IHK: HR 1,8 KI 1,2 – 2,8; $p=0,07$ HK: HR 3,5 KI 1,8 – 6,7; $p=0,000$) bestätigt werden.

Schlussfolgerung:

Diese Studie konnte eindeutig zeigen, dass das Spenderalter und die Grunderkrankung des Empfängers wichtige Einflussfaktoren auf die 1-Jahres-Mortalität nach HTX sind. Diese Faktoren sollten hinsichtlich der optimalen Organauswahl bzw. -zuteilung berücksichtigt werden. Da sich die höchste Mortalitätsrate im ersten Monat nach HTX fand, muss ein besonderer Fokus auf die optimale postoperative Versorgung in diesem Zeitraum, insbesondere bei Patienten mit ischämischer Herzkrankheit oder Erkrankungen der Herzklappen, gelegt werden.

Abstract

Title:

Influence of demographic factors of recipient and donor on 1-year-mortality after heart transplantation (HTX)

Introduction:

Heart transplantation (HTX) is the only curative treatment option for patients with terminal and refractory heart failure. Many factors influencing the outcome after HTX have been continuously improved by continuous research and further development of medicine. The influence of demographic factors of recipient and donor, as well as of the relationship to each other, the underlying disease as well as the cause of death of donors, has not yet been clearly clarified and multivariate analyses are missing. This paper examines the influence of these factors on 1-year-mortality after HTX.

Methods and Patients:

This retrospective monocentric cohort study included all patients who received HTX at the German Heart Center Berlin (DHZB) between January 1, 2000 and December 31, 2010 (N=466). 358 transplantations remained for analysis after exclusion of minors, recurrent transplantations and missing data. This study analysed the influence of recipient and donor age (recipient: Cut-Off 60 years, donor: Cut-Off 50 years), gender, relationship between gender and age, the underlying disease of recipient, and the cause of death of the donor. After descriptive analysis the influence on 1-year-mortality was analysed in uni- and multivariate Cox-Regression analysis.

Results:

1-year-mortality rate was 29 percent (N=102) in the investigated patient population. The highest postoperative mortality (62%) was observed within the first month after HTX. Influencing factors were an increased age of donor (HR 1,6 KI 1,1 – 2,4; p=0,018), age relationship (HR 2,6 KI 1,5 – 4,5; p=0,001), and the underlying disease of the recipient leading to transplantation, with the lowest mortality in patients undergoing HTX because of cardiomyopathy (reference) and increased risk in patients with underlying ischemic heart disease (IHD: HR 1,8 KI 1,2 – 2,8; p=0,008) or valvular

heart disease (VHD: (HR 3,5 KI 1,8 – 6,7; p=0,000). They faced a significant higher 1-year-mortality.

In multivariate analysis only donor age (HR 1,6 KI 1,1 – 2,4; p=0,020) and the underlying disease of the recipient (IHD:HR 1,8 KI 1,2 – 2,8; p=0,007 VHD:HR 3,5 KI 1,8 – 6,7; p=0,000) were significant.

Conclusion:

Donor age above 50 years and the underlying disease of the recipient are important factors influencing 1-year-mortality after HTX. These conditions should be considered with regards to optimal organ selection and allocation. Since the highest mortality rate of the first year was found in the first month after HTX, special attention must be paid to optimized treatment in this period, especially in patients with ischemic and valvular heart disease as underlying conditions.

1. Einleitung

1.1 Einführung, historische Entwicklung und Trends zu Herztransplantationen

Seit Christiaan Barnard am 03.12.1967 die weltweit erste Herztransplantation (HTX) am Groote Schuur Hospital zu Kapstadt gelang, entwickelte sich dieses Verfahren in den letzten 50 Jahren zum Goldstandard bei der Behandlung einer terminalen und therapierefraktären Herzinsuffizienz [1-5]. Im Zeitraum vom Januar 1992 bis zum Juni 2018 wurden weltweit 146.975 Herztransplantationen durchgeführt [6]. Bis zum 31.12.2019 erfolgten allein in Deutschland 13.343 Herztransplantationen [7]. Im Zuständigkeitsbereich von Eurotransplant, welche die Zuteilung von Spenderorganen in acht europäischen Ländern (Belgien, Deutschland, Kroatien, Luxemburg, Niederlande, Österreich, Ungarn, Slowenien) organisiert, wurden im Jahr 2019 insgesamt 668 Herztransplantationen durchgeführt, 344 davon in Deutschland [7, 8]. Die Notwendigkeit auf ein Spenderorgan, wie beispielsweise Herz, Lunge oder Leber angewiesen zu sein, ist ein globales Thema, welches weltweit Zehntausende von Menschen betrifft [9, 10]. Allein im Zuständigkeitsbereich der Stiftung Eurotransplant, warteten am 31.12.2019 1.119 Patienten auf ein Spenderherz, 722 davon in Deutschland.

1.2 Entwicklung der Lebenserwartung und Lebensqualität nach Herztransplantation

Für die an einer Herzinsuffizienz im Endstadium leidenden Patienten handelt es sich bei der Transplantation um die einzige kurative Behandlungsoption. Studien zeigen, dass durch eine Herztransplantation die Überlebenserwartung signifikant steigt [2, 11-13]. Während das Outcome nach Herztransplantation zu Beginn durch hohe Mortalitätsraten und einer geringen Überlebensdauer in den ersten Tagen und Monaten nach HTX geprägt war, führten bahnbrechende Erkenntnisse im Bereich der immunsuppressiven Therapie, Verfeinerung der chirurgischen Techniken und eine verbesserte postoperative Versorgung im Verlauf zu sehr guten Resultaten. Die heutigen Behandlungserfolge erzielen 1-Jahres-Überlebensraten von 80 - 90 Prozent [1-4, 9, 12, 14]. Die durchschnittliche Überlebenszeit nach erfolgreicher Herztransplantation beträgt mittlerweile elf Jahre und die Lebensqualität wird als vergleichbar mit der gesunder Menschen angesehen [15, 16].

1.3 Entwicklung der Charakteristika der Empfänger einer Herztransplantation

1.3.1 Grunderkrankungen

Die häufigsten zur Herztransplantation führenden Grunderkrankungen sind Kardiomyopathien (KMP) und die Ischämische Herzkrankheit (IHK). Andere Ursachen sind Erkrankungen der Herzklappen und angeborene Herzfehler [2, 10, 13]. Letztere nahmen in den vergangenen Jahren auch bei Erwachsenen als Indikation für eine Herztransplantation zu [14, 17, 18]. International werden 54 Prozent der Patienten aufgrund einer Kardiomyopathie und 32 Prozent aufgrund einer Ischämischen Herzkrankheit transplantationspflichtig. In Deutschland ist das Verhältnis ähnlich (KMP 57%, IHK 28%) [19].

1.3.2 Demografische Charakteristika

Im Zuge der weltweit steigenden Lebenserwartung kam es auch zu einer kontinuierlichen Zunahme des Alters der Patienten auf den Wartelisten für eine Herztransplantation [1, 4, 20, 21]. So lag in den USA das zur Herztransplantation zulässige Höchstalter 1970 unter 55 Jahren, während heutzutage 50 Prozent aller Empfänger zwischen 50 und 64 Jahre alt sind [14]. Dieser Anstieg des Empfängeralters ist weltweit seit 1988 zu beobachten und setzt sich fort. Seit 1996 kommt es außerdem zu einer kontinuierlichen Zunahme des Anteiles der Empfänger, welche mehr als 70 Jahre alt sind [15].

Durch die Verbesserung der medizinischen Versorgung einer alternden Bevölkerung und einer Erweiterung der Zulassungskriterien zur Herztransplantation, steigt somit der Anteil der Empfänger im Alter über 60 Jahren weiterhin an [1, 20-22]. Für das Höchstalter eines potentiellen Organempfängers gibt es derzeit keine feste Grenze mehr [14].

1.4 Verfügbarkeit von Spenderorganen für eine Herztransplantation

Die Entscheidung, ob ein Patient für eine Herztransplantation gelistet wird, erfolgt in Abhängigkeit verschiedener Kriterien, wie beispielsweise dem generellen medizinischen Gesundheitszustand und in Abhängigkeit der konkreten Überlebenschancen mit und ohne Transplantation [9, 14, 23].

Bereits frühzeitig nach der ersten erfolgreichen HTX zeigte sich eine Diskrepanz zwischen benötigten und verfügbaren Spenderherzen, welche bis heute anhält [1, 7,

8]. So zeigte sich diese Diskrepanz innerhalb Deutschlands im Jahr 2019 bei 344 erfolgten HTX im Vergleich zu 722 Patienten auf der Warteliste [7].

Während der Bedarf an Organen steigt, sinkt oder stagniert die Anzahl von Spenderorganen [9,10]. Die Ursachen hierfür sind vielfältig. Ursächlich sind beispielsweise, eine unter anderem durch Transplantationsskandale ausgelöste, abnehmende Spendenbereitschaft und zunehmende Verkehrssicherheit. Des Weiteren spielt eine wichtige Rolle, dass ca. die Hälfte der potenziellen Spender nicht als solche erkannt werden und von den gemeldeten Organen nur ca. 70 Prozent zur Transplantation verwendet werden können [1, 3, 7, 11, 24-26]. So konnten in Deutschland im Jahr 2019 von 1.371 potentiellen Organspendern nur die Organe von 932 Patienten verwendet werden. Dies lag hauptsächlich an der fehlenden Zustimmung der Angehörigen [7].

Durch den wachsenden und gravierenden Organmangel, bei abnehmenden Transplantationsraten, verlängert sich somit die Wartezeit auf ein Spenderorgan. Dies führt zu einer hohen Mortalität bei Patienten auf der Warteliste. Durchschnittlich ein Drittel der Patienten verstirbt so bereits vor der Zuteilung eines Spenderorgans [2, 11, 12, 14, 27-29]. Der länderübergreifende Mangel an Spenderorganen konnte trotz diverser Bemühungen auf politischer und medizinischer Ebene bislang nicht behoben werden. Es wurden verschiedene Strategien verfolgt, welche eine Erhöhung der Spendenbereitschaft zum Ziel haben. Eine dieser Strategien ist die Umsetzung der sogenannten „Widerspruchsregelung“. Diese ist bereits in einigen europäischen Ländern etabliert (z.B. Italien und Österreich) und besagt, dass bei Fehlen eines Widerspruchs zur Organspende von einer Zustimmung des potenziellen Spenders ausgegangen werden kann. Da diese bislang in Deutschland nicht angewendet wird, gab es den Versuch die Spendenbereitschaft durch breit angelegte Informationskampagnen und das Zusenden von Organspendeausweisen zu erhöhen. Ein Erfolg ließ sich damit bislang jedoch nicht erzielen [7]. Andere Ansätze sind die Verwendung und Verbesserung von Herzunterstützungssystemen, Forschung im Bereich der Xenotransplantation und eine Lockerung der Spenderkriterien [2, 11].

1.5 Charakteristika der Spender von Organen für Herztransplantationen

Waren in den ersten Jahren die Kriterien für Spenderorgane für Herztransplantationen sehr streng, so wurden diese in den letzten Jahrzehnten aufgrund des Organmangels zunehmend erweitert, um den möglichen Spenderpool zu erhöhen [30, 31]. Des Weiteren wurden Programme entwickelt, um auch initial als "marginal" eingestufte Organe in Betracht ziehen zu können. Kriterien, die ein Organ als "marginal" einstufen, sind z.B. ein höheres Spenderalter oder eine vorbestehende koronare Herzkrankheit. So gibt es z.B. das Programm „Old for Old“, bei dem das Organ eines alten Spenders an einen Empfänger höheren Lebensalters zugeteilt wird [31-33].

1.5.1 Alter der Spender

Ein hinsichtlich der Spenderkriterien besonders vielseitig und kontrovers diskutierter Aspekt war z.B. die Zulassung von älteren Spendern. In den letzten 20 Jahren kam es weltweit zu einem kontinuierlichen Anstieg des Spenderalters, mit einem weiterhin zunehmenden Anteil von Spendern über 60 Jahren. Während das mittlere Spenderalter 1983 noch bei 23 Jahren lag, so lag es von 1992 – 2000 bei 31 Jahren, von 2001 – 2009 bei 31 Jahren und seit 2010 bei 35 Jahren [13, 15, 21, 34, 35].

1.6 Zusammenwirken der Charakteristika zwischen Empfänger und Spender

Im Rahmen der oben genannten Entwicklungen finden vermehrt Hochrisikotransplantationen statt. Diese beinhalten, wie bereits erwähnt, z.B. die Vergabe eines Organes mit hohem Spenderalter an einen alten Patienten oder die Nutzung eines Spenderherzens mit vorbestehender koronarer Herzkrankheit [33, 36, 37]. Ein weiterer in den letzten Jahren aufgetretener Umstand ist, dass durch die Errungenschaften der modernen Medizin zunehmend auch Patienten in fortgeschrittenem Krankheitsstadium initial konservativ behandelt werden können, was zu einer gesteigerten präoperativen Morbidität der Organempfänger führt [1, 9, 11-14, 38, 39].

Angesichts der Dramatik und der verheerenden Auswirkungen des Spendermangels wurden vielfach Studien durchgeführt, um zu ermitteln, welche Einflussfaktoren von Empfänger und Spender das Überleben nach HTX beeinflussen, um einen maximalen Therapieerfolg zu erzielen. Ein Schwerpunkt dieser Untersuchungen waren unter anderem die demografischen Charakteristika von Empfängern und Spendern.

Die Durchführung einer umfangreichen Literaturrecherche in der PubMed-Datenbank zu demografischen Faktoren von Empfängern und Spendern, die die Mortalität nach Herztransplantation möglicherweise beeinflussen, erbrachte 68 Studien. Die vorliegenden Studien unterschieden sich stark hinsichtlich des Studiendesigns. Sie wurden zwischen 1996 und 2020 publiziert und schlossen im Minimum 81, im Maximum 85.647 Patienten ein. Die Untersuchungszeiträume lagen zwischen drei und 29 Jahren [33, 40-45]. Von diesen Studien untersuchten 49 (72%) den Einfluss nur eines Faktors auf die Mortalität nach Herztransplantation, zehn Studien betrachteten zwei Faktoren und sieben Studien untersuchten den Einfluss von 3 Faktoren. Es konnten nur 2 Studien gefunden werden, die vier Faktoren untersuchten und keine der Studien führte multifaktorielle Analysen für die jeweiligen Einflussfaktoren durch.

1.7 Studienlage zum Einfluss des Geschlechts von Empfänger und Spender

Zur Fragestellung des Einflusses von Empfänger- und Spendergeschlecht wurden zwischen 1996 und 2020 sieben Studien veröffentlicht. Diese umfassten minimal 174 und maximal 657 Patienten [1, 3, 28, 33, 44, 46, 47]. Von diesen Studien adressierten fünf das Geschlecht des Empfängers, jedoch widersprachen sie sich in den Ergebnissen. So kamen zwei Studien zu dem Ergebnis, dass das Geschlecht des Empfängers einen Einfluss auf die Mortalität habe, während drei Studien das gegenteilige Ergebnis erbrachten [1, 3, 28, 44, 46]. Das Geschlecht des Spenders wurde in sechs Studien untersucht. Von diesen ermittelten zwei Studien einen relevanten Einfluss des Spendergeschlechts, während vier Studien dem widersprachen [1, 28, 33, 44, 46, 47].

1.8 Studienlage zum Einfluss der Geschlechterbeziehung zwischen Empfänger und Spender

Wie sich die Geschlechterbeziehung zwischen Empfänger und Spender auswirkt, wurde vielfach untersucht. Die Recherche ergab 16 Studien, die zwischen 1998 und 2020 dazu publiziert wurden und eine Patientenzahl zwischen 174 und 67.855 untersuchten [28, 32, 33, 44-56]. Von diesen Studien ermittelten 12, dass die Geschlechterbeziehung zwischen Empfänger und Spender einen relevanten Einfluss ausübte. Nur drei Studien erbrachten das gegenteilige Ergebnis [28, 33, 54].

Auch im DHZB wurde bereits in einer Dissertation aus dem Jahr 2007 versucht dieser Fragestellung auf den Grund zu gehen [55]. Der Schwerpunkt dieser Arbeit lag auf der Fragestellung, ob die Transplantation eines weiblichen Spenderherzens in einen männlichen Empfänger zu vermehrten Rejektionen führen würde.

1.9 Studienlage zum Einfluss des Alters von Empfänger und Spender

Von den demografischen Charakteristika war ein möglicher Einfluss des Alters der am häufigsten untersuchte Faktor. Es konnten 33 Studien gefunden werden, die untersuchten, ob das Empfänger- und Spenderalter einen Einfluss auf die Mortalität nach Herztransplantation ausübte. Diese Studien wurden zwischen 1996 und 2020 publiziert und umfassten eine Patientenzahl von 81 bis 52.995. Es zeigte sich eine besondere Inkonsistenz der Ergebnisse. In 14 Studien wurde der Einfluss des Empfängeralters untersucht. Davon kamen fünf Studien zu dem Ergebnis, dass es sich dabei um einen ausschlaggebenden Faktor handle, während neun Studien dies ausschlossen [17, 20, 42, 55, 57-66]. Bei der Untersuchung des Spenderalters zeigte sich ein ähnlich diverses Bild. Von 11 Studien stellten fünf einen Einfluss fest, während sechs das Gegenteil herausfanden [22, 27, 29, 31, 33, 34, 36, 67-69].

1.10 Studienlage zum Einfluss der Altersbeziehung zwischen Empfänger und Spender

Durch die Recherche wurden nur vier Studien ermittelt, die sich mit dem Einfluss der Altersbeziehung zwischen Empfänger und Spender beschäftigten. Diese wurden von 2007 bis 2020 veröffentlicht und umfassten zwischen 1.190 und 28.411 Patienten. Von diesen ermittelten drei keinen Einfluss, während eine Studie das konträre Resultat erbrachte [21, 41, 55].

1.11 Studienlage zum Einfluss der Grunderkrankung des Empfängers

Zu diesem Aspekt gab es acht Studien, die in den Jahren 2009 bis 2014 publiziert wurden. Sie umfassten eine enorme Bandbreite an Patientenzahlen (N 26 – 85.647) und erbrachten sehr diverse Ergebnisse. Jeweils vier Studien berichteten, dass die Grunderkrankung einen bzw. keinen Einfluss ausübte [17, 18, 43, 60, 70-72].

1.12 Studienlage zum Einfluss der Todesart des Spenders

Zum Einfluss der Todesart des Spenders auf die Mortalität nach HTX konnten zehn Studien gefunden werden. Die Veröffentlichung dieser Studien erfolgte zwischen den Jahren 2000 und 2015 und umfasste eine Patientenpopulation zwischen 61 und mehr als 86.000 Probanden. Es zeigten sich ebenfalls höchst kontroverse Ergebnisse. So kamen 5 Studien zu dem Schluss, dass eine "natürliche" Todesart des Spenders eine Steigerung der Mortalität des Empfängers bewirkte [26, 34, 73-75]. Zwei Studien wiederum ermittelten das gegenteilige Ergebnis und publizierten, dass eine Erhöhung der Mortalität der Transplantierten durch eine "nicht-natürliche" Todesart des Spenders bedingt sei [76, 77]. Drei weitere Studien wiederum konnten keinerlei Einfluss der Todesart des Spenders ermitteln [38, 78, 79].

Zielsetzung

Zusammenfassend zeigt sich, dass trotz zahlreicher Studien der Einfluss demografischer und klinischer Charakteristika von Empfänger und Spender auf die Mortalität nach Herztransplantation nicht eindeutig geklärt werden konnte. Die Evidenz zum Einfluss der Grunderkrankung wurde bisher in wenigen Studien untersucht und multivariate Analysen unter Betrachtung aller möglicherweise relevanten Einflussfaktoren fehlen. Da jedoch jede Herztransplantation durch das Zusammenspiel der demografischen und klinischen Merkmale von Empfänger und Spender gekennzeichnet ist, untersucht die vorliegende Studie diesen Einfluss unter Betrachtung aller möglicherweise relevanten Einflussfaktoren durch uni- und multivariate Analysen. Da sich die höchste postoperative Mortalität im ersten Jahr nach Herztransplantation findet, wird als primärer Endpunkt die 1-Jahres-Mortalität nach Herztransplantation untersucht.

Fragestellung:

1. Haben bei Patienten, die im Zeitraum vom 01.01.2000 bis zum 31.12.2010 am DHZB eine Herztransplantation erhalten haben, Geschlecht, Alter oder Grunderkrankung einen signifikanten Einfluss auf die 1-Jahres-Mortalität?
2. Haben bei Patienten, die im Zeitraum vom 01.01.2000 bis zum 31.12.2010 am DHZB eine Herztransplantation erhalten haben, Geschlecht, Alter und Todesart des Organspenders einen signifikanten Einfluss auf die 1-Jahres-Mortalität?
3. Haben bei Patienten, die im Zeitraum vom 01.01.2000 bis zum 31.12.2010 am DHZB eine Herztransplantation erhalten haben, die Alters- und Geschlechterbeziehung zwischen Empfänger und Spender einen signifikanten Einfluss auf die 1-Jahres-Mortalität?

2. Methodik

2.1 Studiendesign und -population

Diese Arbeit entstand im Rahmen einer retrospektiven monozentrischen Studie, welche primär alle Patienten einschloss, bei denen im Zeitraum vom 01.01.2000 bis zum 31.12.2010 im Deutschen Herzzentrum Berlin eine orthotope Herztransplantation (HTX) durchgeführt wurde (N=466). Es handelt sich bei der vorliegenden Studie um eine Vollerhebung: Es wurden alle Fälle, welche im oben genannten Zeitraum im Studienzentrum eine Herztransplantation erhalten haben analysiert. Von dieser Untersuchung wurden Patienten, die zum Zeitpunkt der HTX minderjährig waren, mehrfach transplantiert wurden, eine kombinierte Herz-Lungen-Transplantation (HLTX) erhielten oder bei denen für diese Untersuchung wesentliche Informationen nicht bekannt waren, ausgeschlossen. Das Gleiche galt für Patienten, die innerhalb des 1. Jahres nicht zu den Follow-Up (einen Monat nach HTX und ein Jahr nach HTX) Untersuchungen erschienen.

Von allen im Beobachtungszeitraum erfolgten HTX verblieben, nach Anwendung der oben genannten Ausschlusskriterien, die Patientendaten von 358 Transplantationen (77%) zur eigentlichen Analyse.

Diese als „Kassandra“ bezeichnete Studie wurde unter der Leitung von Frau PD Dr. Hiemann bis zu ihrem Ausscheiden aus dem DHZB im Jahr 2014 durchgeführt und die vorliegende Arbeit ist die bislang einzige Auswertung dieser Studie. Die Studie wurde durch die zuständige Ethikkommission der Charité-Universitätsmedizin Berlin positiv bewertet (Antrag Nr.:15/2000).

In Abbildung 1 ist die Anzahl an HTX pro Jahr im DHZB in den Jahren 2000 – 2010 dargestellt.

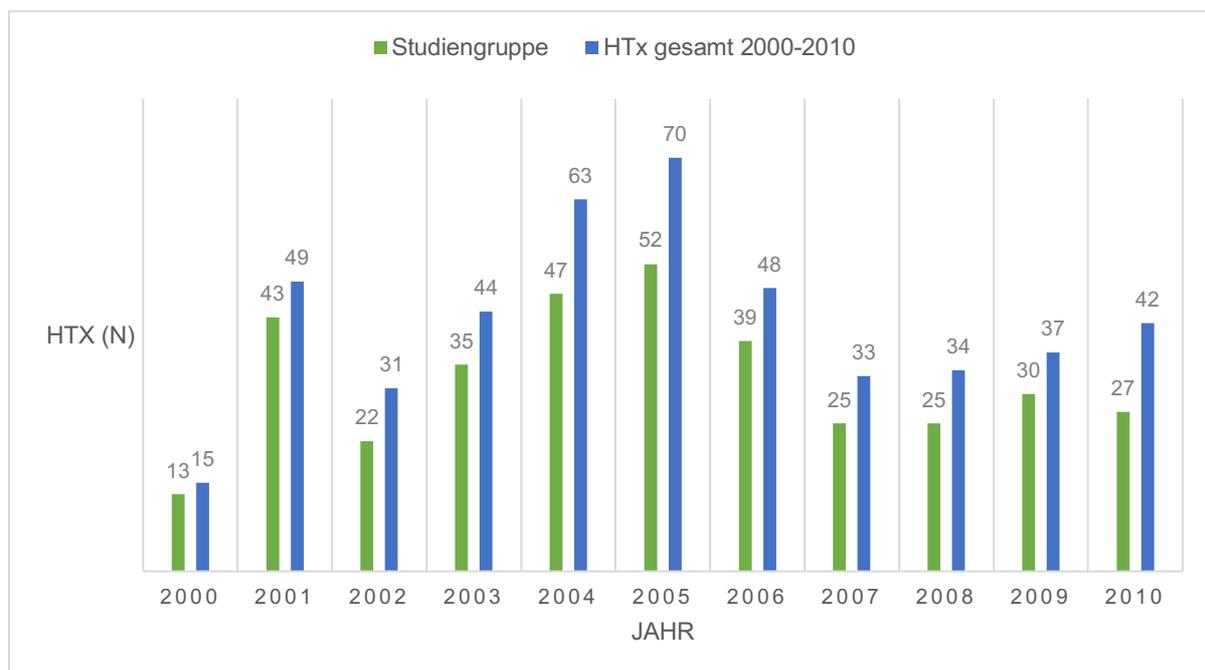


Abbildung 1 Darstellung der Anzahl an Herztransplantationen (HTX) im Deutschen Herzzentrum Berlin (DHZB) in den Jahren 2000-2010

2.2 Datenerhebung

Für diese Teiluntersuchung erfolgte retrospektiv die Erfassung folgender Parameter* aus Patientenakten, Arztbriefen und bestehenden Datenbanken. Die 1-Jahres-Mortalität wurde aus dem Melderegister ergänzt.

Stammdaten der Empfänger:

- Identifikations-PIN
- Geschlecht
- Geburtsdatum
- Alter bei HTX

Datum der Transplantation
Indikation zur HTX
Zugehörige Spender-Identifikation
Todesdatum mit Todesursache (falls eingetreten)

Stammdaten der Spender: Identifikations-PIN
Geschlecht
Geburtsdatum
Alter zum Todeszeitpunkt
Todesursache

* Alle personenbezogenen Daten wurden pseudonymisiert

Für die Datenerhebung wurde eine Access - Datenbank erstellt. In diese wurden neben den oben aufgeführten Daten auch der postoperative Verlauf und die erhobenen Untersuchungsbefunde der Patienten eingegeben. Diese konnten im Rahmen der Dissertationsarbeit jedoch nicht verwertet werden.

2.3 Einflussfaktoren

Die Einflussfaktoren für die univariate und multivariate Betrachtung waren:

- Geschlecht und Alter von Empfänger und Spender
- Geschlechter- und Altersbeziehung zwischen Empfänger und Spender
- Grunderkrankung des Empfängers
- Todesart des Spenders.

Die Angaben wurden in folgenden Kategorien untersucht:

Für die Untersuchung von Geschlecht und Alter erfolgte für Empfänger und Spender die Bildung von jeweils 2 Untergruppen. Das Geschlecht wurde der Vorgehensweise anderer Studien folgend in den Kategorien „männlich“ und „weiblich“ untersucht [1, 3, 33, 44, 46]. Aus Gründen der Vergleichbarkeit und dem bisherigen wissenschaftlichen Vorgehen folgend wurden für die Untersuchung des Alterseinflusses Subgruppen in Abhängigkeit vom Über- oder Unterschreiten eines Alters Cut-Offs gebildet. In Anlehnung an die erwähnten Studien zur Untersuchung des Einflusses des Alters,

wurde dieser Cut-Off bei den Empfängern auf 60 Lebensjahre und bei den Spendern auf 50 Lebensjahre festgesetzt [20, 27, 31, 37, 57].

Zur Betrachtung des Verhältnisses zwischen Empfänger und Spender wurden hinsichtlich des Geschlechtes und Alters je vier Gruppen gebildet. Für das Geschlecht waren dies je einmal die geschlechtskonformen Gruppen und je einmal die nicht konformen Gruppen. Für die Altersbeziehung waren in je einer Gruppe die Empfänger und Spender ober- bzw. unterhalb des Cut-Off Wertes und in je einer Gruppe die Empfänger über- bzw. unterhalb des Cut-Offs mit den Spendern (des entgegengesetzten) über- bzw. unterhalb des Cut-Offs.

In Orientierung an bereits publizierte Studien wurden die Empfänger in Abhängigkeit ihrer Grunderkrankung in vier Gruppen eingeteilt. Diese waren: Kardiomyopathien, Ischämische Herzkrankheit, Erkrankungen der Herzklappen und sonstige Erkrankungen des Herzens [17, 18, 43, 71, 72].

Die Spender wurden in Abhängigkeit ihrer Todesart in zwei Gruppen: "natürlich" und "nicht-natürlich" eingeteilt. Diese Zuordnung wiederum erfolgte anhand der gültigen rechtsmedizinischen Definition. Nach dieser liegt bei einem "natürlichen" Tod eine krankhafte innere Ursache vor, während der Exitus beim "nicht-natürlichen" Tod durch ein von außen eingetretenes Ereignis, wie beispielsweise einen Unfall eintritt [26, 34, 38, 73-79].

2.4 Endpunkte

Das erste Jahr nach HTX wurde in drei Abschnitte unterteilt und die Mortalität für die folgenden Zeiträume deskriptiv betrachtet:

1. Tag 1 - 10 nach HTX
2. 1. Monat nach HTX
3. 1. Jahr nach HTX

Die Auswahl der betrachteten Zeiträume orientiert sich an den gängigen Follow-Up Zeiträumen in kardiologischen Studien [80-82].

2.5 Statistische Analysen

Die statistische Analyse erfolgte mit dem Programm SPSS (Statistical Package for Social Sciences, IBM, Version 25). Für die Bearbeitung der Daten und die Erstellung von Grafiken wurde ergänzend das Programm Excel 2016 für Microsoft Windows genutzt.

Primär wurde eine deskriptive Analyse unter Betrachtung der Gesamtpopulation und Auswertung der Mortalität durchgeführt. Für kategoriale Variablen wurden absolute und relative Häufigkeit, für numerische Variablen Mittelwert (MW) und Standardabweichung (SD) dargestellt. Danach wurde für kategoriale Variablen mittels Chi-Quadrat-Test ermittelt, ob es bezüglich der untersuchten Einflussfaktoren signifikante Unterschiede (definiert als $p < 0,05$) zwischen den verstorbenen und überlebenden Patienten gab.

Zur weiteren Analyse erfolgte im nächsten Schritt die Durchführung der uni- und nachfolgend multivariaten Cox-Regressionsanalyse mit dem Endpunkt der 1-Jahres-Mortalität. Für die multivariate Analyse wurden nur univariat signifikante Prädiktoren ausgewählt.

3. Ergebnisse

3.1 Deskriptive Analyse der demografischen und klinischen Eigenschaften von Empfänger und Spender

3.1.1 Empfänger

3.1.1.1 Geschlecht und Alter

Von den 358 Patienten der Studiengruppe, denen ein Herz transplantiert wurde, waren 55 (15%) weiblichen und 303 (85%) männlichen Geschlechts. Das Geschlechterverhältnis betrug damit ca. 1:6.

Zum Zeitpunkt der Transplantation lag der Mittelwert des Alters der 358 untersuchten Patienten bei 49 ± 12 (MW \pm SD), der Median bei 52 Jahren. Der jüngste Empfänger war 18, der Älteste 70 Jahre alt.

Es zeigte sich, dass mehr als die Hälfte der Patienten (70%) zum Zeitpunkt der Transplantation zwischen 38 und 61 Jahren alt waren.

Des Weiteren wurden die Patienten abhängig von einem Alters Cut-Off von 60 Jahren in zwei Gruppen eingeteilt. Daraus ergab sich die in Tabelle 1 dargestellte Verteilung.

Tabelle 1 Darstellung der Altersverteilung der im Studienzeitraum (2000-2010) am DHZB herztransplantierten Patienten nach einem Alters Cut-Off von 60 Jahren

Empfänger Alter	n / (%)
< 60 Jahre	287 (80%)
≥ 60 Jahre	71 (20%)

Der Großteil der Patienten war somit zum Zeitpunkt der Transplantation jünger als 60 Jahre alt. Der Mittelwert des Alters betrug sowohl bei den weiblichen als auch bei den männlichen Patienten 49 Jahre. Es lag somit kein Altersunterschied zwischen den Geschlechtern vor.

3.1.1.2 Grunderkrankungen

Die Indikationen zur HTX, im Folgenden auch als Grunderkrankung des Empfängers bezeichnet, die in der untersuchten Population ursächlich für die Herztransplantation waren, wurden in folgende vier Gruppen eingeteilt:

Gruppe 1: Kardiomyopathien n=218 (61%)

Gruppe 2: Ischämische Herzkrankheit n=109 (30%)

Gruppe 3: Erkrankungen der Herzklappen n=20 (6%)

Gruppe 4: Sonstige Erkrankungen des Herzens n=11 (3%)

Die häufigste Indikationsstellung zur Transplantation erfolgte damit aufgrund einer Kardiomyopathie (KMP). In dieser Gruppe litt der Großteil der Patienten an einer dilatativen Kardiomyopathie (n=212). Bei fünf Patienten handelte es sich um eine restriktive KMP und in einem Fall um einen alkoholtoxischen Herzmuskelschaden. Unter "Sonstige Erkrankungen des Herzens" sind aufgrund der geringen Fallzahlen angeborene Anomalien des Herzens (n=4), akute Myokarditiden (n=3) sowie ein Cor Pulmonale bei zystischer Fibrose (n=1) zusammengefasst.

3.1.2 Spender
3.1.2.1 Geschlecht und Alter

In dieser Population wurden mit 57 Prozent (n=205) mehr Herzen von männlichen als von weiblichen (43%; n=153) Spendern zur HTX verwendet. Das Geschlechterverhältnis betrug damit 1:1,3 von weiblichen zu männlichen Spendern. Das mittlere Alter der Spender lag bei 42 ± 13 Jahren (MW \pm SD), der Median bei 44 Jahren. Damit waren sie im Durchschnitt 7 Jahre jünger als die Organempfänger. Der jüngste Organspender war 14 und der Älteste 72 Jahre alt. 16 Spender hatten das 18. Lebensjahr noch nicht erreicht bzw. vollendet. Die Betrachtung der Altersverteilung der Spender erfolgte analog zu den Empfängern, als Alters Cut-Off galten jedoch 50 Jahre. Diese ist in Tabelle 2 ersichtlich.

Tabelle 2 Darstellung der Altersverteilung der Organspender der im Studienzeitraum (2000-2010) am DHZB herztransplantierten Patienten

Spender Alter	n / (%)
< 50 Jahre	243 (68%)
\geq 50 Jahre	115 (32%)

Der Großteil der Spender war jünger als 50 Jahre alt. Der Altersdurchschnitt lag bei den weiblichen Spenderinnen bei 46 Jahren und bei den männlichen Spendern bei 40 Jahren. Somit waren die Spenderinnen im Durchschnitt 6 Jahre älter.

3.1.2.2 Todesart und Todesursache

Für diese Studie erfolgte anhand der Todesart eine Einteilung der Spender in zwei Gruppen. Die Zuteilung zu diesen Gruppen ergab sich daraus, ob es sich um eine "natürliche" oder "nicht-natürliche" Todesart handelte. 226 Spender (63%) wurden aufgrund eines "natürlichen" Todes für hirntot erklärt. Bei 132 Spendern (37%) handelte es sich um einen "nicht-natürlichen" Tod.

In den Tabellen 3 und 4 ist die Verteilung der Todesursachen der Spender nach der Häufigkeit aufgelistet.

Tabelle 3 Darstellung der Verteilung der Todesursachen der Organspender mit "natürlicher Todesart" der im Studienzeitraum (2000-2010) am DHZB herztransplantierten Patienten

Todesursache	Anzahl Spender	%*
Subarachnoidalblutung	95	42
Cerebrale Blutung	65	29
Apoplex	17	8
Cerebrale Hypoxie	17	8
Hirnödem	10	4
Meningitis	7	3
Cerebraler Tumor	6	3
Basilaristhrombose	5	2
Cerebrale Ischämie	1	0
Eklampsie	1	0
Encephalitis	1	0
Status asthmaticus	1	0

* Bezogen auf den prozentualen Anteil innerhalb der Todesart

Die häufigste "natürliche" Todesursache war mit 42 Prozent die Subarachnoidalblutung (SAB), gefolgt von der nicht näher klassifizierten intrazerebralen Blutung (29%).

Tabelle 4 Darstellung der Todesursachen der Organspender mit "nicht-natürlicher Todesart" der im Studienzeitraum (2000-2010) am DHZB herztransplantierten Patienten

Todesursache	Anzahl Spender	%*
Schädel-Hirn-Trauma	95	72
Suizidale Handlungen**	16	12
Cerebrale Hypoxie	8	6
Polytrauma	5	4
Cerebrale Blutung	3	2
Hirnödem	3	2
Hirntrauma	2	2

* Bezogen auf den prozentualen Anteil innerhalb der Todesart; **Unter "Suizidale Handlungen", welches streng genommen keine Todesursache darstellt, wurden verschiedene Todesursachen (z.B. Strangulation, Schussverletzungen, Intoxikation) zusammengefasst.

Bei den "nicht-natürlichen" Todesursachen verstarb die Mehrheit der Spender (72%) aufgrund eines Schädel-Hirn-Traumas (SHT).

Die beiden Spendergruppen "natürliche" und "nicht-natürliche" Todesart waren hinsichtlich des Alters und Geschlechts unterschiedlich.

So waren die Spender, die aufgrund einer "nicht-natürlichen" Todesursache verstarben im Durchschnitt 13 Jahre jünger als die eines "natürlichen" Todes Verstorbenen. Des Weiteren waren die Spender in der Gruppe der "nicht-natürlichen" Todesart überwiegend männlichen Geschlechts (78%), während es in der Gruppe der "natürlichen" Todesart ein ausgewogeneres Geschlechterverhältnis gab. Diese Ergebnisse zeigt Tabelle 5.

Tabelle 5 Darstellung des mittleren Alters und der Geschlechterverteilung der nach Todesart eingeteilten Organspender der im Studienzeitraum (2000-2010) am DHZB herztransplantierten Patienten

Todesart	MW ± SD in Jahren	weibliche Spenderinnen (n/%)	männliche Spender (n/%)
"Natürlich"	47 ± 11	124 (55%)	102 (45%)
"Nicht-Natürlich"	34 ± 13	29 (22%)	103 (78%)

3.1.3 Beziehung Empfänger und Spender

3.1.3.1 Geschlechterbeziehungen

Die Organtransplantation zwischen Empfänger und Spender kann geschlechterkonform, als auch nicht-konform hinsichtlich des Geschlechtes erfolgen. In der untersuchten Studienpopulation erfolgte die Mehrzahl der Transplantationen (68%) geschlechterkonform (n=242). In 196 Fällen (55%) waren Empfänger und Spender männlichen, in 46 Fällen (13%) beide weiblichen Geschlechts.

32 Prozent der Transplantationen waren nicht geschlechterkonform (n=116). Bei 107 Operationen (30%) wurde das Herz einer weiblichen Spenderin in einen männlichen Empfänger transplantiert und in 9 (2%) Fällen wurde ein männliches Spenderherz in eine weibliche Empfängerin transplantiert. In Abbildung 2 ist die Geschlechterverteilung dargestellt.

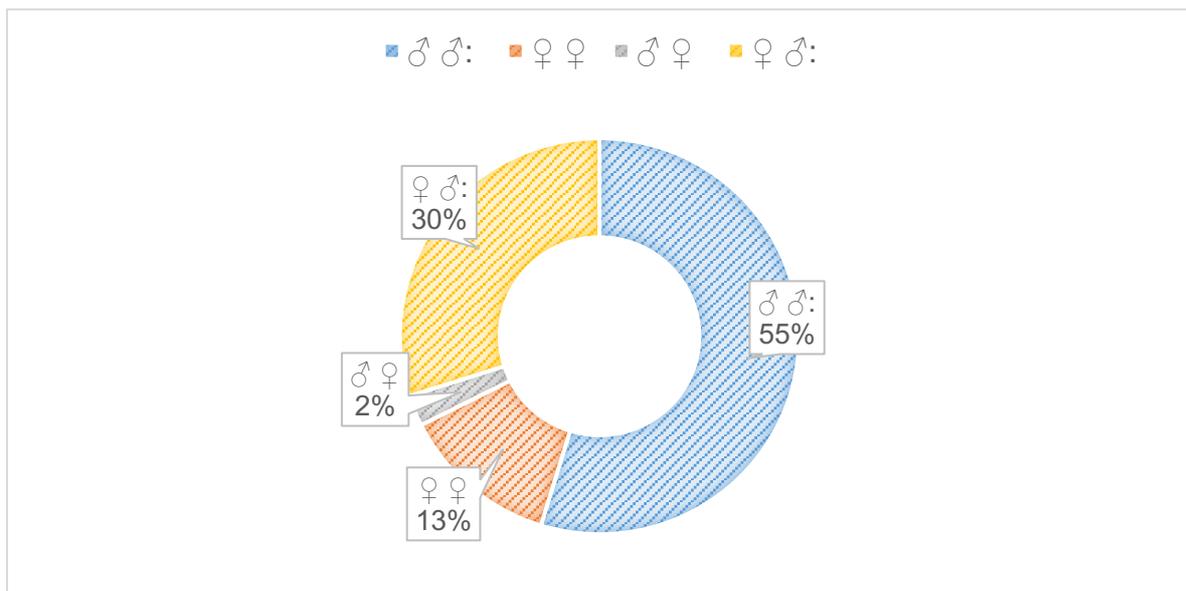


Abbildung 2 Darstellung der Geschlechterbeziehungen zwischen Empfänger und Spender der im Studienzeitraum (2000-2010) am DHZB herztransplantierten Patienten in Prozent. Es wurden die gängigen Geschlechtersymbole genutzt. Das am Anfang stehende Symbol steht für den spendenden, das darauffolgende für den empfangenden Patienten: ♂ ♂: Spender (m) Empfänger (m) ♀ ♀: Spender (w) Empfänger (w) ♀ ♂: Spender (m) Empfänger (w) ♂ ♀: Spender (w) Empfänger (m)

3.1.3.2 Altersbeziehungen

Zur Betrachtung der Altersbeziehung zwischen Empfänger und Spender wurden vier Gruppen gebildet. Dabei enthielt je eine Gruppe die Empfänger und Spender, welche im Alter unterhalb beziehungsweise oberhalb des Cut-Offs lagen. Je eine weitere Gruppe wiederum enthielt die Transplantationspaare, bei denen das Alter gegensätzlich war. Wie in Tabelle 6 sichtbar zeigte sich, dass in der Mehrheit der Fälle (57%; n=203) ein weniger als 60 Jahre alter Empfänger das Herz eines Spenders erhielt, welcher jünger als 50 Jahre alt war.

Tabelle 6 Darstellung der Altersbeziehung zwischen Empfänger und Spender der im Studienzeitraum (2000-2010) am DHZB herztransplantierten Patienten

Altersbeziehung	Anzahl (n/%)
E <60J./ S <50J.	203 (57%)
E <60J./ S ≥50J.	84 (23%)
E ≥60J./ S <50J.	40 (11%)
E ≥60J./ S ≥50J.	31 (9%)

E-Empfänger S-Spender J-Jahre

3.1.3.3 Entwicklung von Empfänger- und Spenderalter während des Untersuchungszeitraumes

In der nächsten Abbildung ist der jeweilige Mittelwert des Alters von Empfängern und Spendern im Zeitraum der Jahre 2000 - 2010 grafisch dargestellt.

Sowohl für die Empfänger als auch für die Spender ließ sich kein statistisch signifikanter Trend nachweisen. Erkennbar ist aber, dass das Alter der Empfänger gleichbleibend war, während es bei den Spendern im Beobachtungszeitraum zu einer Zunahme des mittleren Alters kam.

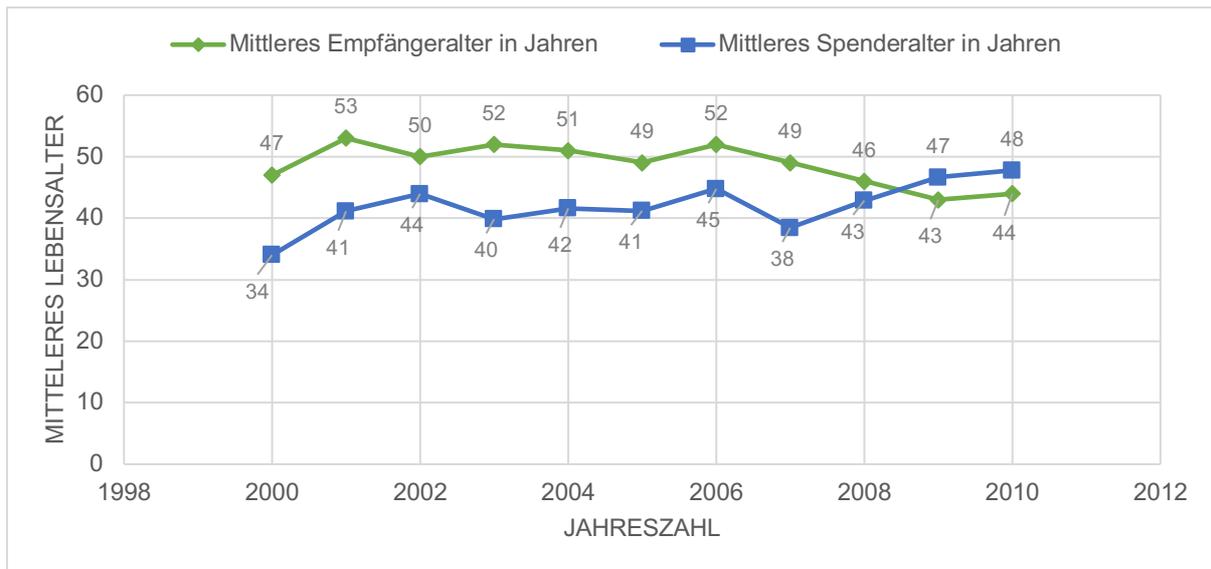


Abbildung 3 Darstellung der Entwicklung des mittleren Lebensalters von Empfängern und Spendern von HTX am DHZB im Studienzeitraum (2000-2010)

3.2 1-Jahres-Mortalität nach HTX

Von den 358 Patienten, die in den Jahren 2000 – 2010 im Deutschen Herzzentrum Berlin eine Herztransplantation erhielten und in diese Studie eingeschlossen wurden, sind innerhalb des ersten Jahres nach HTX 29 Prozent (n=102) Patienten verstorben. Dementsprechend haben 72 Prozent (n=256) der Transplantierten das erste Jahr überlebt.

Die zeitliche Verteilung der Todesfälle zeigte, dass der Großteil der verstorbenen Patienten (62%; n=62 von n=102 insgesamt Verstorbenen) im ersten Monat nach ihrer Transplantation verstarb. Von den innerhalb des 1. Monats Verstorbenen überlebten 31 (50%) den vollendeten 10. Tag nach der Operation nicht. Abbildung 4 zeigt die Kaplan-Meier-Kurve für die gesamte Studienpopulation im Beobachtungszeitraum.

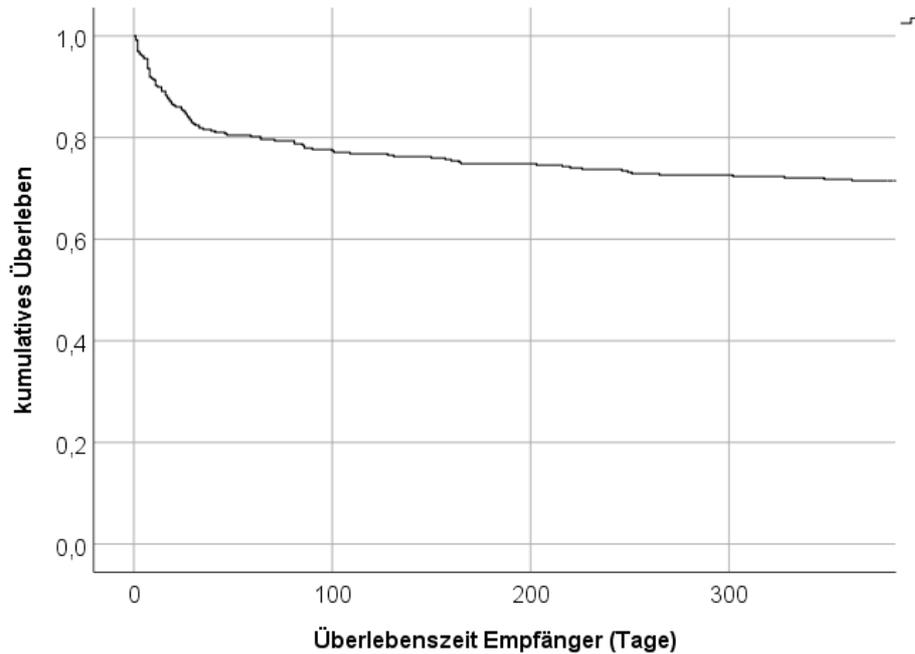


Abbildung 4 Kaplan-Meier-Überlebenskurve für die gesamte Studienpopulation im Beobachtungszeitraum von einem Jahr

3.2.1 Einfluss des Geschlechts auf die 1-Jahres-Mortalität nach HTX

3.2.1.1 Geschlecht des Empfängers

Von den 358 transplantierten Patienten waren 55 (15%) weiblichen und 303 (85%) männlichen Geschlechts. Im ersten Jahr nach HTX verstarben von den weiblichen 14 (26%) und von den männlichen 88 (29%) der Patienten. Im Folgenden wurde die Geschlechterverteilung in Abhängigkeit vom Todeszeitpunkt detaillierter aufgeschlüsselt: Es wurde ersichtlich, dass in der frühen postoperativen Phase (Tag 1-10) mehr Männer (9%; n=27) als Frauen (7%; n=4) verstarben. Nach dem vollendeten ersten Monat nach HTX lag die Mortalität der weiblichen Patienten höher (20%; n=11), als die der männlichen Patienten (17%; n=51).

Ein Jahr nach der Transplantation waren 29 Prozent der männlichen und 26 Prozent der weiblichen Empfänger verstorben (Abbildung 5).

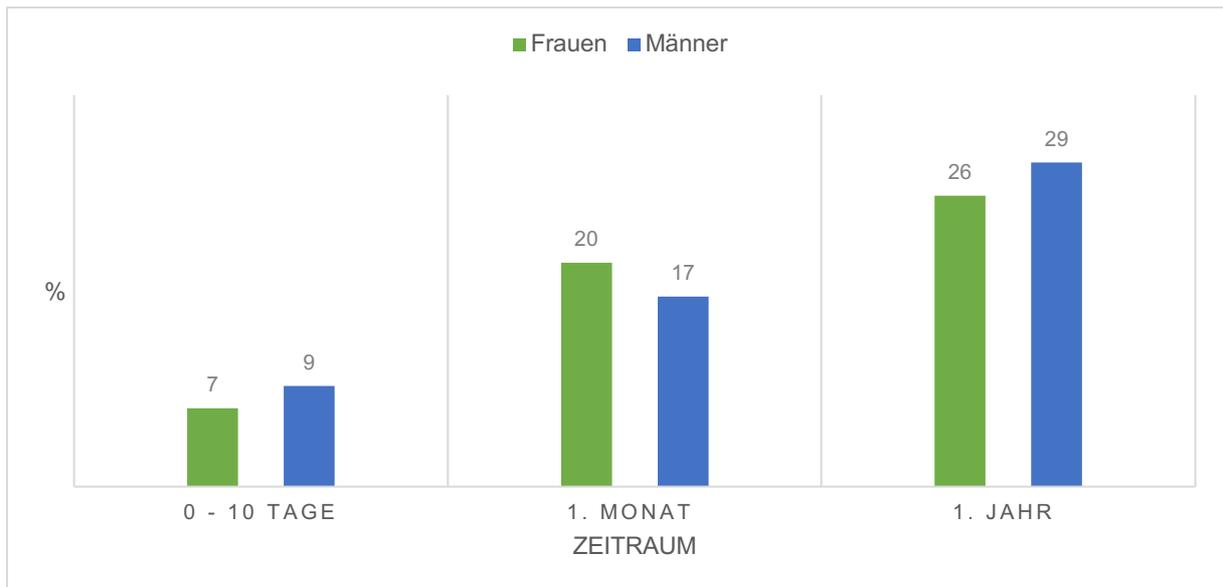


Abbildung 5 Darstellung der Mortalität innerhalb des ersten Jahres nach HTX in Abhängigkeit vom Geschlecht des Empfängers der im Studienzeitraum (2000-2010) am DHZB herztransplantierten Patienten in Prozent

Im Chi-Quadrat-Test erwies sich dieser Unterschied als nicht signifikant.

Tabelle 7 weist die zugehörigen Ergebnisse aus.

Tabelle 7 Analyse zum Einfluss des Geschlechts des Empfängers auf die 1-Jahres-Mortalität nach HTX (Signifikanzprüfung)

Zeitraum nach HTX	verstorbene Patientinnen (n/%)	verstorbene Patienten (n/%)	p - Wert
0 - 10 Tage	4 (7%)	27 (9%)	0,691
1. Monat	11 (20%)	51 (17%)	0,568
1. Jahr	14 (26%)	88 (29%)	0,588

3.2.1.2 Geschlecht des Spenders

Auch die Spender wurden auf einen Einfluss ihres Geschlechts auf die Mortalität der Transplantierten hin untersucht. Von den 153 (43%) transplantierten Herzen weiblicher Spenderinnen waren nach einem Jahr 44 (29%) der Empfänger verstorben. Von den Empfängern männlicher 205 (57%) Spenderherzen wiederum 58 (28%).

Die Auswertung ergab, dass in den ersten zehn Tagen nach HTX mehr Empfänger eines weiblichen Spenderherzens (11%; n=16) als eines männlichen Spenderherzens

(7%; n=15) verstarben. Dies zeigte sich auch im ersten Monat nach HTX (weibliches Spenderherz Mortalität 20%, n=31; männliches Spenderherz Mortalität 15%, n=31). Nach dem vollendeten 1. Jahr nach HTX waren 28 Prozent der Empfänger mit männlichem Spenderherzen und 29 Prozent der Empfänger mit weiblichem Spenderherzen verstorben (siehe Abbildung 6).

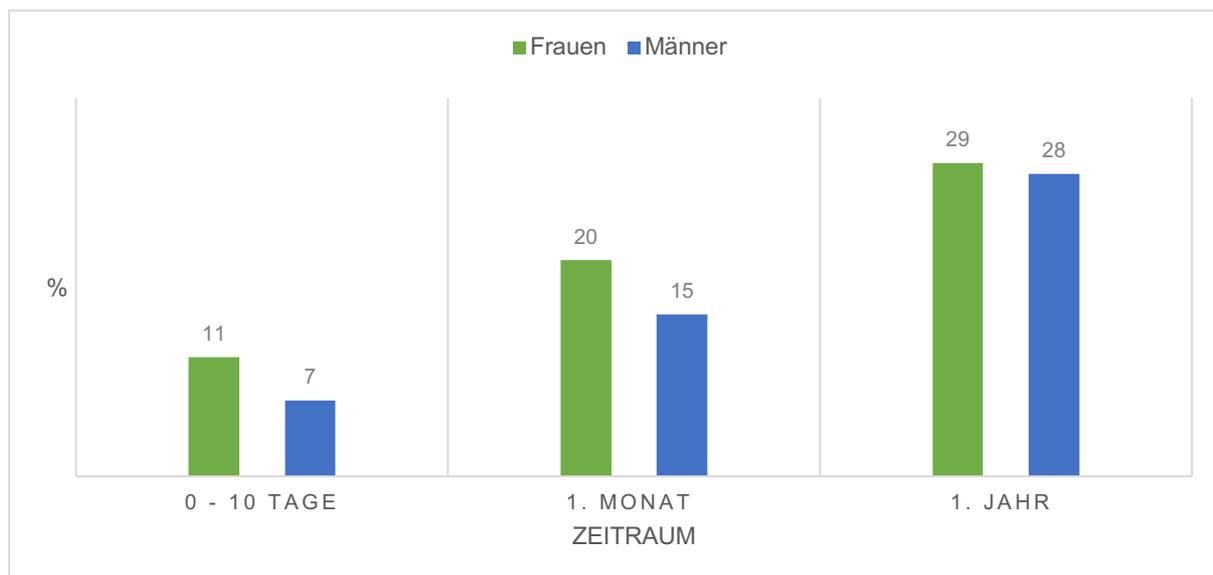


Abbildung 6 Darstellung der Mortalität in Abhängigkeit vom Geschlecht des Organspenders der im Studienzeitraum (2000-2010) am DHZB herztransplantierten Patienten in Prozent

Im Chi-Quadrat-Test ergab sich keine Signifikanz. Die Ergebnisse sind in Tabelle 8 aufgelistet.

Tabelle 8 Analyse zum Einfluss des Geschlechts des Spenders auf die 1-Jahres-Mortalität nach HTX (Signifikanzprüfung)

Zeitraum nach HTX	verstorbene Empfänger weiblicher Spenderherzen (n/%)	verstorbene Empfänger männlicher Spenderherzen (n/%)	p - Wert
0 - 10 Tage	16 (11%)	15 (7%)	0,296
1. Monat	31 (20%)	31 (15%)	0,204
1. Jahr	44 (29%)	58 (28%)	0,923

3.2.2 Einfluss der Geschlechterbeziehung zwischen Empfänger und Spender auf die 1-Jahres-Mortalität nach HTX

Die Mehrzahl der Transplantationen (68%; n=242) erfolgte geschlechtskonform, 32 Prozent (n=116) der Transplantationen waren nicht-geschlechtskonform.

In 196 Fällen (55%) waren Empfänger und Spender männlichen, in 46 Fällen (13%) weiblichen Geschlechts. Bei 107 Operationen (30%) wurde das Herz einer weiblichen Spenderin in einen männlichen Empfänger transplantiert und in 9 (2%) Fällen wurde ein männliches Spenderherz in eine weibliche Empfängerin transplantiert. Es zeigte sich, dass in der Gruppe der geschlechtskonform transplantierten Patienten nach einem Jahr 27 Prozent (n=66) und in der Gruppe der nicht-geschlechtskonform Transplantierten 31 Prozent (n=36) verstorben waren.

Somit war die Mortalität bei geschlechtskonformer HTX geringer. Dieser Unterschied erwies sich jedoch als statistisch nicht signifikant. Dies ist in Tabelle 9 dargestellt.

Tabelle 9 Analyse der Mortalität innerhalb des ersten Jahres bei geschlechtskonformer und nicht-konformer HTX der im Studienzeitraum (2000-2010) am DHZB herztransplantierten Patienten (Signifikanzprüfung)

Zeitpunkt	Konform (n/%*)	Nicht-konform (n/%*)	p-Wert
0-10 Tage	19 (8%)	12 (10%)	0,432
1. Monat	38 (16%)	24 (11%)	0,243
1. Jahr	66 (27%)	36 (31%)	0,461

* Bezogen auf die Gesamtanzahl an konformer/nicht-konformer HTX

Als nächster Schritt erfolgte die Analyse der 1-Jahres-Mortalität in Abhängigkeit von der Geschlechterbeziehung zwischen Empfänger und Spender. Bei Betrachtung der einzelnen Gruppen zeigte sich die niedrigste Mortalität (24%; n=11) in der Gruppe, in der eine weibliche Empfängerin ein weibliches Spenderherz erhielt. Bei Transplantation eines weiblichen Spenderherzens in einen männlichen Empfänger war sie hingegen am höchsten (31%; n=33).

Diese Unterschiede in der Mortalität erwiesen sich als nicht signifikant. Die Ergebnisse der Analyse sind in Tabelle 10 dargestellt.

Tabelle 10 Analyse der Mortalität innerhalb des ersten Jahres in Abhängigkeit von der Geschlechterbeziehung der im Studienzeitraum (2000-2010) am DHZB herztransplantierten Patienten. Es wurden die gängigen Geschlechtersymbole genutzt. Das am Anfang stehende Symbol steht für den spendenden, das darauffolgende für den empfangenden Patienten: ♂♂: Spender (m) Empfänger (m) ♀♀: Spender (w) Empfänger (w) ♂♀: Spender (m) Empfänger (w) ♀♂: Spender (w) Empfänger (m)

Zeitpunkt	♂♂ (n/%*)	♀♀ (n/%*)	♂♀ (n/%*)	♀♂ (n/%*)	p-Wert
0-10 Tage	15 (8%)	4 (9%)	0 (0%)	12 (11%)	0,542
1. Monat	29 (15%)	9 (20%)	2 (20%)	22 (21%)	0,581
1. Jahr	55 (28%)	11 (24%)	3 (30%)	33 (31%)	0,834

* Bezogen auf die Gesamtanzahl Transplantiertes innerhalb dieser Gruppe

3.2.3 Einfluss des Alters auf die 1-Jahres-Mortalität nach HTX

3.2.3.1 Alter des Empfängers

Das mittlere Alter der Empfänger betrug zum Zeitpunkt ihrer Transplantation 49 ± 12 Jahre. Bei der Auswertung des Alters der innerhalb des ersten Jahres nach HTX verstorbenen und der überlebenden Patienten zeigte sich, dass die Verstorbenen im Mittel 53 ± 11 Jahre alt und die Überlebenden 48 ± 12 Jahre alt waren. Dies ist in Tabelle 11 aufgelistet.

Der Vergleich ergab, dass die innerhalb des ersten Jahres verstorbenen Patienten zum Zeitpunkt der HTX durchschnittlich 5 Jahre älter waren. Dies erwies sich im Chi-Quadrat-Test als hochsignifikant.

Tabelle 11 Analyse der Altersdifferenz zwischen verstorbenen und überlebenden Patienten (Signifikanzprüfung)

Alter in Jahren	Überlebende	Verstorbene	Differenz in Jahren	p-Wert
MW±SD	48 ± 12	53 ± 11	5	0,000

Bei Betrachtung des Empfängeralters anhand eines Cut-Offs von 60 Lebensjahren, waren nach einem Jahr deutlich mehr Empfänger verstorben, die ≥ 60 Jahre alt waren

(38%; n=27), als der unter 60-Jährigen (26%; n=75). Auch dieser Unterschied erwies sich als signifikant (Tabelle 12).

Tabelle 12 Analyse der Mortalität innerhalb des ersten Jahres der nach einem Alters Cut-Off von 60 Jahren eingeteilten im Studienzeitraum (2000-2010) am DHZB herztransplantierten Patienten

Zeitraum	< 60 Jahre	≥ 60 Jahre	p-Wert
0-10 Tage	24 (8%)	7 (10%)	0,688
1. Monat gesamt	47 (16%)	15 (21%)	0,344
1. Jahr gesamt	75 (26%)	27 (38%)	0,047

3.2.3.2 Alter des Spenders

Analog wurde der Einfluss des Spenderalters auf die 1-Jahres-Mortalität des Empfängers untersucht. Das mittlere Alter der Spender lag bei 42 ± 13 Jahren.

Das Alter der Spender, deren Empfänger das erste Jahr nach HTX überlebten, betrug 41 ± 13 Jahre. Das mittlere Alter der Spender, deren Empfänger im ersten Jahr nach HTX verstarben, wiederum lag bei 45 ± 13 Jahren. Diese Altersdifferenz von 4 Jahren erwies sich im Chi-Quadrat-Test als signifikant, die Ergebnisse stellt Tabelle 13 dar.

Tabelle 13 Analyse zum Einfluss des Spenderalters auf die 1-Jahres-Mortalität der im Studienzeitraum (2000-2010) am DHZB herztransplantierten Patienten (Signifikanzprüfung)

Alter in Jahren	Überlebende	Verstorbene	Differenz in Jahren	p-Wert
MW±SD	41 ± 13	45 ± 13	3	0,038

In Abhängigkeit des Spenderalters bei einem Alters Cut-Off von 50 Lebensjahren zeigten sich signifikante Unterschiede nach dem ersten Monat und dem ersten Jahr nach HTX. So waren jeweils deutlich mehr Empfänger verstorben, deren Spender \geq als 50 Jahre alt waren (Tabelle 14). Auch diese Differenz war im Chi-Quadrat-Test signifikant.

Tabelle 14 Analyse der Mortalität innerhalb des ersten Jahres der nach einem Alters Cut-Off von 50 Jahren eingeteilten Organspender der im Studienzeitraum (2000-2010) am DHZB herztransplantierten Patienten

Zeitraum	< 50 Jahre	≥ 50 Jahre	p-Wert
0-10 Tage	19 (8%)	12 (10%)	0,411
1. Monat gesamt	32 (13%)	30 (26%)	0,003
1. Jahr gesamt	60 (25%)	42 (36%)	0,021

3.2.3.3 Einfluss der Altersbeziehung zwischen Empfänger und Spender auf die 1-Jahres-Mortalität nach HTX

Zwischen den Altersgruppen gab es hoch signifikante Unterschiede (**p=0,007**) bezüglich der 1-Jahres-Mortalität. Die niedrigste Mortalität (24%; n=49) fand sich in der Gruppe, in der sowohl Empfänger als auch Spender unterhalb des Alters Cut-Offs lagen. Die Höchste hingegen in der Gruppe mit den Empfängern und Spendern oberhalb des Cut-Offs (52%; n=16). Nach dem ersten postoperativen Monat fand sich die niedrigste Mortalität bei den Empfängern, die selbst über 60 Jahre alt waren, deren Spender jedoch jünger als 50 Jahre alt waren (7%; n=3). Diese Ergebnisse sind in Tabelle 15 abgebildet.

Tabelle 15 Darstellung der Mortalität innerhalb des ersten Jahres in Abhängigkeit der Altersbeziehung zwischen Empfänger und Spender der im Studienzeitraum (2000-2010) am DHZB herztransplantierten Patienten

Altersbeziehung/ Zeitraum	E <60J./ S <50J.	E <60J./ S ≥50J.	E ≥60J./ S <50J.	E ≥60J./ S ≥50J.	p- Wert
0-10 Tage (n/%)	18 (9%)	6 (7%)	1 (2%)	6 (19%)	
1. Monat (n/%)	29 (14%)	18 (21%)	3 (7%)	12 (39%)	0,002
1-Jahres- Mortalität (n/%)	49 (24%)	26 (31%)	11 (27%)	16 (52%)	0,007

E-Empfänger S-Spender

3.2.3.4 Einfluss der zur Transplantation führenden Grunderkrankung auf die 1-Jahres-Mortalität nach HTX

Im folgenden Abschnitt wurde die 1-Jahres-Mortalität der Studienpopulation in Abhängigkeit ihrer Grunderkrankung (siehe Indikationen zur HTX) analysiert und in Abbildung 7 dargestellt.

Die Auswertung der 102 (29%) Todesfälle nach HTX ergab, dass sich in Gruppe 1 (Kardiomyopathien) die geringste Mortalität (21%; n=46) fand. In der nächst größeren Gruppe 2 (Ischämische Herzkrankheit) lag die Mortalität mit 35 Prozent (n=38) deutlich höher. Am höchsten war sie in den Gruppen 3 (Erkrankungen der Herzklappen) und 4 (Sonstige Erkrankungen des Herzens) mit 60 (n=12) und 55 Prozent (n=6).

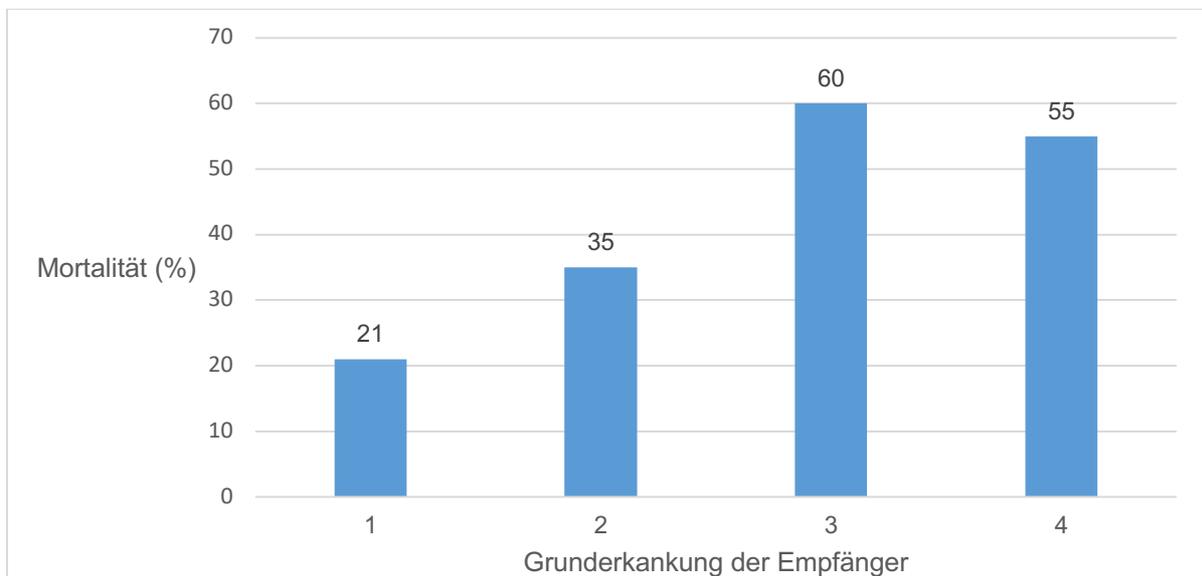


Abbildung 7 Darstellung der 1-Jahres-Mortalität in Abhängigkeit von der Grunderkrankung der im Studienzeitraum (2000-2010) am DHZB herztransplantierten Patienten

Bei Betrachtung des gesamten ersten Jahres nach HTX zeigte sich, dass die Mortalität bei den Patienten, die aufgrund einer Kardiomyopathie transplantiert werden mussten, zu jedem Zeitpunkt am geringsten war (Tabelle 16).

Tabelle 16 Analyse der Mortalität innerhalb des ersten Jahres in Abhängigkeit von der Grunderkrankung der im Studienzeitraum (2000-2010) am DHZB herztransplantierten Patienten (Signifikanzprüfung)

Gruppe/ Zeitraum	1	2	3	4	p-Wert
0-10 Tage n / %*	12 (6%)	12 (11%)	4 (20%)	3 (27%)	0,009
1. Monat n / %*	28 (13%)	20 (18%)	8 (40%)	6 (55%)	0,000
1. Jahr n / %*	46 (21%)	38 (35%)	12 (60%)	6 (55%)	0,000

*Bezogen auf den Anteil innerhalb der Gruppe

Die ermittelten Unterschiede in der 1-Jahres-Mortalität zwischen den Gruppen erwiesen sich im Chi-Quadrat-Test als stark signifikant.

3.2.3.5 Einfluss der Todesart des Spenders auf die auf die 1-Jahres-Mortalität nach HTX

Bei Betrachtung der Mortalität in Abhängigkeit der Todesart der Spender zeigte sich, dass sowohl nach Ablauf des ersten Monats als auch nach dem ersten Jahr nach HTX mehr Empfänger verstorben waren, deren Spender eine "natürliche" Todesart hatten. Nach dem vollendeten 1. Jahr waren in der Gruppe "natürliche" Todesart 30 Prozent (n=68) und in der Gruppe "nicht-natürliche" Todesart 26 Prozent (n=34) der Empfänger verstorben. Bei Betrachtung der Mortalität der Empfänger im Kontext zur Todesart (TA) des Spenders zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen (Tabelle 17).

Tabelle 17 Analyse zum Einfluss der Todesart des Organspenders auf die 1-Jahres-Mortalität der im Studienzeitraum (2000-2010) am DHZB herztransplantierten Patienten (Signifikanzprüfung)

Zeitraum nach HTX	verstorbene Empfänger Todesart "natürlich" der Spender (n/%)	verstorbene Empfänger Todesart "nicht- natürlich" der Spender (n/%)	p - Wert
0 - 10 Tage	21 (9%)	10 (8%)	0,577
1. Monat	46 (20%)	16 (12%)	0,047
1. Jahr	68 (30%)	34 (26%)	0,381

3.3 Cox-Regression

3.3.1 Univariate Analyse

Nach Durchführung der deskriptiven Analyse, sowie folgendem Chi-Quadrat-Test, erfolgte die Durchführung einer Cox-Regressionsanalyse. Diese wurde initial univariat zu jedem untersuchten Faktor durchgeführt. Tabelle 18 stellt die Ergebnisse in Form der Hazard Ratio (HR) mit 95-prozentigem Konfidenzintervall (KI), sowie des p-Wertes dar.

Tabelle 18 Univariate Cox-Regressionsanalyse der einzelnen Einflussfaktoren auf die 1-Jahres-Mortalität nach HTX der im Studienzeitraum (2000-2010) am DHZB herztransplantierten Patienten

Faktor	HR (95% KI)	p-Wert
Geschlecht Empfänger	1,1 (0,6 - 2,0)	0,651
Geschlecht Spender	0,9 (0,6 - 1,4)	0,787
Alter Empfänger	1,5 (1,0 - 2,3)	0,073
Alter Spender	1,6 (1,1 - 2,4)	0,018
Geschlechterbeziehung	Referenz: ♀ ♀	0,846
♂ ♂	1,1 (0,6 - 2,2)	0,674
♀ ♂	1,3 (0,7 - 2,6)	0,424
♂ ♀	1,4 (0,4 - 4,9)	0,635
Altersbeziehung	Referenz: E <60J./ S <50J.	0,012
E <60J./ S ≥50J.	1,3 (0,8 - 2,2)	0,229
E ≥60J./ S <50J.	1,1 (0,6 - 2,1)	0,819
E ≥60J./ S ≥50J.	2,6 (1,5 - 4,5)	0,001
Grunderkrankung Empfänger	Referenz: KMP	0,000
Ischämische HK	1,8 (1,2 - 2,8)	0,008
Erkrankungen der Herzklappen	3,5 (1,8 - 6,7)	0,000
Sonstige Erkrankungen des Herzens	4,5 (2,0 - 9,9)	0,000
Todesart Spender	Referenz: Natürliche TA	
Nicht - Natürliche TA	0,9 (0,6 - 1,2)	0,378

♂ ♂: Spender (m) Empfänger (m) ♀ ♀: Spender (w) Empfänger (w) ♂ ♀: Spender (m) Empfänger (w)
♀ ♂: Spender (w) Empfänger (m)

Signifikante Ergebnisse ergaben sich für das Alter des Spenders, die Altersbeziehung zwischen Empfänger und Spender und die Grunderkrankung des Empfängers.

Einfluss des Alters des Spenders

Um den Einfluss des Spenderalters zu untersuchen wurde in der univariaten Cox-Regression als Referenzgruppe die Gruppe der Spender genommen, welche jünger als 50 Jahre alt waren. Die Hazard Ratio (HR) lag bei 1,6, das 95% Konfidenzintervall (KI) zwischen 1,1 -2,4. Damit ergab sich für die Empfänger eines Spenderherzens im Alter ≥ 50 Jahren ein 1,6-fach höheres Risiko im ersten Jahr nach HTX zu versterben. Dies erwies sich als signifikant ($p=0,018$) (Abbildung 8).

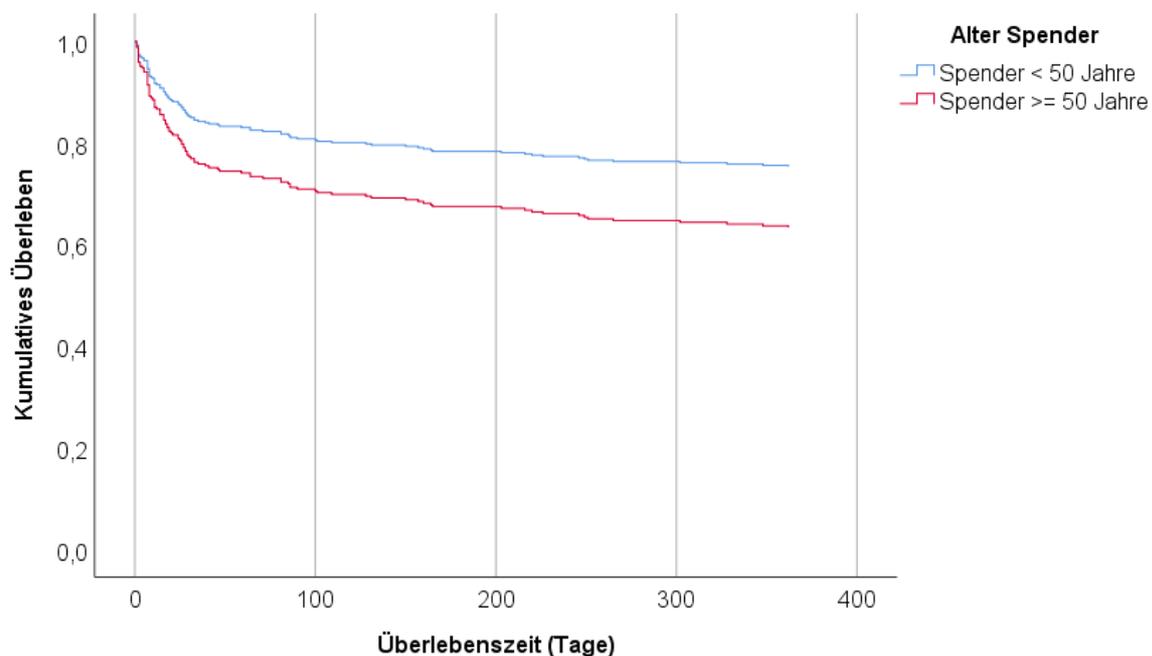


Abbildung 8 Nicht adjustierte Überlebenskurve für den Einfluss des Alters des Spenders auf die 1-Jahres-Mortalität nach HTX der im Studienzeitraum (2000-2010) am DHZB herztransplantierten Patienten

Einfluss der Altersbeziehung zwischen Empfänger und Spender

Für diese Untersuchung wurde als Referenzgruppe die Gruppe genutzt, in der Empfänger und Spender im Alter unterhalb des Cut-Offs lagen, da dort die Mortalität am geringsten war.

Es zeigte sich, dass das Risiko der Empfänger im 1. Jahr nach HTX zu versterben in der Gruppe, in der Empfänger und Spender oberhalb des Alters Cut-Offs lagen, erhöht war. Die Hazard Ratio lag bei 2,6, das KI bei 1,5 – 4,5. Dies war hochsignifikant ($p=0,001$) (Abbildung 9).

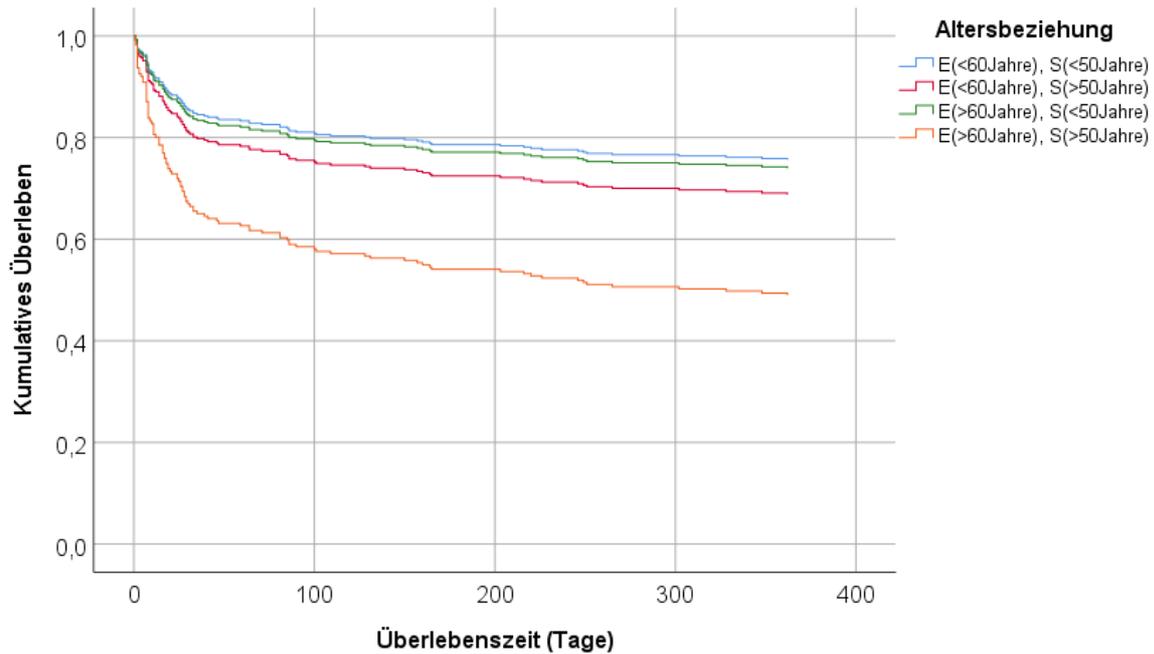


Abbildung 9 Nicht adjustierte Überlebenskurve für den Einfluss der Altersbeziehung zwischen Empfänger und Spender auf die 1-Jahres-Mortalität nach HTX der im Studienzeitraum (2000-2010) am DHZB herztransplantierten Patienten

Einfluss der Grunderkrankung des Empfängers

Für den Einfluss der Grunderkrankung des Empfängers wurden als Referenzgruppe die an Kardiomyopathien erkrankten Empfänger gewählt, da deren 1-Jahres-Mortalität signifikant geringer war. Die Untersuchung ergab, dass das Risiko der ursächlich an einer Ischämischen Herzkrankheit leidenden Patienten im Vergleich zu diesen Patienten erhöht war im 1. Jahr nach HTX zu versterben. Die Hazard Ratio lag bei 1,8 und das KI bei 1,2 – 2,8. Hinsichtlich von vorbestehenden Erkrankungen der Herzklappen und sonstigen Erkrankungen des Herzens fiel die Risikoerhöhung noch deutlicher aus. Die Hazard Ratios lagen bei 3,5 (KI 1,8 – 6,7) und 4,5 (KI 2,0 – 9,9) (Abbildung 10).

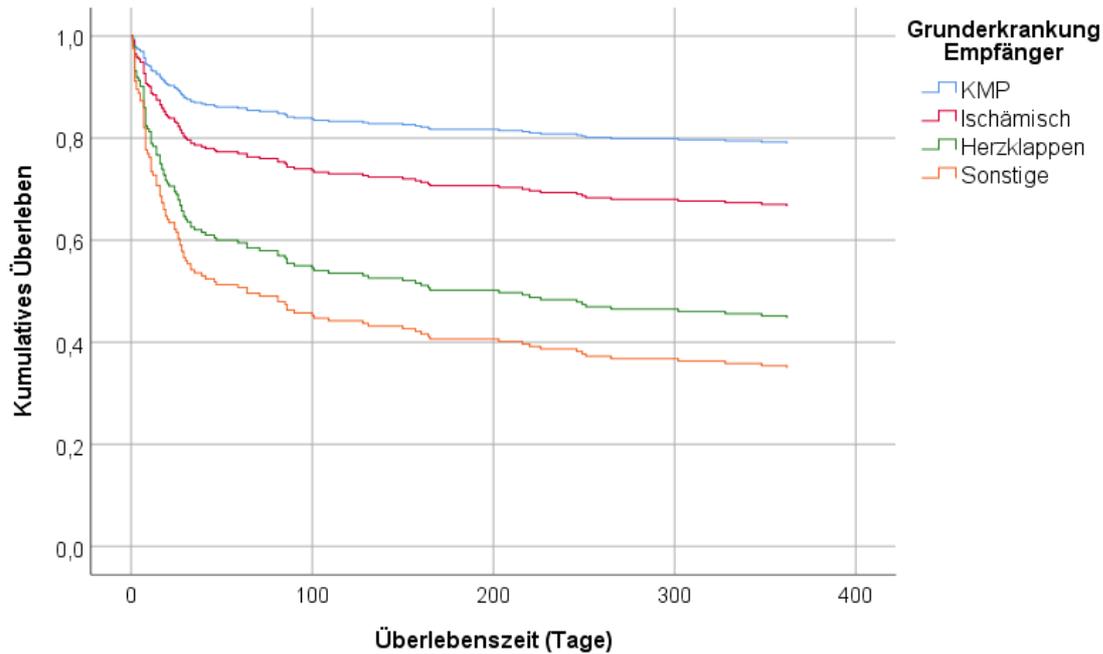


Abbildung 10 Nicht adjustierte Überlebenskurve für den Einfluss der Grunderkrankung des Empfängers auf die 1-Jahres-Mortalität nach HTX der im Studienzeitraum (2000-2010) am DHZB herztransplantierten Patienten

3.3.2 Multivariate Analyse

Die in der univariaten Cox-Regression als signifikant ermittelten Prädiktoren wurden in ein multivariates Modell inkludiert. Es zeigte sich, dass sowohl die Altersbeziehung zwischen Empfänger und Spender als auch das Alter des Spenders keinen signifikanten Einfluss mehr ausübten, sobald die Grunderkrankung des Empfängers hinzukam.

Insofern ist die zugrundeliegende Grunderkrankung des Empfängers der wichtigste Prädiktor für die 1-Jahres-Mortalität (Tabelle 19 und Abbildung 11).

Tabelle 19 Multivariate Cox-Regressionsanalyse der univariat signifikanten Einflussfaktoren auf die 1-Jahres-Mortalität der im Studienzeitraum (2000-2010) am DHZB herztransplantierten Patienten

Faktor	HR (95% KI)	p-Wert
Altersbeziehung	1,2 (0,9 – 1,4)	0,216
Grunderkrankung Empfänger	Referenz: KMP	0,000
Ischämische HK	1,7 (1,1 – 2,7)	0,015
Erkrankungen der Herzklappen	3,4 (1,8 – 6,6)	0,000
Sonstige Erkrankungen des Herzens	4,5 (2,0 – 9,9)	0,000
Alter Spender	1,3 (0,8 – 2,2)	0,225

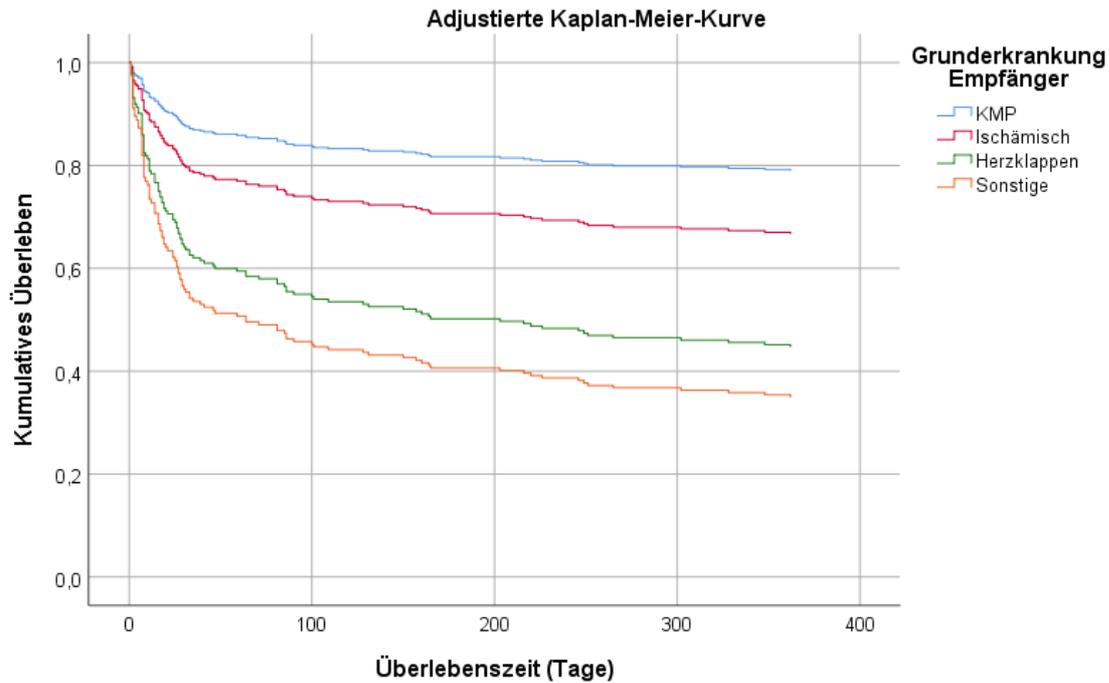


Abbildung 11 Adjustierte Darstellung der Überlebenskurve für den Einfluss der Grunderkrankung auf die 1-Jahres-Mortalität der im Studienzeitraum (2000-2010) am DHZB herztransplantierten Patienten * Adjustiert für die Altersbeziehung zwischen Empfänger und Spender, sowie Alter des Spenders

Da die Altersbeziehung zwischen Empfänger und Spender und das Alter des Spenders naturgemäß miteinander korrelieren erfolgte eine zweite Berechnung, welche nur die Grunderkrankung des Empfängers und das Alter des Spenders enthielt. Dabei zeigte sich, dass sowohl die Grunderkrankung als auch das Spenderalter signifikant waren (Tabelle 20).

Tabelle 20 Dezierte multivariate Cox-Regression zum Einfluss der Spenderalters und der Grunderkrankung der im Studienzeitraum (2000-2010) am DHZB herztransplantierten Patienten

Faktor	HR (95% KI)	p-Wert
Grunderkrankung Empfänger	Referenz: KMP	0,000
Ischämische HK	1,8 (1,2 – 2,8)	0,007
Erkrankungen der Herzklappen	3,5 (1,8 – 6,7)	0,000
Sonstige Erkrankungen des Herzens	4,4 (2,0 – 9,7)	0,000
Alter Spender	1,6 (1,1 – 2,4)	0,020

3.3.3 Analyse der Todesursachen der innerhalb des ersten Jahres nach HTX verstorbenen Patienten

3.3.3.1 Auswertung

Von den 358 in dieser Studie untersuchten Patienten verstarben 102 (29%) innerhalb des 1. Jahres nach HTX. Die Mehrzahl der Patienten (41%; n=42) verstarb an den Folgen einer Infektion mit Sepsis. Zweithäufigste Todesursache war ein "Transplantatversagen". Patienten, bei denen die genaue Todesursache nicht eruiert werden konnte, sind unter der Todesursache "unbekannt" erfasst. Die Todesursachen sind detailliert in Tabelle 21 aufgelistet.

Tabelle 21 Analyse der Todesursachen innerhalb des ersten Jahres der im Studienzeitraum (2000-2010) am DHZB herztransplantierten Patienten

Todesursache	n / %*	Mittlere Überlebenszeit in Tagen
Infektion/Sepsis	42 (41%)	59
"Transplantatversagen"	27 (26%)	53
MOV	10 (10%)	54
Unbekannt	6 (6%)	140
Hämorrhagie	4 (4%)	2
AMI	3 (3%)	5
Cerebrale Blutung	3 (3%)	7
LAE	3 (3%)	208
ARDS	1 (1%)	16
Endokarditis	1 (1%)	164
Lymphom	1 (1%)	251
Mesenterialinfarkt	1 (1%)	28

* Bezogen auf alle Todesfälle

Bei Betrachtung der einzelnen Zeiträume innerhalb des 1. Jahres nach HTX zeigte sich, dass in den ersten Tagen nach Transplantation in den häufigsten Fällen (39%; n=12) ein "Transplantatversagen" zum Versterben der Patienten führte.

Ab dem vollendeten 1. Monat nach HTX führte das Entstehen einer Infektion mit Sepsis am häufigsten zum Tod. Die zweithäufigste Todesursache blieb ein Versagen

des Transplantates. Die Todesursachen in den jeweiligen Zeitabschnitten sind in den Tabellen 22 und 23 dargestellt.

Tabelle 22 Analyse der Todesursachen der in den ersten 10 Tagen nach HTX verstorbenen im Studienzeitraum (2000-2010) am DHZB herztransplantierten Patienten

Todesursache	n / %*	Mittlere Überlebenszeit in Tagen
“Transplantatversagen“	12 (39%)	6
Infektion/Sepsis	6 (19%)	6
Hämorrhagie	4 (13%)	2
AMI	3 (10%)	5
MOV	3 (10%)	4
Cerebrale Blutung	2 (7%)	5
Unbekannt	1 (3%)	2

* Bezogen auf die in diesem Zeitraum Verstorbenen

Tabelle 23 Analyse der Todesursachen der im 1. Monat nach HTX verstorbenen im Studienzeitraum (2000-2010) am DHZB herztransplantierten Patienten

Todesursache	n / %*	Mittlere Überlebenszeit in Tagen
Inf./Sepsis	23 (37%)	17
“Transplantatversagen“	21 (34%)	12
Hämorrhagie	4 (7%)	2
MOV	4 (7%)	9
AMI	3 (5%)	5
Cerebrale Blutung	3 (5%)	7
Unbekannt	2 (3%)	7
ARDS	1 (2%)	16
Mesenterialinfarkt	1 (2%)	28

* Bezogen auf die in diesem Zeitraum Verstorbenen

Während innerhalb der ersten zehn Tage nach HTX das “Transplantatversagen“ als Todesursache deutlich überwog, so waren es ab dem 1. Monat nach HTX die Infektionen mit Sepsis, die zum Tode führten.

3.3.3.2 Analyse der Todesursachen der Empfänger im Kontext zu Geschlecht und Alter

Bei Betrachtung der beiden führenden Todesursachen "Transplantatversagen" und Infektion/Sepsis im Kontext zum Geschlecht des Empfängers, zeigte sich in der Mortalität zwischen weiblichen und männlichen Patienten keine auffällige Differenz (Tabelle 24). Auch ein Vergleich des mittleren Alters der Patienten, die an einem "Transplantatversagen" verstarben (MW Alter 52 Jahre) und derer, die an einer Infektion mit Sepsis verstarben (MW Alter 53 Jahre) ergab keine signifikanten Unterschiede (Tabelle 24).

Tabelle 24 Analyse der Todesursachenverteilung in Bezug zum Geschlecht der im Studienzeitraum (2000-2010) am DHZB herztransplantierten Patienten

Todesursache	Frauen (n/%*)	Männer (n/%*)
"Transplantatversagen"	3 (6%)	24 (8%)
Infektion/Sepsis	6 (11%)	36 (12%)

* Bezogen auf den Anteil innerhalb des jeweiligen Geschlechts

4. Diskussion

4.1 Kurzzusammenfassung der Ergebnisse

Die vorliegende Studie untersuchte den Einfluss demografischer und klinischer Faktoren von Empfänger und Spender auf die 1-Jahres-Mortalität nach HTX. Die untersuchte Patientenpopulation bestand aus 358 Patienten, welche in den Jahren 2000 – 2010 am DHZB eine Herztransplantation erhielten. Eingeschlossen wurden nur Patienten, welche zum Zeitpunkt der Transplantation volljährig waren, ihre erste HTX erhielten und bei denen die Daten vollständig erhoben werden konnten. Insgesamt verstarben 102 Patienten innerhalb des vollendeten ersten Jahres. Dies entsprach einer Mortalität von 29 Prozent. Die Mehrheit der Patienten (61%) verstarb vor Ablauf des 1. Monats nach HTX. Die Patienten waren in der Mehrheit (85%) männlichen Geschlechts. Das Alter lag bei 49 ± 12 Jahren (MW \pm SD). 80 Prozent der Organempfänger waren jünger als 60 Jahre alt. Die am häufigsten zur Transplantation führenden Grunderkrankungen waren Kardiomyopathien (61%). Auch die Mehrheit der Organspender (58%) war männlich, ihr Alter lag bei 42 ± 13 Jahren. 68 Prozent der Spender waren jünger als 50 Jahre alt. Von den 358 Transplantationen erfolgte der Großteil (68%) geschlechtskonform. In der Mehrheit (57%) fanden Transplantationen zwischen Empfängern jünger als 60 Jahren und Spendern jünger als 50 Jahren statt. Als signifikante Einflussfaktoren wurden in der univariaten Cox-Regressionsanalyse das Spenderalter (HR 1,6 KI 1,1 – 2,4; $p=0,018$), die Altersbeziehung zwischen Empfänger und Spender (HR 2,6 KI 1,5 – 4,5; $p=0,001$), sowie die Grunderkrankung des Empfängers (HR 1,8 KI 1,2 – 2,8; $p=0,008$) ermittelt. In der multivariaten Analyse zeigte sich, dass nach Adjustierung der Altersbeziehung und des Spenderalters lediglich die Grunderkrankung des Empfängers einen signifikanten Einfluss auf die 1-Jahres-Mortalität nach HTX ausübte (IHK HR 1,7 KI 1,1 – 2,7 $p=0,015$; HK HR 3,4 KI 1,8 – 6,6 $p=0,000$). Wenn die Grunderkrankung (IHK: HR 1,8 KI 1,2 – 2,8; $p=0,07$ HK: HR 3,5 KI 1,8 – 6,7; $p=0,000$) jedoch nur für das Spenderalter adjustiert wurde, so blieb auch dieses signifikant (HR 1,6 KI 1,1 – 2,4; $p=0,020$). Als ursächlich hierfür ist die hohe Korrelation zwischen Altersbeziehung und Spenderalter anzusehen. Die führenden Todesursachen der innerhalb des ersten Jahres nach HTX verstorbenen Patienten differierten in Abhängigkeit vom Zeitpunkt ihres Versterbens.

In den ersten zehn Tagen nach HTX war die dominierende Todesursache ein "Transplantatversagen". Ab dem 31. Tag führten überwiegend "Infektionen mit Sepsis" zum Tod.

4.2 Studienpopulation

Hinsichtlich des mittleren Alters von 49 Jahren bei Frauen und Männern war die Altersverteilung der Patienten zwischen den Geschlechtern vergleichbar. Das mittlere Alter der Patienten war weiterhin mit den Ergebnissen anderer Studien vergleichbar [34, 39, 58, 83]. Auch die Altersverteilung mit einem Großteil der Patienten im Alter zwischen 38 und 61 Jahren war in anderen Studien ähnlich [20, 27].

Eine eingeschränkte Aussagekraft der Ergebnisse entstand jedoch durch die deutliche Größendifferenz zwischen den Geschlechtergruppen. So wurden mit 303 männlichem Patienten (85%) deutlich mehr Männer als Frauen (n= 55, 15%) transplantiert. Eine Ursache hierfür war sicherlich, dass eine Hauptindikation zur HTX mit zunehmendem Alter die Ischämische Herzkrankheit darstellt, welche bei männlichem Geschlecht eine höhere Inzidenz zeigt. Dieses Ungleichgewicht zwischen den Geschlechtergruppen trat auch bei anderen Studien in Erscheinung [45, 48, 50, 84].

Das mittlere Alter der Spender lag bei 42 Jahren. Die Mehrzahl der Spender war im Alter zwischen 29 und 55 Jahren, mit einer Häufung in der Altersgruppe der 41- bis 50-Jährigen. Auch diese Verteilung entsprach der anderer Studien [38, 63]. Bei den Spendern fand sich eine ungleiche Altersverteilung in den Altersgruppen. So waren die männlichen Spender durchschnittlich sechs Jahre jünger als die weiblichen. Hinsichtlich der Grunderkrankungen zeigte sich ebenfalls eine ähnliche Häufigkeitsverteilung wie in anderen Studien [50,68]. In den Untersuchungen von Burchill et al. und Patel et al. wurden nur 2 Prozent der Patienten aufgrund einer angeborenen Erkrankung der Herzklappen transplantiert [48, 69]. Es wäre denkbar, dass in der vorliegenden Studie der Anteil höher ist (6%), da auch erworbene Erkrankungen der Herzklappen integriert wurden.

4.3 Diskussion der Ergebnisse zum Einfluss demografischer und klinischer Faktoren auf die 1-Jahres-Mortalität

4.3.1 Einfluss des **Geschlechts** von Empfänger und Spender auf die 1-Jahres-Mortalität nach HTX

Welchen Einfluss das Geschlecht von Empfänger und Spender auf die Mortalität nach HTX hat wurde bereits vielfach untersucht. Auffallend hierbei ist, dass der Großteil der Studien nur den Einfluss der Geschlechterbeziehung zwischen Empfänger und Spender evaluierte. Zum alleinigen Einfluss des Empfänger- bzw. Spendergeschlechts konnten nur sieben Arbeiten gefunden werden. Dabei handelt es sich um 4 Studien und 3 Reviews, die in den Jahren 1998 bis 2020 veröffentlicht wurden. Die Datenerhebung erfolgte bei den Reviews multizentrisch und bei den 4 Studien monozentrisch. Die Anzahl der untersuchten Patienten lag in den Studien zwischen 174 und 873, die Beobachtungszeiträume zwischen 2 und 16 Jahren. Tabelle 25 listet die entsprechenden Publikationen auf.

Tabelle 25 Analyse der Studienlage zum Einfluss des Geschlechts von Empfänger und Spender auf das Outcome nach HTX

Autor	Jahr der Publikation	Zeitraum der Untersuchung	Untersuchungszeitraum in Jahren	Patienten (N)	monozentrisch	multizentrisch
Rajagopalan et al. [33]	2020	2011 - 2017	7	180	X	
Kransdorf et al. [1]	2014	Review	k.A.	k.A.		X
Hiemann et al. [47]	2008	1986-2002	16	873	X	
Tsao et al. [28]	2008	Review	k.A.	k.A.		X
Cimato et al. [3]	2002	Review	k.A.	k.A.		X
Schlechta et al. [46]	1999	1984-1997	13	657	X	
Prendergast et al. [44]	1998	1992-1994	2	174	X	

k.A. – keine Angabe

Von diesen Studien untersuchten sechs den alleinigen Einfluss des Empfängergeschlechts. Drei davon erbrachten das Ergebnis, dass das alleinige Geschlecht des Empfängers keinen Einfluss auf das Ergebnis nach HTX ausübte [28, 44, 46]. In den drei anderen Studien wiederum wurde das Gegenteil festgestellt. Während Kransdorf et al. [1] und Cimato et al. [3] jedoch ein erhöhtes Mortalitätsrisiko bei einer weiblichen Empfängerin feststellten, so ermittelten Hiemann et al. [47] einen deutlichen Benefit für weibliche Empfängerinnen (Relatives Risiko 0.38 KI 0.17 – 0.81). Zum Einfluss des Spendergeschlechts auf die Mortalität des Empfängers wurden fünf Studien gefunden. Davon kamen vier zu dem Ergebnis, dass das alleinige Geschlecht des Spenders keinen Einfluss ausübte [28, 33, 44, 46]. Kransdorf et al. [1] hingegen stellten ein vermindertes Mortalitätsrisiko des Empfängers bei weiblicher Organspenderin fest.

In der hier durchgeführten Untersuchung wurde festgestellt, dass weder das alleinige Geschlecht des Empfängers, noch jenes des Spenders, einen Einfluss auf die Mortalität im 1. Jahr nach HTX ausübte. Die Größe der untersuchten Kohorte war mit derer anderer Studien vergleichbar. Bezüglich des Geschlechts des Empfängers wurde das gleiche Ergebnis ermittelt, wie in den Studien von Prendergast et al. [44] und Schlehta et al. [46]. Auch ein Review von Tsao et al. [28] konnte keinen Einfluss des Empfängergeschlechts feststellen. Bezugnehmend zum Geschlecht des Spenders wurde ebenfalls kein Einfluss auf die 1-Jahres-Mortalität ermittelt, dies deckt sich mit dem Großteil der anderen Studien [28, 33, 44, 46]. Lediglich Kransdorf et al. ermittelten einen Einfluss des Spendergeschlechts [1].

4.3.2 Einfluss der **Geschlechterbeziehung** zwischen Empfänger und Spender auf die 1-Jahres-Mortalität nach HTX

Zu der Fragestellung des Einflusses der Geschlechterbeziehung von Empfänger und Spender auf die Mortalität nach HTX fanden sich 15 Studien (Tabellen 26 und 27). Diese wurden zwischen 1998 und 2020 publiziert und umfassten einen Untersuchungszeitraum zwischen 3 und 29 Jahren. Das untersuchte Patientenkollektiv lag zwischen 174 und 67.855 Patienten. Bei acht Studien handelte es sich um monozentrische, bei weiteren sieben um multizentrische Untersuchungen.

Tabelle 26 Analyse der Studienlage zum Einfluss der Geschlechterbeziehung auf das Outcome nach HTX

Autor	Jahr der Publikation	Zeitraum der Untersuchung	Untersuchungszeitraum in Jahren	Patienten (N)	Monozentrisch	Multizentrisch
Rajagopalan et al. [33]	2020	2011 - 2017	7	180	X	
Trivedi et al. [32]	2016	2005 - 2013	9	17131		X
Kaczmarek et al. [45]	2013	1980-2009	29	67855		X
Khush et al. [48]	2012	1990-2008	18	60584		X
Eifert et al. [49]	2012	1981-2008	27	1000	X	
Kittleson et al. [50]	2011	1994-2008	14	857	X	
Michel et al. [51]	2011	1980-2009	18	67000		X
Welp et al. [52]	2009	1990-2002	12	236	X	
Weiss et al. [53]	2009	1999-2007	8	18000		X
Tsao et al. [28]	2008	k.A.	k.A.	k.A.		X
Izquierdo et al. [54]	2007	1997-2006	9	464	X	
Saager, Judith [55]	2007	1986-2004	18	1381	X	
Al-kahldi et al. [56]	2006	1980-2004	24	869		X
Schlechta et al. [46]	1999	1984-1997	23	657	X	
Prendergast et al. [44]	1998	1992-1994	3	174	X	

k.A. – keine Angabe

Die Studien unterschieden zwischen dem Einfluss der einzelnen Geschlechterbeziehungen (♂♂, ♀♀, ♂♀ und ♀♂) und der Unterscheidung zwischen geschlechtskonformer und nicht-konformer HTX. Bezüglich der Fragestellung, ob die Geschlechtskonformität einen Einfluss auf das Outcome nach HTX ausübt, kamen 12 Studien zu dem Ergebnis einer erhöhten Mortalität/Mortalitätsrisiko bei nicht-konformer HTX [28, 32, 44-46, 48-56]. Drei Studien wiederum ermittelten das gegenteilige Ergebnis [28, 33, 54].

Von besonderer Bedeutung bei einer nicht-geschlechtskonformen Transplantation ist die Übertragung eines weiblichen Spenderherzens in einen männlichen Empfänger. Diese Geschlechterinteraktion wurde vielfach untersucht und ist häufig mit einem verminderten Überleben vergesellschaftet [32, 44-46, 49, 51, 52, 56].

Al-Khaldi et al. ermittelten allerdings, dass dies nur dann zum Tragen komme, wenn der Empfänger über 45 Jahre alt sei [56].

Für die geschlechtskonformen Transplantationen wurde wiederholt festgestellt, dass diese insgesamt zu einer verminderten Mortalität des Empfängers führen [45, 46, 48, 49, 51, 53, 55].

Allerdings gab es keine einheitliche Aussage hinsichtlich der Frage, welche Geschlechterbeziehung das beste Outcome erzielt. Viele Autoren kamen zu dem Schluss, dass die geringste postoperative Mortalität bei Transplantation zwischen zwei Männern erzielt werde [45, 46, 53]. Andere Studien wiederum erbrachten das Ergebnis, dass die Transplantation zwischen zwei Frauen die erstrebenswerteste Variante sei [49, 51]. Hinsichtlich dieser Fragestellung fand sich eine sehr differente Ergebnislage. Die Ergebnisse der Literaturrecherche sind in Tabelle 27 erneut dargestellt.

Die ebenfalls am DHZB durchgeführte Studie von Judith Saager [55] ermittelte, dass geschlechtskonforme Transplantationen die Mortalität des Empfängers verminderten. Hinsichtlich der hier durchgeführten Untersuchung unterschied sich der Schwerpunkt der Dissertation von Judith Saager dahingehend, dass das Augenmerk auf dem Auftreten von Rejektionen lag und keinen Mortalitätsendpunkt hatte. Sie schloss alle im Zeitraum von 1984 – 2004 erfolgten HTX am DHZB ein, inklusive der pädiatrischen Patienten.

Tabelle 27 Analyse der Ergebnisse anderer Studien zum Einfluss der Geschlechterbeziehung auf das Outcome nach HTX. Es wurden die gängigen Geschlechtersymbole genutzt. Das am Anfang stehende Symbol steht für den spendenden, das darauffolgende für den empfangenden Patienten: ♂♂: Spender (m) Empfänger (m) ♀♀: Spender (w) Empfänger (w) ♂♀: Spender (m) Empfänger (w) ♀♂: Spender (w) Empfänger (m)

Autor	Jahr der Publikation	Patienten (N)	Mortalität-/risiko bei nicht-konformer HTX	♂♂	♀♀	♂♀	♀♂
Rajagopalan et al. [33]	2020	180	∅	k.A.	k.A.	k.A.	∅
Trivedi et al. [32]	2016	17131	▲	k.A.	k.A.	▲	▲
Kaczmarek et al. [45]	2013	67855	▲	▼	k.A.	k.A.	▲
Khush et al. [48]	2012	60584	▲	▼	▼	▲	▲
Eifert et al. [49]	2012	1000	▲	▼	▼	▲	▲
Kittleson et al. [50]	2011	857	▲	k.A.	k.A.	▲	▲
Michel et al. [51]	2011	67000	▲	k.A.	▼	k.A.	▲
Welp et al. [52]	2009	236	▲	k.A.	k.A.	k.A.	▲
Weiss et al. [53]	2009	18000	▲	▼	∅	k.A.	k.A.
Tsao et al. [28]	2008	k.A.	∅	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Izquierdo et al. [54]	2007	464	∅	k.A.	k.A.	k.A.	∅
Saager, Judith [55]	2007	1381	▲	▼	▼	k.A.	k.A.
Al-kahldi et al. [56]	2006	869	▲ Männlichem Empfänger ∅ weiblichem Empfänger	k.A.	k.A.	k.A.	▲
Schlechta et al. [46]	1999	657	▲	▼	k.A.	k.A.	▲
Prendergast et al. [44]	1998	174	▲	k.A.	k.A.	k.A.	▲

▲ steigt ▼ sinkt ∅ kein Einfluss k.A. – keine Angabe

In der in dieser Studie untersuchten Patientenpopulation ließ sich ein signifikanter Einfluss der Geschlechterbeziehung zwischen Empfänger und Spender nicht nachweisen. Es zeigte sich zwar, dass die Mortalität der geschlechtskonform Transplantierten mit 27 Prozent niedriger war als die der nicht-geschlechtskonform Transplantierten (Mortalität 31%), jedoch war dieses Ergebnis nicht signifikant. Die niedrigste postoperative 1-Jahres-Mortalität fand sich bei der geschlechtskonformen HTX zwischen zwei Frauen. Demnach widerspricht das ermittelte Ergebnis dem Großteil der anderen Studien, wobei auch einige andere Studien ebenfalls keinen Einfluss feststellen konnten [28, 33, 54]. Die Studiengröße war mit derer anderer Singlecenter Studien vergleichbar, so dass die Gründe für die heterogene Evidenzlage unklar bleiben und in weiteren Studien und Meta-Analysen untersucht werden sollten. Auch, wenn die in dieser Untersuchung erbachten Ergebnisse keine Signifikanz besaßen, so scheint es in der Zusammenschau anderer Studien sinnvoll und angebracht, möglichst eine geschlechtskonforme HTX durchzuführen.

4.3.3 Einfluss des **Alters** von Empfänger und Spender auf die 1-Jahres-Mortalität nach HTX

Der Einfluss des kalendarischen Alters von Empfänger und Spender ist eines der am höchst kontrovers diskutiertesten Themen im Bereich der Transplantationsmedizin. Es wurden bereits vielfach Untersuchungen diesbezüglich durchgeführt und die Ergebnisse streng diskutiert. Auch oder gerade in Zeiten des Organmangels, zeigt sich die Brisanz dieses Themas.

Die Recherche erbrachte 33 Studien, die den Einfluss des kalendarischen Alters von Empfänger und/oder Spender auf das Outcome nach HTX untersuchten. Diese sind in Tabelle 28 aufgelistet. Die ermittelten Ergebnisse variieren stark und zeigen die Kontroverse des Themas. Die Studienlage ist nicht nur hinsichtlich der Ergebnisse, sondern auch in Größe der untersuchten Patientenpopulationen, dem Studienaufbau und der Länge der Untersuchungszeiträume äußerst inhomogen. Von den 33 Studien untersuchten 13 den alleinigen Einfluss des Empfängeralters, 11 den des Spenderalters und weitere 9 sowohl das Empfänger-, als auch das Spenderalter.

Die älteste Studie wurde im Jahr 1996, die aktuellste in 2020 publiziert. Der Untersuchungszeitraum einiger Studien begann bereits in den 1980er Jahren [20, 21,

39, 40, 60-62, 66, 84]. Die Untersuchungszeiträume lagen zwischen 2 und 27 Jahren. Die eingeschlossenen Patientenzahlen variierten von 81 bis 52.955 Patienten. Bei 18 Studien handelt es sich um kleinere monozentrische Studien, bei 15 um große Multicenter-Studien (Tabellen 28 und 29).

Tabelle 28 Analyse der Studienlage zum Einfluss des Alters von Empfänger und Spender auf das Outcome nach HTX

Autor	Jahr der Publikation	Zeitraum der Untersuchung	Zeitraum in Jahren	Patientenanzahl (N)	Untersuchung Spenderalter	Untersuchung Empfängeralter	Untersuchung Empfänger- und Spenderalter	Monozentrisch	Multizentrisch
Rajagopalan et al. [33]	2020	2011 - 2017	7	180	X		X	X	
Daniel et al. [31]	2019	k.A.	k.A.	14.113	X				X
Guihaire et al. [36]	2017	1996 - 2013	18	201	X			X	
Wever-Pinzon et al. [57]	2016	1995 - 2011	17	52995		x			x
Cooper et al. [20]	2016	1987-2014	27	50432		X			X
Lee et al. [58]	2016	1994-2013	19	105		X		X	
Sorabella et al. [34]	2015	2004-2012	8	15428	X				X
Roig et al. [27]	2015	1998-2010	12	2102	X				X
Eskandary et al. [21]	2014	1984-2011	27	1190			X	X	
Kutschmann et al. [38]	2014	2006-2008	2	774			X		X
Weber et al. [67]	2014	2000-2012	12	22960	X				X
Samsky et al. [59]	2013	2000-2009	9	454		X		X	

Autor	Jahr der Publikation	Zeitraum der Untersuchung	Zeitraum in Jahren (N)	Patienten (N)	Spender	Empfänger	Spender und Empfänger	Monozentrisch	Multizentrisch
Yeom et al. [42]	2013	1994-2011	17	81		X		X	
Jaramillo et al. [60]	2013	1984-1992	8	129		X		X	
Bhama et al. [17]	2013	2000-2011	11	447		X		X	
Kilic et al. [83]	2012	1995-2004	9	5330		X			X
Kilic et al. [61]	2012	1987-1999	12	22385			X		X
Weiss et al. [85]	2012	1996-2007	11	22252	X				X
Smits et al. [25]	2012	2005-2008	3	4110	X				X
Segovia et al. [39]	2011	1984-2006	22	621			X	X	
Daneshvar et al. [62]	2011	1988-2009	21	519		X		X	
Hong et al. [24]	2010	2001-2007	6	11703			X		X
Russo et al. [86]	2009	1999-2005	6	13024			X		X
Weiss et al. [22]	2008	1999-2006	7	14401			X		X
Saager, Judith [55]	2007	1986-2004	18	1381		X		X	
Lima et al. [63]	2006	2000-2005	5	260		X		X	
Nagendran et al. [64]	2004	1990-2000	10	275		X			X
Lietz et al. [29]	2004	1992-1999	7	479	X			X	

Autor	Jahr der Publikation	Zeitraum der Untersuchung	Zeitraum in Jahren (N)	Patienten (N)	Spender	Empfänger	Spender und Empfänger	Monozentrisch	Multizentrisch
Blanche et al. [68]	2002	1989-2000	11	287	X			X	
John et al. [65]	2001	1992-1999	7	337		X		X	
Blanche et al. [66]	2001	1994-1999	5	113		X		X	
Potapov et al. [69]	1999	1994-1998	4	309	X			X	
Pasic et al. [40]	1996	1986-1996	10	1413			X	X	

Besonders auffällig bei Analyse der aktuellen Studienlage war, dass keine einheitliche Definition des "älteren" Empfängers bzw. Spenders existiert. Daraus ergeben sich in Betrachtung der Ergebnisse erhebliche Altersschwankungen von bis zu 25 Jahren, da das höhere Alter teils als Alter über 45 Jahren, teils aber auch als Alter über 70 Jahren beschrieben wird und zahlreiche Studien einen Wert dazwischen als Cut Off nutzten [57, 60]. Dieser Umstand könnte ein Grund dafür sein, warum die zahlreichen Studien solch inkonsistenten Ergebnisse ermittelten.

Tabelle 29 Analyse der Studienlage zum Einfluss des Empfängeralters auf die Mortalität nach HTX

Autor	Jahr der Publikation	Patienten (N)	Mortalität / Mortalitätsrisiko	Altersgrenze
Wever – Pinzon et al. [57]	2016	52995	▲	> 60 Jahre
Cooper et al. [20]	2016	50432	▲	> 60 Jahre

Autor	Jahr der Publikation	Patienten (N)	Mortalität / Mortalitätsrisiko	Altersgrenze
Lee et al. [58]	2016	105	∅	MW 44 Jahre Vgl. zu MW 55 Jahre
Eskandary et al. [21]	2014	1190	▲	k.A.
Kutschmann et al. [38]	2014	774	▲	k.A.
Samsky et al. [59]	2013	454	∅	k.A.
Yeom et al. [42]	2013	81	∅	Vgl. <60 Jahre zu > 60 Jahre
Jaramillo et al. [60]	2013	129	▲	> 45 Jahre
Bhama et al. [17]	2013	447	∅	k.A.
Kilic et al. [83]	2012	22385	▲	Empfänger: >55 Jahre
Kilic et al. [61]	2012	5330	▲	Vgl. <60 Jahren zu > 60 Jahre
Segovia et al. [39]	2011	621	▲	Empfänger > 60 Jahre
Daneshvar et al. [62]	2011	519	∅	Vgl. <60 Jahre zu <69 Jahre
Hong et al. [24]	2010	11703	▲	k.A.
Russo et al. [86]	2009	13024	▲	Empfänger: > 65 Jahre
Weiss et al. [22]	2008	14401	▲	Empfänger: >60 Jahre
Saager, Judith [55]	2007	1381	▲	k.A.
Lima et al. [63]	2006	260	∅	>65 Jahre
Nagendran et al. [64]	2004	275	∅	Vgl. <60 Jahren zu > 60 Jahre
John et al. [65]	2001	337	∅	k.A.

Autor	Jahr der Publikation	Patienten (N)	Mortalität / Mortalitätsrisiko	Altersgrenze
Blanche et al. [66]	2001	113	∅	Vgl. <70 Jahren zu > 70 Jahre
Pasic et al. [40]	1996	1413	∅	Empfänger: >50 Jahre

▲ steigt ∅ kein Einfluss k.A. – keine Angabe

Von den 22 Studien, die den alleinigen Einfluss des Empfängeralters untersuchten, kamen 12 Studien zu dem Ergebnis, dass es ab einem gewissen Alter des Empfängers zu einer gesteigerten Mortalität komme [20-22, 24, 38, 39, 55, 57, 60, 61, 83, 86]. Als Alters Cut-Off nannten Jaramillo et al. im Minimum 45 Jahre, während Russo et al. dieses bei einem Alter oberhalb von 65 Jahren feststellten [60, 86]. In fünf Studien wiederum galt als kritisches Alter ein Alter des Empfängers über 60 Jahren [20, 22, 39, 57, 61]. In zehn Studien wiederum konnte kein Einfluss des Empfängeralters auf die Mortalität nach HTX festgestellt werden [17, 40, 42, 58, 59, 62-66].

Da ein Alters Cut-Off von 60 Jahren der am häufigsten verwendete in den gefundenen Studien war, wurde dieser auch für diese Untersuchung genutzt. Es zeigte sich, dass ein Jahr nach HTX 38 Prozent der ≥ 60 -Jährigen verstorben waren, während nur 26 Prozent der unter 60-Jährigen verstarben. Auch, wenn dieser Unterschied signifikant war, so konnte in der univariaten Cox-Regressionsanalyse keine Signifikanz gefunden werden. Somit konnte in dieser Studie wie in anderen Studien zwar festgestellt werden, dass sich die Mortalität ohne Einbezug der Überlebenszeit in den jeweiligen Gruppen bei reiner Betrachtung der relativen Häufigkeiten nach dem Beobachtungszeitraum von einem Jahr zwar signifikant nach Empfängeralter unterschied, dies ließ sich jedoch bei Einbezug der Überlebenszeit in beiden Gruppen im Rahmen der Cox-Regressionsanalyse nicht als signifikanter Einflussfaktor bestätigen. Ursächlich für die sehr kontroversen Ergebnisse der Vielzahl an Studien könnte die Vielfalt an unterschiedlichen Alters Cut-Off Werten sein.

Zum alleinigen Einfluss des Spenderalters wurden 19 Studien gefunden (Tabelle 30). Die Mehrheit der Studien (63%) konnte einen Zusammenhang zwischen einem erhöhten Spenderalter und einer höheren Mortalität/Mortalitätsrisiko des Empfängers ermitteln [21, 22, 24, 25, 31, 34, 38, 39, 61, 67, 85, 86]. Das betrachte Spenderalter,

ab welchem es zu Nachteilen für den Empfänger kommt, war sehr unterschiedlich ausgewiesen. So nannten Segovia et al. ein Alter über 30 Jahren, während Russo et al. erst ein Spenderalter über 55 Jahren als Risikofaktor ermittelten [39, 86]. Laut Weber et al. kam es dazu ab einem Spenderalter von 40 Jahren und zu einer weiteren Erhöhung ab 55 Jahren [67]. In einigen Studien wurde ein Spenderalter über 50 Jahren als Grenze ermittelt [31, 33, 85]. In sieben Untersuchungen wiederum konnte kein Einfluss des Spenderalters auf die Mortalität des Empfängers festgestellt werden [27, 29, 33, 36, 40, 68].

Tabelle 30 Analyse der Studienlage zum Einfluss des Spenderalters auf die Mortalität nach HTX

Autor	Jahr der Publikation	Patienten (N)	Mortalität / Mortalitätsrisiko	Altersgrenze
Rajagopalan et al. [33]	2020	180	∅	Vgl. <50 Jahren zu > 50 Jahren
Daniel et al. [31]	2019	14113	▲	>50 Jahre
Guihaire et al. [36]	2017	201	∅	Vgl. MW 34 zu 42
Sorabella et al. [34]	2015	15428	▲	> 40 Jahre
Roig et al. [27]	2015	2102	∅	Vgl. <50 Jahren zu > 50 Jahren
Eskandary et al. [21]	2014	1190	▲	k.A.
Kutschmann et al. [38]	2014	774	▲	k.A.
Weber et al. [67]	2014	22960	▲	>40 Jahre >55 Jahre
Weiss et al. [85]	2012	22252	▲	>50 Jahre
Smits et al. [25]	2012	4110	▲	>45 Jahre
Kilic et al. [83]	2012	22385	▲	k.A.
Segovia et al. [39]	2011	621	▲	>30 Jahre
Hong et al. [24]	2010	11703	▲	k.A.

Autor	Jahr der Publikation	Patienten (n)	Mortalität / Mortalitätsrisiko	Altersgrenze
Russo et al. [86]	2009	13024	▲	> 55 Jahre
Weiss et al. [22]	2008	14401	▲	k.A.
Lietz et al. [29]	2004	479	∅	<40 Jahre
Blanche et al. [68]	2002	287	∅	Vgl. <50 Jahren zu > 50 Jahre
Potapov et al. [69]	1999	309	∅	Vgl. <63 Jahren zu > 63 Jahre
Pasic et al. [40]	1996	1413	∅	>69 Jahre

▲ - steigt ∅ - kein Einfluss k.A. – keine Angabe

Da eine Vielzahl von Studien für das Spenderalter einen Cut Off von 50 Jahren nutzte, wurde dieser ebenfalls für diese Studie angewendet. Die 1-Jahres-Mortalität war bei den Patienten, die das Herz eines mehr als 50 Jahre alten Spenders erhalten hatten, signifikant erhöht (HR 1,6 KI 1,1 – 2,4; p=0,018). Unter Adjustierung für die Grunderkrankung des Empfängers blieb die Signifikanz für das Spenderalter bestehen (HR 1,6; KI 1,1 – 2,4; p=0,020). Dieses Ergebnis bestätigt das Ergebnis des Großteils der anderen Studien. Ursächlich für die teils widersprüchliche Ergebnisse anderer Studien, könnte auch hier die Verwendung diverser verschiedener Alters Cut-Off Werte sein.

Einschränkend muss gesagt werden, dass in die Untersuchung vorhandene Komorbiditäten der Studienpopulation, wie beispielsweise das Bestehen einer arteriellen Hypertonie oder eines Nikotinabusus, nicht mit einbezogen wurden. Da diese Erkrankungen aber insbesondere bei älteren Patienten einen hohen Einfluss auf die Morbidität haben, kann eine Verzerrung der Ergebnisse nicht ausgeschlossen werden.

Auch wenn die vorliegende Untersuchung ebenfalls eindeutig zeigen konnte, dass ein Spenderalter über 50 Jahren zu einer gesteigerten 1-Jahres-Mortalität führt, so scheint

die (Wieder-) Einführung von Altershöchstgrenzen, insbesondere im Hinblick auf eine zunehmende Lebenserwartung, inadäquat.

Der Trend sollte eher dazu gehen, neben dem kalendarischen Alter, auch den gesamtheitlichen Gesundheitszustand von Empfänger und Spender stärker zu gewichten, da nur dieser den Einfluss vorhandener Komorbiditäten und Lebensstilfaktoren miteinbezieht.

4.3.4 Einfluss der **Altersbeziehung** zwischen Empfänger und Spender auf die 1-Jahres-Mortalität nach HTX

Obwohl die Recherche zahlreiche Studien zum Einfluss eines erhöhten Lebensalters von Empfänger und Spender auf die Mortalität bzw. das Überleben nach HTX ergab, gab es nur 2 Studien zum Einfluss der Altersbeziehung zwischen Empfänger und Spender. Diese wurden zwischen 2014 und 2020 publiziert und betrachteten 1190 und 28.411 Transplantationen. Kumar et al. fanden in einer großen multizentrischen Studie heraus, dass das Empfangen eines mehr als 5 Jahre jüngeren Spenderherzens einen protektiven Effekt hatte (HR 0,91 KI 0,83 – 0,99). Allerdings konnte dieser Einfluss nur bis zu einem Empfängeralter von 45 Jahren festgestellt werden [41]. Eskandary et al. hingegen konnte in einer kleineren multizentrischen Studie keinen Einfluss der Altersbeziehung herausfinden [21].

In dieser Studie wurden Empfänger (Cut-Off 60 Jahre) und Spender (Cut-Off 50 Jahre) nach den Alters Cut-Offs in homogene (jung-jung, alt-alt) und heterogene (jung-alt, alt-jung) Empfänger-Spender-Gruppen eingeteilt. Die 1-Jahres-Mortalität war in der Gruppe in der sowohl Empfänger als auch Spender unterhalb des Cut-Offs lagen (jung-jung) signifikant geringer. In der univariaten Cox-Regressionsanalyse zeigte sich, dass im Vergleich dazu das Risiko in der Gruppe mit Empfänger und Spender oberhalb des Cut-Offs (alt-alt) signifikant erhöht war (HR 2,6; KI 1,5 – 4,5). Unter Adjustierung der Grunderkrankung des Empfängers zeigte sich dies im multivariaten Modell als nicht mehr signifikant. Bei univariater Betrachtung der Altersbeziehung zeigte sich also ein signifikanter Einfluss, ebenso wie in der größeren Studie von Kumar et al. [41]. Das differente Ergebnis von Eskandary et al. [21] könnte in unterschiedlichen Kategorien des Alters begründet liegen.

4.3.5 Einfluss der **Grunderkrankung** des Patienten auf die Mortalität nach HTX

Die Recherche zum Einfluss der Grunderkrankung des Empfängers auf die Mortalität nach HTX ergab acht Studien. Diese wurden in den Jahren 2009 bis 2014 publiziert und umfassten zwischen 129 und 85.647 Patienten. Es handelte sich um drei monozentrische und fünf multizentrische Studien (Tabelle 31).

Tabelle 31 Analyse der Studienlage zum Einfluss der Grunderkrankung des Empfängers auf die Mortalität nach HTX

Autor	Jahr der Publikation	Zeitraum der Untersuchung	Untersuchungs- zeitraum in Jahren (N)	Patienten (N)	monozentrisch	multizentrisch
Boucek et al. [87]	2014	2000-2012	13	26	x	
Burchill et al.[43]	2014	1985-2010	25	85647		X
Jaramillo et al.[60]	2013	1984-1992	8	129	X	
Bhama et al.[17]	2013	2000-2011	11	447	X	
Mora et al.[18]	2011	Review	k.A.	Review		X
Gungor et al.[70]	2011	1998-2011	13	144	X	
Karamlou et al.[71]	2010	1990-2008	18	8496		X
Patel et al.[72]	2009	1987-2006	19	35334		X

k.A – keine Angabe

Der Schwerpunkt der durchgeführten Studien lag auf der Fragestellung, ob eine zugrundeliegende angeborene Herzerkrankung (CHD - congenital heart disease) zu einer erhöhten Mortalität der Transplantierten führte. Erneut zeigte sich eine uneinheitliche Ergebnislage. So kamen drei Studien zu dem Ergebnis, dass die

Mortalität bei CHD im Vergleich zur KMP und/oder der Ischämischen Herzkrankheit erhöht sei [18, 43, 71]. Drei Studien wiederum ermittelten keinen Unterschied in der Mortalität [17, 72, 87]. Burchill et al. kamen zu dem Schluss, dass sich in der Frühphase nach HTX die Mortalität bei zugrundeliegender CHD zwar erhöhe, die Langzeitmortalität dafür aber vermindert sei [43]. Patel et al. ermittelten eine erhöhte 1-Monats-Mortalität, aber keinen Einfluss auf das Langzeitüberleben [72]. Jaramillo et al. beschäftigten sich mit dem Einfluss einer ursächlichen Kardiomyopathie und ermittelten, dass diese im Vergleich zu den anderen möglichen Indikationen zu einer verminderten Mortalität führte [60]. Im Vergleich der Ischämischen Herzkrankheit zu den Kardiomyopathien fanden Gungor et al. hingegen keinen Unterschied [70].

In der vorliegenden Studie wurden die Grunderkrankungen der Patienten in vier Gruppen eingeteilt. Die Gruppe "Erkrankungen der Herzklappen" ist allerdings nicht gänzlich mit den CHD-Gruppen anderer Studien gleichzusetzen, da sie nicht nur angeborene, sondern auch erworbene Erkrankungen der Herzklappen enthält. In der 1-Jahres-Mortalität zeigten sich je nach Grunderkrankung des Empfängers hoch signifikante Unterschiede. Die geringste Mortalität (21%) fand sich bei den ursächlich an einer KMP erkrankten Patienten, während die aufgrund einer Erkrankung der Herzklappen Transplantierten die höchste 1-Jahres-Mortalität (60%) aufwiesen. In der univariaten Cox-Regressionsanalyse zeigte sich, dass sowohl die ischämische Herzkrankheit als auch Erkrankungen der Herzklappen zu einer massiven Risikoerhöhung gegenüber den Kardiomyopathien führten (IHK: HR 1,8 KI 1,2 – 2,8; $p=0,008$; HK: HR 3,5 KI 1,8 – 6,7; $p=0,000$). Auch bei Adjustierung des Spenderalters bzw. der Altersbeziehung blieb dies signifikant (IHK: HR 1,7 KI 1,1 – 2,7; $p=0,015$; HK: HR 3,4 KI 1,8 – 6,6; $p=0,000$). Diese Studie konnte somit die Erkenntnisse der Untersuchungen von Mora et al. [18], Burchill et al. [43], Karamlou et al. [71] und Jaramillo et al. [60] bestätigen.

Hierfür ursächlich ist sicherlich zum einen das im Gegensatz zur ischämischen Herzkrankheit geringere Durchschnittsalter der Patienten. Zum anderen der Umstand, dass die Kardiomyopathie zu Beginn eine rein auf das Herz manifestierte Erkrankung ist, die erst im Verlauf weitere Organschäden mit sich bringt, woraufhin die Morbidität der Patienten anfänglich vermindert ist.

4.3.6 Einfluss der **Todesursache** des Spenders auf die 1-Jahres-Mortalität nach HTX

Zum Einfluss der Todesursache des Spenders auf die Mortalität nach HTX konnten zehn Studien gefunden werden. Die Veröffentlichung dieser Studien erfolgte zwischen den Jahren 2000 und 2015. Der Untersuchungszeitraum lag zwischen 2 und 19 Jahren und umfasste ein Patientenkollektiv zwischen 61 und mehr als 86.000 Probanden. Je fünf Studien waren dabei mono- und multizentrisch (Tabelle 32).

Tabelle 32 Analyse der Studienlage zum Einfluss der Todesart des Spenders auf das Outcome nach HTX

Autor	Jahr	Zeitraum der Untersuchung	Jahre Untersuchungszeitraum (N)	Patienten (N)	monozentrisch	multizentrisch
Sorabella et al.[34]	2015	2004-2012	8	15428		X
Kutschmann et al.[38]	2014	2006-2008	2	774		X
Khush et al.[26]	2013	2001-2008	7	1872		X
Singhal et al.[76]	2009	1989-2008	19	>86000		X
Cohen et al.[78]	2007	2000-2005	5	358	X	
Ganesh et al.[77]	2005	1995-2002	7	1254		X
Mehra et al.[73]	2004	1993-1995	2	61	X	
Yamani et al.[74]	2003	1995-2000	5	357	X	
Tsai et al.[75]	2002	1994-1999	5	251	X	
Bishay et al.[79]	2000	1984-1998	14	500	X	

Es zeigten sich, wie bei dem Großteil der anderen untersuchten Faktoren, höchst kontroverse Ergebnisse. So kamen 5 Studien zu dem Schluss, dass eine "natürliche"

Todesart des Spenders eine Steigerung der Mortalität des Empfängers bewirkte [26, 34, 73-75].

Singhal et al. und Ganesh et al. ermittelten das gegenteilige Ergebnis und publizierten, dass eine Erhöhung der Mortalität der Transplantierten durch eine "nicht-natürliche" Todesart des Spenders bedingt sei [76, 77].

Drei weitere Studien wiederum konnten keinerlei Einfluss der Todesart des Spenders ermitteln [38, 78, 79].

Die in dieser Arbeit vorgestellte Studie teilte die Spender anhand ihrer Todesursachen in zwei Gruppen ein. Hierbei entsprachen atraumatische Todesursachen einer "natürlichen Todesart" und traumatische Todesursachen einer "nicht-natürlichen" Todesart. In der untersuchten Patientenpopulation hatte die Todesart des Spenders keinen Einfluss auf die 1-Jahres-Mortalität nach HTX. Dies entsprach den Studienergebnissen von Cohen et al [78], Bishay et al. [79] und Kutschmann et al. [38]. Die widersprüchlichen Ergebnisse der übrigen Studien zeigen, dass hier weiterer Forschungsbedarf besteht.

4.4 Limitationen

Die Besonderheit dieser Studie im Vergleich zu den anderen Untersuchungen ist, dass mehrere demografische Faktoren untersucht wurden und diese nicht nur univariat, sondern auch multivariat analysiert wurden. Es konnte keine weitere Studie gefunden werden, die ebenfalls alle in dieser Arbeit untersuchten Faktoren und deren Einfluss zueinander beleuchtete. Die untersuchte Patientenzahl allerdings war im Vergleich zu anderen Studien als eher gering einzustufen. Dies ist zum einen auf die limitierte Transplantationsleistung eines einzelnen Zentrums und zum anderen auf notwendige Ausschlüsse bei unvollständiger Datenlage zurückzuführen. Ein Selektionsbias kann aus diesen Gründen nicht ausgeschlossen werden, um diesem entgegenzuwirken wurden alle Fälle eines Zeitraumes an dem entsprechenden Zentrum berücksichtigt. Positiv bei Durchführung einer monozentrischen Untersuchung ist jedoch die Annahme, dass die Operation, das postoperative Management und die Nachbehandlung der Patienten nach den gleichen Standards und oftmals durch

dieselben Herzchirurgen erfolgten. Mit einem Untersuchungszeitraum von zehn Jahren war weiterhin ein aussagekräftiger Zeitraum gewährleistet.

Auffällig war, dass die 1-Jahres-Mortalität in der hier untersuchten Population bei 30 Prozent lag, was einem 1-Jahres-Überleben von nur 70 Prozent entspricht, während eine Vielzahl anderer Studien mittlerweile von 1-Jahres-Überlebensraten von 80 – 90 Prozent berichten [1-4, 9, 12, 14]. Über die Ursachen kann nur spekuliert werden, eine mögliche Erklärung könnte der inzwischen etwas länger zurückliegende Erhebungszeitraum sein (Informationsbias).

Bei der Betrachtung der 1-Jahres-Mortalität wäre die Berücksichtigung des weiteren Therapieverlaufes und der Patientencompliance als weitere mögliche Einflussfaktoren auf die Mortalität bzw. Confounder bei Analyse, der im Rahmen dieser Arbeit untersuchten Risikofaktoren sinnvoll gewesen. Diese standen jedoch für die Analyse im Rahmen dieser Arbeit nicht zur Verfügung. Das Gleiche gilt für eine weitere Differenzierung des „Transplantatversagens“. Es wurde in dieser Untersuchung klar zum Multiorganversagen abgegrenzt, jedoch wurde nicht zwischen möglichen Ursachen wie Rejektion, akuter Dekompensation, Myokardischämien und Nahrunginsuffizienzen unterschieden.

4.5 Schlussfolgerungen

Es ist offensichtlich, dass der Einfluss demografischer und klinischer Faktoren auf die Mortalität des Empfängers nach HTX ein multifaktorielles Geschehen darstellt und die Evidenzlage heterogen und auch unter Einbeziehung der vorliegenden Arbeit weiterhin nicht eindeutig ist.

Die in dieser Arbeit vorgestellte Untersuchung konnte jedoch zeigen, dass in der multifaktoriellen Betrachtung das Spenderalter und die zur HTX führende Grunderkrankung des Empfängers einen signifikanten Einfluss auf die 1-Jahres-Mortalität ausübten. Die Diskussion um eine Wiedereinführung von Altersgrenzen für die Organspende oder eine nach Evidenzkriterien optimierte Organauswahl bzw. -zuteilung relativiert sich allerdings durch den weiterhin bestehenden und sich aggravierenden Organmangel. Um diesem entgegenzuwirken wäre die Umsetzung

erfolgsversprechender Maßnahmen, wie beispielsweise die Einführung der Widerspruchsregelung ratsam.

Eine weitere wichtige Schlüsselstelle zu einer geringen 1-Jahres-Mortalität nach HTX, insbesondere auch in Abhängigkeit von der Grunderkrankung, ist sicherlich auch die postoperative Behandlung und Erhaltung der Patienten-Compliance, welche in zukünftigen Studien zusätzlich betrachtet werden sollten. Anhand der Ergebnisse der vorliegenden Arbeit sollte hier ein besonderer Fokus auf Patienten mit HTX auf Grund von Erkrankungen der Herzklappen und Ischämischer Herzkrankheit liegen. Da sich die höchsten Mortalitätsraten des 1. Jahres direkt im ersten Monat nach HTX fand, muss ein besonderes Augenmerk auf diesen Zeitraum gelegt werden.

Quellenverzeichnis:

1. Kransdorf, E.P. and J. Stehlik, *Donor evaluation in heart transplantation: The end of the beginning*. J Heart Lung Transplant, 2014. **33**(11): p. 1105-13.
2. Alraies, M.C. and P. Eckman, *Adult heart transplant: indications and outcomes*. J Thorac Dis, 2014. **6**(8): p. 1120-8.
3. Cimato, T.R. and M. Jessup, *Recipient selection in cardiac transplantation: contraindications and risk factors for mortality*. The Journal of Heart and Lung Transplantation, 2002. **21**(11): p. 1161-1173.
4. Fonarow, G.C., *How old is too old for heart transplantation?* Curr Opin Cardiol, 2000. **15**(2): p. 97-103.
5. Zylka-Menhorn, V., *50 Jahre Herztransplantation - "Es gibt keine wirkliche Alternative zum menschlichen Herzen"* Deutsches Ärzteblatt, 2018. **Jg. 115**: p. 109.
6. ISHLT, *Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation - Focus Theme: Donor Trends*. 2020.
7. DSO, *Deutsche Stiftung Organspende - Jahresbericht 2019*. 2019.
8. Eurotransplant, *Eurotransplant - Annual Report 2019*. 2019.
9. Eurotransplant, *Annual Report 2016*. https://www.eurotransplant.org/cms/index.php?page=annual_reports, 2016.
10. ISHLT, *Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty Second Official Adult Heart Transplant Report—2016*. The Journal of Heart and Lung Transplantation, 2016. **35**(19): p. 1149-1205
11. Bernhardt, A.M. and H. Reichenspurner, *High-risk donors: extending our criteria in times of organ shortage*. Curr Opin Organ Transplant, 2014. **19**(5): p. 494-9.
12. Eisen, H.J., *Adverse outcomes from the use of older donor hearts in cardiac transplant recipients: The pros and cons of expanded donor criteria**. Journal of the American College of Cardiology, 2004. **43**(9): p. 1562-1564.
13. Taylor, D.O., L.B. Edwards, P. Aurora, J.D. Christie, F. Dobbels, R. Kirk, A.O. Rahmel, A.Y. Kucheryavaya, and M.I. Hertz, *Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Twenty-fifth Official Adult Heart Transplant Report—2008*. The Journal of Heart and Lung Transplantation, 2008. **27**(9): p. 943-956.
14. Kinkhabwala, M.P. and D. Mancini, *Patient selection for cardiac transplant in 2012*. Expert Rev Cardiovasc Ther, 2013. **11**(2): p. 179-91.
15. ISHLT, *Registry of the International for Heart and Lung Transplantation - Overall*. 2019.
16. U. Tegtbur, K.P.K.J., H.Machold, A.Haverich, M.W.Busse, U.Brinkmeier *Lebensqualität im Langzeitverlauf nach Herztransplantation*. Zeitschrift für Kardiologie, 2003. **92**: p. 660-667.
17. Bhama, J.K., J. Shulman, C.A. Bermudez, A. Bansal, R. Ramani, J.J. Teuteberg, M. Shullo, D.M. McNamara, R.L. Kormos, and Y. Toyoda, *Heart transplantation for adults with congenital heart disease: results in the modern era*. J Heart Lung Transplant, 2013. **32**(5): p. 499-504.
18. Mora, B.N. and C.B. Huddleston, *Heart transplantation in biventricular congenital heart disease: indications, techniques, and outcomes*. Curr Cardiol Rev, 2011. **7**(2): p. 92-101.

19. ISHLT, *Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation - Adult Recipients*. 2019.
20. Cooper, L.B., D. Lu, R.J. Mentz, J.G. Rogers, C.A. Milano, G.M. Felker, A.F. Hernandez, and C.B. Patel, *Cardiac transplantation for older patients: Characteristics and outcomes in the septuagenarian population*. *J Heart Lung Transplant*, 2016. **35**(3): p. 362-9.
21. Eskandary, F.A., M. Kohl, D. Dunkler, A. Aliabadi, M. Grommer, A. Schiferer, J. Gokler, G. Wieselthaler, G. Laufer, and A. Zuckermann, *Lack of donor and recipient age interaction in cardiac transplantation*. *J Heart Lung Transplant*, 2014. **33**(6): p. 629-35.
22. Weiss, E.S., L.U. Nwakanma, N.D. Patel, and D.D. Yuh, *Outcomes in patients older than 60 years of age undergoing orthotopic heart transplantation: an analysis of the UNOS database*. *J Heart Lung Transplant*, 2008. **27**(2): p. 184-91.
23. DSO, *Deutsche Stiftung Organspende - Jahresbericht 2016*. https://www.dso.de/uploads/tx_dsodl/JB_2016_Web.pdf, 2016.
24. Hong, K.N., A. Iribarne, B. Worku, H. Takayama, A.C. Gelijns, Y. Naka, V. Jeevanandam, and M.J. Russo, *Who is the high-risk recipient? Predicting mortality after heart transplant using pretransplant donor and recipient risk factors*. *Ann Thorac Surg*, 2011. **92**(2): p. 520-7; discussion 527.
25. Smits, J.M., M. De Pauw, E. de Vries, A. Rahmel, B. Meiser, G. Laufer, and A. Zuckermann, *Donor scoring system for heart transplantation and the impact on patient survival*. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, 2012. **31**(4): p. 387-397.
26. Khush, K.K., R. Menza, J. Nguyen, J.G. Zaroff, and B.A. Goldstein, *Donor predictors of allograft use and recipient outcomes after heart transplantation*. *Circ Heart Fail*, 2013. **6**(2): p. 300-9.
27. Roig, E., L. Almenar, M. Crespo-Leiro, J. Segovia, S. Mirabet, J. Delgado, F. Perez-Villa, J. Luis Lambert, M. Teresa Blasco, and J. Muniz, *Heart transplantation using allografts from older donors: Multicenter study results*. *J Heart Lung Transplant*, 2015. **34**(6): p. 790-6.
28. Tsao, C.I., R.J. Chen, N.K. Chou, W.J. Ko, N.H. Chi, H.Y. Yu, Y.S. Chen, S.C. Chen, and S.S. Wang, *The influence of gender on survival after heart transplantation*. *Transplant Proc*, 2008. **40**(8): p. 2634-5.
29. Lietz, K., R. John, D.M. Mancini, and N.M. Edwards, *Outcomes in cardiac transplant recipients using allografts from older donors versus mortality on the transplant waiting list; Implications for donor selection criteria*. *J Am Coll Cardiol*, 2004. **43**(9): p. 1553-61.
30. Jawitz, O.K., V. Raman, A.D. DeVore, R.J. Mentz, C.B. Patel, J. Rogers, and C. Milano, *Increasing the United States heart transplant donor pool with donation after circulatory death*. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2020. **159**(5): p. e307-e309.
31. Daniel, M., C. Chen, J. Chung, L. Goldberg, M.A. Acker, and P. Atluri, *Interaction of Donor and Recipient Age: Do Older Heart Transplant Recipients Require Younger Hearts?* *Ann Thorac Surg*, 2019. **107**(1): p. 62-66.
32. Trivedi, J.R., A. Cheng, M. Ising, A. Lenneman, E. Birks, and M.S. Slaughter, *Heart Transplant Survival Based on Recipient and Donor Risk Scoring: A UNOS Database Analysis*. *Asaio j*, 2016. **62**(3): p. 297-301.
33. Rajagopalan, N., A.E. Shafii, D.R. Dennis, R. Charnigo, and M.E. Sekela, *Increasing Heart Transplant Volume by Expansion of Donor Heart Selection Criteria: A Single-Center Analysis*. *Transplant Proc*, 2020. **52**(3): p. 949-953.
34. Sorabella, R.A., L. Guglielmetti, A. Kantor, E. Castillero, H. Takayama, P.C. Schulze, D. Mancini, Y. Naka, and I. George, *Cardiac Donor Risk Factors Predictive of Short-Term Heart Transplant*

- Recipient Mortality: An Analysis of the United Network for Organ Sharing Database.* Transplant Proc, 2015. **47**(10): p. 2944-51.
35. Fernandez, J., J. Aranda, S. Mabbot, M. Weston, and G. Cintron, *Overseas procurement of donor hearts: ischemic time effect on postoperative outcomes.* Transplant Proc, 2001. **33**(7-8): p. 3803-4.
 36. Guihaire, J., P.E. Noly, A. Martin, M. Rojo, M. Aymami, A. Ingels, B. Lelong, C. Chabanne, J.P. Verhoye, and E. Flécher, *Impact of donor comorbidities on heart transplant outcomes in the modern era.* Interact Cardiovasc Thorac Surg, 2017. **24**(6): p. 898-904.
 37. Berg, K., T.S. Clemmensen, E.M. Tram, P. Koefoed-Nielsen, L.B. Ilkjaer, S.H. Poulsen, and H. Eiskjaer, *Survival, graft function, and incidence of allograft vasculopathy in heart transplant patients receiving adverse risk profile donor hearts.* Clin Transplant, 2018. **32**(8): p. e13343.
 38. Kutschmann, M., C.L. Fischer-Frohlich, I. Schmidtman, S. Bungard, S.R. Zeissig, F. Polster, G. Kirste, and N.R. Fruhauf, *The joint impact of donor and recipient parameters on the outcome of heart transplantation in Germany after graft allocation.* Transpl Int, 2014. **27**(2): p. 152-61.
 39. Segovia, J., M.D. Cosio, J.M. Barcelo, M.G. Bueno, P.G. Pavia, R. Burgos, S. Serrano-Fiz, C. Garcia-Montero, E. Castedo, J. Ugarte, and L. Alonso-Pulpon, *RADIAL: a novel primary graft failure risk score in heart transplantation.* J Heart Lung Transplant, 2011. **30**(6): p. 644-51.
 40. Pasic, M., M. Loebe, M. Hummel, O. Grauhan, J. Hofmeister, Y. Weng, and R. Hetzer, *Heart transplantation: a single-center experience.* Ann Thorac Surg, 1996. **62**(6): p. 1685-90.
 41. Kumar, A., L.N. Bonnell, M. Prikis, and R. Solomon, *Impact of age mismatch between donor and recipient on heart transplant mortality.* Clin Transplant, 2020: p. e14194.
 42. Yeom, S.Y., H.Y. Hwang, S.J. Oh, H.J. Cho, H.Y. Lee, and K.B. Kim, *Heart transplantation in the elderly patients: midterm results.* Korean J Thorac Cardiovasc Surg, 2013. **46**(2): p. 111-6.
 43. Burchill, L.J., L.B. Edwards, A.I. Dipchand, J. Stehlik, and H.J. Ross, *Impact of adult congenital heart disease on survival and mortality after heart transplantation.* J Heart Lung Transplant, 2014. **33**(11): p. 1157-63.
 44. Prendergast, T.W., S. Furukawa, A.J. Beyer, 3rd, B.J. Browne, H.J. Eisen, and V. Jeevanandam, *The role of gender in heart transplantation.* Ann Thorac Surg, 1998. **65**(1): p. 88-94.
 45. Kaczmarek, I., B. Meiser, A. Beiras-Fernandez, S. Guethoff, P. Uberfuhr, M. Angele, U. Seeland, C. Hagl, B. Reichart, and S. Eifert, *Gender does matter: gender-specific outcome analysis of 67,855 heart transplants.* Thorac Cardiovasc Surg, 2013. **61**(1): p. 29-36.
 46. Schlechta, B., A.A. Kocher, P. Ofner, F. Nourani, M. Zimmerl, M. Grimm, and G. Laufer, *Impact of gender mismatch on the outcome of heart transplantation.* Transplant Proc, 1999. **31**(8): p. 3340-2.
 47. Hiemann, N.E., C. Knosalla, E. Wellnhofer, H.B. Lehmkuhl, R. Hetzer, and R. Meyer, *Beneficial effect of female gender on long-term survival after heart transplantation.* Transplantation, 2008. **86**(2): p. 348-56.
 48. Khush, K.K., J.T. Kubo, and M. Desai, *Influence of donor and recipient sex mismatch on heart transplant outcomes: analysis of the International Society for Heart and Lung Transplantation Registry.* J Heart Lung Transplant, 2012. **31**(5): p. 459-66.
 49. Eifert, S., S. Kofler, T. Nickel, S. Horster, A.K. Bigdeli, A. Beiras-Fernandez, B. Meiser, and I. Kaczmarek, *Gender-based analysis of outcome after heart transplantation.* Exp Clin Transplant, 2012. **10**(4): p. 368-74.

50. Kittleson, M.M., R. Shemin, J.K. Patel, A. Ardehali, M. Kawano, S. Davis, J.D. Moriguchi, and J.A. Kobashigawa, *Donor–recipient sex mismatch portends poor 10-year outcomes in a single-center experience*. The Journal of Heart and Lung Transplantation, 2011. **30**(9): p. 1018-1022.
51. Michel, S., B. Meiser, and I. Kaczmarek, *Impact of donor and recipient sex on outcome*. Curr Opin Organ Transplant, 2011. **16**(5): p. 543-7.
52. Welp, H., T. Spieker, M. Erren, H.H. Scheld, H.A. Baba, and J. Stypmann, *Sex Mismatch in Heart Transplantation Is Associated With Increased Number of Severe Rejection Episodes and Shorter Long-Term Survival*. Transplantation Proceedings, 2009. **41**(6): p. 2579-2584.
53. Weiss, E.S., J.G. Allen, N.D. Patel, S.D. Russell, W.A. Baumgartner, A.S. Shah, and J.V. Conte, *The impact of donor-recipient sex matching on survival after orthotopic heart transplantation: analysis of 18 000 transplants in the modern era*. Circ Heart Fail, 2009. **2**(5): p. 401-8.
54. Izquierdo, M.T., L. Almenar, L. Martínez-Dolz, J. Moro, J. Agüero, I. Sánchez-Lázaro, O. Cano, V. Ortiz, R. Sánchez, and A. Salvador, *Analysis of the Impact of Donor Gender on Early Mortality*. Transplantation Proceedings, 2007. **39**(7): p. 2375-2376.
55. Saager, J., *Auswirkung des Geschlechtes des Spenders auf das Überleben des Transplantatempfängers*, in *Dissertation*. 2007.
56. Al-Khalidi, A., P.E. Oyer, and R.C. Robbins, *Outcome Analysis of Donor Gender in Heart Transplantation*. The Journal of Heart and Lung Transplantation, 2006. **25**(4): p. 461-468.
57. Wever-Pinzon, O., L.B. Edwards, D.O. Taylor, A.G. Kfoury, S.G. Drakos, C.H. Selzman, J.C. Fang, L.H. Lund, and J. Stehlik, *Association of recipient age and causes of heart transplant mortality: Implications for personalization of post-transplant management-An analysis of the International Society for Heart and Lung Transplantation Registry*. J Heart Lung Transplant, 2017. **36**(4): p. 407-417.
58. Lee, J.H., S.Y. Yeom, H.Y. Hwang, J.W. Choi, H.J. Cho, H.Y. Lee, J.H. Huh, and K.B. Kim, *Twenty-Year Experience of Heart Transplantation: Early and Long-Term Results*. Korean J Thorac Cardiovasc Surg, 2016. **49**(4): p. 242-9.
59. Samsky, M.D., C.B. Patel, A. Owen, P.J. Schulte, J. Jentzer, P.B. Rosenberg, G.M. Felker, C.A. Milano, A.F. Hernandez, and J.G. Rogers, *Ten-year experience with extended criteria cardiac transplantation*. Circ Heart Fail, 2013. **6**(6): p. 1230-8.
60. Jaramillo, N., J. Segovia, M. Gomez-Bueno, D. Garcia-Cosio, E. Castedo, S. Serrano, R. Burgos, C. Garcia Montero, J. Ugarte, P. Martinez Cabeza, and L. Alonso-Pulpon, *Characteristics of patients with survival longer than 20 years following heart transplantation*. Rev Esp Cardiol (Engl Ed), 2013. **66**(10): p. 797-802.
61. Kilic, A., E.S. Weiss, T.J. George, G.J. Arnaoutakis, D.D. Yuh, A.S. Shah, and J.V. Conte, *What predicts long-term survival after heart transplantation? An analysis of 9,400 ten-year survivors*. Ann Thorac Surg, 2012. **93**(3): p. 699-704.
62. Daneshvar, D., L.S. Czer, A. Phan, E.R. Schwarz, M. De Robertis, J. Mirocha, M. Rafiei, J.R. Pixton, R.M. Kass, and A. Trento, *Heart transplantation in patients aged 70 years and older: a two-decade experience*. Transplant Proc, 2011. **43**(10): p. 3851-6.
63. Lima, B., K. Rajagopal, R.P. Petersen, A.S. Shah, B. Soule, G.M. Felker, J.G. Rogers, A.J. Lodge, and C.A. Milano, *Marginal cardiac allografts do not have increased primary graft dysfunction in alternate list transplantation*. Circulation, 2006. **114**(1 Suppl): p. I27-32.
64. Nagendran, J., S.M. Wildhirt, D. Modry, J. Mullen, A. Koshal, and S.H. Wang, *A comparative analysis of outcome after heart transplantation in patients aged 60 years and older: the University of Alberta experience*. J Card Surg, 2004. **19**(6): p. 559-62.

65. John, R., K. Lietz, M. Schuster, D. Mancini, Y. Naka, M. Oz, N. Edwards, and S. Itescu, *Older recipient age is associated with reduced alloreactivity and graft rejection after cardiac transplantation*. J Heart Lung Transplant, 2001. **20**(2): p. 212.
66. Blanche, C., D.A. Blanche, B. Kearney, M. Sandhu, L.S. Czer, A. Kamlot, A. Hickey, and A. Trento, *Heart transplantation in patients seventy years of age and older: A comparative analysis of outcome*. J Thorac Cardiovasc Surg, 2001. **121**(3): p. 532-41.
67. Weber, D.J., I.W. Wang, A.S. Gracon, Y.M. Hellman, D.A. Hormuth, T.C. Wozniak, and Z.A. Hashmi, *Impact of donor age on survival after heart transplantation: an analysis of the United Network for Organ Sharing (UNOS) registry*. J Card Surg, 2014. **29**(5): p. 723-8.
68. Blanche, C., A. Kamlot, D.A. Blanche, B. Kearney, K.E. Magliato, L.S.C. Czer, and A. Trento, *Heart transplantation with donors fifty years of age and older*. Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery, 2002. **123**(4): p. 810-815.
69. Potapov, E.V., M. Loebe, M. Hubler, M. Musci, M. Hummel, Y. Weng, and R. Hetzer, *Medium-term results of heart transplantation using donors over 63 years of age*. Transplantation, 1999. **68**(12): p. 1834-8.
70. Gungor, H., E. Oguz, M.F. Ayik, S. Ertugay, C. Engin, T. Yagdi, S. Nalbantgil, M. Zoghi, and M. Ozbaran, *Comparison of heart transplantation patients with ischemic and idiopathic dilated cardiomyopathy*. Transplant Proc, 2011. **43**(10): p. 3847-50.
71. Karamlou, T., J. Hirsch, K. Welke, R.G. Ohye, E.L. Bove, E.J. Devaney, and R.J. Gajarski, *A United Network for Organ Sharing analysis of heart transplantation in adults with congenital heart disease: outcomes and factors associated with mortality and retransplantation*. J Thorac Cardiovasc Surg, 2010. **140**(1): p. 161-8.
72. Patel, N.D., E.S. Weiss, J.G. Allen, S.D. Russell, A.S. Shah, L.A. Vricella, and J.V. Conte, *Heart transplantation for adults with congenital heart disease: analysis of the United network for organ sharing database*. Ann Thorac Surg, 2009. **88**(3): p. 814-21; discussion 821-2.
73. Mehra, M.R., P.A. Uber, H.O. Ventura, R.L. Scott, and M.H. Park, *The impact of mode of donor brain death on cardiac allograft vasculopathy: An intravascular ultrasound study*. Journal of the American College of Cardiology, 2004. **43**(5): p. 806-810.
74. Yamani, M.H., M.S. Lauer, R.C. Starling, C.E. Pothier, E.M. Tuzcu, N.B. Ratliff, D.J. Cook, A. Abdo, A. McNeil, T. Crowe, R. Hobbs, G. Rincon, C. Bott-Silverman, P.M. McCarthy, and J.B. Young, *Impact of donor spontaneous intracranial hemorrhage on outcome after heart transplantation*. Am J Transplant, 2004. **4**(2): p. 257-61.
75. Tsai, F.C., D. Marelli, J. Bresson, D. Gjertson, R. Kermani, J. Patel, J.A. Kobashigawa, and H. Laks, *Use of hearts transplanted from donors with atraumatic intracranial bleeds*. J Heart Lung Transplant, 2002. **21**(6): p. 623-8.
76. Singhal, A.K., X. Sheng, S.G. Drakos, and J. Stehlik, *Impact of donor cause of death on transplant outcomes: UNOS registry analysis*. Transplant Proc, 2009. **41**(9): p. 3539-44.
77. Ganesh, J.S., C.A. Rogers, N.R. Banner, and R.S. Bonser, *Donor cause of death and medium-term survival after heart transplantation: a United Kingdom national study*. J Thorac Cardiovasc Surg, 2005. **129**(5): p. 1153-9.
78. Cohen, O., D.J. De La Zerda, R. Beygui, D. Hekmat, and H. Laks, *Donor brain death mechanisms and outcomes after heart transplantation*. Transplant Proc, 2007. **39**(10): p. 2964-9.
79. Bishay, E.S., D.J. Cook, H. El Fettouh, R.C. Starling, J.B. Young, N.G. Smedira, and P.M. McCarthy, *The impact of HLA sensitization and donor cause of death in heart transplantation*. Transplantation, 2000. **70**(1): p. 220-2.

80. Bergenfeldt, H., J. Stehlik, P. Höglund, B. Andersson, and J. Nilsson, *Donor-recipient size matching and mortality in heart transplantation: Influence of body mass index and gender*. J Heart Lung Transplant, 2017. **36**(9): p. 940-947.
81. Rasoul, S., J.P. Ottervanger, M.J. de Boer, J.H. Dambrink, J.C. Hoorntje, A.T. Marcel Gosselink, F. Zijlstra, H. Suryapranata, and A.W. van 't Hof, *Predictors of 30-day and 1-year mortality after primary percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction*. Coron Artery Dis, 2009. **20**(6): p. 415-21.
82. Miró, Ó. and S.J. Pocock, *Predicting 30-Day Mortality for Patients With Acute Heart Failure in the Emergency Department*. Ann Intern Med, 2018. **168**(12): p. 899-900.
83. Kilic, A., E.S. Weiss, D.D. Yuh, A.S. Shah, and J.V. Conte, *Factors associated with 5-year survival in older heart transplant recipients*. J Thorac Cardiovasc Surg, 2012. **143**(2): p. 468-74.
84. Saager, J., *Auswirkung des Geschlechtes des Spenders auf das Überleben des Transplantatempfängers*. 2007.
85. Weiss, E.S., J.G. Allen, A. Kilic, S.D. Russell, W.A. Baumgartner, J.V. Conte, and A.S. Shah, *Development of a quantitative donor risk index to predict short-term mortality in orthotopic heart transplantation*. The Journal of Heart and Lung Transplantation, 2012. **31**(3): p. 266-273.
86. Russo, M.J., R.R. Davies, K.N. Hong, J.M. Chen, M. Argenziano, A. Moskowitz, D.D. Ascheim, I. George, A.S. Stewart, M. Williams, A. Gelijns, and Y. Naka, *Matching high-risk recipients with marginal donor hearts is a clinically effective strategy*. Ann Thorac Surg, 2009. **87**(4): p. 1066-70; discussion 1071.
87. Boucek, D., A.T. Yetman, E. Yeung, S.D. Miyamoto, J. Stehlik, A.G. Kfoury, A.K. Kaza, C. Weng, and M.D. Everitt, *Survival based on patient selection for heart transplant in adults with congenital heart disease: a multi-institutional study*. Int J Cardiol, 2014. **172**(1): p. e89-90.

Eidesstattliche Versicherung und Anteilserklärung

„Ich, Anica Sender, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Der Einfluss demografischer Faktoren von Empfänger und Spender auf die 1-Jahres-Mortalität nach Herztransplantation“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik und Resultaten werden von mir verantwortet.

Ich erkläre ferner, dass mir die Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis bekannt ist und ich mich zur Einhaltung dieser Satzung verpflichte.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

01.03.2022

Datum

Anica Sender

Unterschrift

Eigenanteil

Die Aufgaben der Doktorandin umfassten den Aufbau und das Pflegen der Studiendatenbank, Extraktion der Studiendaten aus Patientenakten, Erhebung der für die Studie relevanten Befunde, sowie das Auswerten von im Rahmen der Follow-Ups erfolgten Herzkatheter-Untersuchungen. Diese zweijährige Vorarbeit war Grundvoraussetzung um die Daten im Rahmen der Dissertation nutzen zu dürfen. Sämtliche in der Arbeit verwendeten statistischen Analysen wurden nach Einholen einer statistischen Beratung von der Doktorandin selbstständig durchgeführt. Die Arbeit wurde, wie in der eidesstattlichen Erklärung beschrieben, von der Doktorandin selbstständig verfasst und überarbeitet.

Curriculum Vitae

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. Rudolf Meyer, der mir mit seiner ruhigen und pragmatischen Art stets zur Seite stand und in schwierigen Momenten die richtigen Worte fand. Ich danke Ihnen von Herzen für Ihre konstante und jahrelange Unterstützung. Nicht unerwähnt bleiben soll natürlich Herr Prof. Dr. Dr. h. c. Roland Hetzer, dem ehemaligen ärztlichen Direktor des DHZB, für die Möglichkeit der Promotion an seinem Institut.

Selbstverständlich möchte ich auch meinen geliebten Eltern Birgit und Hartmut danken, ohne deren Fürsorge und Förderung ich nicht der Mensch wäre, der ich heute bin. Danke für euren unerschütterlichen Rückhalt, Optimismus und die besten Startvoraussetzungen in ein erfülltes Leben.

Und, last but not least, meinen Freunden, auf deren Unterstützung ich stets bauen konnte. Insbesondere Sophie und Senta, die so oft zurückstecken mussten und doch noch immer meine Fixsterne sind. Ein letzter Dank gilt auch meiner wunderbaren Anna, die in letzter Minute mit großer Unterstützung an meiner Seite stand.