

4 Ergebnisse

4.1 Charakterisierung der Population

In dem Beobachtungszeitraum vom 18.04.1986 bis 25.02.2004 wurden im Deutschen Herzzentrum Berlin 1381 orthotope Herztransplantationen durchgeführt. Bei 36 der durchgeführten Transplantationen handelt es sich um Re-HTx.

4.1.1 Alters- und Geschlechterverteilung der Patienten

Von den insgesamt 1381 durchgeführten Transplantationen wurden 1121 (81,17%) Transplantationen an männlichen Patienten und 260 (18,83%) an weiblichen Patienten durchgeführt. Der Anteil der männlichen transplantierten Patienten liegt damit deutlich über dem Anteil der weiblichen Patienten. Abbildung 1 verdeutlicht die Geschlechterverteilung über die Zeit. Die männlichen Patienten sind als blaue und die weiblichen Patienten als rote Balken dargestellt. Tabelle 3 gibt die Anzahl sowie die Prozentzahlen der Transplantationen der weiblichen und männlichen Patienten über die Zeit wieder. Das Verhältnis der Geschlechter blieb weitgehend konstant. Ein zunehmende Anzahl von weiblichen Patienten konnte nicht nachgewiesen werden.

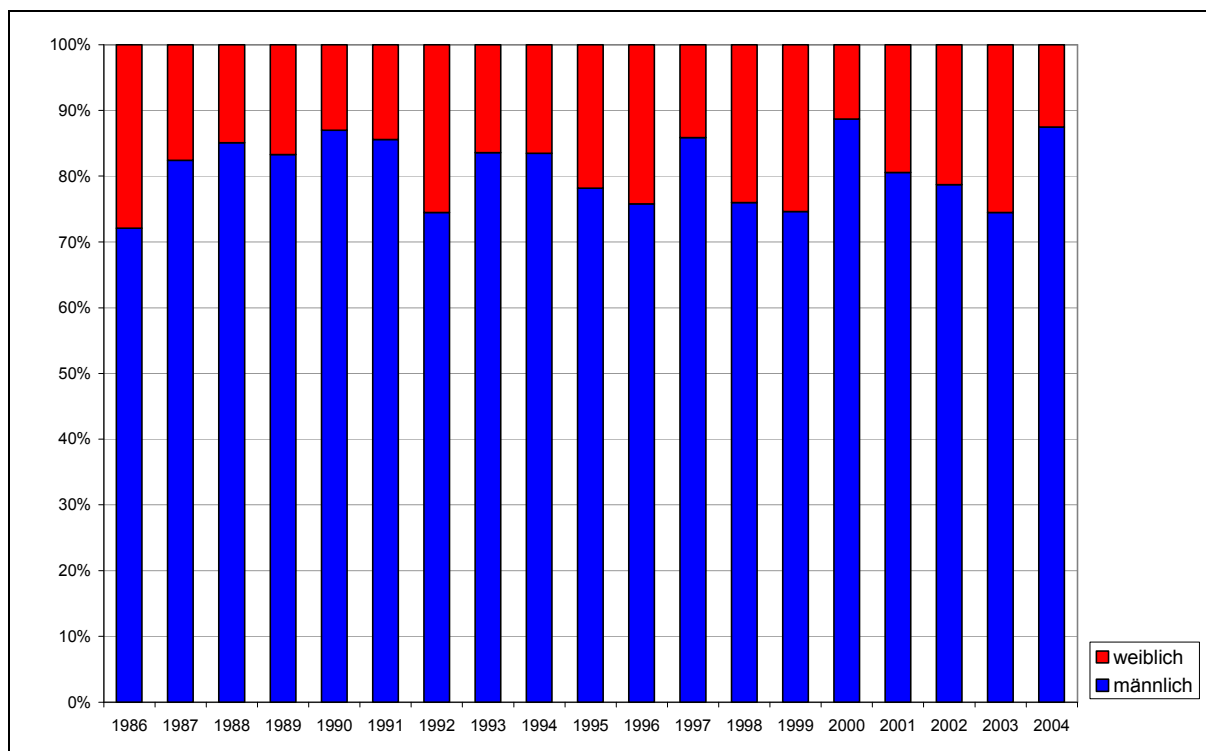


Abbildung 1: Verhältnis männliche und weibliche Patienten im Zeitverlauf

Tabelle 3: Geschlechterverteilung der von 1986 bis 2004 durchgeführten HTx

Jahr der Transplantation	Geschlecht	
	männlich	weiblich
1986	72,1%	27,9%
1987	82,4%	17,6%
1988	85,1%	14,9%
1989	83,3%	16,7%
1990	87,0%	13,0%
1991	85,6%	14,4%
1992	74,5%	25,5%
1993	83,6%	16,4%
1994	83,5%	16,5%
1995	78,2%	21,8%
1996	75,8%	24,2%
1997	85,9%	14,1%
1998	76,0%	24,0%
1999	74,6%	25,4%
2000	88,7%	11,3%
2001	80,6%	19,4%
2002	78,7%	21,3%
2003	74,5%	25,5%
2004	87,5%	12,5%
Gesamt	81,1%	18,9%

Insgesamt liegt das mittlere Alter aller Patienten bei 45,7 Jahren. Das mittlere Alter der männlichen Patienten beträgt 47,2 Jahre. Die weiblichen Patienten sind mit einem mittleren Alter von 39,2 Jahre um ca. 8 Jahre jünger als die männlichen Patienten (Tabelle 4).

Über die Hälfte der Transplantationen (732 Transplantationen, 53%) wurde in der Altersgruppe von 45 bis 59 Jahren durchgeführt. Der älteste transplantierte Patient war zum Zeitpunkt der Transplantation 71 Jahre alt. Bis zum 14. Lebensjahr wurden etwa gleich viele Transplantationen an weiblichen und männlichen Patienten durchgeführt, mit steigendem Alter nahm der Anteil der männlichen Patienten deutlich zu. Besonders deutlich wird dieses in der Abbildung 2.

Tabelle 4: Alters- und Geschlechtsverteilung der Patientenpopulation

		Geschlecht der Patienten		
		männlich	weiblich	Total
Alter bei Transplantation	MW	47,2	39,2	45,7
	N	1.121	260	1.381

Tabelle 5: Altersgruppen der Patienten

	Anzahl	Prozent
0-4 Jahre	37	2,7
5-9 Jahre	24	1,7
10-14 Jahre	37	2,7
15-19 Jahre	29	2,1
20-24 Jahre	33	2,4
25-29 Jahre	40	2,9
30-34 Jahre	59	4,3
35-39 Jahre	92	6,7
40-44 Jahre	111	8,0
45-49 Jahre	207	15,0
50-54 Jahre	234	16,9
55-59 Jahre	291	21,1
60-64 Jahre	166	12,0
65+ Jahre	21	1,5
Total	1381	100,0

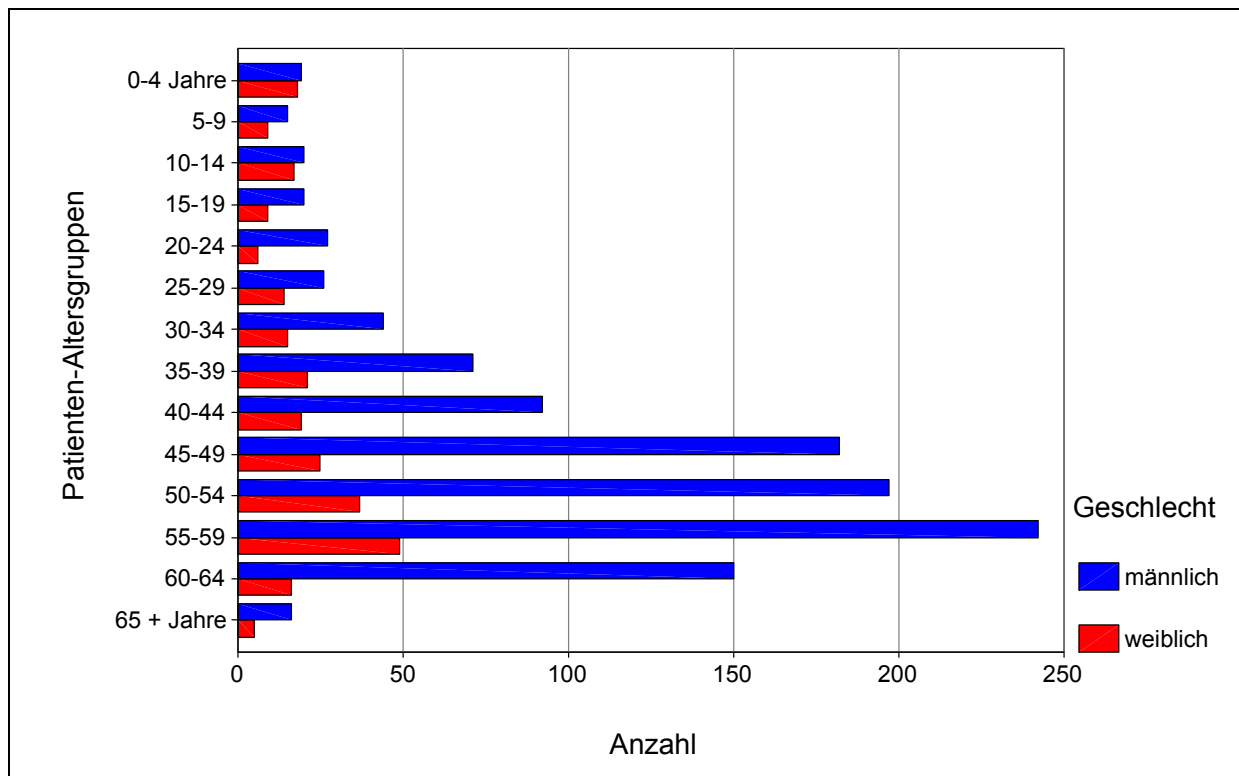


Abbildung 2: Anzahl der HTx nach Altersgruppen und Geschlecht

4.1.2 Zur Transplantation führende Grunderkrankung

Die zur Transplantation führenden Erkrankungen wurden in folgende 6 Kategorien eingeteilt:

- Kardiomyopathien (KMP)
- Ischämische Herzerkrankungen
- Angeborene Herzfehler
- Transplantationskomplikationen
- Klappenerkrankungen
- Herztumore
- Keine Angaben

In die Kategorie der Kardiomyopathien (KMP) wurden neben der dilatativen Kardiomyopathie auch die hypertrophe Kardiomyopathie (mit oder ohne Obstruktion), die restriktive Kardiomyopathie, das Marfan-Syndrom und Folgezustände der Myokarditis eingeschlossen.

Die zwei häufigsten Grunderkrankungen, die zu einer HTx führten, waren mit 880 Fällen (63,7%) die Kardiomyopathien und mit 371 Fällen (26,9%) die ischämischen Herzerkrankungen.

Deutlich seltenere Erkrankungen mit Indikationen zur HTx waren die angeborenen Herzfehler (2,3%), Transplantatkomplikationen (2,6%) und Klappenerkrankungen (2,0%). Bei 33 Patienten (2,4%) wurden keine Angaben zur Transplantationsursache gemacht. Tabelle 6 zeigt die Verteilung der zur Transplantation führenden Grunderkrankungen.

Tabelle 6: Grunderkrankungen der Patienten

Grunderkrankung	Patientenanzahl	Prozentualer Anteil
KMP	880	63,7%
Ischäm. Herzerkrankung	371	26,9%
Angeborene Herzfehler	32	2,3%
Transplantationskomplikationen	36	2,6%
Klappenerkrankungen	28	2,0%
Herztumore	1	0,1%
Keine Angaben	33	2,4%

Die Indikationsstellung zur HTx ändert sich mit dem Alter signifikant, so sind die oben aufgeführten Grunderkrankungen in den verschiedenen Altersgruppen unterschiedlich häufig vertreten. Zwar sind die KMP über alle Altersgruppen hinweg die häufigsten zur HTx führenden Grunderkrankungen, sie nehmen jedoch prozentual ab dem 30. Lebensjahr als Transplantationsursache ab. Mit zunehmendem Lebensalter ist die ischämische Herzerkrankung die Hauptindikation zur HTx; dies ist durch die Progression der KHK mit zunehmenden Lebensalter leicht zu erklären. Bei 87 (46,5%) der über 60-jährigen Patienten ist die ischämische Herzerkrankung die zur HTx führende Grunderkrankung. Abbildung 3 verdeutlicht eindrücklich die Zunahme der ischämischen Herzerkrankung sowie die Abnahme der KMP als Transplantationsindikation mit steigendem Lebensalter.

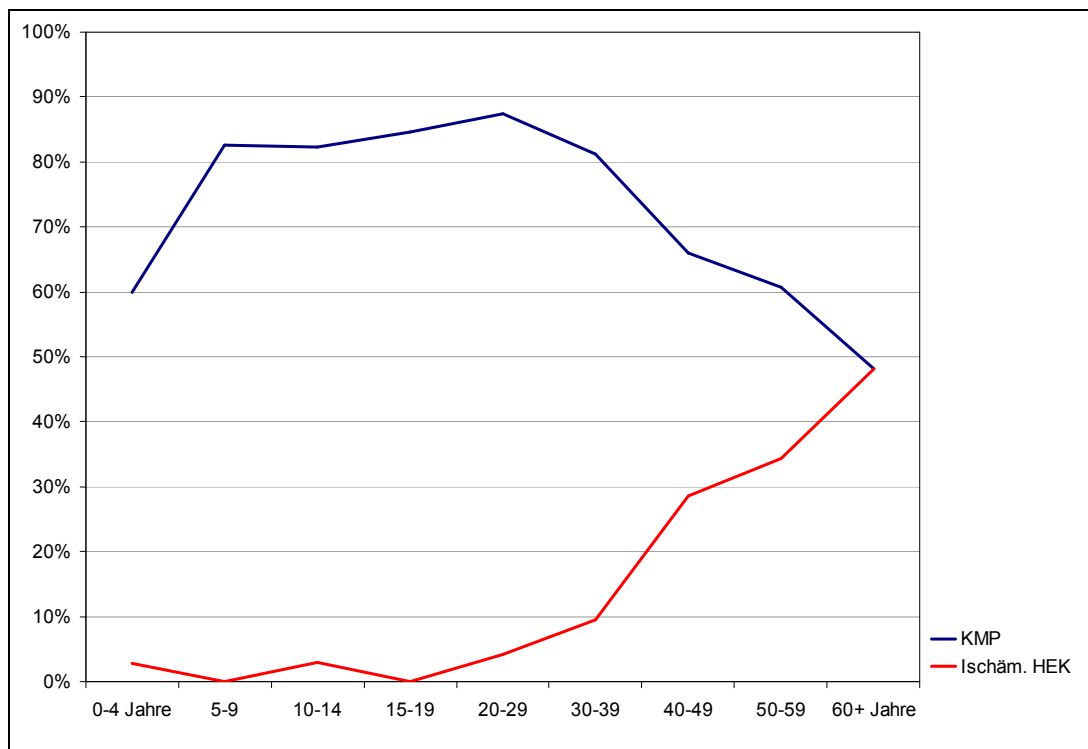


Abbildung 3: Hauptindikation zur HTx in Bezug auf das Patientenalter

Die angeborenen Herzfehler spielen naturgemäß in den ersten Lebensjahren als Indikation zur HTx eine größere Rolle und verlieren mit zunehmendem Lebensalter an Bedeutung. Bei 11 Patienten (29,7%) hat ein angeborene Herzfehler bei den 0-4 Jährigen zur HTx geführt; bei den 20-29 Jährigen ist nur noch bei 4 Patienten (5,5%) ein angeborener Herzfehler der Transplantationsgrund, bei den über 60-Jährigen wird schließlich kein Patient mehr aufgrund eines angeborenen Herzfehlers transplantiert. Die Verteilung der zur HTx führenden Grunderkrankung in Abhängigkeit zur Altersverteilung verdeutlicht Tabelle 7.

Abbildung 4 zeigt die Verteilung der Häufigkeiten der zur HTx führenden Grunderkrankungen in Abhängigkeit zum Lebensalter. Den einzelnen Transplantationsursachen wurde jeweils ein Farbton zugeordnet.

Tabelle 7: Grunderkrankung der Patienten mit Altersverteilung

Altersgruppe Patient		Ursache Transplantation								Total
		KMP	Ischäm. HEK	angeborene HF	Transplant.- Komplik.	Klappenerkr.	Herztumor	keine Angabe		
0-4 Jahre	Anzahl	21	1	11	0	1	1	2	37	
	%	56,8%	2,7%	29,7%	,0%	2,7%	2,7%	5,4%	100%	
5-9	Anzahl	19	0	3	1	0	0	1	24	
	%	79,2%	,0%	12,5%	4,2%	,0%	,0%	4,2%	100%	
10-14	Anzahl	28	1	4	1	0	0	3	37	
	%	75,7%	2,7%	10,8%	2,7%	,0%	,0%	8,1%	100%	
15-19	Anzahl	22	0	3	1	0	0	3	29	
	%	75,9%	,0%	10,3%	3,4%	,0%	,0%	10,3%	100%	
20-29	Anzahl	63	3	4	2	0	0	1	73	
	%	86,3%	4,1%	5,5%	2,7%	,0%	,0%	1,4%	100%	
30-39	Anzahl	121	14	3	8	3	0	2	151	
	%	80,1%	9,3%	2,0%	5,3%	2,0%	,0%	1,3%	100%	

Altersgruppe Patient		Ursache Transplantation								Total
		KMP	Ischäm. HEK	angeborene HF	Transplant.- Komplik.	Klappenerkr.	Herztumor	keine Angabe		
40-49	Anzahl	206	89	2	8	7	0	6	318	
	%	64,8%	28,0%	,6%	2,5%	2,2%	,0%	1,9%	100%	
50-59	Anzahl	313	176	2	11	13	0	10	525	
	%	59,6%	33,5%	,4%	2,1%	2,5%	,0%	1,9%	100%	
60+ Jahre	Anzahl	87	87	0	4	4	0	5	187	
	%	46,5%	46,5%	,0%	2,1%	2,1%	,0%	2,7%	100%	
Total	Anzahl	880	371	32	36	28	1	33	1381	
	%	63,7%	26,9%	2,3%	2,6%	2,0%	,1%	2,4%	100%	

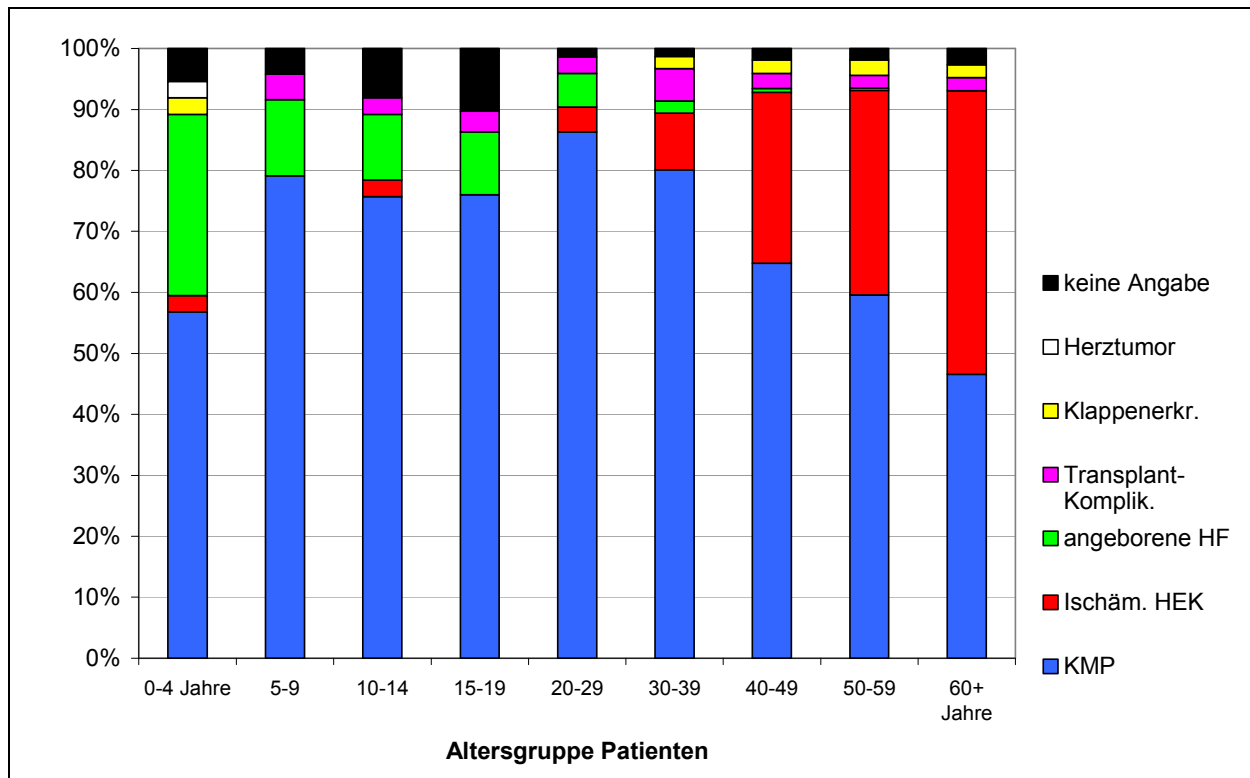


Abbildung 4: Patientenaltersgruppen und Grunderkrankungen

4.1.3 Alters- und Geschlechterverteilung der Spender

Von den 1381 Organspendern waren 919 (66,5%) männlichen und 456 (33,0%) weiblichen Geschlechts. Bei 6 (0,45%) Spendern war das Geschlecht unbekannt.

Das mittlere Alter der Spender zum Todeszeitpunkt und damit auch zum Zeitpunkt der Transplantation betrug 35 Jahre. Das mittlere Alter der männlichen Spender betrug 33,5 Jahre, das der weiblichen Spender 38,1 Jahre. Somit sind die weiblichen Spender durchschnittlich 4,6 Jahre älter als die männlichen Spender. Bei den Spendern zeigten sich keine Häufungen in einer bestimmten Altersklasse. Der älteste Spender war 71 Jahre alt.

Tabelle 8: Alters- und Geschlechterverteilung der Spenderpopulation

		Geschlecht d. Spenders			
		männlich	weiblich	unbekannt	Total
Alter des Spenders	MW	33,5	38,1	34,8	35,0
	N	919	456	6	1.381

Tabelle 9: Altersgruppen der Spender

	Anzahl	Prozent
0-4 Jahre	30	2,2
5-9 Jahre	26	1,9
10-14 Jahre	37	2,7
15-19 Jahre	128	9,3
20-24 Jahre	159	11,5
25-29 Jahre	163	11,8
30-34 Jahre	115	8,3
35-39 Jahre	162	11,7
40-44 Jahre	150	10,9
45-49 Jahre	160	11,6
50-54 Jahre	120	8,7
55-59 Jahre	77	5,6
60-64 Jahre	43	3,1
65+ Jahre	11	0,8
Total	1381	100,0

4.1.4 Todesursachen der Spender

Tabelle 10 zeigt die Todesursachen der Spender. Die Todesursachen der Spender wurden in folgende 5 Kategorien eingeteilt:

- Schädelhirntrauma
- Zerebrale Blutungen
- Tumorerkrankungen
- Hirninfarkte
- Sonstiges

Bei den Tumorerkrankungen handelte es sich überwiegend um Erkrankungen des zentralen Nervensystems (Glioblastome, Astrozytome, Meningiome u.a.).

Schädelhirntraumata (41,4%) sowie zerebrale Blutungen unterschiedlicher Genese (42,9%) waren die häufigsten Ursachen, die zum Spendertod führten.

Tabelle 10: Spender-Todesursachen

	Anzahl	%
Schädelhirntrauma	573	41,4%
Zerebrale Blutungen	593	42,9%
Tumorerkrankungen	31	2,2%
Hirninfarkte	37	2,7%
Sonstiges	148	10,7%
Total	1.381	100,0%

4.1.5 Patienten- und Spenderkombinationen hinsichtlich des Merkmals Alter

Tabelle 11 veranschaulicht die Zuordnung der Spenderorgane zu den Patienten unter der Berücksichtigung des Merkmals Alter. Dazu wurden die Spender sowie die Patientenpopulation in Altersgruppen mit einer Altersdifferenz von 5 Jahren eingeteilt. Die angegebenen Prozentzahlen in der vorletzten Spalte der Tabelle geben an, wieviel Prozent der Patienten einer Altersgruppe ein gleichaltriges Spenderorgan (d.h. +/- 5 Jahre) transplantiert bekamen.

In Abbildung 5 wurde die Altersgruppenverteilung der Empfänger und Spender auf 100% skaliert und in Form von Balkendiagrammen dargestellt. Jeder Altersgruppe wurde ein Farbton zugeordnet.

Es zeigt sich, dass lediglich in der Altersgruppe der 0-4 Jährigen und der 5-9 Jährigen der Großteil der Patienten ein gleichaltriges Spenderorgan erhielten. Von den 0-4 Jährigen bekamen 30 (81,1%) Patienten ein gleichaltriges Spenderorgan. Bei den 5-9 jährigen Patienten erhielten 15 (62,5%) der Patienten ein gleichaltriges Herz. In der Gruppe der 10-14 jährigen Patienten wurde 12 (32,4%) Patienten ein gleichaltriges Organ transplantiert.

Mit zunehmendem Alter der Patienten wurden überwiegend Organe mit einer größeren Altersdifferenz transplantiert. So erhielten in der Gruppe der 25-29 jährigen Patienten lediglich 2 (0,5%) Patienten ein gleichaltriges Spenderorgan und in der Gruppe der 60-64 jährigen Patienten lediglich 9 (0,54%) ein gleichaltriges Herz.

Tabelle 11: Patienten- und Spender-Altersgruppen

Patienten- Altersgruppen	Spender-Altersgruppen														%	N
	0-4	5-9	10-14	15-19	20-24	25-29	30-34	35-39	40-44	45-49	50-54	55-59	60-64	65+		
0-4 Jahre	30	3	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	81,1	37
5-9	0	15	8	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	62,5	24
10-14	0	8	12	2	2	5	0	2	2	1	2	0	1	0	32,4	37
15-19	0	0	1	6	2	2	2	8	0	4	3	1	0	0	20,1	29
20-24	0	0	0	9	5	4	4	5	2	2	1	1	0	0	15,2	33
25-29	0	0	1	5	7	2	3	7	7	2	3	3	0	0	0,5	40
30-34	0	0	2	7	9	6	9	11	5	5	3	2	0	0	15,3	59
35-39	0	0	0	8	15	11	8	12	9	12	13	4	0	0	13,0	92
40-44	0	0	0	14	11	16	9	11	13	22	8	4	3	0	11,7	111
45-49	0	0	0	16	26	27	18	31	20	33	22	10	3	1	16,0	207
50-54	0	0	0	22	30	31	23	19	34	27	29	13	6	0	12,4	234
55-59	0	0	8	25	35	33	28	30	38	27	22	20	21	4	0,71	291
60-64	0	0	1	14	15	22	11	25	16	22	11	15	9	5	0,54	166
65+	0	0	0	0	2	4	0	1	3	3	3	4	0	1	0,48	21
Total	30	26	37	128	159	163	115	162	150	160	120	77	43	11		1381

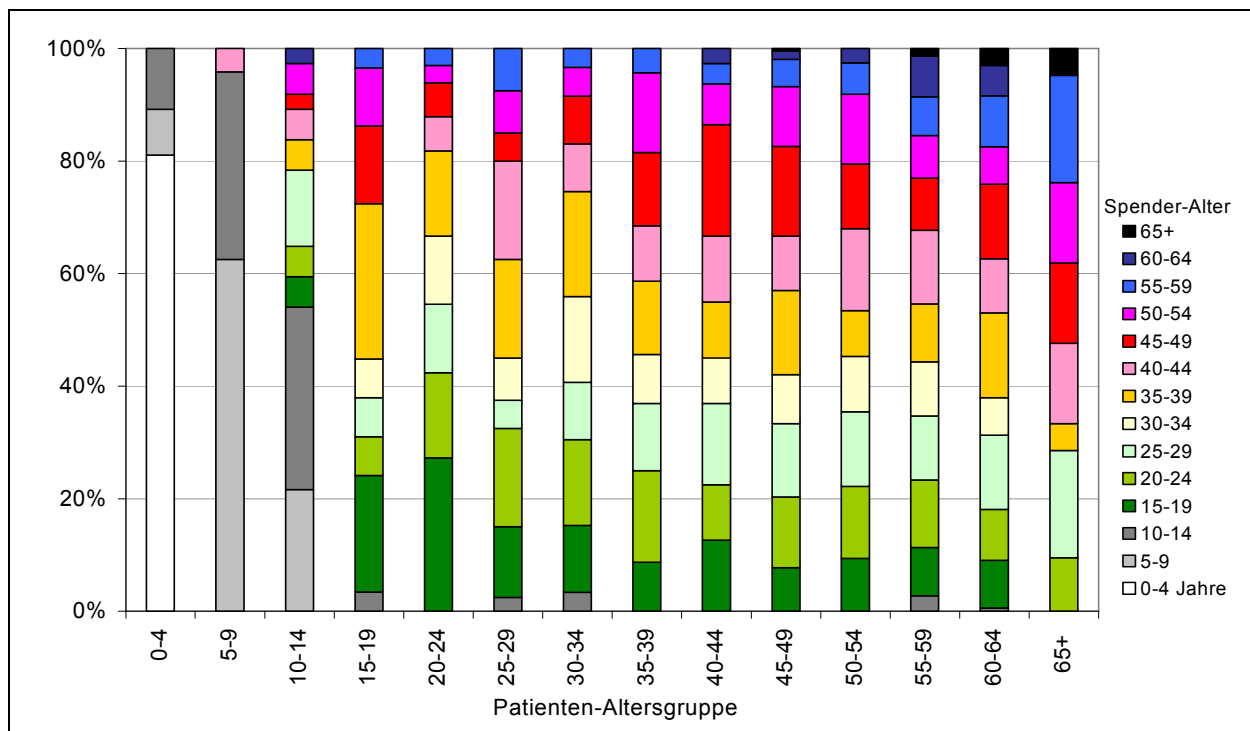


Abbildung 5: Altersgruppenverteilung von Patienten und Spendern (100%-skaliert)

Tabelle 12: Mittleres Patienten- und Spenderalter in den Kombinationsgruppen

Patient/ Spender	N	Alter des Patienten		Alter des Spenders	
		Mittelwert	Std.-Abweichung	Mittelwert	Std.-Abweichung
m/m	828	47,4	13,0	34,4	13,3
m/f	288	46,8	16,7	39,7	15,3
f/m	91	31,5	20,9	24,9	16,8
f/f	168	43,5	16,6	35,2	15,7
Total	1.375	45,7	15,4	35,0	14,6

In der Tabelle 12 werden die Mittelwerte mit Standardabweichung des Merkmals Alter jeweils für die Patientenpopulation und für die Spenderpopulation zum Zeitpunkt der Transplantation angegeben. Die Gruppen der Geschlechterkombinationen m/m, m/f, f/f sind bezüglich der Altersverteilung der Patienten und Spender ähnlich. Bei der Geschlechterkombination f/m (gelb hinterlegt) sind sowohl die weiblichen Patienten mit einem mittleren Alter von 31,5 Jahren als

auch die männlichen Spender mit einem mittleren Alter von 24,9 Jahren deutlich jünger als in den anderen Gruppen.

4.1.6 Patienten- und Spenderkombination hinsichtlich des Merkmales Geschlecht

Vier Geschlechterkombinationen zwischen Empfänger und Spender sind möglich. Tabelle 13 veranschaulicht, wie viele Patienten ein gleichgeschlechtliches bzw. ein geschlechtsdifferentes Spenderorgan transplantiert bekamen (siehe letzte Zeile). Zusätzlich wird die Verteilung der Transplantation gleichgeschlechtlicher bzw. geschlechtsdifferenter Spenderorgane über die einzelnen Altersgruppen hinweg angegeben. Bei 6 Transplantationen ist das Geschlecht des Spenders nicht eruierbar; diese Fälle sind von den folgenden Berechnungen ausgeschlossen. Die Berechnungen werden für 1116 durchgeführte HTx an männlichen und 259 HTx an weiblichen Patienten durchgeführt.

Es konnte gezeigt werden, dass die überwiegende Anzahl der Patienten ein gleichgeschlechtliches Herz transplantiert bekamen. So erhielten 828 (74,2%) bei insgesamt 1121 männlichen Patienten ein gleichgeschlechtliches und nur 288 (25,8%) ein weibliches Spenderorgan. In der Gruppe der weiblichen Patienten bekamen 168 (64,9%) ein gleichgeschlechtliches und 91 (35,1%) ein geschlechtsdifferentes Spenderorgan.

Herztransplantationen werden bis zum 15.Lebensjahr bei beiden Geschlechtern etwa gleich häufig durchgeführt; mit steigendem Alter nimmt die Anzahl der durchgeführten Transplantationen bei den männlichen Patienten gegenüber den weiblichen Patienten deutlich zu. Die Verteilung der Geschlechterkombination über die Altersgruppen ist hochsignifikant verschieden (Chi-Quadrat-Test: $p=0,000$).

Tabelle 13: Patientenaltersgruppen und Geschlechterkombination

Altersgruppe Patient		Geschlechterkombination				Gesamt
		m/m	m/f	f/m	f/f	
0-4 Jahre	Anzahl	12	7	9	9	37
	%	32,4%	18,9%	24,3%	24,3%	100,0%
5-9	Anzahl	3	12	8	1	24
	%	12,5%	50,0%	33,3%	4,2%	100,0%
10-14	Anzahl	10	9	13	4	36
	%	27,8%	24,3%	35,1%	11,1%	100,0%
15-19	Anzahl	15	5	4	5	29
	%	51,7%	17,2%	13,8%	17,2%	100,0%
20-29	Anzahl	43	10	8	11	72
	%	59,7%	13,7%	11,0%	15,3%	100,0%
30-39	Anzahl	96	18	11	25	150
	%	64,0%	11,9%	7,3%	16,7%	100,0%
40-49	Anzahl	218	56	11	33	318
	%	68,6%	17,6%	3,5%	10,4%	100,0%
50-59	Anzahl	322	114	24	62	522
	%	61,7%	21,7%	4,6%	11,9%	100,0%
60+ Jahre	Anzahl	109	57	3	18	187
	%	58,3%	30,5%	1,6%	9,6%	100,0%
% pro Geschlechtsgruppe	Anzahl	828	288	91	168	1.375
	%	74,2%	25,8%	35,1%	64,9%	100,0%
Gesamt	Anzahl	828	288	91	168	1.375
	%	60,2%	20,9%	6,6%	12,2%	100,0%

Abbildung 6 verdeutlicht die Geschlechterkombination im Zusammenhang mit den Patientenaltersgruppen als Balkendiagramm. Den Geschlechterkombinationen wurden Farbtöne zugeordnet.

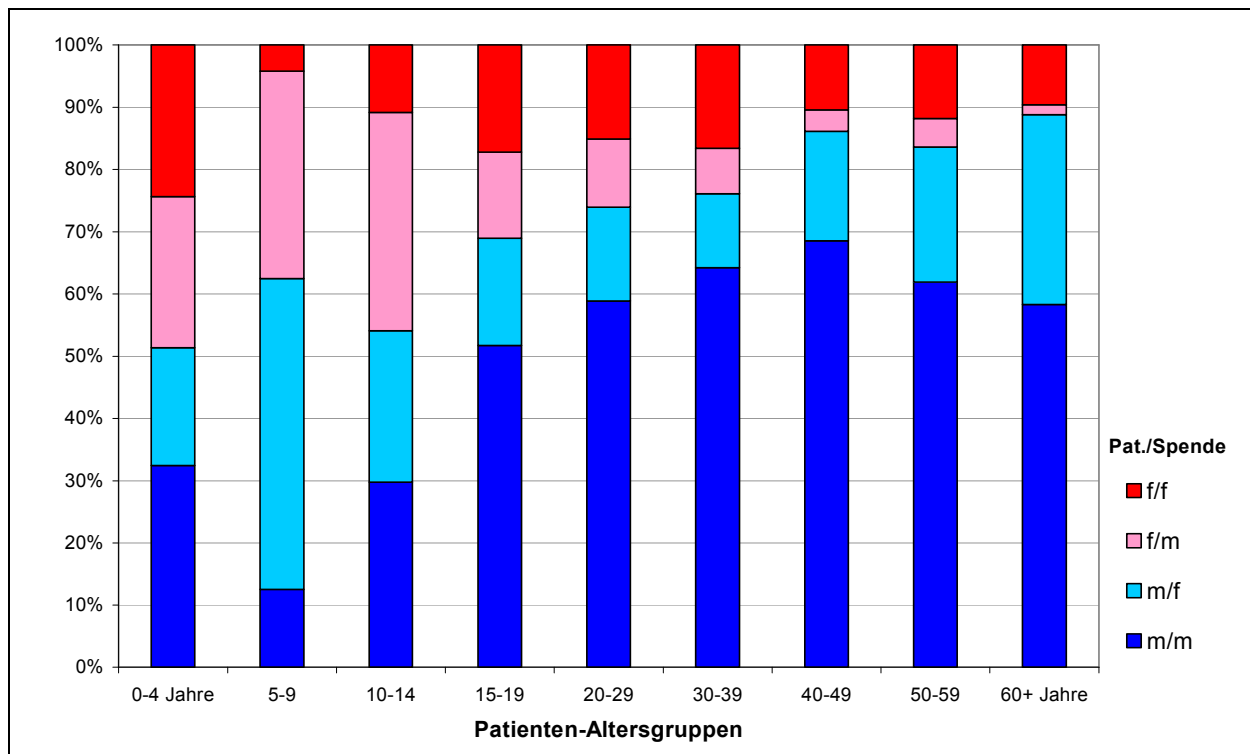


Abbildung 6: Patientenaltersgruppe und Geschlechterkombination (auf 100% skaliert)

4.1.7 Überlebenswahrscheinlichkeit im Zeitverlauf

Tabelle 14 veranschaulicht die kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit im Zeitverlauf. Dafür wurden erst kürzere Zeitintervalle von 10 Tagen postoperativ, im Verlauf dann größere Zeitintervalle von 180 Tagen und schließlich von 365 Tagen gebildet. Die kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit wird nach der Life-Tabel-Methode berechnet. Die kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit hat in erster Linie deskriptiven Charakter, da Kovariaten wie Alter zum Zeitpunkt der Transplantation nicht korrigiert werden. Die Kovariaten werden bei der Cox-Regressionsanalyse berücksichtigt. Die kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit wurde nur für den Faktor der Geschlechterkombination zwischen Spender und Patient berechnet.

In der Gruppe der männlichen Patienten haben die Patienten mit einem gleichgeschlechtlichen Spenderorgan bis zu 5 Jahre nach HTx eine höhere kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit als die Patienten mit einem weiblichen Spenderorgan. So leben 30 Tage nach HTx nur noch 76,1% der Patienten mit einem weiblichen Spenderorgan, während es in der Gruppe der Patienten mit männlichen Spenderorganen noch 80,9% sind. 1 Jahr nach HTx leben noch 65,9% der Männer mit weiblichen Spenderorganen und 70,8% der Männer mit männlichen Spenderorganen. Nach 5 Jahren gleicht sich die kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit

beider Gruppen an; nach 15 Jahren haben Patienten mit einem weiblichen Spenderorgan sogar eine leicht erhöhte kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit als Patienten mit einem männlichen Spenderorgan. Auffallend ist in dieser Population, dass für die Patienten mit einem geschlechtsdifferenten Spenderorgan die frühpostoperative Phase von 30 Tagen komplikationsreich ist und mit einer deutlich erniedrigten kumulativen Überlebenswahrscheinlichkeit gegenüber den Patienten mit gleichgeschlechtlichem Spenderorgan einhergeht. Auch in der Gruppe der weiblichen Patienten mit geschlechtsdifferenten Spenderorganen ist die kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit in den ersten 30 Tagen deutlich erniedrigt gegenüber den Patienten, die ein gleichgeschlechtliches Spenderorgan erhielten.

Bei den weiblichen Patienten ist der Unterschied der kumulativen Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit vom Geschlecht des Spenders besonders frappierend. So haben weibliche Patienten, die ein weibliches Spenderherz transplantiert bekamen eine höhere kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit in der frühen postoperativen Phase als auch bis zu 15 Jahre nach HTx als die Patientinnen, die ein männliches Spenderorgan transplantiert bekamen. Die frühe postoperative Phase bis 30 Tage nach HTx scheint in der Gruppe der Patientinnen, die ein geschlechtsdifferentes Spenderorgan transplantiert bekamen besonders komplikationsreich zu sein. So leben 30 Tage nach HTx in der Gruppe der weiblichen Patientinnen, die ein geschlechtsdifferentes Spenderorgan transplantiert bekamen nur noch 79% während es in der Gruppe der Patientinnen mit gleichgeschlechtlichem Spenderorgan 10,1% mehr, nämlich noch 89,1%, sind. Nach 1 Jahr leben noch 73,3% der Frauen mit geschlechtsdifferentem Spenderorgan und 77,5% der Frauen mit weiblichem Spenderorgan. Nach 5 Jahren sind noch 62,4% der Frauen mit männlichen Spenderorgan am leben und 67,9% der Patientinnen mit weiblichen Spenderorgan. Nach 15 Jahren nach HTx gleicht sich die kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit in der Gruppe der Patientinnen mit männlichem Spenderorgan der Gruppe mit weiblichem Spenderorgan an.

Im Vergleich aller möglichen Geschlechtskombinationen haben weibliche Patienten unabhängig von dem Geschlecht des Spenderorgans sowohl in der frühen postoperativen Phase als auch im Langzeitüberleben nach HTx eine deutlich höhere kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit gegenüber den männlichen Patienten. Nach 18 Jahren leben noch 46,3% der Frauen, die ein männliches und noch 44,9%, die ein weibliches Spenderorgan erhielten. Bei den männlichen Patienten leben zu diesem Zeitpunkt lediglich 30,7%, die ein weibliches und nur noch 26,1%, die ein männliches Spenderorgan bekamen. Die niedrigste kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit in der ersten 5 Jahren nach HTx haben männliche Patienten mit einem weiblichen Spenderherz. Nach 5 Jahren gleicht sich die kumulative

Überlebenswahrscheinlichkeit dieser Gruppe der kumulativen Überlebenswahrscheinlichkeit der männlichen Patienten mit gleichgeschlechtlichen Spenderherzen an.

Tabelle 14: Geschlechterkombinationen und Überlebenswahrscheinlichkeit im Zeitverlauf

Postoperative Zeitintervalle (d)	Kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit am Intervallende in %				
	m/m	m/f	f/m	f/f	Total
0(-9)	89,2	85,6	83,4	92,8	88,5
10(-19)	84,2	78,6	82,3	91,0	83,7
20(-29)	80,9	76,1	79,0	89,1	80,8
30(-59)	79,1	73,9	77,9	87,3	79,0
60(-89)	76,8	72,5	77,9	83,0	76,7
90(-179)	74,9	71,4	76,7	81,2	75,1
180	73,2	70,0	74,5	79,4	73,4
360 (1 Jahr)	70,8	65,9	73,3	77,5	70,8
720 (2 Jahre)	68,6	64,1	70,8	74,3	68,5
1.080 (3 Jahre)	65,8	61,6	69,4	72,3	65,9
1.440 (4 Jahre)	62,5	60,7	62,4	71,6	63,1
1.800 (5 Jahre)	59,9	59,8	62,4	67,9	60,9
2.160 (6 Jahre)	57,1	57,3	62,4	64,7	58,3
2.520 (7 Jahre)	53,8	53,6	62,4	63,8	55,3
2.880 (8 Jahre)	50,1	48,8	62,4	63,8	52,1
3.240 (9 Jahre)	48,3	47,5	58,4	63,8	50,4
3.600 (10 Jahre)	46,0	44,6	54,2	59,7	47,7
3.960 (11 Jahre)	43,6	41,8	54,2	56,1	45,3
4.320 (12 Jahre)	41,0	39,8	51,5	54,1	42,9
4.680 (13 Jahre)	37,2	36,6	51,5	50,9	39,6
5.040 (15 Jahre)	34,1	36,6	46,3	50,9	37,3
5.400 (16 Jahre)	33,3	33,8	46,3	44,9	35,8
5.760 (17 Jahre)	31,2	30,7	46,3	44,9	33,7
6.120 (18 Jahre)	26,1	30,7	46,3	44,9	31,0

Die oben dargestellte kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit wurde zur besseren Veranschaulichung graphisch im folgenden Diagramm (Abbildung 7) dargestellt. Den jeweiligen Geschlechtskombinationen wurde ein Farbton zugeordnet.

Die einzelnen Kurven beschreiben den Anteil der überlebenden Patienten in Prozent zu den Zeitintervallen in Tagen.

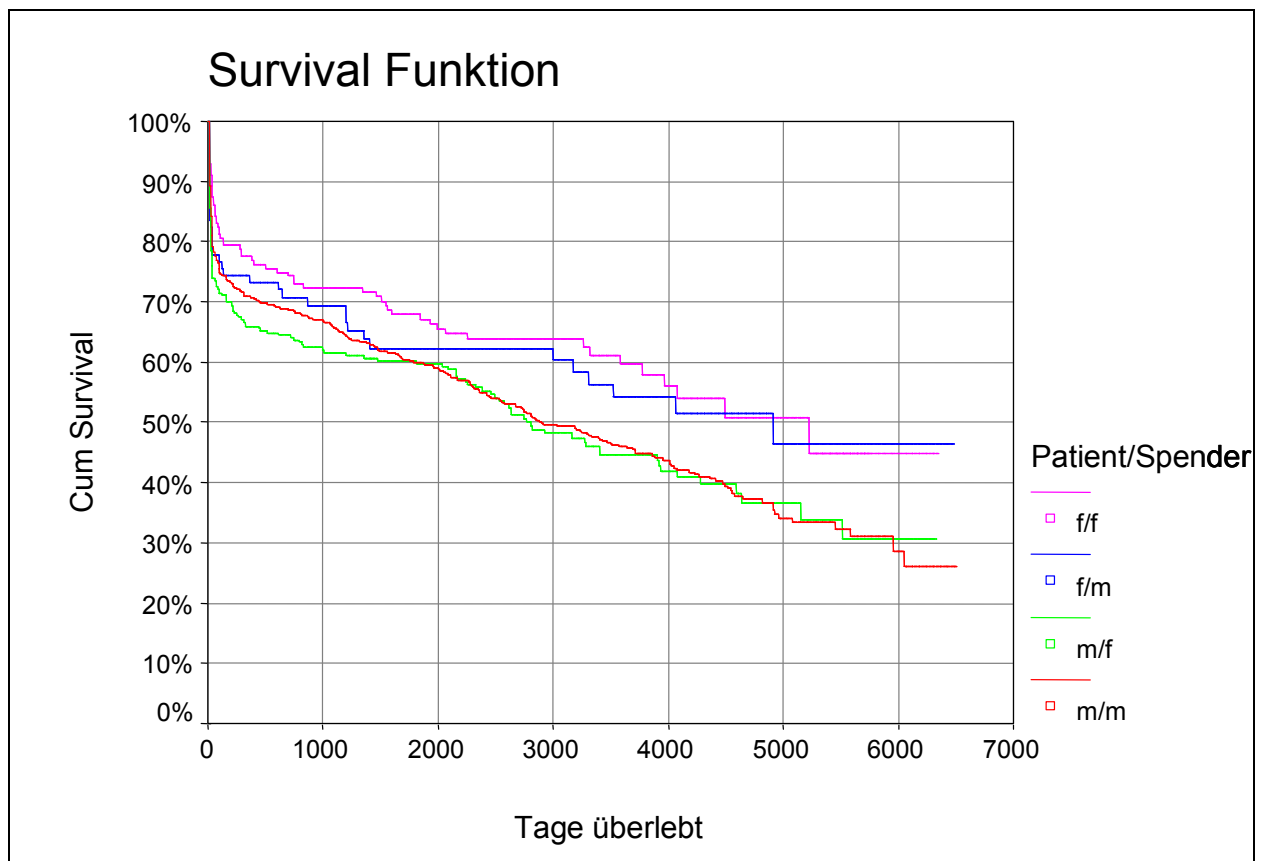


Abbildung 7: Survival Funktion nach HTx

4.2 Die Cox-Regressionsanalyse

Als Grundlage der Cox-Regressionsanalyse dienen die 1381 HTx, die im Zeitraum vom 18.04.1986 bis zum 25.02.2004 am DHZB vorgenommen wurden. Bei 36 der Transplantationen durchgeführten handelt es sich um Re-HTx.

Ziel dieser Analyse ist es, wesentliche Einflüsse auf die Überlebensdauer nach HTx zu ermitteln. Als potentiell einflussausübende Faktoren stehen folgende Merkmale zur Verfügung:

- Alter des Patienten bei HTx
- Alter des Spenders
- Geschlecht des Patienten
- Geschlecht des Spenders
- Zur HTx führende Grunderkrankungen:
 - i) KMP (880 Fälle)
 - ii) Ischämische Herzerkrankungen (371 Fälle)
 - iii) Angeborene Herzfehler (32 Fälle)
 - iv) Transplantationskomplikationen (36 Fälle)
 - v) Klappenerkrankungen (28 Fälle)
 - vi) Herztumor (1 Fall)
 - vii) Keine Angaben (33 Fälle)

Die zu berechnende abhängige Variable ist die Überlebensdauer nach HTx in Monaten. Hierbei handelt es sich um eine zensierte Variable. Die Erhebung des empirischen Materials wurde am 03.03.2004 abgeschlossen. Für alle Patienten, die zu diesem Zeitpunkt noch am Leben waren, kann die Zeitdauer von der HTx bis zum Tod nicht bestimmt werden, da dieses Ereignis noch nicht eingetreten ist. Diese Daten enthalten trotzdem Informationen, so ist die Überlebensdauer in Monaten nach HTx mindestens so groß wie der Zeitraum vom Zeitpunkt der HTx bis zum Abschluss der Datenerhebung. Problematisch waren hier die 2 Patienten, bei denen eine Re-HTx nötig wurde. Hier wurde die zweite Transplantation als zensierte Variable für die erste HTx aufgefasst, d.h. die Zeitdauer in Monaten zwischen beiden HTx wurde als Wert erfasst und als zensiert (lebend) gekennzeichnet.

Bei einem Patienten ist bekannt, dass dieser verstorben ist, der Zeitpunkt des Todes ist jedoch unbekannt. Hier wird das letzte Lebenszeichen (ein Brief) zur Berechnung der Zeitdauer verwendet und auch als zensierte Beobachtung gekennzeichnet.

In der mathematischen Statistik wurden für zensierte Beobachtungen spezielle Verfahren entwickelt, die Informationen von noch lebenden Patienten berücksichtigen und in die Analyse mit einbeziehen. Eine Möglichkeit zur Modellierung von Ursache-Wirkungs-Beziehungen bei Vorliegen zensierter Zeitdaten ist die nach dem englischen Statistiker David Cox (1972) benannte Cox-Regression. (24)

4.2.1 Überblick über die multivariate Cox-Regressionsanalyse

Bei Cox wird die kumulative Survivalfunktion $S(t)$ in Abhängigkeit von möglichen Prädiktoren als funktionaler Zusammenhang modelliert. Die kumulative Survival-Funktion ist der Anteil der Überlebenden zum Zeitpunkt t nach HTx.

Üblicherweise wird das Modell nicht für die kumulative Survival-Funktion $S(t)$, sondern für die Hazard-Funktion $h(t)$ dargestellt. Beide Darstellungen sind äquivalent. Es bestehen folgende Zusammenhänge:

$$S(t) = P(T > t) = P(\text{Patient überlebt Zeitpunkt } t)$$

$$F(t) = 1 - S(t) = P(T \leq t) = P(\text{Patient stirbt bis zum Zeitpunkt } t)$$

$F(t)$ ist die kumulative Verteilungsfunktion der Überlebenszeit. P bezeichnet die Wahrscheinlichkeit, T ist die Überlebenszeit als Zufallsvariable. $S(t)$ ist für $t=0$ immer gleich 1 und fällt dann für wachsende t -Werte monoton gegen 0 ab. $F(t)$ ist gegenläufig. Sie kommt von der 0 und steigt monoton gegen 1 an. Sie beschreibt den kumulativen Anteil der Verstorbenen bis zum Zeitpunkt t .

$$f(t) = \frac{dF(t)}{dt} \text{ ist die Wahrscheinlichkeit zur Verteilungsfunktion } F$$

oder in anderer Schreibweise:

$$f(t) = \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{P\{\text{Patient stirbt im Intervall } (t, t + \Delta t)\}}{\Delta t}$$

Die Dichte zum Zeitpunkt t kann man näherungsweise als Anteil der Patienten auffassen, die im Zeitintervall der Länge 1 sterben. Mathematisch ist $f(t)$ der Anstieg der kumulativen Sterberate $F(t)$ zum Zeitpunkt t .

Die Dichtefunktion $f(t)$ wird auch als *unkonditionale Sterberate* zum Zeitpunkt t bezeichnet.

Die Hazard-Funktion $h(t)$ der Überlebenszeit T beschreibt die *bedingte Sterberate* zum Zeitpunkt t . Es ist die Sterberate zum Zeitpunkt t nach der Transplantation für alle Patienten, die den Zeitpunkt t überlebt haben, als Formel :

$$h(t) = \frac{f(t)}{1 - F(t)} = \frac{f(t)}{S(t)}$$

$$h(t) = \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{P\{\text{Patient, der bei } t \text{ noch lebt, stirbt im Intervall } (t, t + \Delta t)\}}{\Delta t}$$

Die Hazard-Funktion $h(t)$ beschreibt also die momentane Sterberate. Die Hazard-Funktion spielt bei Überlebensanalysen eine zentrale Rolle.

Zum Gruppenvergleich wird oft die kumulative Hazard-Rate $H(t)$ verwendet. Man erhält sie durch

$$H(t) = \int_0^t h(x) dx$$

Man kann zeigen, dass folgender Zusammenhang gilt (Lee (1992)):

$$H(t) = -\ln S(t)$$

Während $S(t)$ und $F(t)$ im Intervall von 0 bis 1 variieren, geht $H(t)$ beginnend mit $H(0)=0$ für wachsende t -Werte gegen Unendlich. Die kumulierte Hazard-Funktion kann damit nicht als Wahrscheinlichkeit interpretiert werden.

Von den hier eingeführten Funktionen benötigt man immer nur eine, die anderen kann man jeweils daraus berechnen. Zusammenfassend:

- $S(t)$: die Überlebensfunktion (Survival-Funktion)
- $F(t)$: die kumulierte Sterberate (Verteilungsfunktion von T)
- $f(t)$: die unbedingte Sterberate (Wahrscheinlichkeitsdichte von T)
- $h(t)$: die bedingte Sterberate (Hazard-Funktion)
- $H(t)$: die kumulierte Hazard-Funktion

Cox hat für einen speziellen Typ von Überlebensfunktionen eine Funktionsklasse gefunden, mit der man einen funktionalen Zusammenhang der Hazard-Funktion mit möglichen Einflussfaktoren beschreiben kann. Die Bedeutung des Cox-Modells besteht darin, dass man hiermit die Wirkung mehrerer Einflussfaktoren (Kovariaten) gleichzeitig berücksichtigen kann. Dabei wird bezüglich $F(t)$ keine spezielle Verteilungsfunktion vorausgesetzt (nichtparametrischer Ansatz).

Die grundlegende Bedingung für die Anwendbarkeit dieses Modells ist die Proportionalität der Hazardfunktionen für je zwei unterschiedliche Patienten. Seien $\mathbf{x}_1 = (x_{11}, \dots, x_{k1})$ und $\mathbf{x}_2 = (x_{12}, \dots, x_{k2})$ die Kovariatenvektoren für zwei Patienten. Dann bedeutet die Bedingung proportionaler Hazards, dass $h(t|\mathbf{x}_1)/h(t|\mathbf{x}_2)$ eine von der Zeit unabhängige Konstante ist. Daraus folgt, dass die Hazardfunktion für einen gegebenen Vektor von Kovariaten $\mathbf{x} = (x_1, \dots, x_k)$ die Form haben muss:

$$h(t | \mathbf{x}) = h_0(t) g(\mathbf{x})$$

Das bedeutet, für jede Person wirkt dieselbe Baseline-Hazardfunktion $h_0(t)$, die in Abhängigkeit von der Konstellation der Kovariaten erhöht oder verringert werden kann. Diese Annahme ist in der vorliegenden Arbeit weitgehend erfüllt.

Bei Cox wird als Funktion g die Exponentialfunktion angenommen, was zu folgendem Ansatz führt:

$$h(t | \mathbf{x}) = [h_0(t)] e^{(B_1 x_1 + B_2 x_2 + \dots + B_k x_k)}$$

Hierbei ist $h(t)$ die Hazardfunktion. Diese hängt ab von einer Baseline-Hazardfunktion, die durch die individuelle Ausprägung der Prädiktoren x_1 bis x_k erhöht oder verringert wird. Die Prädiktoren können kontinuierliche (z.B. Alter) oder kategoriale (z.B. Geschlecht) Merkmale sein.

Die Koeffizienten B_1 bis B_k werden mit der Maximum-Likelihood-Methode geschätzt und tabelliert. Wenn die Koeffizienten signifikant von Null verschieden sind, hat der zugehörige Prädiktor einen signifikanten Einfluss auf die Überlebenszeit nach der HTx. Wenn alle Koeffizienten gleich Null sind, ist $e^0 = 1$ und damit die Hazardfunktion gleich der Baseline-

Hazardfunktion. Positive Koeffizienten deuten auf eine Risikoerhöhung, negative auf eine Risikoverringerung mit wachsendem Prädiktor hin.

Mit der Cox-Regression können wesentliche Einflüsse ermittelt werden, welche die Überlebensdauer nach einer HTx signifikant beeinflussen

4.3 Ergebnisse der Cox-Regressionsanalyse

Die Prädiktoren sind nicht unabhängig voneinander, so dass nur eine multivariate Analyse Aufschluss über den Einfluss jedes einzelnen Faktors auf die Überlebenszeit nach HTx liefern kann.

Bei einem Patienten liegt ein Herztumor vor, der unmittelbar nach der Geburt diagnostiziert wurde und somit zu den angeborenen Herzfehlern zählt. Bei 33 Patienten ist die zur HTx führende Grunderkrankung nicht bekannt, diese Patienten werden von der multivariaten Cox-Regressions-Analyse ausgeschlossen. Mit der folgenden multivariaten Cox-Regressionsanalyse überprüfen wir, ob die Faktoren

- Alter des Patienten
- Altersdifferenz zwischen Patient und Spender
- Geschlechtskombination zwischen Patient und Spender
- Zur Transplantation führende Grunderkrankung

einen signifikanten Einfluss auf die Überlebenszeit nach HTx haben.

Hinsichtlich des Merkmals sind die bereits erwähnten Kombinationen m/m, m/f, f/m, f/f möglich.

Für die Berechnung der Signifikanz der Altersdifferenz zwischen Patient und Spender auf das Überleben nach HTx wurden Altersgruppen in folgender Weise gebildet:

Patient ist viel jünger als der Spender:	$P - S < -20$ Jahre
Patient ist jünger als der Spender:	$-20 \leq P - S \leq -5$ Jahre
Patient und Spender sind gleichaltrig:	$-4 \leq P - S \leq 4$ Jahre
Patient ist älter als der Spender:	$5 \leq P - S \leq 20$ Jahre
Patient ist viel älter als der Spender:	$P - S > 20$ Jahre

Tabelle 15: Patient – Spender Altersdifferenz / Geschlechterkombination Crosstabulation

		Geschlechterkombination				Total
		m/m	m/f	f/m	f/f	
P viel jünger als S	Anzahl	14	12	5	4	35
	%	1,7%	4,2%	5,5%	2,4%	2,5%
P jünger als S	Anzahl	107	45	8	32	192
	%	12,8%	15,6%	8,8%	18,9%	13,9%
P u. S etwa gleich alt	Anzahl	150	78	37	47	312
	%	18,0%	27,1%	40,7%	27,8%	22,6%
P älter als S	Anzahl	269	96	20	46	431
	%	32,3%	33,3%	22,0%	27,2%	31,2%
P viel älter als S	Anzahl	293	57	21	40	411
	%	35,2%	19,8%	23,1%	23,7%	29,8%
Total	Anzahl	833	288	91	169	1381
	%	100%	100%	100%	100%	100%

In Tabelle 15 ist die Altersdifferenz zwischen Patient und Spender für die einzelnen Geschlechterkombinationen angegeben.

In der Gesamtpopulation sind 2,5% der Patienten viel jünger, d.h. mehr als 20 Jahre jünger als der Spender. In 13,9% ist der Patient 5 Jahre bis 20 Jahre jünger als der Spender. In 22,6% sind Patient und Spender gleichaltrig.

In insgesamt 61% der Fälle ist der Patient älter (31,2%) oder viel älter (29,8%) als der Spender. Über die Hälfte der Patienten bekamen demnach ein Organ implantiert, daß 5 bis 20 bzw. über 20 Jahre jünger ist als sie selbst.

In Tabelle 15 wurde die Signifikanz (Chi-Quadrat-Test) berechnet. Rote Zahlen liegen signifikant unter und grüne Zahlen liegen signifikant über dem Durchschnitt.

In der folgenden multivariaten Cox-Regressions-Analyse wurden folgende Parameter berechnet:

1. **Koeffizient B:** gibt an, ob sich die Hazardfunktion gegenüber der Baseline-Hazard erhöht oder verringert. Bei einem Koeffizienten $B > 0$ erhöht sich die Hazardrate und die

Überlebenswahrscheinlichkeit verringert sich. Ein Koeffizient $B < 0$ verringert die Hazardrate und erhöht die Überlebenswahrscheinlichkeit.

2. **Standardfehler (SE):** Standardfehler der geschätzten B-Werte als Maß für die Genauigkeit der Schätzungen.
3. **Wald-Koeffizient:** Testwert für die Signifikanz eines Merkmals. Je größer der Waldkoeffizient ist, desto mehr Bedeutung hat das Merkmal.
4. **df:** gibt die Freiheitsgrade des verwendeten Chi-Quadrat-Test an.
5. **Sig.** Signifikanz. $< 0,05$ deuten auf Koeffizienten hin, die signifikant von Null verschieden sind und damit die Hazardrate bzw. die Überlebenswahrscheinlichkeit signifikant beeinflussen. Je kleiner die Signifikanzwerte sind, desto höher ist die Signifikanz, und umso bedeutsamer ist das Merkmal
6. **Exp (B):** Antilogarithmierter Regressionskoeffizient . Dieser Koeffizient gibt Auskunft über die Wirkung des jeweiligen Merkmals auf die Hazardfunktion verglichen mit der Referenzkategorie, wenn alle anderen Merkmale unverändert bleiben. Wenn $\exp(B)=1$, so unterscheidet sich die betrachtete Kategorie nicht von der Referenzkategorie im Hinblick auf die Hazardfunktion, d.h. es liegt derselbe Überlebensverlauf wie bei der Referenzkategorie vor. Wenn z.B. $\exp(B)=1,2$ ist, so führt die betrachtete Kategorie zu einer um 20% höheren Hazardfunktion als bei Vorliegen der Referenzkategorie. Wenn z.B. $\exp(B)=0,8$ ist, so führt die betrachtete Kategorie zu einer um 20% verringerten Hazardfunktion als bei Vorliegen der Referenzkategorie.

Zusätzlich werden 95% Konfidenzintervalle für $\exp(B)$ mit angegeben, deren Breite über die Zuverlässigkeit dieser Schätzung für die Grundgesamtheit Aufschluss gibt. Enthält das Konfidenzintervall den Wert 1 nicht, so unterscheidet sich die Wirkung der betrachteten Kategorie signifikant von der Wirkung der Referenzkategorie.

Alle Merkmale wurden kategorial verarbeitet, d.h. die Wirkung jeder Merkmalskategorie wurde getrennt geschätzt. Dabei wird jeweils eine Merkmalsausprägung als Referenzkategorie verwendet, diese Referenzkategorie ist in den folgenden Tabellen gelb hinterlegt. Die Auswahl der Referenzgruppe erfolgt willkürlich. Die Referenzkategorien haben den Parameterwert 0. Die Wirkung der übrigen Kategorien bezieht sich jeweils auf die Referenzkategorie. Die Auswahl der jeweiligen Referenzkategorien hat keinen Einfluss auf die prognostizierten Werte und auf die Signifikanz des jeweiligen Merkmals insgesamt. Die Bedeutung des jeweiligen Merkmals (z.B. Geschlechtskombinationen) wurde grau hinterlegt.

4.3.1 Geschlechterkombination

Tabelle 16 beinhaltet die Ergebnisse der multivariaten Cox-Regressionsanalyse für das Merkmal Geschlechterkombination.

Tabelle 16: Cox-Regressionsanalyse für das Merkmal Geschlechterkombination

	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp(B)	
							Lower	Upper
Geschlechterkombination			7,5	3	0,058			
m/m	0,000	---	---	---	---	1,00	---	---
m/f	-0,045	0,099	0,2	1	0,650	0,96	0,79	1,16
f/m	0,046	0,177	0,1	1	0,796	1,05	0,74	1,48
f/f	-0,368	0,138	7,1	1	0,008	0,69	0,53	0,91

Bei dem Merkmal Geschlechterkombination wird die Gruppe m/m als Referenzgruppe verwendet.

Auffallend bei der Beurteilung des B-Koeffizienten ist, gegenüber allen anderen möglichen Geschlechterkombinationen, ein mit $-0,368$ deutlicher erniedrigter B-Koeffizient bei der Geschlechterkombination f/f. Patientinnen, die ein weibliches Spenderherz transplantiert bekamen, haben also eine signifikant erhöhte Überlebenschance gegenüber den anderen möglichen Geschlechterkombinationen. Die Population der weiblichen Patienten, die ein männliches Spenderorgan bekamen, haben ein B-Koeffizient mit $0,046 > 0$, und somit besteht eine erniedrigte Überlebensdauer nach HTx in dieser Gruppe als in der Referenzgruppe sowie auch in allen anderen Gruppen. Die Transplantation eines männlichen Spenderherzens in ein weibliches Individuum erscheint nachteilig zu sein. Männliche Patienten mit einem weiblichen Spenderherz haben einen B-Koeffizienten von $-0,045$ und somit eine höhere Überlebenschance gegenüber der Referenzgruppe.

Der Waldkoeffizient beträgt für die Analyse des Merkmals Geschlechterkombination 7,5. Somit hat die Geschlechterkombination einen signifikanten Einfluss auf die Überlebenszeit nach HTx. Gegenüber den anderen untersuchten Merkmalen hat die Geschlechterkombination jedoch den geringsten Einfluss auf die Überlebensdauer nach HTx zu spielen.

Bei dem Merkmal Geschlechterkombination liegt die Gesamtsignifikanz mit 0,058 nur knapp über 0,05, so dass auch diesem Merkmal ein signifikanter Einfluss zugesprochen werden kann. Bei der Geschlechterkombination f/f liegt die Signifikanz bei 0,008. Frauen, die ein weibliches Spenderherz erhielten, haben also eine signifikant erhöhte Überlebenschance nach HTx im Vergleich zur Referenzkategorie und zu den anderen Geschlechterkombinationen.

Abbildung 8 veranschaulicht die kumulativen Survival-Funktionen für das untersuchte Merkmal Geschlechterkombination. Die nicht dargestellten Merkmale werden jeweils konstant gehalten; bei kategorialen Einflussgrößen verwendet man das gewogene Mittel der Koeffizienten, gewichtet mit der relativen Häufigkeit des Auftretens der Kategorien. Besonders gekennzeichnet (rot) ist die 50% Linie. Ihr Schnittpunkt mit den Überlebenskurven ergibt, auf die Zeitachse projiziert, den Median der Überlebensdauer. Die Hälfte der Personen der jeweiligen Gruppe überlebt diesen Zeitwert. Für die anderen Merkmale wurden ebenfalls Diagramme der kumulativen Survivalfunktion angegeben.

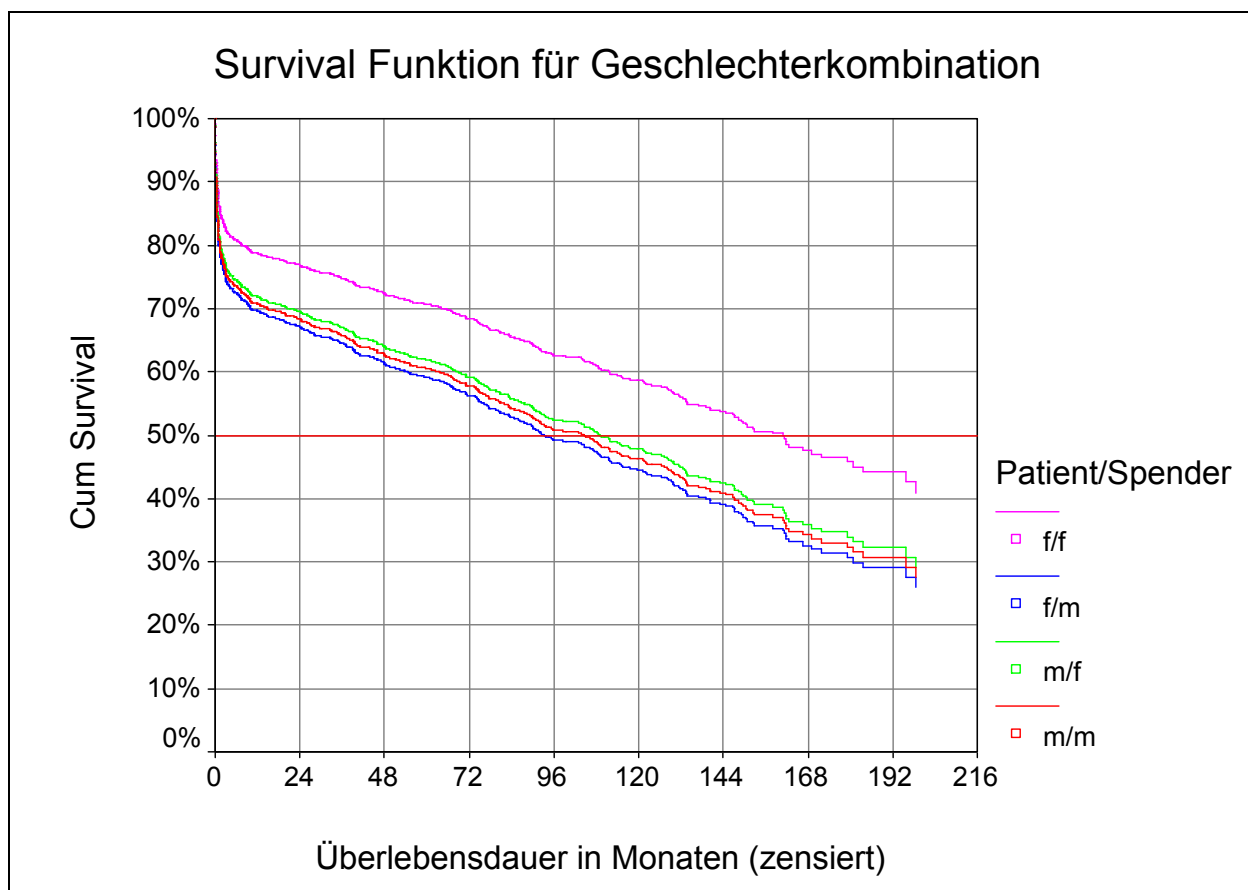


Abbildung 8: Survival Funktion für Geschlechterkombination

Die Unterschiede zwischen f/m, m/f und m/m sind nicht signifikant. Die Geschlechterkombination f/f jedoch hat eine signifikant höhere Überlebenszeit als die anderen Geschlechterkombinationen. So haben Patienten aus der Gruppe f/f ein medianes Überleben von 150 Monaten während Patienten der anderen Gruppe ein medianes Überleben von 100 Monaten aufweisen. Das mediane Überleben der weiblichen Patienten, die ein gleichgeschlechtliches Spenderorgan transplantiert bekamen ist demnach 50 Monate bzw. 4 Jahre länger als das mediane Überleben der Patienten der anderen Gruppen.

4.3.2 Patientenaltersgruppe

Tabelle 17 präsentiert die Ergebnisse der multivariaten Cox-Regressionsanalyse für das Merkmal Patientenaltersgruppe.

Tabelle 17 Cox-Regressionsanalyse für das Merkmal Patientenaltersgruppe

	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp(B)	
							Lower	Upper
Altersgruppe			55,9	8	0,000			
0-4 Jahre	-0,901	0,343	6,9	1	0,009	0,41	0,21	0,8
5-9 Jahre	-1,415	0,435	10,6	1	0,001	0,24	0,1	0,57
10-14 Jahre	-1,389	0,41	11,5	1	0,001	0,25	0,11	0,56
15-19 Jahre	0,001	0,303	0	1	0,998	1	0,55	1,81
20-29 Jahre	-1,069	0,246	18,9	1	0,000	0,34	0,21	0,56
30-39 Jahre	-0,78	0,176	19,7	1	0,000	0,46	0,32	0,65
40-49 Jahre	-0,554	0,135	16,8	1	0,000	0,57	0,44	0,75
50-59 Jahre	-0,138	0,115	1,5	1	0,228	0,87	0,7	1,09
60+ Jahre	0,000	---	---	---	---	1,00	---	---

Bei dem Merkmal Altersgruppe wird die Gruppe der über 60-jährigen Patienten als Referenzgruppe verwendet.

Mit steigendem Lebensalter des Patienten zum Zeitpunkt der HTx nimmt der B-Koeffizient geringere negative Werte an, d.h. die Überlebensdauer sinkt mit wachsendem Alter nach HTx. Eine Ausnahme sind hier die 0-4 Jährigen und überraschenderweise die 15-19 Jährigen. Die

Altersgruppe der 15-19 Jährigen hat mit einem B-Koeffizienten von 0,001 ähnliche Überlebenschancen wie die über 60-jährigen Patienten. Die Altersgruppe der 5-9 jährigen sowie der 10-14 jährigen Patienten haben den niedrigsten B-Koeffizienten und haben somit die höchste Überlebenschance nach HTx.

Der Waldkoeffizient ist mit 55,9 der höchste Waldkoeffizient aller untersuchten Merkmale. Das Alter des Patienten zum Zeitpunkt der HTx hat also von den untersuchten Merkmalen den meisten Einfluss auf die Überlebenszeit nach HTx.

Die Gesamtsignifikanz des Merkmals Altersgruppe beträgt 0,000, somit ist das Merkmal Altersgruppe signifikant für die Überlebensdauer nach HTx.

Abbildung 9 zeigt die kumulative Survivalfunktion für das Merkmal Patientenalter. Den jeweiligen Patientenaltersgruppen wurde ein Farbton zugeordnet.

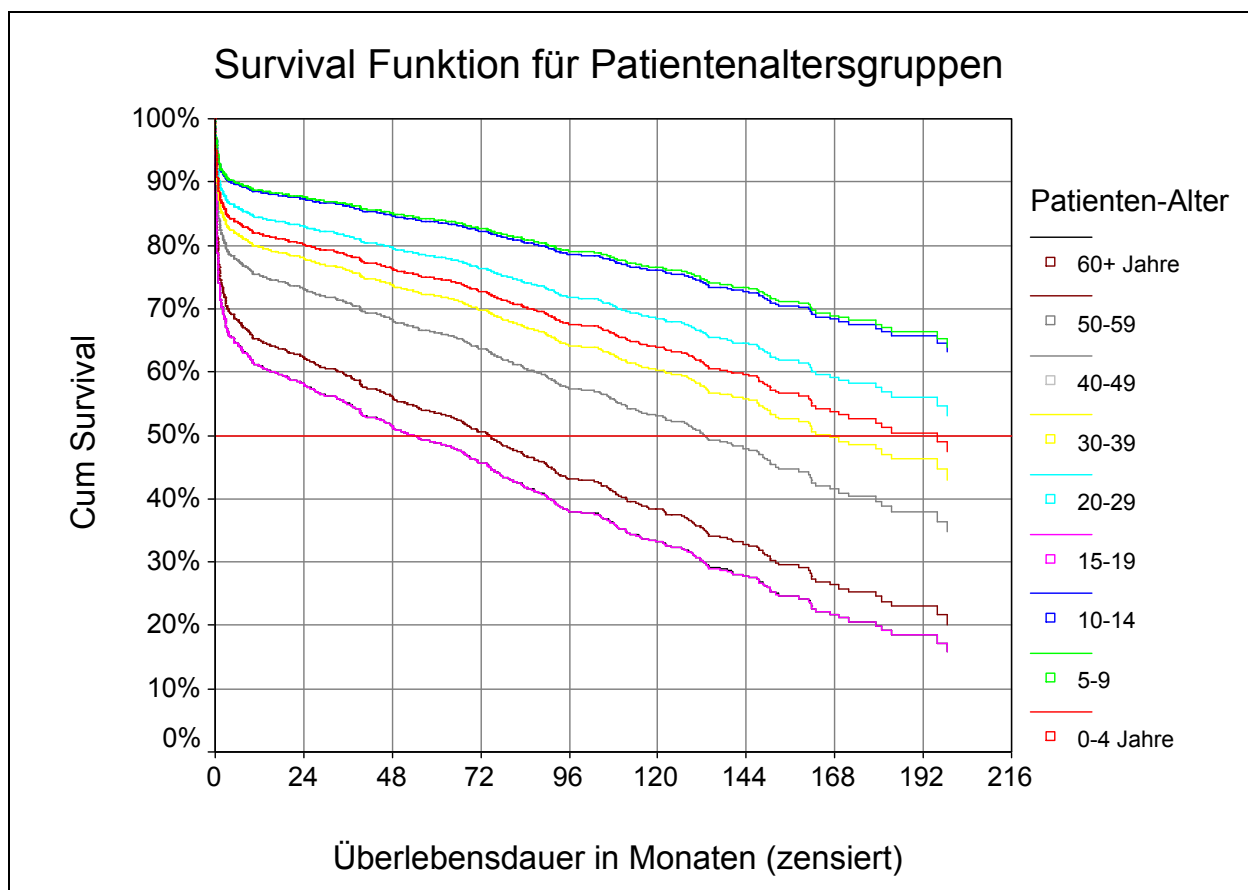


Abbildung 9: Survival Funktion für Patientenaltersgruppen

Die Kurven für die Gruppen der über 60-jährigen und 15-19 jährigen Patienten sind identisch. Man sieht hier nur die violette Linie, die schwarze liegt dahinter.

Die 5-9 und die 10-14 jährigen Patienten haben die beste Überlebenschance nach HTx. Dies gilt sowohl für die ersten postoperativen Jahre als auch für den Langzeitverlauf. Hier dargestellt für 192 Monate (16 Jahre) nach HTx. So leben 2 Jahre nach HTx noch über 85% der 5-9 und 10-14 Jährigen, die transplantiert wurden. Auch 10 Jahre nach HTx sind noch über 75% der 5-9 und 10-14 jährigen transplantierten Patienten am Leben, während es z.B. bei den 30-39 jährigen nur noch 60% sind. Insgesamt kann man feststellen, dass die Überlebenschance um so höher ist, je jünger die Patienten sind. Ausnahmen bilden die Gruppen der 15-19 Jährigen, die ähnlich schlechte Überlebenschancen nach HTx haben wie die über 60-Jährigen. Auch die Gruppe der 0-4 jährigen Patienten haben eine etwas schlechtere Prognose als die benachbarten Altersgruppen. So leben 10 Jahre nach HTx nur noch ca. 65% der Transplantierten, die im Alter von 0-4 Jahren transplantiert wurden, während bei den 5-9 Jährigen noch über 75% am Leben sind.

4.3.3 Altersdifferenz zwischen Patient und Spender

In der unten stehenden Tabelle 18 werden die Ergebnisse für das Merkmal Altersdifferenz zwischen Patient und Spender dargestellt.

Tabelle 18: Cox-Regressionsanalyse für Das Merkmal Altersdifferenz P/S

	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp(B)	
							Lower	Upper
Altersdifferenz P/S			22,4	4	0,000			
P viel jünger als S	-0,318	0,348	0,8	1	0,361	0,73	0,37	1,44
P jünger als S	-0,103	0,145	0,5	1	0,479	0,9	0,68	1,20
P u. S etwa gleich alt	0,000	---	---	---	---	1,00	---	---
P älter als S	-0,148	0,112	1,7	1	0,187	0,86	0,69	1,07
P viel älter als S	-0,518	0,12	18,6	1	0,000	0,6	0,47	0,75

Bei dem Merkmal Altersdifferenz wurde die Kategorie „Patient und Spender sind gleichaltrig“ als Referenzkategorie benutzt. Für die Einteilung der Altersdifferenz sei noch einmal an Tabelle 15 erinnert.

Bei allen Gruppen ist der B-Koeffizient < 0 , somit liegt bei allen Gruppen eine erhöhte Überlebenszeit nach HTx im Vergleich zur Referenzkategorie „Patient und Spender sind gleichaltrig“ vor. Überraschend sind bei der Bewertung des B-Koeffizienten die deutlich niedrigeren B-Koeffizienten in der Gruppe „Patient ist viel jünger als Spender“ und in der Gruppe „Patient ist viel älter als Spender“. Somit haben Patienten, die ein über 20 Jahre jüngeres Herz oder ein über 20 Jahre älteres Herz erhielten, eine deutlich höhere Überlebenszeit als die anderen Altersdifferenzgruppen. Die Transplantation eines Spenderherzens mit hoher Altersdifferenz zum Patienten ist ein Vorteil für die Patienten.

Der Waldkoeffizient des Merkmals Altersdifferenz beträgt 22,4. Die Altersdifferenz hat somit einen Einfluss auf die Überlebenszeit nach HTx.

Die Gesamtsignifikanz des Merkmals Altersdifferenz beträgt 0,000, somit handelt es sich um ein signifikantes Merkmal. Bei Betrachtung der Untergruppe hat lediglich die Gruppe „Patient ist viel älter als Spender“ Signifikanz.

Abbildung 10 verdeutlicht die kumulative Survivalfunktion des Merkmals Altersdifferenz Spender/Patient. Den einzelnen Gruppen wurde wieder ein Farbton zugeordnet.

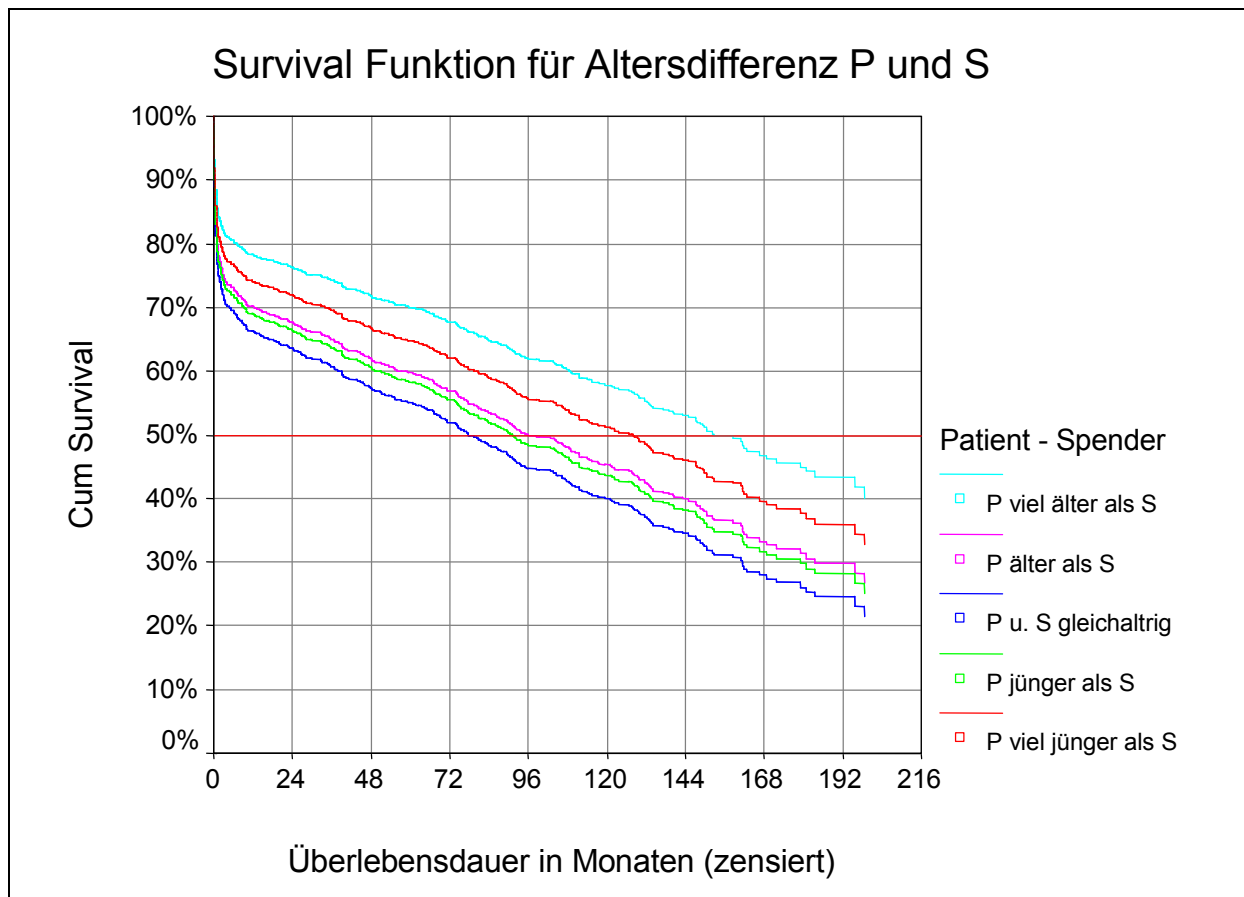


Abbildung 10: Survival Funktion für die Altersdifferenz P/S

Die Abbildung 10 zeigt, dass bei den viel älteren Patienten (d.h. mehr als 20 Jahre älter als der Spender) und auch bei den viel jüngeren Patienten (d.h. mehr als 20 Jahre jünger als der Spender) die Überlebenschance am besten ist. Bei gleichaltrigem Spender ist die Prognose am Schlechtesten.

4.3.4 Zur Transplantation führende Grunderkrankung

In der Tabelle 19 sind die Ergebnisse der multivariaten Cox-Regressionsanalyse für das Merkmal zur Transplantation führende Grunderkrankung dargestellt.

Tabelle 19: Cox-Regressionsanalyse für das Merkmal Grunderkrankung

	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp(B)	
							Lower	Upper
Transplantationsindikation			30,0	4	0,000			
Kardiomyopathie	0,000	---	---	---	---	1,00	---	---
Ischämische Herz- erkrankung	0,242	0,088	7,5	1	0,006	1,27	1,07	1,51
Angeborene Herzfehler	0,108	0,322	0,1	1	0,737	1,11	0,59	2,1
Transplantat- komplikation	1,037	0,206	25,4	1	0,000	2,82	1,88	4,22
Klappenerkrankungen	0,319	0,265	1,5	1	0,228	1,38	0,82	2,31

Bei diesem Merkmal dient die Gruppe der Kardiomyopathie als Referenzkategorie. Bei allen zur Transplantation führenden Grunderkrankungen ist der B-Koeffizient > 0 . Die Überlebenszeit ist also bei allen Grunderkrankungen gegenüber der Referenzgruppe erniedrigt. Hervorstechend ist hier erwartungsgemäß der mit 1,037 deutlich erhöhte B-Koeffizient bei den Transplantationskomplikationen, die somit mit einer deutlich verkürzten Überlebenszeit einhergehen. Die zur HTx führenden Klappenerkrankungen haben eine niedrigere Überlebenszeit als die ischämische Herzerkrankung. Bei den beiden häufigsten zur Transplantation führenden Grunderkrankungen, den KMP und den Ischämischen Herzerkrankungen, haben die Patienten, bei denen aufgrund einer ischämischen Herzerkrankung eine HTx durchgeführt wurde, deutlich niedrigere Überlebenszeiten als bei den Patienten mit KMP.

Der Wald-Koeffizient beträgt bei dem Merkmal Zur Transplantation führende Grunderkrankung 30 und ist somit nach dem Merkmal Altersgruppe der wichtigste einflussausübende Faktor auf die Überlebenszeit nach HTx.

Bei dem Merkmal Zur Transplantation führende Grunderkrankung handelt es sich um ein signifikantes Merkmal ($p = 0,000$). Bei den einzelnen Grunderkrankungen ist die Transplantationskomplikation ($p=0,000$) sowie die ischämische Herzerkrankung ($p= 0,006$) signifikant. Die Klappenerkrankungen und die angeborenen Herzfehler haben keinen signifikanten Einfluss auf die Überlebenszeit nach HTx.

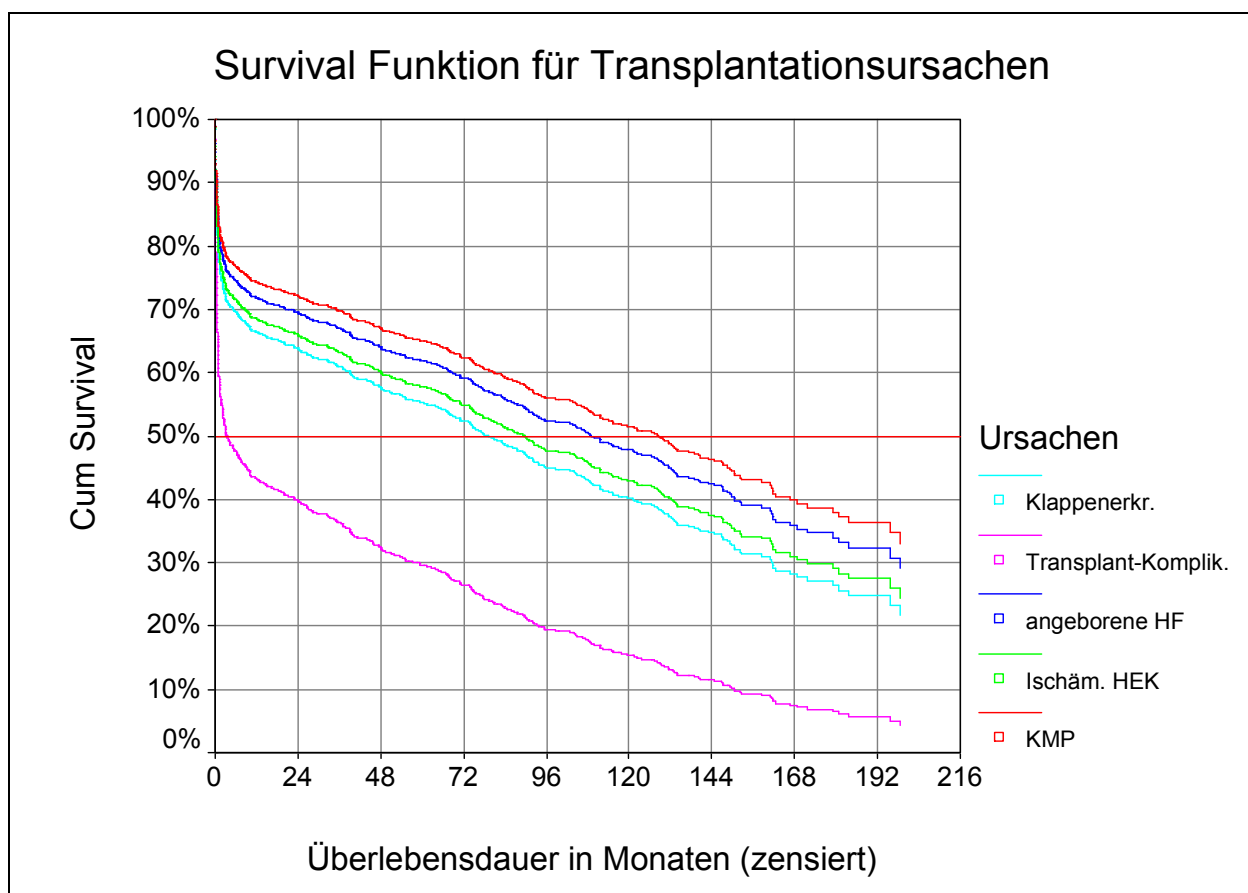


Abbildung 11: Survival Funktion der zur HTx führenden Grunderkrankungen

Abbildung 11 veranschaulicht die Survival Funktion des Merkmals Transplantationsursache. Den einzelnen Grunderkrankungen wurde wiederum ein Farbton zugeordnet.

Die violette Kurve beschreibt die Lebenserwartung von Patienten, die sich aufgrund von Transplantatkomplikationen einer erneuten Herztransplantation unterziehen mussten; diese Patienten haben eine infauste Prognose im Vergleich zu den anderen Gruppen. So sind bereits nach wenigen Monaten 50% dieser Patienten verstorben.

Die Patienten, die aufgrund einer KMP transplantiert wurden, haben die beste Prognose hinsichtlich der Überlebensdauer nach HTx. Transplantationen, die aufgrund einer ischämischen Herzerkrankung durchgeführt wurden, haben eine deutlich schlechtere Überlebenschance. Bei den Patienten, die aufgrund einer KMP transplantiert wurden, ist der Median nach ca. 130 Monaten erreicht. Bei den Patienten, die aufgrund einer ischämischen Herzerkrankung transplantiert wurden, ist der Median bereits nach 90 Monaten erreicht. Die KMP und die ischämische Herzerkrankung sind die häufigsten Transplantationsindikationen und somit von besonderem Interesse.

Zusätzlich zur multivariaten Cox-Regressionsanalyse wurde der Median der mittleren Überlebensdauer in Monaten aus den Survivalfunktionen berechnet. Mit Hilfe des Standardfehlers der Survivalfunktionen konnten die 95% Konfidenzintervalle für den Median ermittelt werden. Die 95% Konfidenzintervalle sind in Tabelle 20 angegeben.

Tabelle 20: Konfidenzintervalle für die mittlere Überlebensdauer in Monaten

Gruppe	Median	95% Konfidenzintervall	
		Untergrenze	Obergrenze
<i>Patient / Spender</i>			
m/m	104,3	89,6	115,2
m/f	108,8	93,3	125,1
f/m	92,9	83,1	108,8
f/f	160,0	146,9	179,2
<i>Altersgruppe</i>			
0-4 Jahre	187,2	166,6	> 200
5-9 Jahre	> 200	> 200	> 200
10-14 Jahre	> 200	> 200	> 200
15-19 Jahre	53,4	39,7	68,1
20-29 Jahre	> 200	194,3	> 200
30-39 Jahre	163,7	150,5	195,9
40-49 Jahre	132,7	120,0	148,4
50-59 Jahre	74,1	62,8	83,7
60+ Jahre	53,4	39,8	68,1
<i>Empfänger-Spender-Altersdifferenz</i>			
P viel jünger als S	127,5	110,5	139,4
P jünger als S	90,9	79,8	106,6
P u. S etwa gleich alt	77,5	68,1	89,8
P älter als S	95,5	86,0	111,5
P viel älter als S	152,5	141,3	170,7
<i>Transplantationsursache</i>			
Kardiomyopathie	128,4	111,5	140,3
Ischämische Herzerkrankung	89,6	77,4	104,4
angeborene Herzfehler	108,8	93,3	125,3
Transplant-Komplikation	3,2	2,0	7,2
Klappenerkrankung	79,1	69,0	90,3

Nach Berechnung der Konfidenzintervalle haben Frauen mit weiblichen Spenderherzen die längste Überlebenszeit nach HTx. Die kürzeste Überlebensdauer nach HTx haben mit 92,9 Monaten Frauen, die ein männliches Organ transplantiert bekamen.

Bei Betrachtung der Überlebenszeit nach HTx in den verschiedenen Altersgruppen haben die 5-9 Jährigen, 10-14 Jährigen sowie die 20-29 Jährigen die längste Überlebenszeit nach HTx. Deutlich kürzere Überlebenszeit nach HTx haben die älteren Patienten (74,1 Monate bei den 50-59 jährigen und 53,4 Monate bei den über 60 jährigen Patienten). Auch bei der Berechnung der Konfidenzintervalle zeigt sich eine ähnliche mediane Überlebenszeit der 15-19 jährigen wie der über 60jährigen Patienten.

Überraschend sind die Konfidenzintervalle bei den Altersdifferenzen zwischen Patient und Spender. Die Patienten, die viel jünger oder vor allem viel älter als der Spender waren, haben eine deutlich längere Überlebenszeit nach HTx.

Bei den zur Transplantation führenden Grunderkrankungen gehen die Transplantationskomplikationen mit der kürzesten Überlebenszeit einher. Die längste Überlebenszeit mit 128,4 Monaten haben die Patienten, die aufgrund einer KMP transplantiert wurden.

4.4 Biopsien mit histologisch nachweisbarer Rejektion

Bei 1100 Patienten wurden insgesamt 15603 Biopsien entnommen und nach den in Kapitel 3.2.1 dargestellten Kriterien begutachtet. Die ermittelten Ergebnisse sind mit Ungenauigkeiten behaftet, da die Biopsieentnahmen nicht nach einem definierten Zeitplan, sondern in unregelmäßigen Abständen erfolgten. Das Auftreten der ersten Abstoßungsreaktion kann so nur näherungsweise ermittelt werden.

Bei einigen Patienten sind (noch) keine Abstoßungsreaktionen festgestellt worden. Diese müssen wiederum als zensierte Daten angesehen werden, d.h. es wird angenommen, dass bis zum Zeitpunkt der letzten Biopsieentnahmen keine Abstoßungsreaktionen vorgelegen haben.

Auch für die Überprüfung eines signifikanten Zusammenhanges zwischen dem Auftreten der ersten Abstoßungsreaktion und den von uns gebildeten Merkmalen (Alter des Patienten, Altersdifferenz zwischen Patient und Spender, Geschlechterkombination sowie die zur Transplantation führende Grunderkrankung) ist die multivariate Cox-Regressionsanalyse die

adäquate Analysemethode. Einfache Häufigkeitsbetrachtungen scheiden aufgrund der zensierten Daten aus.

Das zu untersuchende Ereignis ist die erstmalige histologisch nachweisbare Abstoßungsreaktion. Prognostiziert wird die Zeitdauer bis zum Eintreten dieses Ereignisses. Die Statusvariable kennzeichnet, ob das Ereignis eingetreten ist oder ob das Ereignis zum Zeitpunkt der letzten Biopsieentnahme noch nicht eingetreten war.

Es zeigte sich bei der multivariaten Cox-Regressionsanalyse, dass die untersuchten Merkmale zur Transplantation führenden Grunderkrankung und Altersdifferenz zwischen Patient und Spender keinen signifikanten Einfluss auf das Auftreten der ersten Abstoßungsreaktion hatten. Diese Merkmale wurden aus dem Modell entfernt.

4.4.1 Ergebnisse der multivariaten Cox-Regressionsanalyse hinsichtlich des Ereignisses Abstoßungsreaktion

Geschlechterkombination

Tabelle 21 gibt die Ergebnisse der multivariaten Cox-Regressionsanalyse für den Einfluss des Merkmals Geschlechterkombinationen auf das erstmalige Auftreten von Rejektionsreaktionen wieder.

Tabelle 21: Cox-Regressionsanalyse für das Merkmal Geschlechterkombination/Rejektion

	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp(B)	
							Lower	Upper
Geschlechterkombination			5,3	3	0,148			
m/m	0,000	---	---	---	---	1,00	---	---
m/f	0,015	0,087	0,0	1	0,861	1,02	0,86	1,21
f/m	0,143	0,153	0,9	1	0,352	1,15	0,85	1,56
f/f	0,227	0,103	4,8	1	0,028	1,26	1,03	1,54

Als Referenzgruppe wurde die Geschlechterkombination m/m ausgewählt.

Das Merkmal Geschlechterkombination insgesamt ist nicht signifikant. Interessant ist hier jedoch der Einzelgruppenvergleich.

Weibliche Patienten haben im Vergleich zu männlichen Patienten einen höheren B-Koeffizienten. Bei weiblichen Patienten tritt (insbesondere bei der Geschlechterkombination f/f) die Rejektion früher auf als bei männlichen Patienten.

Das Merkmal Geschlechterkombination insgesamt ist zwar für das Auftreten von Abstoßungsreaktionen nicht signifikant, jedoch treten bei der Geschlechterkombination f/f Abstoßungsreaktionen signifikant früher auf als bei der Geschlechterkombination f/m und vor allem gegenüber den männlichen Patienten unabhängig vom Geschlecht des Spenderorgans. Trotz der signifikant früher auftretenden Abstoßungsreaktion bei der Geschlechterkombination f/f hat diese Geschlechterkombination, wie in Kapitel 4.2. dargestellt, höchste Überlebensdauer nach HTx.

Der Wald-Koeffizient des Merkmals Geschlechterkombination beträgt 5,3 und ist gegenüber dem Merkmal Altersgruppe deutlich niedriger.

Im folgenden Diagramm wird die Survivalfunktion für das Merkmal Geschlechterkombination dargestellt. Die Survivalfunktion gibt die Wahrscheinlichkeit an, dass bis zum Zeitpunkt t keine Abstoßungsreaktion bei der histologischen Begutachtung der Biopsien festgestellt werden konnte. In roter Farbe ist wieder die 50%-Linie eingezeichnet, an der die Ablesung der Mediane erfolgen kann. Für die Zeiteinteilung wurden Intervalle von 10 Tagen ausgewählt. Den jeweiligen Geschlechterkombinationen wurde ein Farbton zugeordnet.

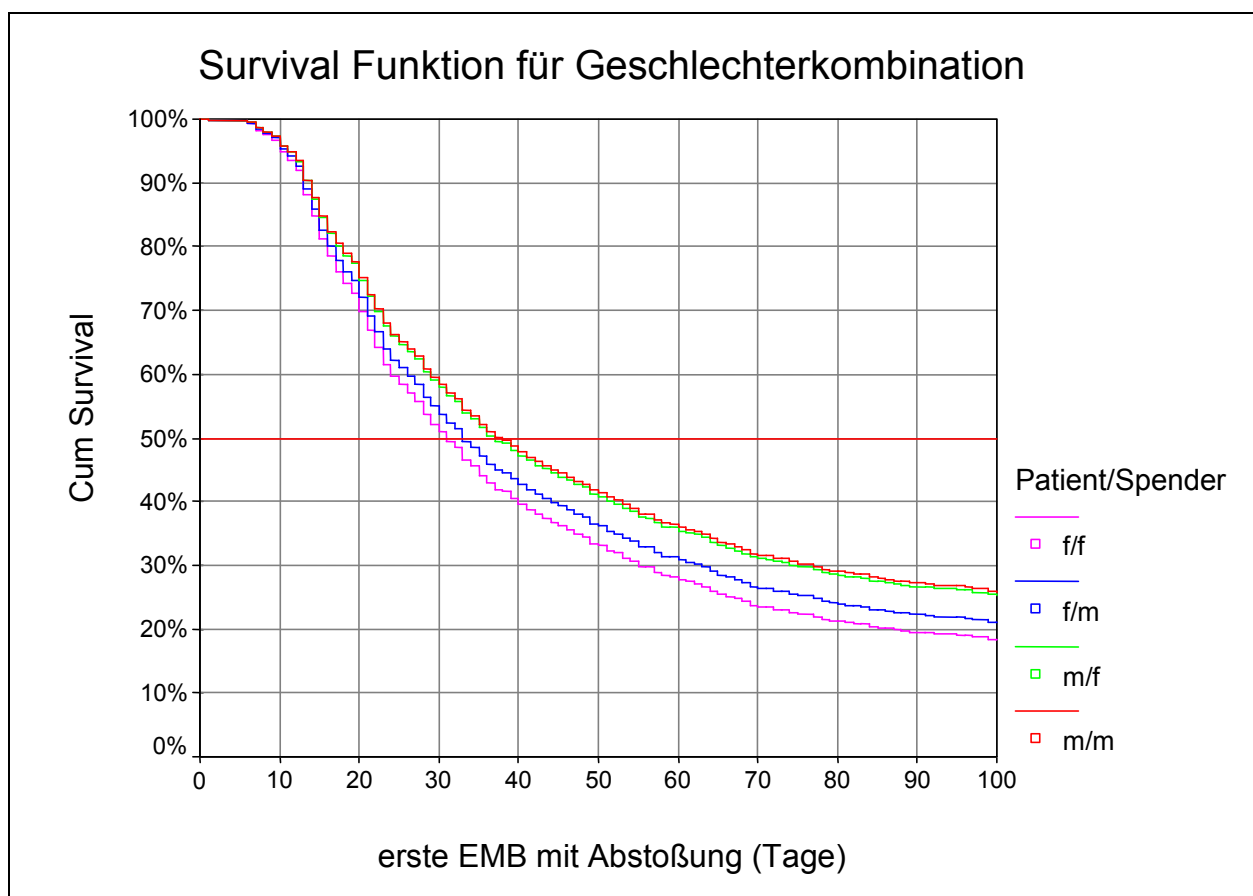


Abbildung 12: Survival Funktion für Geschlechterkombination/Rejektion

Patientenaltersgruppe

In der unten stehenden Tabelle 22 sind die Ergebnisse der multivariaten Cox-Regressionsanalyse für das Merkmal Patientenaltersgruppen in Bezug auf das erstmalige Auftreten von Rejektionsreaktionen dargestellt.

Tabelle 22: Cox-Regressionsanalyse für das Merkmal Patientenaltersgruppe/Rejektion

	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp(B)	
							Lower	Upper
Altersgruppe			63,2	8	0,000			
0-4 Jahre	-1,650	0,372	19,6	1	0,000	0,19	0,09	0,40
5-9 Jahre	-1,202	0,339	12,6	1	0,000	0,30	0,15	0,58
10-14 Jahre	-0,576	0,241	5,7	1	0,017	0,56	0,35	0,90
15-19 Jahre	0,070	0,260	0,1	1	0,787	1,07	0,64	1,79
20-29 Jahre	0,497	0,165	9,1	1	0,003	1,64	1,19	2,27
30-39 Jahre	0,320	0,136	5,5	1	0,019	1,38	1,06	1,80
40-49 Jahre	0,194	0,118	2,7	1	0,100	1,21	0,96	1,53
50-59 Jahre	0,121	0,111	1,2	1	0,274	1,13	0,91	1,40
60+ Jahre	0,000	---	---	---	---	1,00	---	---

Bei dem Merkmal Altersgruppe zeigt sich anhand des B-Koeffizienten, dass bei den jüngeren Patienten (0-4 jährigen, den 5-9 jährigen sowie den 10-14 jährigen Patienten) erste Abstoßungsreaktionen später als in den anderen Altersgruppen auftraten. Bei den 0-4jährigen traten die ersten Abstoßungsreaktionen zum spätesten Zeitpunkt auf. So wurden nach Ablauf von 100 Tagen erst bei ca. 20% der 0-4 Jährigen eine Rejektion anhand von Biopsien diagnostiziert, bei den 5-9 Jährigen sind es ca. 30%. Bei ca. 50% der 10-14 Jährigen traten innerhalb der ersten 100 Tage Rejektionsreaktionen auf. Auffallend ist wieder die Altersgruppe der 15-19 Jährigen, die zu einem ähnlich frühen Zeitpunkt wie die Altersgruppe der über 60 Jährigen Abstoßungsreaktionen zeigten.

In der Altersgruppe der 20-29 Jährigen sowie bei den 30-39 Jährigen ist der B-Koeffizient am höchsten, d.h. in diesen Altersgruppen traten die Abstoßungsreaktionen nach HTx zum frühesten Zeitpunkt auf. So wurde nach 100 Tagen lediglich bei ca. 15 % der 20-29 jährigen sowie bei knapp 20% der 30-39 jährigen Patienten noch keine Rejektion mittels EMB diagnostiziert. Mit zunehmenden Alter treten Rejektionsreaktionen tendenziell wieder später auf, ein signifikanter Zusammenhang besteht jedoch nicht.

Bei der Überprüfung der Signifikanz des Merkmals Altersgruppe zeigt sich, dass dieses Merkmal mit $p=0,000$ hochsignifikant ist.

Der Wald-Koeffizient beträgt 63,2 und hat damit für das Modell eine große Bedeutung.

Abbildung 13 zeigt die Survivalfunktion für das Merkmal Patientenaltersgruppen. Den jeweiligen Altersgruppen wurde wiederum ein Farbton zu geordnet.

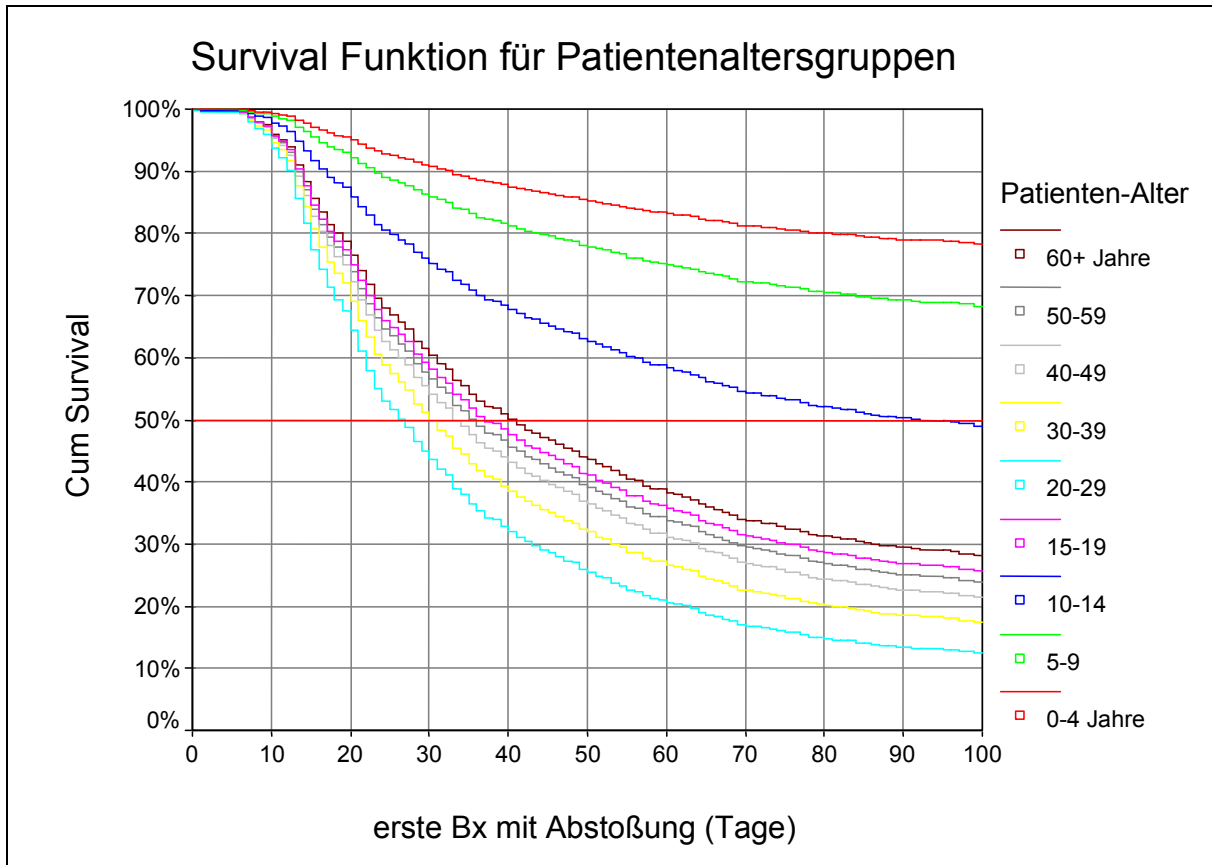


Abbildung 13: Survival Funktion für Patientenaltersgruppen/Rejektion