

3. ERGEBNISSE

Von den insgesamt 459 in dieser Arbeit betrachteten Transplantationen wurden 308 der guten Prognosegruppe zugeordnet und 151 der schlechten Prognosegruppe.

Die Geschlechterverteilung und die Altersstruktur der Patienten sind bereits im Kapitel 2.2.3. („Geschlechterverteilung und Altersstruktur der Patienten“; Tabelle IV) beschrieben worden.

In der guten Prognosegruppe wurde bei 44 Patienten mindestens eine Immunreaktion beobachtet und wiederum bei 25 dieser Patienten wurde eine irreversible immunologisch bedingte Transplantateinröbung diagnostiziert.

Demgegenüber beobachteten wir bei 70 Patienten der schlechten Prognosegruppe mindestens eine Immunreaktion, wobei 50 dieser Patienten auch eine irreversible immunologisch bedingte Transplantateinröbung aufwiesen. Insgesamt entwickelten 20 Patienten beider Prognosegruppen (7 Patienten mit guter Prognose; 13 Patienten mit schlechter Prognose) eine solche irreversible Transplantateinröbung, ohne dass eine Immunreaktion zuvor oder gleichzeitig diagnostiziert werden konnte und damit als ursächlich in Betracht gezogen wurde.

Die folgende Tabelle VII gibt weiteren Aufschluss über den Median der Nachbeobachtungsdauer, die Dauer bis zur ersten Immunreaktion bzw. bis zum eventuellen Auftreten einer immunologisch bedingten Transplantateinröbung, sowie das Alter dieser Patienten zum jeweiligen Zeitpunkt.

Tabelle VII: Deskriptive Statistiken

	Gute Prognose	Schlechte Prognose	Gesamtkollektiv
<i>Median der Nachbeobachtungsdauer</i>	31,3 Monate (n = 308)	45,4 Monate (n = 151)	34,1 Monate (n = 459)
25. und 75. Perzentile (PZ) in Monaten	PZ(25)= 14,4 PZ(75)= 67,6	PZ(25)= 18,1 PZ(75)= 72,9	PZ(25)= 15,4 PZ(75)= 71,7
Extremwerte (Monate)	2,3 – 158,6	1,5 – 182,1	1,5 – 182,1
<i>Median der Dauer bis zur 1. Immunreaktion</i>	14,5 Monate (n = 44)	10,1 Monate (n = 70)	12,2 Monate (n = 114)
25. und 75. Perzentile (PZ) in Monaten	PZ(25)= 5,2 PZ(75)= 35,5	PZ(25)= 5,0 PZ(75)= 16,4	PZ(25)= 5,1 PZ(75)= 20,3
Extremwerte (Monate)	1,4 – 118,6	0,5 – 82,1	0,5 – 118,6
<i>Median der Dauer bis zur immunologisch-bedingten Transplantateinröbung</i>	45,8 Monate (n = 25)	43,1 Monate (n = 50)	43,7 Monate (n = 75)
25. und 75. Perzentile (PZ) in Monaten	PZ(25)= 13,9 PZ(75)= 65,0	PZ(25)= 22,6 PZ(75)= 68,2	PZ(25)= 20,1 PZ(75)= 66,6
Extremwerte (Monate)	2,5 – 120,7	2,4 – 136,8	2,4 – 136,8
<i>Alters-Median zum Zeitpunkt der 1. Immunreaktion</i>	68,4 Jahre (n = 44)	54,1 Jahre (n = 69) ^A	56,2 Jahre (n = 113) ^A

25. und 75. Perzentile (PZ) in Jahren	PZ(25)= 48,3 PZ(75)= 79,8	PZ(25)= 43,3 PZ(75)= 69,1	PZ(25)= 45,7 PZ(75)= 76,9
Extremwerte (Jahre)	25,0 – 89,2	16,3 – 86,4	16,3 – 89,2
Alters-Median zum Zeitpunkt der immunologisch bedingten Transplantateinrührung	71,6 Jahre (n = 25)	60,9 Jahre (n = 49) ^A	61,0 Jahre (n = 74) ^A
25. und 75. Perzentile (PZ) in Jahren	PZ(25)= 43,9 PZ(75)= 85,3	PZ(25)= 45,5 PZ(75)= 78,3	PZ(25)= 45,6 PZ(75)= 80,7
Extremwerte (Jahre)	25,1 – 89,3	17,8 – 91,2	17,8 – 91,2

^A In insgesamt 2 Fällen der schlechten Prognose konnte retrospektiv kein Geburtsdatum ermittelt werden; demnach konnte für den einen dieser beiden Fälle, der eine Immunreaktion sowie eine immunologisch bedingte Transplantateinrührung entwickelte, kein Alter zum Zeitpunkt der 1. Immunreaktion bzw. der Transplantateinrührung berechnet werden.

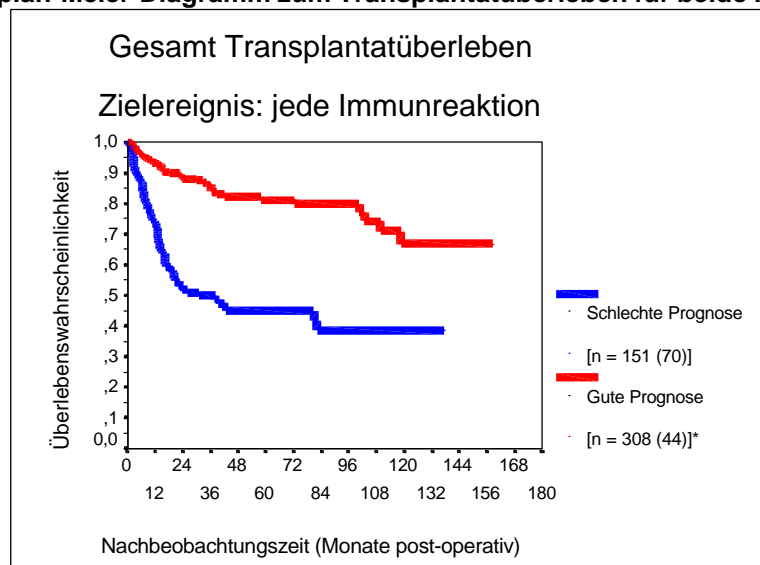
3.1. Einfluss des HLA Mismatch auf die Immunreaktionsrate

Für die Untersuchung des Einflusses der HLA Mismatches auf die Rate einer Immunreaktion wurde als *Zielereignis das erstmalige Auftreten einer Immunreaktion* gewertet. Dabei war es nicht von Belang, ob es sich um eine reversible oder irreversible Immunreaktion handelte.

3.1.1. Gesamt-Transplantatüberleben (Zielereignis: Immunreaktion)

Wie in Abbildung 14 dargestellt, betragen die nach der Kaplan-Meier Methode geschätzten Transplantat-Überlebenswahrscheinlichkeiten („Überleben“ bis zum Eintritt einer Immunreaktion) nach 1, 2, 5, und 10 Jahren in der guten Prognosegruppe 93, 88, 81 und 67% und in der schlechten Prognosegruppe 73, 52, 43 und 38%. Dabei war der Überlebensverlauf der Patienten mit guter Prognose signifikant besser als jener mit schlechter Prognose (Log Rank Test: $p < 0,0001$).

Abbildung 14: Kaplan-Meier-Diagramm zum Transplantatüberleben für beide Prognosegruppen



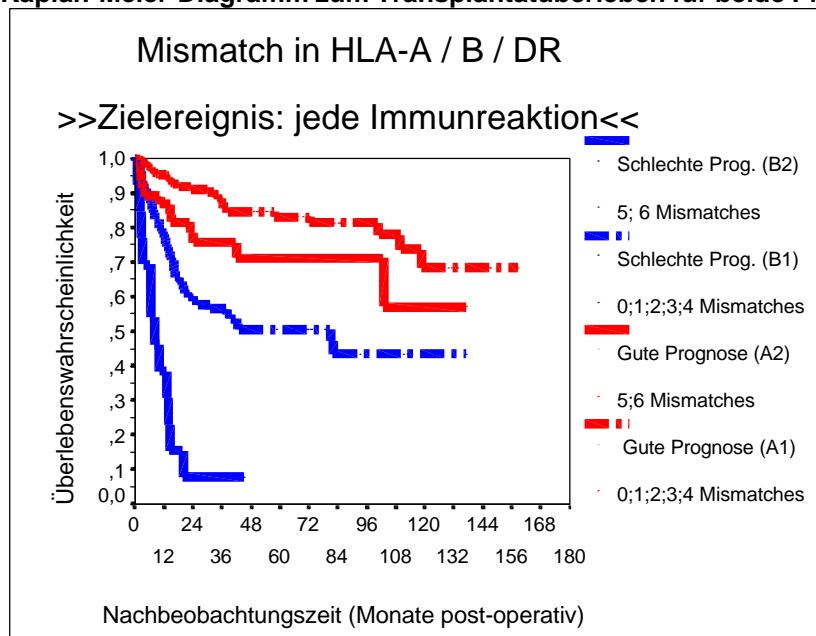
* [n = 308 (44)] ... bei 44 von 308 Fällen dieser Prognosegruppe wurde eine Immunreaktion beobachtet

3.1.2. Überlebensanalysen *ohne* Berücksichtigung der HLA Splits

Zunächst wurden alle Überlebensanalysen ohne Berücksichtigung der Splits, d.h. der HLA Antigen-Untergruppen durchgeführt (siehe Tabellen VIII(a); IX(a); X(a)):

Wie in Tabelle VIII(a) dargestellt, haben wir zuerst den gemeinsamen Einfluss der HLA Antigene der Klasse I (HLA A und B) und der Klasse II (HLA DR) auf die Inzidenz einer Immunreaktion untersucht. Es zeigte sich, dass für beide Prognosegruppen die Rate des Auftretens einer Immunreaktion in solchen Fällen signifikant erhöht war, bei denen zwischen Spender und Empfänger 5 oder 6 Mismatches in HLA A, B und DR vorhanden waren im Vergleich zu Fällen, mit weniger als 5 (also 0; 1; 2; 3; 4) Mismatches (gute Prognosegruppe: $p < 0,04$ / schlechte Prognosegruppe: $p < 0,0001$). Anders ausgedrückt bedeutet dies folgendes: Ein Spender-Empfänger-HLA-Match von 2 oder mehr Allelen in HLA A, B und/oder DR (2; 3; 4; 5; 6 Matches) verbesserte die Transplantat-Überlebenswahrscheinlichkeit nach Keratoplastik um mindestens 15% nach 2 Jahren bzw. 10% nach 10 Jahren in der guten Prognosegruppe ($p < 0,04$) und um 50% nach 2 Jahren in der schlechten Prognosegruppe ($p < 0,0001$) (siehe Abbildung 15).

Abbildung 15: Kaplan-Meier-Diagramm zum Transplantatüberleben für beide Prognosegruppen



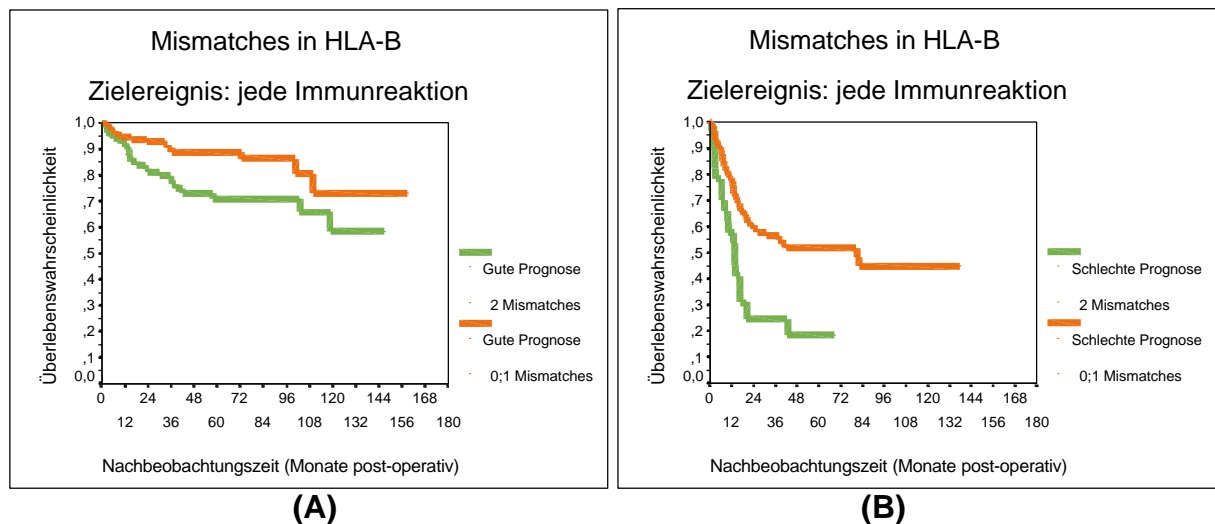
- A1: Gute Prognosegruppe mit weniger als 5 Mismatches (0;1;2;3;4 Mismatches) in HLA A, B und / oder DR [n=249 (30)]
- A2: Gute Prognosegruppe mit mehr als 4 Mismatches (5;6 Mismatches) in HLA A, B und / oder DR [n=46 (12)]
- B1: Schlechte Prognosegruppe mit weniger als 5 Mismatches (0;1;2;3;4 Mismatches) in HLA A, B und / oder DR [n=130 (53)]
- B2: Schlechte Prognosegruppe mit mehr als 4 Mismatches (5;6 Mismatches) in HLA A, B und / oder DR [n=13 (12)]

Entsprechend der in Tabelle IX(a) dargestellten Ergebnisse, haben wir als nächstes den prognostischen Einfluss der einzelnen HLA Antigene, d.h. HLA A, B und DR, getrennt voneinander analysiert. Demnach zeigten diejenigen Empfänger aus der schlechten Prognosegruppe deutlich weniger Immunreaktionen, die keine Mismatches in HLA A aufwiesen, im Vergleich zu solchen, die 1 oder 2 Mismatches hatten ($p < 0,01$). Ebenso erfuhren Empfänger sowohl der guten als auch der schlechten Prognosegruppe mit weniger als 2 (0;1) Mismatches in HLA B signifikant weniger häufig Immunreaktionen, als solche mit 2 Mismatches in HLA B (Abbildung 16). Ähnliche Ergebnisse fanden wir bei Empfängern aus der schlechten Prognosegruppe auch bezüglich HLA DR: Fälle mit weniger als 2 (0;1) Mismatches in HLA DR entwickelten deutlich weniger Abstoßungsreaktionen gegen das Transplantat, als solche mit 2 Mismatches in HLA DR ($p < 0,0001$).

Abbildung 16:

(A) Vergleich von Patienten mit guter Prognose und 0 oder 1 Mismatches in HLA B [n=200(18)] mit Patienten mit guter Prognose und 2 Mismatches in HLA B [n=105(25)]; Log Rank Test: $p < 0,01$

(B) Vergleich von Patienten mit schlechter Prognose und 0 oder 1 Mismatches in HLA B [n=119(49)] mit Patienten mit schlechter Prognose und 2 Mismatches in HLA B [n=29(19)]; Log Rank Test: $p < 0,001$



Bei der Untersuchung des Einflusses der HLA Antigene der Klasse I (HLA A und B gemeinsam) bzw. einer Kombination von HLA Antigenen der Klasse I und Klasse II (HLA A/DR bzw. HLA B/DR) erhielten wir die in Tabelle X(a) beschriebenen Ergebnisse.

Vor allem bei Patienten der schlechten Prognosegruppe war bezüglich des gemeinsamen Einflusses der HLA Klasse I Antigene (HLA A/B) ein statistisch

signifikanter Effekt nachweisbar: Patienten dieser Prognosegruppe ohne ein Match in HLA A und B zeigten deutlich mehr Abstoßungsreaktionen als solche mit 1 bis 4 Matches (schlechte Prognosegruppe: $p < 0,05$ / gute Prognosegruppe: $p < 0,13$).

Vergleichbare Ergebnisse erhielten wir auch jeweils bezüglich der Kombinationen HLA A/DR und HLA B/DR: sowohl bei der Kombination von HLA A und DR als auch bei der Kombination von HLA B und DR, wiesen Patienten mit schlechter Prognose eine signifikant geringere Inzidenz von Immunreaktionen auf, wenn sie jeweils in diesen Allelen weniger als 3 (0; 1; 2) Mismatches hatten, im Vergleich zu Patienten mit 3 oder 4 Mismatches (schlechte Prognosegruppe, HLA A/DR: $p < 0,05$ / HLA B/DR: $p < 0,0001$). Darüber hinaus war auch bei Patienten der guten Prognosegruppe die Inzidenz von Immunreaktionen dann signifikant vermindert, wenn diese Patienten keine Mismatches in HLA B und DR aufwiesen (gute Prognosegruppe, HLA B/DR: $p < 0,04$).

3.1.3. Überlebensanalysen *mit* Berücksichtigung der HLA Splits

Wie in den Tabellen VIII(b), IX(b) und X(b) beschrieben, wurden in einem zweiten Schritt alle Überlebensanalysen mit Berücksichtigung der Splits, d.h. der HLA Antigen-Untergruppen durchgeführt. Dadurch wurden Unterschiede zwischen Spender und Empfänger in den Splits der Antigene HLA A, B und DR als Mismatch gewertet. Die hierbei erhaltenen Ergebnisse waren durchweg statistisch weniger signifikant oder verhielten sich sogar umgekehrt zu den oben beschriebenen Ergebnissen, die wir unter Nicht-Berücksichtigung der Splits erhalten hatten.

3.1.4. Überlebensanalysen unter Ausschluss der Split-differenten Fälle

Zum Schluss haben wir nochmals alle Überlebensanalysen unter Ausschluss derjenigen Fälle durchgeführt, bei denen Spender und Empfänger zwar ähnlich aber nicht gleich waren: Fälle, bei denen zwar die HLA Antigen-Obergruppen übereinstimmten, nicht aber auch die HLA Antigen-Untergruppen („Splits“), d.h. Fälle, bei denen sich unter Berücksichtigung der Splits die Mismatch-Anzahl erhöhte, wurden von den Analysen ausgeschlossen. Die dabei ermittelten Ergebnisse (siehe Tabellen VIII(c) und IX(c)) stimmen im wesentlichen mit den weiter oben beschriebenen Ergebnissen, die wir in den Berechnungen ohne Berücksichtigung der Splits erhalten haben (Tabelle VIII(a) und IX(a)), überein.

TABELLE VIII: Ergebnisse der Transplantat-Überlebensanalyse nach Kaplan-Meier^A:
 (A) Ohne Berücksichtigung der HLA Splits; (B) Mit Berücksichtigung der HLA Splits;
 (C) Unter Ausschluss der split-differenten Fälle

	ÜBERLEBENSANALYSE OHNE BERÜCKSICHTIGUNG DER HLA SPLITS		ÜBERLEBENSANALYSE MIT BERÜCKSICHTIGUNG DER HLA SPLITS		ÜBERLEBENSANALYSE UNTER AUSSCHLUSS SPLIT-DIFFERENTER FÄLLE	
	GUTE PROGNOSE	SCHLECHTE PROGNOSE	GUTE PROGNOSE	SCHLECHTE PROGNOSE	GUTE PROGNOSE	SCHLECHTE PROGNOSE
HLA A.B.DR	[295 (42)]^B p^C=0, 04	[143 (65)] p=0, 0004	[295 (42)] p=0, 08	[143 (65)] p=0, 03		
Mismatches 0 vs.1;2;3;4;5;6	[4(2)vs.291 (40)] ^D p=0, 007	[3(1) vs. 140(64)] p=0,76	[4 (2) vs. 291 (40)] p=0, 007	[2(0)vs.141(65)] p=0, 28	[4 (2) vs. 291 (40)] p=0, 007	[2(0)vs.140(64)] p=0, 28
Mismatches 0;1 vs. 2;3;4;5;6	[26 (4)vs.269 (38)] p=0, 26	[16(4) vs. 127(61)] p=0, 18	[15 (3) vs. 280 (39)] p=0, 22	[9(3)vs.134(62)] p=0, 57	[15(3) vs. 269(38)] p=0, 21	[9(3) vs. 127(61)] p=0, 53
Mismatches 0;1;2 vs. 3;4;5;6	[80(10)vs. 215 (32)] p=0, 88	[55(21) vs. 88(44)] p=0,=0, 22	[42 (4) vs. 253 (38)] p=0, 66	[35(11)vs.108(54)] p=0, 06	[42(4) vs. 215(32)] p=0, 73	[35(11) vs. 88(44)] p=0, 07
Mismatches 0;1;2;3 vs. 4;5;6	[167(20)vs.128(22)] p=0, 56	[106(44)vs.37(21)] p=0, 05	[109(12)vs.186(30)] p=0, 43	[79(35) vs. 64(30)] p=0, 70	[109(12)vs.128(22)] p=0, 45	[79(35) vs. 37(21)] p=0, 12
Mismatches 0;1;2;3;4 vs. 5;6	[249(30)vs. 46(12)] p=0, 04	[130(53)vs.13(12)] p=0, 0001	[202(24) vs.93 (18)] p=0, 14	[118(49)vs.25(16)] p=0, 05	[202(24)vs. 46(12)] p=0, 04	[118(49)vs.13(12)] p=0, 0001
Mismatches 0;1;2;3;4;5 vs. 6	[285 (40) vs. 10 (2)] p=0, 85	[137 (59) vs. 6 (6)] p=0, 0001	[277 (39) vs. 18 (3)] p=0, 93	[136 (59) vs. 7 (6)] p=0, 01	[277(39) vs. 10(2)] p=0, 85	[136(59) vs. 6(6)] p=0, 0001

(A) (B) (C)

^A Zensurvariable ist jede (reversible oder irreversible) Immunreaktion; *Gute Prognose: 308 Fälle; Schlechte Prognose: 151 Fälle.*
^B [295 (42)]bei 42 von 295 Fällen in dieser Analysegruppe wurde eine Immunreaktion beobachtet
^C p=0, 04.....p-Wert (Log Rank Test) der Überlebensanalyse
^D [4 (2) vs. 291 (40)]bei 2 von 4 Fällen der ersten Analyse-Untergruppe (hier 0 Mismatches in HLA A/B/DR) wurde eine Immunreaktion beobachtet; demgegenüber wurde bei 40 von 291 Fällen der zweiten Analyse-Untergruppe (hier 1;2;3;4;5;6 Mismatches in HLA A/B/DR) eine Immunreaktion beobachtet

TABELLE IX: Ergebnisse der Transplantat-Überlebensanalyse nach Kaplan-Meier^A:
 (A) Ohne Berücksichtigung der HLA Splits; (B) Mit Berücksichtigung der HLA Splits;
 (C) Unter Ausschluss der split-differenten Fälle

	ÜBERLEBENSANALYSE OHNE BERÜCKSICHTIGUNG DER HLA SPLITS		ÜBERLEBENSANALYSE MIT BERÜCKSICHTIGUNG DER HLA SPLITS		ÜBERLEBENSANALYSE UNTER AUSSCHLUSS SPLIT-DIFFERENTER FÄLLE	
	GUTE PROGNOSE	SCHLECHTE PROGNOSE	GUTE PROGNOSE	SCHLECHTE PROGNOSE	GUTE PROGNOSE	SCHLECHTE PROGNOSE
HLA – A	[307 (43)]^B p^C= 0,86	[149 (68)] p=0,02	[307 (43)] p=0, 91	[149 (68)] p=0, 09		
Mismatches 0 vs. 1;2	[63(8)vs. 244 (35)] ^D p=0, 62	[33(7) vs.116(61)] p=0, 01	[54 (6) vs. 253 (37)] p=0, 96	[27(7) vs. 122(61)] p=0,04	[54(6) vs. 244(35)] p=0,92	[27(7) vs. 116(61)] p=0, 03
Mismatches 0;1 vs. 2	[225(33)vs.82 (10)] p=0, 71	[112(50)vs. 37(18)] p=0, 82	[188(25)vs.119(18)] p=0, 70	[100(44)vs. 49 (24)] p=0, 89	[188(25) vs. 82(10)] p=0, 92	[100(44) vs. 37(18)] p=0, 91
HLA – B	[305 (43)] p=0, 008	[148 (68)] p=0, 003	[305 (43)] p=0, 02	[148 (68)] p=0, 54		
Mismatches 0 vs. 1;2	[46(7) vs. 259 (36)] p=0, 36	[33(13)vs.115(55)] p=0, 64	[43 (7) vs. 262 (36)] p=0, 29	[29(10)vs. 119 (58)] p=0, 34	[43(7) vs. 259(36)] p=0, 30	[29(10) vs. 115(55)] p=0, 39
Mismatches 0;1 vs. 2	[200(18)vs.105(25)] p=0, 01	[119(49)vs.29(19)] p=0, 001	[140(12)vs.165(31)] p=0, 06	[90 (38) vs. 58 (30)] p=0, 36	[140(12)vs.105(25)] p=0, 02	[90(38) vs. 29(19)] p=0, 005
HLA – DR	[298 (43)] p=0, 85	[146 (67)] p=0, 0001	[298 (43)] p=0, 53	[146 (67)] p=0, 01		
Mismatches 0 vs. 1;2	[61(10)vs.237 (33)] p=0, 58	[43(21)vs.103 (46)] p=0, 82	[51 (9) vs. 247 (34)] p=0, 47	[36(17)vs. 110 (50)] p=0, 74	[51(9) vs. 237(33)] p=0, 49	[36(17)vs. 103(46)] p=0, 76
Mismatches 0;1 vs. 2	[245(34) vs. 53 (9)] p=0, 99	[127(52)vs.19(15)] p=0, 0001	[195(27)vs.103(16)] p=0, 55	[115(50)vs.31 (17)] p=0, 01	[195(27) vs. 53(9)] p=0, 86	[115(50) vs. 19(15)] p=0, 0001

(A) (B) (C)

^A Zensurvariable ist jede (reversible oder irreversible) Immunreaktion; *Gute Prognose: 308 Fälle, Schlechte Prognose: 151 Fälle.*
^B [307 (43)]bei 43 von 307 Fällen in dieser Analysegruppe wurde eine Immunreaktion beobachtet
^C p=0, 86.....p-Wert (Log Rank Test) der Überlebensanalyse
^D [63(8)vs. 244 (35)]bei 8 von 63 Fällen der ersten Analyse-Untergruppe (hier 0 Mismatches in HLA A) wurde eine Immunreaktion beobachtet; demgegenüber wurde bei 35 von 244 Fällen der zweiten Analyse-Untergruppe (hier 1;2 Mismatches in HLA A) eine Immunreaktion beobachtet

TABELLE X: Ergebnisse der Transplantat-Überlebensanalyse nach Kaplan-Meier^A:
 (A) Ohne Berücksichtigung der HLA Splits; (B) Mit Berücksichtigung der HLA Splits;
 (C) Unter Ausschluss der split-differenten Fälle

	ÜBERLEBENSANALYSE OHNE BERÜCKSICHTIGUNG DER HLA SPLITS		ÜBERLEBENSANALYSE MIT BERÜCKSICHTIGUNG DER HLA SPLITS		ÜBERLEBENSANALYSE UNTER AUSSCHLUSS SPLIT-DIFFERENTER FÄLLE	
	GUTE PROGNOSE	SCHLECHTE PROGNOSE	GUTE PROGNOSE	SCHLECHTE PROGNOSE	GUTE PROGNOSE	SCHLECHTE PROGNOSE
HLA A,B	[305 (43)] ^B p ^C =0, 41	[148 (68)] p=0, 14	[305 (43)] p=0, 72	[148 (68)] p=0, 41		
Mismatches 0 vs. 1;2;3;4	[17(3) vs. 288 (40)] ^D p=0, 28	[9 (1) vs. 139 (67)] p=0, 07	[15 (2) vs. 290 (41)] p=0, 50	[7 (1) vs. 141 (67)] p=0, 11	[15 (2) vs. 288 (40)] p=0, 49	[7 (1) vs. 139 (67)] p=0, 12
Mismatches 0:1 vs. 2;3;4	[76 (9) vs. 229 (34)] p=0, 76	[49 (16) vs. 99 (52)] p=0, 13	[53 (6) vs. 252 (37)] p=0, 97	[37 (11) vs. 111 (57)] p=0, 10	[53 (6) vs. 229 (34)] p=0, 96	[37 (11) vs. 99 (52)] p=0, 10
Mismatches 0:1;2 vs. 3;4	[179(21)vs. 126 (22)] p=0, 41	[102 (43) vs. 46 (25)] p=0, 16	[133(15) vs. 172(28)] p=0, 48	[75 (30) vs. 73 (38)] p=0, 20	[133(15) vs. 126(22)] p=0, 45	[75 (30) vs. 46 (25)] p=0, 14
Mismatches 0:1;2;3 vs. 4	[261(33) vs. 44 (10)] p=0, 13	[135 (59) vs. 13 (9)] p=0, 05	[223 (27) vs. 82(16)] p=0, 25	[126 (57) vs. 22 (11)] p=0, 93	[223 (27) vs. 44(10)] p=0, 12	[126 (57) vs. 13 (9)] p=0, 08
HLA A,DR	[297 (42)] p=0, 78	[144 (65)] p=0, 001	[297 (42)] p=0, 69	[144 (65)] p=0, 10		
Mismatches 0 vs. 1;2;3;4	[13 (3) vs. 284 (39)] p=0, 19	[8 (3) vs. 136 (62)] p=0, 85	[10 (2) vs. 287 (40)] p=0, 45	[6 (2) vs. 138 (63)] p=0, 88	[10 (2) vs. 284 (39)] p=0, 43	[6 (2) vs. 136 (62)] p=0, 89
Mismatches 0:1 vs. 2;3;4	[80 (10) vs. 217 (32)] p=0, 81	[49 (17) vs. 95(48)] p=0, 11	[45 (6) vs. 252 (36)] p=0, 76	[35 (15) vs.109 (50)] p=0, 67	[45 (6) vs. 217 (32)] p=0, 75	[35 (15) vs. 95 (18)] p=0, 41
Mismatches 0:1;2 vs. 3;4	[203(29) vs. 94 (13)] p=0, 87	[110(45) vs. 34 (20)] p=0, 05	[154 (19)vs. 143(23)] p=0, 32	[92 (37) vs. 52 (28)] p=0, 03	[154 (19)vs. 94(13)] p=0, 73	[92 (37) vs. 34 (20)] p=0, 03
Mismatches 0:1;2;3 vs. 4	[285 (40) vs. 12 (2)] p=0, 99	[138 (59) vs. 6 (6)] p=0, 0001	[268 (38) vs. 29 (4)] p=0, 90	[135 (58) vs. 9 (7)] p=0, 03	[268 (38) vs. 12 (2)] p=0, 98	[135 (58) vs. 6 (6)] p=0, 0001
HLA B,DR	[295 (42)] p=0, 08	[143 (65)] p=0, 0001	[295 (42)] p=0, 07	[143 (65)] p=0, 01		
Mismatches 0 vs. 1;2;3;4	[11 (3) vs. 284 (39)] p=0, 04	[8 (3) vs. 135 (62)] p=0, 47	[10 (3) vs. 285 (39)] p=0, 03	[5 (1) vs. 138 (64)] p=0, 25	[10 (3) vs. 284 (39)] p=0, 03	[5 (1) vs. 135 (62)] p=0, 26
Mismatches 0:1 vs. 2;3;4	[63 (8) vs. 232 (34)] p=0, 95	[51 (23) vs. 92 (42)] p=0, 77	[34 (5) vs. 261 (37)] p=0, 66	[32 (13) vs. 111 (52)] p=0, 38	[34 (5) vs. 232 (34)] p=0, 69	[32 (13) vs. 92 (42)] p=0, 45
Mismatches 0:1;2 vs. 3;4	[190(20)vs. 105 (22)] p=0, 11	119(46) vs. 24 (19)] p=0, 0001	[128(14) vs.167(28)] p=0, 24	[96 (41) vs. 47 (24)] p=0, 57	[128(14) vs.105(22)] p=0, 14	[96 (41) vs. 24 (19)] p=0, 0003
Mismatches 0:1;2;3 vs. 4	[271 (35) vs. 24 (7)] p=0, 17	[132(55) vs. 11 (10)] p=0, 0001	[245 (31) vs. 50(11)] p=0, 13	[126(53) vs. 17 (12)] p=0, 001	[245 (31) vs. 24(7)] p=0, 15	[126 (53) vs. 11 (10)] p=0, 0001

(A)

(B)

(C)

^A Zensurvariable ist jede (reversible oder irreversible) Immunreaktion;

^B Gute Prognose: 308 Fälle; Schlechte Prognose: 151 Fälle.

^C [305 (43)] ...bei 43 von 305 Fällen in dieser Analysegruppe wurde eine Immunreaktion beobachtet

^D p=0, 41 ...p-Wert (Log Rank Test) der Überlebensanalyse

^D [17 (3) vs. 288 (40)] ...bei 3 von 17 Fällen der ersten Analyse-Untergruppe (hier 0 Mismatches in HLA A/B) wurde eine Immunreaktion beobachtet; demgegenüber wurde bei 40 von 288 Fällen der zweiten Analyse-Untergruppe (hier 1;2;3;4 Mismatches in HLA A/B) eine Immunreaktion beobachtet

3.2. Einfluss des HLA Mismatch auf die Transplantatversagensrate

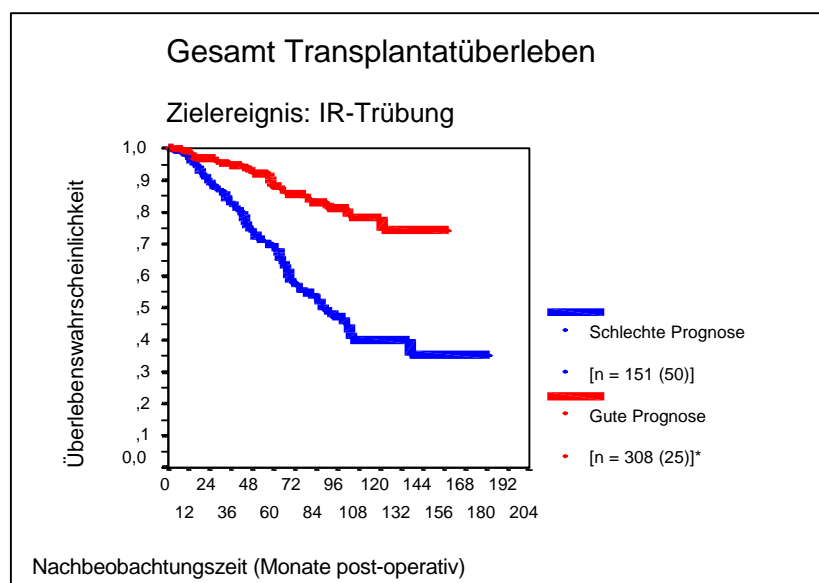
Für die Untersuchung des Einflusses der HLA Mismatches auf die Rate des immunologisch bedingten Transplantatversagens, im folgenden als „IR-Trübung“ bezeichnet, wurde als *Zielereignis das erstmalige Auftreten einer IR-Trübung* gewertet, wobei eine vorher oder gleichzeitig diagnostizierte Immunreaktion am gleichen Auge Vorbedingung war.

Insgesamt beobachteten wir bei 25 der 308 Patienten der guten Prognosegruppe eine solche IR-Trübung, während dies bei 50 der 151 Patienten mit schlechter Prognose der Fall war.

3.2.1. Gesamt-Transplantatüberleben (Zielereignis: IR-Trübung)

Wie in Abbildung 17 dargestellt, betragen die nach der Kaplan-Meier-Methode geschätzten Transplantat-Überlebenswahrscheinlichkeiten („Überleben“ bis zum Eintritt der IR-Trübung) nach 1, 2, 5, und 10 Jahren in der guten Prognosegruppe 98, 96, 87 und 74% und in der schlechten Prognosegruppe 97, 88, 68 und 38%. Dabei war der Überlebensverlauf der Patienten mit guter Prognose signifikant besser als jener mit schlechter Prognose (Log Rank Test: $p < 0,0001$).

Abbildung 17: Kaplan-Meier-Diagramm zum Transplantatüberleben für beide Prognosegruppen (Zielereignis: immunologisch bedingtes Transplantatversagen)



* [n = 308 (25)] bei 25 von 308 Fällen dieser Prognosegruppe wurde ein immunologisch bedingtes Transplantatversagen beobachtet

3.2.2. Überlebensanalysen ohne Berücksichtigung der HLA Splits

Wie bereits bei der Untersuchung des Einflusses des HLA Mismatch auf die Inzidenz einer Immunreaktion, haben wir auch hier zunächst alle Überlebensanalysen ohne Berücksichtigung der Splits, d.h. der HLA Antigen-Untergruppen durchgeführt. Die Ergebnisse dieser Analysen sind in den Tabellen XI(a), XII(a) und XIII(a) wiedergegeben.

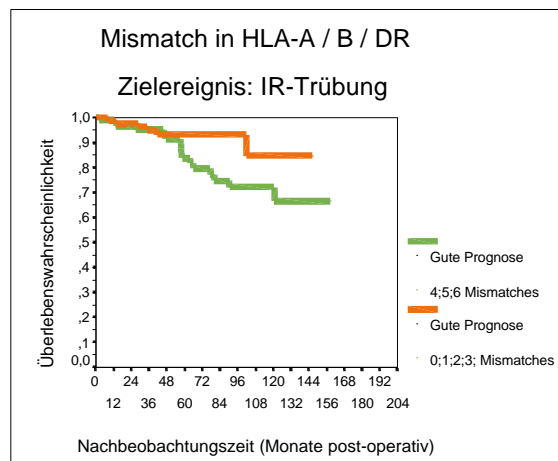
Dabei waren die Ergebnisse fast immer statistisch weniger signifikant als bei der Betrachtung der Immunreaktionsraten, jedoch in ihrer Tendenz durchaus mit diesen Ergebnissen vergleichbar:

So zeigte sich bei der Analyse des gemeinsamen Einflusses der HLA Antigene der Klasse I (HLA A und B) und der Klasse II (HLA DR) (Tabelle XI(a)), dass Patienten mit guter Prognose deutlich häufiger eine IR-Trübung zeigten, wenn sie 4 oder mehr (also 4;5;6) Mismatches aufwiesen, im Vergleich zu Patienten mit weniger als 4 (also 0;1;2;3) Mismatches ($p < 0,07$; siehe Abbildung XII(a)). Ein ähnliches Bild ergab sich für Patienten mit schlechter Prognose: Die Rate der IR-Trübung war dann deutlich erhöht, wenn die Patienten 5 oder mehr (also 5;6) Mismatches in diesen Allelen aufwiesen, im Vergleich zu Patienten mit weniger als 5 (also 0;1;2;3;4) Mismatches ($p < 0,09$; Abbildung XII(b)).

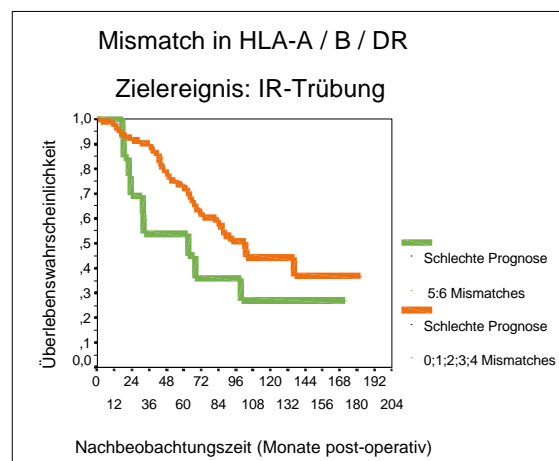
Abbildung 18:

(A) Vergleich von Patienten mit guter Prognose und 0;1;2;3 Mismatches in HLA A / B / DR [n=167 (7)] mit Patienten mit guter Prognose und 4;5;6 Mismatches in HLA A / B / DR [n=128 (17)]; Log Rank Test: $p < 0,07$

(B) Vergleich von Patienten mit schlechter Prognose und 0;1;2;3;4 Mismatches in HLA A / B / DR [n=130 (37)] mit Patienten mit schlechter Prognose und 5;6 Mismatches in HLA A / B / DR [n=13 (9)]; Log Rank Test: $p < 0,09$



(A)



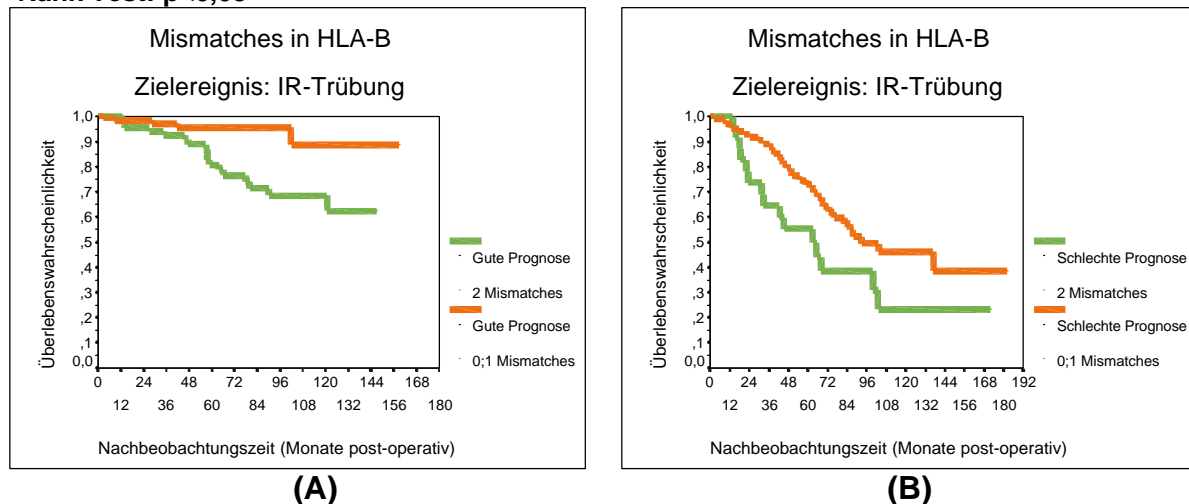
(B)

Entsprechend der in Tabelle XII(a) dargestellten Ergebnisse, haben wir als nächstes den prognostischen Einfluss der einzelnen HLA Antigene, d.h. HLA A, B und DR, getrennt von einander analysiert. Hierbei zeigte sich, dass Mismatches in HLA B für beide Prognosegruppen einen überaus signifikanten Einfluss auf die Inzidenz einer IR-Trübung ausüben: Sowohl in der guten als auch in der schlechten Prognosegruppe erfuhren Patienten mit weniger als 2 (also 0;1) Mismatches in HLA B deutlich weniger IR-Trübungen, als solche mit 2 Mismatches (gute Prognose; $p < 0,003$; schlechte Prognose $p < 0,03$; Abbildung 19).

Abbildung 19:

(A) Vergleich von Patienten mit guter Prognose und 0 oder 1 Mismatch in HLA B [n=200(6)] mit Patienten mit guter Prognose und 2 Mismatches in HLA B [n=105(18)]; Log Rank Test: $p < 0,003$

(B) Vergleich von Patienten mit schlechter Prognose und 0 oder 1 Mismatch in HLA B [n=119(34)] mit Patienten mit schlechter Prognose und 2 Mismatches in HLA B [n=29(15)]; Log Rank Test: $p < 0,03$

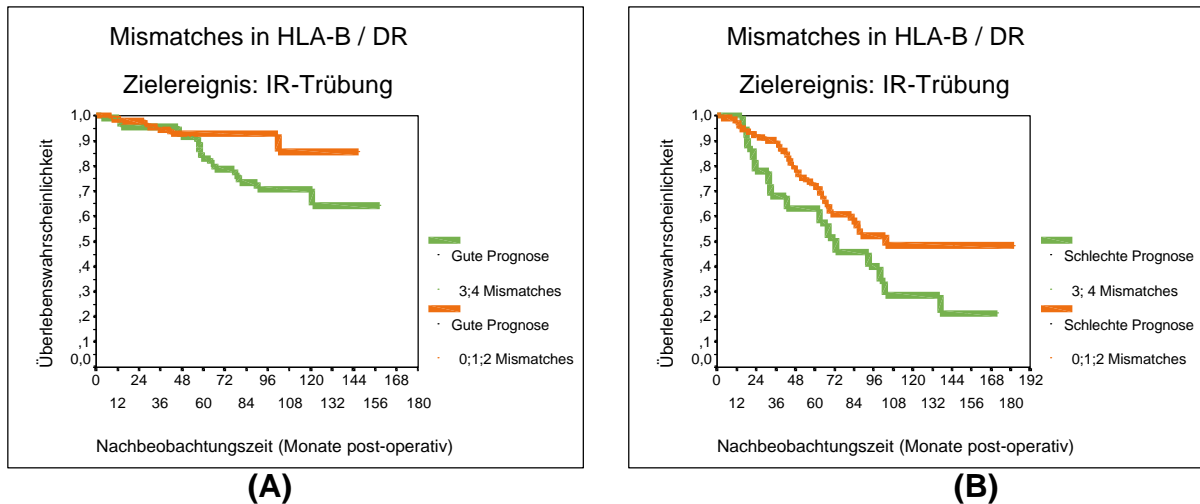


Bei der Untersuchung des Einflusses der HLA Antigene der Klasse I (HLA A und B gemeinsam) bzw. einer Kombination von HLA Antigenen der Klasse I und Klasse II (HLA A/DR bzw. HLA B/DR) erhielten wir die in Tabelle XIII(a) beschriebenen Ergebnisse. Vor allem die Kombination von HLA B und DR erwies sich dabei als wichtiger Prognosefaktor, und zwar für beide Prognosegruppen: Patienten mit weniger als 3 (also 0;1;2) Mismatches in HLA B / DR zeigten eine deutlich geringere Inzidenz von IR-Trübungen bzw. deutlich bessere Transplantat-Überlebenswahrscheinlichkeiten, als Patienten mit 3 oder 4 Mismatches in diesen Allelen (gute Prognose: $p < 0,05$; schlechte Prognose: $p < 0,07$; Abbildung 20).

Abbildung 20:

(A) Vergleich von Patienten mit guter Prognose und 0;1;2 Mismatches in HLA B/DR [n=190 (8)] mit Patienten mit guter Prognose und 3 oder 4 Mismatches in HLA B/DR [n=105 (16)]; Log Rank Test: $p < 0,05$

(B) Vergleich von Patienten mit schlechter Prognose und 0;1;2 Mismatches in HLA B/DR [n=119 (31)] mit Patienten mit schlechter Prognose und 3 oder 4 Mismatches in HLA B/DR [n=24 (15)]; Log Rank Test: $p < 0,07$



3.2.3. Überlebensanalysen *mit* Berücksichtigung der HLA Splits

In einem zweiten Schritt wurden wiederum alle Überlebensanalysen *mit* Berücksichtigung der Splits, d.h. der HLA Antigen-Untergruppen durchgeführt. Die hierbei erhaltenen Ergebnisse sind in den Tabellen XI(b), XII(b) und XIII(b) dargestellt. Sie waren durchweg statistisch weniger signifikant oder verhielten sich sogar umgekehrt zu den oben beschriebenen Ergebnissen (Tabellen XI(a), XII(a) und XIII(a), die wir unter Nicht-Berücksichtigung der Splits erhalten hatten.

3.2.4. Überlebensanalysen unter Ausschluss der Split-differenten Fälle

Schließlich haben wir nochmals alle Überlebensanalysen unter Ausschluss derjenigen Fälle durchgeführt, bei denen zwar die HLA Antigen-Obergruppen übereinstimmten, nicht aber auch die HLA Antigen-Untergruppen („Splits“). Die dabei ermittelten Ergebnisse (siehe Tabellen XI(c), XII(c) und XIII(c) stimmen tendenziell mit den weiter oben beschriebenen Ergebnissen (Tabellen XI(a), XII(a) und XIII(a), die wir in den Berechnungen ohne Berücksichtigung der Splits erhalten haben, überein.

TABELLE XI: Ergebnisse der Transplantat-Überlebensanalyse nach Kaplan-Meier^A:
 (A) Ohne Berücksichtigung der HLA Splits; (B) Mit Berücksichtigung der HLA Splits;
 (C) Unter Ausschluss der split-differenten Fälle

	ÜBERLEBENSANALYSE OHNE BERÜCKSICHTIGUNG DER HLA SPLITS		ÜBERLEBENSANALYSE MIT BERÜCKSICHTIGUNG DER HLA SPLITS		ÜBERLEBENSANALYSE UNTER AUSSCHLUSS SPLIT-DIFFERENTER FÄLLE	
	GUTE PROGNOSE	SCHLECHTE PROGNOSE	GUTE PROGNOSE	SCHLECHTE PROGNOSE	GUTE PROGNOSE	SCHLECHTE PROGNOSE
HLA A.B.DR	[295 (24)] ^B p ^C =0, 63	[143 (46)] p=0, 18	[295 (24)] p=0, 38	[143 (46)] p=0, 95		
Mismatches 0 vs. 1;2;3;4;5;6	[4(0)vs.291(24)] ^D p=0, 64	[3(1) vs. 140(45)] p=0, 09	[4(0)vs. 291 (24)] p=0, 64	[2(0)vs.141(46)] p=0, 65	[4(0)vs. 291 (24)] p=0, 64	[2(0)vs.140(45)] p=0, 66
Mismatches 0;1 vs. 2;3;4;5;6	[26(0)vs.269(24)] p=0, 34	[16(3) vs. 127(43)] p=0, 79	[15(0)vs. 280 (24)] p=0, 43	[9(2)vs.134(44)] p=0, 66	[15(0)vs. 269 (24)] p=0, 42	[9(2) vs.127(43)] p=0, 67
Mismatches 0;1;2 vs. 3;4;5;6	[80(3)vs. 215 (21)] p=0, 49	[55(14) vs. 88(32)] p=0, 84	[42(1) vs. 253(23)] p=0, 41	[35(8)vs.108(38)] p=0, 42	[42(1) vs. 215(21)] p=0, 42	[35(8)vs.88(32)] p=0, 50
Mismatches 0;1;2;3 vs. 4;5;6	[167(7)vs.128(17)] p=0, 07	[106(32)vs.37(14)] p=0, 77	[109(3)vs.186(21)] p=0, 04	[79(24) vs. 64(22)] p=1, 00	[109(3)vs.128(17)] p=0, 04	[79(24) vs. 37(14)] p=0,87
Mismatches 0;1;2;3;4 vs. 5;6	[249(17)vs. 46(7)] p=0, 34	[130(37)vs.13(9)] p=0, 09	[202(12)vs.93(12)] p=0, 16	[118(34)vs.25(12)] p=0, 55	[202(12)vs.46(7)] p=0, 25	[118(34)vs.13(9)] p=0, 11
Mismatches 0;1;2;3;4;5 vs. 6	[285 (23)vs.10 (1)] p=0, 86	[137 (42) vs. 6 (4)] p= 0, 53	[277 (23) vs.18(1)] p=0, 46	[136 (42) vs. 7 (4)] p= 0, 62	[277 (23) vs.10(1)] p=0, 84	[136 (42) vs. 6 (4)] p= 0, 54

(A)

(B)

(C)

^A Zensurvariable ist die "irreversible immunologisch bedingte Transplantrüfung („IR-Trüfung“);

Gute Prognose: 308 Fälle; Schlechte Prognose: 151 Fälle.

^B [295 (24)] bei 24 von 295 Fällen in dieser Analysegruppe wurde eine IR-Trüfung beobachtet

^C p=0, 63 p-Wert (Log Rank Test) der Überlebensanalyse

^D [4(0) vs. 291 (24)] bei 0 von 4 Fällen der ersten Analyse-Untergruppe (hier 0 Mismatches in HLA A/B/DR) wurde eine IR-Trüfung beobachtet; demgegenüber wurde bei 24 von 291 Fällen der zweiten Analyse-Untergruppe (hier 1;2;3;4;5;6 Mismatches in HLA A/B/DR) eine IR-Trüfung beobachtet

TABELLE XII: Ergebnisse der Transplantat-Überlebensanalyse nach Kaplan-Meier^A:
 (A) Ohne Berücksichtigung der HLA Splits; (B) Mit Berücksichtigung der HLA Splits;
 (C) Unter Ausschluss der split-differenten Fälle

	ÜBERLEBENSANALYSE OHNE BERÜCKSICHTIGUNG DER HLA SPLITS		ÜBERLEBENSANALYSE MIT BERÜCKSICHTIGUNG DER HLA SPLITS		ÜBERLEBENSANALYSE UNTER AUSSCHLUSS SPLIT-DIFFERENTER FÄLLE	
	GUTE PROGNOSE	SCHLECHTE PROGNOSE	GUTE PROGNOSE	SCHLECHTE PROGNOSE	GUTE PROGNOSE	SCHLECHTE PROGNOSE
HLA - A	[307 (24)] ^B p ^C = 0,84	[149 (49)] p=0,48	[307 (24)] p=0, 64	[149 (49)] p=0, 62		
Mismatches 0 vs. 1;2	[63(2) vs. 244 (22)] ^D p=0, 63	[33(6) vs. 116 (43)] p=0, 53	[54 (2) vs. 253 (22)] p=0, 83	[27(6) vs. 122 (43)] p=0,58	[54 (2) vs. 244 (22)] p=0,81	[27(6) vs. 116 (43)] p=0,57
Mismatches 0;1 vs. 2	[225(17)vs.82 (7)] p=0, 65	[112(37)vs. 37 (12)] p=0, 41	[188(12)vs.119(12)] p=0, 35	[100(33)vs. 49 (16)] p=0, 56	[188(12)vs.82(7)] p=0, 48	[100(33)vs. 37 (12)] p=0, 45
HLA - B	[305 (24)] p=0, 004	[148 (49)] p=0, 05	[305 (24)] p=0, 09	[148 (49)] p=0, 21		
Mismatches 0 vs. 1;2	[46(3) vs. 259 (21)] p=0, 55	[33(10)vs. 115 (39)] p=0, 54	[43 (3) vs. 262 (21)] p=0, 51	[29(8)vs. 119 (41)] p=0, 81	[43 (3) vs. 259 (21)] p=0, 52	[29(8)vs. 115 (39)] p=0, 75
Mismatches 0;1 vs. 2	[200(6)vs.105(18)] p=0, 003	[119(34)vs. 29 (15)] p=0, 03	[140(5)vs.165(19)] p=0, 10	[90 (24) vs. 58 (25)] p=0, 12	[140(5)vs.105(18)] p=0, 03	[90 (24) vs. 29 (15)] p=0, 03
HLA - DR	[298 (25)] p=0, 80	[146 (47)] p=0, 34	[298 (25)] p=0, 84	[146 (47)] p=0, 55		
Mismatches 0 vs. 1;2	[61(4)vs.237 (21)] p=0, 73	[43(14)vs. 103 (33)] p=0, 39	[51 (3) vs. 247 (22)] p=0, 57	[36(11)vs. 110 (36)] p=0, 59	[51 (3) vs. 237 (21)] p=0, 59	[36(11)vs. 103 (33)] p=0, 53
Mismatches 0;1 vs. 2	[245(20) vs. 53 (5)] p=0, 64	[127(36)vs. 19 (11)] p=0, 36	[195(16)vs.103(9)] p=0, 73	[115(35)vs. 31 (12)] p=0, 43	[195(16)vs.53(5)] p=0, 77	[115(35)vs. 19 (11)] p=0, 37

(A)

(B)

(C)

^A Zensurvariable ist die irreversible immunologisch bedingte Transplantrüfung („IR-Trüfung“);

Gute Prognose: 308 Fälle; Schlechte Prognose: 151 Fälle.

^B [307 (24)] bei 24 von 307 Fällen in dieser Analysegruppe wurde eine IR-Trüfung beobachtet

^C p=0, 84 p-Wert (Log Rank Test) der Überlebensanalyse

^D [63 (2) vs. 244 (22)] bei 2 von 63 Fällen der ersten Analyse-Untergruppe (hier 0 Mismatches in HLA A) wurde eine IR-Trüfung beobachtet; demgegenüber wurde bei 22 von 244 Fällen der zweiten Analyse-Untergruppe (hier 1;2 Mismatches in HLA A) eine IR-Trüfung beobachtet

TABELLE XIII: Ergebnisse der Transplantat-Überlebensanalyse nach Kaplan-Meier^A:
 (A) Ohne Berücksichtigung der HLA Splits; (B) Mit Berücksichtigung der HLA Splits;
 (C) Unter Ausschluss der split-differenten Fälle

	ÜBERLEBENSANALYSE OHNE BERÜCKSICHTIGUNG DER HLA SPLITS		ÜBERLEBENSANALYSE MIT BERÜCKSICHTIGUNG DER HLA SPLITS		ÜBERLEBENSANALYSE UNTER AUSSCHLUSS SPLIT-DIFFERENTER FÄLLE	
	GUTE PROGNOSE	SCHLECHTE PROGNOSE	GUTE PROGNOSE	SCHLECHTE PROGNOSE	GUTE PROGNOSE	SCHLECHTE PROGNOSE
HLA A,B	[305 (24)] ^B p=0, 31	[148 (49)] p=0, 93	[305 (24)] p=0, 70	[148 (49)] p=0, 77		
Mismatches 0 vs. 1;2;3;4	[17(0) vs. 288 (24)] ^D p=0, 40	[9 (1) vs. 139 (48)] p=0, 60	[15 (0) vs. 290 (24)] p=0, 50	[7 (1) vs. 141 (48)] p=0, 70	[15 (0) vs. 288 (24)] p=0, 50	[7 (1) vs. 139 (48)] p=0, 69
Mismatches 0;1 vs. 2;3;4	[76 (3) vs. 229 (21)] p=0, 89	[49 (12) vs. 99 (37)] p=0, 99	[53 (2) vs. 252 (22)] p=0, 76	[37 (9) vs. 111 (40)] p=0, 86	[53 (2) vs. 229 (21)] p=0, 79	[37 (9) vs. 99 (37)] p=0, 90
Mismatches 0;1;2 vs. 3;4	[179(8)vs. 126 (16)] p=0, 08	[102 (31) vs. 46 (18)] p=0, 72	[133(7) vs. 172(17)] p=0, 50	[75 (20) vs. 73 (29)] p=0, 30	[133(7) vs. 126(16)] p=0, 50	[75 (20) vs. 46 (18)] p=0, 49
Mismatches 0;1;2;3 vs. 4	[261(17) vs. 44 (7)] p=0, 12	[135 (43) vs. 13 (6)] p=0, 50	[223 (13) vs. 82(11)] p=0, 18	[126 (41) vs. 22 (8)] p=0, 87	[223 (13) vs. 44(7)] p=0, 10	[126 (41) vs. 13 (6)] p=0, 56
HLA A,DR	[297 (24)] p=0, 68	[144 (46)] p=0, 91	[297 (24)] p=0, 35	[144 (46)] p=0, 65		
Mismatches 0 vs. 1;2;3;4	[13 (0) vs. 284 (24)] p=0, 46	[8 (2) vs. 136 (44)] p=0, 57	[10 (0) vs. 287 (24)] p=0, 48	[6 (1) vs. 138 (45)] p=0, 78	[10 (0) vs. 284 (24)] p=0, 48	[6 (1) vs. 136 (44)] p=0, 79
Mismatches 0;1 vs. 2;3;4	[80 (2) vs. 217 (22)] p=0, 19	[49 (13) vs. 95(33)] p=0, 58	[45 (0) vs. 252 (24)] p=0, 09	[35 (12)vs. 109 (34)] p=0, 37	[45 (0) vs. 217 (22)] p=0, 09	[35(12) vs. 95 (33)] p=0, 41
Mismatches 0;1;2 vs. 3;4	[203(16) vs. 94 (8)] p=0, 88	[110(32) vs. 34 (14)] p=0, 98	[154 (9)vs. 143(15)] p=0, 18	[92 (26) vs. 52 (20)] p=0, 50	[154 (9)vs. 94(8)] p=0, 59	[92 (26) vs. 34 (14)] p=0, 77
Mismatches 0;1;2;3 vs. 4	[285 (23) vs. 12 (1)] p=0, 80	[138 (42) vs. 6 (4)] p=0, 53	[268 (22) vs. 29 (2)] p=0, 69	[135 (42) vs. 9 (4)] p=0, 88	[268 (22) vs. 12 (1)] p=0, 79	[135 (42) vs. 6 (4)] p=0, 55
HLA B,DR	[295 (24)] p=0, 32	[143 (46)] p=0, 38	[295 (24)] p=0, 69	[143 (46)] p=0, 89		
Mismatches 0 vs. 1;2;3;4	[11 (0) vs. 284 (24)] p=0, 50	[8 (3) vs. 135 (43)] p=0, 59	[10 (0) vs. 285 (24)] p=0, 50	[5 (1) vs. 138 (45)] p=0, 69	[10 (0) vs. 284 (24)] p=0, 50	[5 (1) vs. 135 (43)] p=0, 71
Mismatches 0;1 vs. 2;3;4	[63 (3) vs. 232 (21)] p=0, 66	[51 (15) vs. 92 (31)] p=0, 86	[34 (1) vs. 261 (23)] p=0, 43	[32 (8) vs. 111 (38)] p=0, 41	[34 (1) vs. 232 (21)] p=0, 45	[32 (8) vs. 92 (31)] p=0, 58
Mismatches 0;1;2 vs. 3;4	[190(8)vs. 105 (16)] p=0, 05	[119(31) vs. 24 (15)] p=0, 07	[128(6) vs.167(18)] p=0, 15	[96 (27) vs. 47 (19)] p=0, 57	[128(6) vs.105(16)] p=0, 08	[96 (27) vs. 24 (15)] p=0, 15
Mismatches 0;1;2;3 vs. 4	[271 (20) vs. 24 (4)] p=0, 70	[132(39) vs. 11 (7)] p=0, 31	[245 (18) vs. 50(6)] p=0, 53	[126 (37) vs. 17 (9)] p=0, 40	[245 (18) vs. 24(4)] p=0, 69	[126 (37) vs. 11 (7)] p=0, 27

(A)

(B)

(C)

^A Zensurvariable ist die irreversible immunologisch bedingte Transplantrübung („IR-Trübung“);

Gute Prognose: 308 Fälle; Schlechte Prognose: 151 Fälle.

^B [305 (24)] bei 24 von 305 Fällen in dieser Analysegruppe wurde eine IR-Trübung beobachtet

^C p=0, 31..... p-Wert (Log Rank Test) der Überlebensanalyse

^D [17 (0) vs. 288 (24)].... bei 0 von 17 Fällen der ersten Analyse-Untergruppe (hier 0 Mismatches in HLA A/B) wurde eine IR-Trübung beobachtet; demgegenüber wurde bei 24 von 288 Fällen der zweiten Analyse-Untergruppe (hier 1;2;3;4 Mismatches in HLA A/B) eine IR-Trübung beobachtet

3.3. Einfluss der Erst-Diagnosen auf das Transplantationsergebnis

Es wurde schon in mehreren Studien demonstriert [85, 164], dass der post-operative Verlauf nach einer Hornhauttransplantation ganz wesentlich von der Erst-Diagnose, d.h. der Operationsindikation welche zur Hornhauttransplantation geführt hatte, beeinflusst wird. Wie bereits im Kapitel 2.2.2. („Prognosegruppen und prä-operative Diagnose“) erläutert, haben wir deshalb alle Fälle retrospektiv in Abhängigkeit von der jeweiligen Erst-Diagnose in zwei Prognosegruppen aufgeteilt und getrennt voneinander analysiert. Die absolute Verteilung der einzelnen Erst-Diagnosen auf die beiden Prognosegruppen ist der Tabelle III im Kapitel 2.2.2. zu entnehmen. Ziel der Einteilung in Prognosegruppen war es demnach, eine möglichst große Homogenität der jeweils untersuchten Fälle in den beiden Analysegruppen bezüglich des von der Erst-Diagnose abhängigen Transplantatüberlebensverlaufes zu erreichen. Die folgenden Analysen dienen der Überprüfung dieser Zielsetzung.

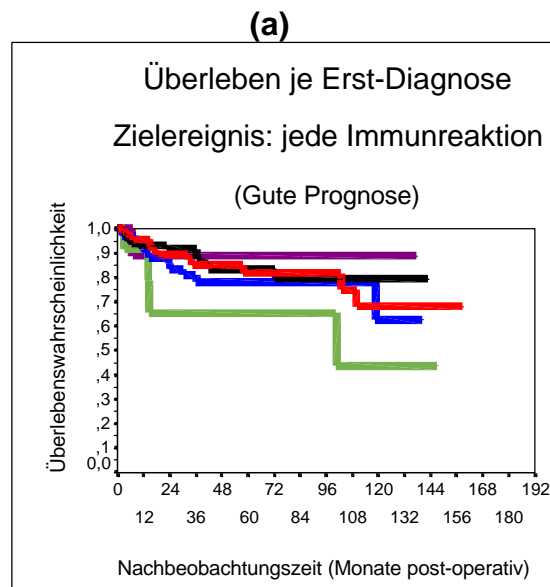
3.3.1. Beeinflussung der Immunreaktions-Rate

Hinsichtlich der Inzidenz von Immunreaktionen ergaben sich weder in der guten noch in der schlechten Prognosegruppe signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Erst-Diagnosegruppen (Abbildungen 21(a) und 22(a) unter der Maßgabe, dass Erst-Diagnosegruppen mit weniger als 10 bis 15 Fälle bei der Betrachtung hinsichtlich signifikanter Unterschiede im Überlebensverlauf nicht berücksichtigt wurden, da solche relativ geringen Fallzahlen eine statistisch zuverlässige Interpretation erschweren [82].

Abbildung 21: Transplantat-Überlebensverlauf je Erst-Diagnose (gute Prognose)

(a) Kaplan-Meier-Diagramm

(b) Ergebnisse der Log Rank Tests (Vergleich von jeweils zwei Erst-Diagnosegruppen)



(b)

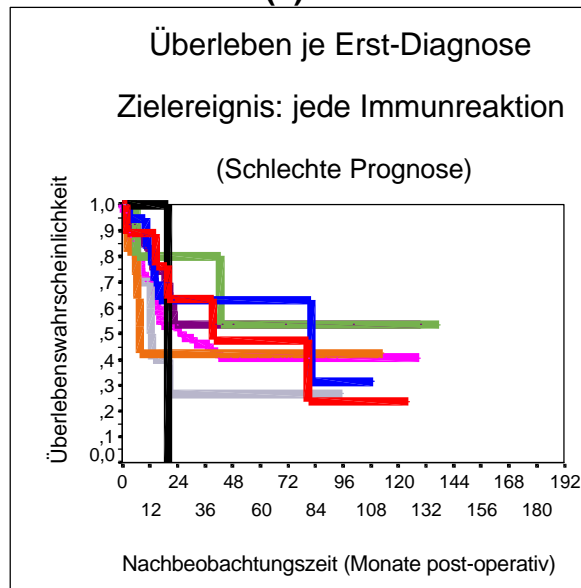
LOG RANK TEST	A (rot) [n= 98 (13)] Erbliche Dystrophie	B (schwarz) [n= 121 (14)] Endothel Dystrophie	C (blau) [n= 66 (12)] Leukoma corneae	D (grün) [n= 13 (4)] Perforierende Verletzung	E (violett) [n= 10 (1)] Keratitis herpetica
B (schwarz) [n= 121 (14)]	p=0,86				
C (blau) [n= 66 (12)]	p=0,49	p=0,34			
D (grün) [n= 13 (4)]	p=0,06	p=0,05	p=0,18		
E (violett) [n= 10 (1)]	p=0,89	p=0,95	p=0,72	p=0,30	

Abbildung 22: Transplantat-Überlebensverlauf je Erst-Diagnose (schlechte Prognose)

(a) Kaplan-Meier-Diagramm

(b) Ergebnisse der Log Rank Tests (Vergleich von jeweils zwei Erst-Diagnosegruppen)

(a)



(b)

LOG RANK TEST	A (rot) [n=10(5)] Erbliche Dystrophie	B (schwarz) [n=2(1)] Endothel Dystrophie	C (blau) [n= 20 (7)] Leukoma corneae	D (grün) [n= 5 (2)] Perforierende Verletzung	E (violett) [n=27(10)] Keratitis herpetica	F (orange) [n= 11(6)] Kornea Ulkus	G (grau) [n= 11 (7)] Verbrennung Verätzung	H (pink) [n= 65 (32)] Re-Transplantation
B (schwarz) [n= 2 (1)]	p=0,71							
C (blau) [n=20 (7)]	p=0,69	p=0,81						
D (grün) [n= 5 (2)]	p=0,54	p=0,39	p=0,85					
E (violett) [n= 27 (10)]	p=0,78	p=0,66	p=0,91	p=0,69				
F (orange) [n= 11 (6)]	p=0,49	p=0,65	p=0,11	p=0,42	p=0,16			
G (grau) [n= 11 (7)]	p=0,30	p=0,61	p=0,11	p=0,24	p=0,10	p=0,89		
H (pink) [n= 65 (32)]	p=0,77	p=0,94	p=0,29	p=0,40	p=0,31	p=0,44	p=0,31	

Wurden hingegen auch die Erst-Diagnosegruppen mit weniger als 10 bis 15 Fällen berücksichtigt, ergab sich in der Guten Prognosegruppe für die Erst-Diagnose „perforierende Verletzung“ (Abbildung 22(a): grüne Kurve) ein signifikant schlechterer Überlebensverlauf ($p < 0,05$) im Vergleich zur Erst-Diagnosegruppe „Endothel-Dystrophie“ (Abbildung 22(a): schwarze Kurve).

3.3.2. Beeinflussung der Transplantatversagens-Rate

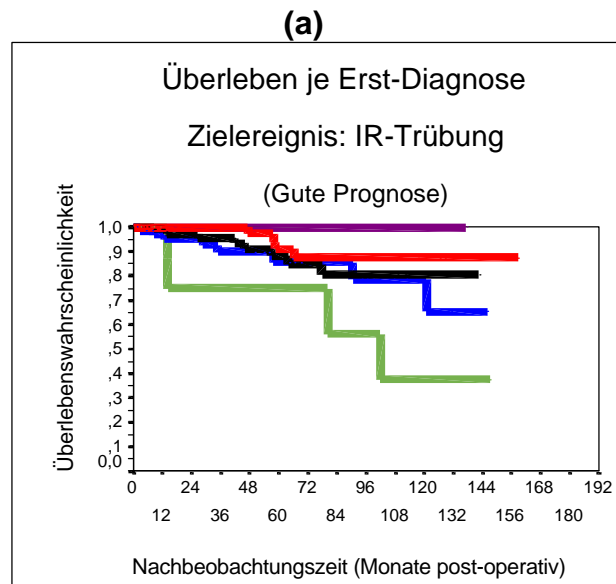
Auch hier ergaben sich bezüglich des Überlebensverlaufes zwischen den Erst-Diagnosegruppen, die mehr als 10 bis 15 Fälle einschlossen, keine signifikanten Unterschiede (Abbildungen 23 und 24).

Nur wenn auch die mit weniger als 15 Fällen zahlenmäßig relativ kleinen Analysegruppen berücksichtigt wurden, ergaben sich statistisch signifikante Unterschiede (Abbildungen 23(b) und 24(b)).

Abbildung 23: Transplantat-Überlebensverlauf je Erst-Diagnose (gute Prognose)

(a) Kaplan-Meier-Diagramm

(b) Ergebnisse der Log Rank Tests (Vergleich von jeweils zwei Erst-Diagnosegruppen)



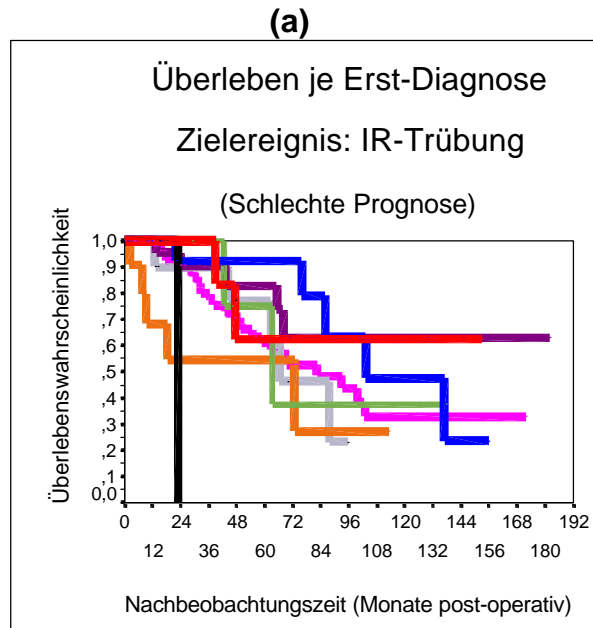
(b)

LOG RANK TEST	A (rot) [n= 98 (13)] Erbliche Dystrophie	B (schwarz) [n= 121 (14)] Endothel Dystrophie	C (blau) [n= 66 (12)] Leukoma corneae	D (grün) [n= 13 (4)] Perforierende Verletzung	E (violett) [n= 10 (1)] Keratitis herpetica
B (schwarz) [n= 121 (14)]	p=0,23				
C (blau) [n= 66 (12)]	p=0,08	p=0,58			
D (grün) [n= 13 (4)]	p=0,002	p=0,03	p=0,09		
E (violett) [n= 10 (1)]	p=0,59	p=0,42	p=0,34	p=0,10	

Abbildung 24: Transplantat-Überlebensverlauf je Erst-Diagnose (schlechte Prognose)

(a) Kaplan-Meier-Diagramm

(b) Ergebnisse der Log Rank Tests (Vergleich von jeweils zwei Erst-Diagnosegruppen)



(b)

LOG RANK TEST	A (rot) [n=10(5)] Erbliche Dystrophie	B (schwarz) [n=2(1)] Endothel Dystrophie	C (blau) [n= 20 (7)] Leukoma corneae	D (grün) [n= 5 (2)] Perforierende Verletzung	E (violett) [n=27(10)] Keratitis herpetica	F (orange) [n= 11(6)] Kornea Ulkus	G (grau) [n= 11 (7)] Verbrennung Verätzung	H (pink) [n= 65 (32)] Re-Transpl.
B (schwarz) [n= 2 (1)]	p=0,01							
C (blau) [n=20 (7)]	p=0,79	p=0,03						
D (grün) [n= 5 (2)]	p=0,67	p=0,03	p=0,69					
E (violett) [n= 27 (10)]	p=0,98	p=0,01	p=0,81	p=0,46				
F (orange) [n= 11 (6)]	p=0,14	p=0,95	p=0,03	p=0,48	p=0,05			
G (grau) [n= 11 (7)]	p=0,39	p=0,16	p=0,08	p=0,90	p=0,23	p=0,54		
H (pink) [n= 65 (32)]	p=0,32	p=0,02	p=0,20	p=0,82	p=0,17	p=0,21	p=0,64	