

5 Diskussion

5.1 Diskussion des Materials und der Methode

5.1.1 Auswertung des Materials

Ziel dieser Studie ist es, anhand des Datenmaterials von insgesamt 1381 HTx, die im Zeitraum vom 18.04.1986 bis 25.02.2004 am DHZB durchgeführt wurden, zu untersuchen, ob die Faktoren Alter des Patienten, Geschlecht des Patienten, Altersdifferenz zwischen Patient und Spender, die zur Transplantation führende Grunderkrankung und die Transplantation eines gleichgeschlechtlichen bzw. geschlechtsdifferenten Spenderherzens mit einem signifikanten Überlebensvorteil für den Patienten vergesellschaftet sind. Das zugrunde liegende Datenmaterial wurde im Kapitel 3.1 dargestellt. Es wurde zuerst eine deskriptive Datenanalyse durchgeführt, dann mittels multivariater Cox-Regressions-Analyse überprüft, ob die von uns gebildeten Faktoren einen signifikanten Einfluss auf das Überleben nach HTx haben.

Des Weiteren wurde in Kapitel 4.4 überprüft, ob von den insgesamt 15603 vorliegenden Biopsien eine erstmalige Rejektionsreaktion signifikant früher bei einem der genannten Faktoren auftritt.

In der aktuellen wissenschaftlichen Literatur wurden einige der von uns untersuchten Faktoren intensiv und andere eher selten untersucht. Viele Wissenschaftler haben den Einfluss des Patientenalters auf das Überleben nach HTx eingehend beleuchtet (51,56,57,68,69,70,71,72,73,74,82). Auch der Einfluss des Patientengeschlechtes wird durch eine Vielzahl von Arbeiten belegt (14,33,34,37,59,60,75,76,90,93). Der Einfluss der zur Transplantation führenden Grunderkrankungen auf das Überleben nach HTx fand ebenfalls in einigen Arbeiten Beachtung (83, 84,107). Auch andere das Leben nach HTx beeinflussende Faktoren wie Unterschiede der Organgröße zwischen Patient und Spender, Ischämiezeit, Rasse, CMV-Status, HLA-Mismatch etc. sind vielfach untersucht worden.

Überraschenderweise konnten keine wissenschaftlichen Arbeiten gefunden werden, die sich mit der Frage beschäftigen, ob die Altersdifferenz zwischen Spender und Patient Einfluss auf das Überleben nach HTx hat. Auch die Auswirkung der Transplantation eines gleichgeschlechtlichen versus eines geschlechtsdifferenten Spenderherzens findet in der aktuellen Forschung erstaunlich wenig Beachtung. Bei der Transplantation anderer Organsysteme, wie z.B. Niere, Leber, Lunge liegen eine Vielzahl an Forschungsarbeiten zum Einfluss des Geschlechtes auf das Überleben nach Transplantation vor (9,10,11,27,108,109,110).

Die oben aufgeführten Studien untersuchen einzelne Faktoren, die auch in unserer Arbeit untersucht werden. Eine Studie, die alle der von uns untersuchten Faktoren in einer multivariaten Analyse berücksichtigt, konnte nicht gefunden werden. Tabelle 18 gibt einen Überblick über die aktuellen wissenschaftlichen Ergebnisse.

Tabelle 23: Einfluss der Faktoren Geschlecht, Alter, Altersdifferenz, Grunderkrankung und Geschlechtsdifferenz auf das Überleben nach HTx in der aktuellen Literatur

Einfluss auf das Überleben nach HTx					
Autor	Geschlecht	Alter	Altersdifferenz	Grund- erkrankung	Geschlechtsdifferenz
Anguita et al. (44)	K. A.	ja	K. A.	K. A.	K. A.
Aravoth et al. (55)	K. A.	nein	K. A.	K. A.	K. A.
Aziz et al. (83)	K. A.	K. A.	K. A.	ja	K. A.
Blanche et al. (57)	K. A.	nein	K. A.	K. A.	K. A.
Borkon et al. (69)	K. A.	Ja	K. A.	Ja	K. A.
Bourge et al. (47)	K. A.	ja	K. A.	K. A.	K. A.
Brayan et al. (33)	ja	ja	K. A.	K. A.	ja
Carrier et al. (54)	K. A.	nein	K. A.	K. A.	K. A.
Chin et al. (113)	K. A.	K. A.	ja	K. A.	K. A.
Demers et al. (56)	Ja (Spender)	nein	K. A.	K. A.	K. A.
De Santo et al. (61)	nein	K. A.	K. A.	K. A.	Nein
Esmore (59)	nein	K. A.	K. A.	K. A.	K. A.
Hummel et al. (3)	K. A.	nein	K. A.	K. A.	K. A.
ISHLT (5)	nein	Ja	K. A.	Ja	nein
John et al. (103)	Nein	Nein	K. A.	Ja	K. A.
Khaghani et al. (35)	K. A.	K. A.	K. A.	K. A.	Ja
Martinelli et al. (84)	K. A.	K. A.	K. A.	Ja	K. A.
Miller et al. (53)	K. A.	nein	K. A.	K. A.	K. A.
Morgan et al. (51)	ja	nein	K. A.	K. A.	K. A.
Nagendran et al. (74)	K. A.n	nein	K. A.	K. A.	K. A.

Einfluss auf das Überleben nach HTx					
Autor	Geschlecht	Alter	Alters-differenz	Grund-erkrankung	Geschlechts-differenz
Olivari et al. (52)	K. A.	nein	K. A.	K. A.	K. A.
Omoto et al. (60)	Ja	Ja	K. A.	Ja	K. A.
Prendergast et al. (94)	nein	K. A.	K. A.	K. A.	ja
Rickenbacher et al. (86)	K. A.	nein	K. A.	K. A.	K. A.
Schlechta et al. (12)	nein	K. A.	K. A.	Nein	ja
Tsai et al. (49)	K. A.	nein	K. A.	K. A.	K. A.
Wang et al. (107)	nein	nein	K. A.	nein	K. A.
Yacoub et al. (32)	ja	nein	K. A.	nein	ja
Zeier et al. (36)	K. A.	ja	K. A.	K. A.	ja

K. A. = keine Angabe

Im Vergleich mit den anderen Studien umfasst unsere Arbeit in den meisten Fällen eine deutlich höhere Anzahl an durchgeführten Transplantationen. Bei Schlechta et al (12) wurden die Daten von 609 Patienten, bei Bryan et al. (33) nur 283 Patienten untersucht; Khaghani et al. (35) untersuchte 353 transplantierte Patienten. Die deutlich höheren Fallzahlen in unserer Studie lässt eine höhere Validität und Aussagekraft der Ergebnisse erwarten.

Die von uns verwendete statistische Methode wird nur von wenigen Wissenschaftlern angewandt. Aus unserer Sicht ist jedoch lediglich eine multivariate Cox-Regressionsanalyse die adäquate Untersuchungsmethode, da diese Methode nicht von einander unabhängige Prädiktoren berücksichtigt.

Einschränkend für die Auswertbarkeit unserer Daten ist sicherlich die deutliche Größendifferenz der Geschlechtergruppen. So ist die Gruppe der männlichen Patienten mit insgesamt 1121 (81,7%) Patienten gegenüber der Gruppe der weiblichen Patienten mit 260 (18,3%) Patienten deutlich größer. Im Vergleich mit anderen Studien ist diese Geschlechterverteilung mit einem deutlich höheren Anteil an männlichen Patienten mit anderen Studien übereinstimmend (28). Eine Erklärung hierfür ist die bei Männern häufiger und früher auftretenden KHK. Das Endstadium der ischämischen Herzerkrankung stellt eine Hauptindikation zur HTx dar (31). Einige Autoren sehen die unter den behandelnden Ärzten herrschende geringere Akzeptanz von kardialen Erkrankungen bei Frauen und die eher abgeneigte Haltung der Patientinnen

gegenüber invasiven Verfahren einschließlich HTx als eine Ursache für die geringere Anzahl durchgeführter Transplantationen bei Frauen (29,30).

Hinsichtlich des mittleren Alters sind unsere Untersuchungsgruppen nicht vergleichbar; so sind die weiblichen Patienten mit einem mittleren Alter von 39,2 Jahren um ca. 8 Jahre jünger als die männlichen Patienten mit einem mittleren Alter von 47,2 Jahre. Die Vergleichbarkeit der beiden Gruppen ist aus diesen Gründen als eingeschränkt zu beurteilen und der dargestellte Überlebensvorteil der Frauen ist, wenn auch nicht ausschließlich, so doch eventuell durch das niedrigere Lebensalter mitbedingt.

Auch hinsichtlich der Vollständigkeit der Daten liegen einige Mängel vor. So wurden bei 33 Patienten keine Aussage über die zur Transplantation führenden Grunderkrankungen getroffen, bei 6 Spendern ist das Geschlecht nicht bekannt.

Keine Berücksichtigung fanden in der vorliegenden Untersuchung weitere das Überleben nach HTx beeinflussende Faktoren wie Ischämiezeit des Spenderorgans, Organgröße u.a. Eine Reihe von Wissenschaftlern haben sich mit der Frage beschäftigt, ob die Differenz der Organgröße zwischen Patient und Spender einen Einfluss auf die Überlebenszeit nach HTx hat (43). Daten bezüglich der Organgröße, des Organgewichtes oder sonografische Parameter wie Größe der Ventrikel, Kammerseptumdicke, linksventrikuläre Ejektionsfraktion, pulmonalarterieller Druck oder Informationen über ein abgelaufene Cytomegalie-Infektion lagen uns leider nicht vor und konnten so auch nicht analysiert werden. Aussagen zur Todesursache der verstorbenen Patienten lagen leider nur fragmental vor und wurden nicht berücksichtigt. Auch der Einfluss koexistierender Begleiterkrankungen wie Diabetes mellitus, chronische Niereninsuffizienz u.a. fanden keine Berücksichtigung.

Die Biopsien wurden nach der ISHLT-Klassifikation und nach den anderen im Kapitel 3.2.1 dargestellten Verfahren beurteilt. Die Biopsieentnahme erfolgte im Rahmen der Rejektionskontrolle. Die EMB wird als Goldstandard der Diagnostik einer akuten Rejektion angesehen (40, 41). In den letzten Jahren sind andere Verfahren, wie z.B. die Echokardiografie, der Intravasale Ultraschall (IVUS), implantierbare telemetrische Apparate, immunologische Parameter u.a., zur Diagnostik einer Rejektion nach HTx entwickelt worden. Die genannten Verfahren sind am DHZB postoperativ ebenfalls zum Einsatz gekommen, wurden aber in der vorliegenden Arbeit nicht berücksichtigt.

Die EMB gilt trotz zunehmendem Einsatz anderer diagnostischer Methoden jedoch weiterhin als unverzichtbares Diagnostikum (79,80,81) und findet bei allen Arbeitsgruppen, die sich mit Rejektionen nach HTx beschäftigen, Anwendung.

In die vorliegende Arbeit wurde die Einteilung der Rejektionsreaktionen nach der Klassifikation der ISHLT aufgenommen und mittels multivariater Cox-Regressionsanalyse untersucht. Einschränkend muss hier erwähnt werden, dass die Biopsieentnahme nicht wie in anderen Studien einem zuvor definierten Zeitplan erfolgte. 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 Biopsieentnahme keine Abstoßungsreaktion vorgelegen hat. Eine Berechnung des Auftretens erster Abstoßungsreaktionen kann so nur näherungsweise ermittelt werden.

5.1.2 Bewertung der Methode

Grundlage der vorliegenden Arbeit sind 1381 Herztransplantationen, die im Zeitraum vom 18.04.1986 bis zum 25.02.2004 am DHZB durchgeführt wurden. Bei 36 Herztransplantationen handelte es sich um eine Re-HTx. Untersucht wurde mittels multivariater Cox-Regressionsanalyse, ob verschiedene Faktoren (Alter des Patienten, Altersdifferenz zwischen Patient und Spender, zur HTx führende Grunderkrankung und Transplantation eines gleichgeschlechtlichen/geschlechtsdifferenten Spenderherzens) einen Einfluss auf die Überlebenszeit nach HTx haben. Die zu berechnende zensierte Variable ist die Überlebensdauer in Monaten nach HTx.

Die Erhebung des empirischen Materials wurde am 03.03.2004 abgeschlossen. Für die zu diesem Zeitpunkt noch lebenden Patienten kann die Zeitdauer von der HTx bis zum Tod nicht bestimmt werden, da dieses Ereignis noch nicht eingetreten ist; jedoch ist die Überlebensdauer nach HTx mindestens so groß wie der Zeitraum vom 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 wurde das letzte Lebenszeichen (ein Brief) zur Berechnung der Zeitdauer verwendet und auch als zensierte Beobachtung gekennzeichnet.

In der mathematischen Statistik bestehen für zensierte Beobachtungen spezielle Verfahren, die Informationen von noch lebenden Patienten berücksichtigen und in die Analyse mit einbeziehen. Eine adäquate Möglichkeit zur Modellierung von Ursache-Wirkungs-Beziehungen

bei Vorliegen zensierter Zeitdaten ist die nach dem englischen Statistiker David Cox (1972) benannte Cox-Regression. (24). Dieses Verfahren fand in der vorliegenden Arbeit Anwendung.

Im Rahmen der postoperativen Diagnostik wurden bei 1100 Patienten insgesamt 15603 EMB entnommen. Die Biopsientnahme aus dem rechten Ventrikel erfolgte transvenös nach einem von Caves entwickeltem Verfahren Die EMB dient zur Erkennung von Abstoßungsreaktionen als auch von Veränderungen des Myokards, insbesondere der Myokardfibrose. Die EMB wurde nach der Klassifikation der Abstoßungsgrade nach der ISHLT analysiert (vgl. Kapitel 3.2). Die serielle EMB, modifiziert nach Caves, stellt in der Rejektionsdiagnostik bis heute den Goldstandard dar (79,80,81) und findet in fast allen Arbeiten Anwendung. Dieses Verfahren ist jedoch auch mit einigen Nachteilen behaftet, die an dieser Stelle skizziert werden sollen: Die serielle EMB ist ein standardisiertes Verfahren, demzufolge wird meist an der gleichen Stelle die Biopsie vorgenommen, so dass im Verlauf die Biopsien häufig Fibrin oder Granulationsgewebe enthalten und damit schlecht beurteilbar sind. Zur Beurteilung der Biopsie ist eine ausreichende Menge an biotischem Material nötig. Proben, die thrombotisches Material oder Fettgewebe enthalten, können nicht ausgewertet werden. Die Auswertung der EMB erfolgt nach der Klassifikation der ISHLT; trotz der Standardisierung dieses Verfahren kommt es zu intra- und interindividuellen Unterschieden bei der Beurteilung der Biopsien. Die EMB ist als invasives Verfahren mit relativ wenigen Komplikationen behaftet. Als wichtigste Komplikationen seien die Ventrikelperforation mit konsekutiver Entwicklung einer Perikardtamponade, Schädigungen der Herzklappen und Arrhythmien genannt. Als invasives Verfahren ist die EMB für den Patienten trotz der selten auftretenden Komplikationen ein belastendes Verfahren. Die Entwicklung anderer nicht-invasiver diagnostischer Verfahren wie immunologische Parameter, intramyokardiales Elektrokardiogramm oder implantierbare Telemetriesysteme werden zunehmend angewandt, bisher gilt die EMB jedoch als unverzichtbares Diagnostikum. In einigen Zentren wird über die Beschränkung der Biopsientnahme lediglich bei klinischem Verdacht einer Rejektion diskutiert (77). Im DHZB wird die EMB ausschließlich bei klinischem Verdacht zur Verifizierung einer Rejektion eine EMB durchgeführt.

5.2 Diskussion der Ergebnisse

5.2.1 Alter des Patienten

Lange Zeit galt ein höheres Lebensalter als absolute Kontraindikation für eine HTx (56,57,87,97,98). Nach Etablierung des Cyclosporin A im postoperativen Management und die damit einhergehenden Verbesserungen der Überlebensraten wurde dieses Kriterium der

Patientenauswahl weniger restriktiv gehandhabt. Zunehmend wurden ältere Patienten für eine HTx zugelassen. Die Diskussion, ob Herztransplantationen bei älteren Patienten und dem herrschenden weltweiten Mangel an Spenderorganen gerechtfertigt sind oder nicht, hält allerdings weiterhin an (20, 44, 51, 56, 57, 58, 68, 116).

Der Einfluss des Patientenalters auf das Überleben nach HTx wird in der Literatur kontrovers diskutiert. Neben der ISHLT (5) kommen auch andere Arbeitsgruppen zu dem Schluss, dass ein höheres Patientenalter weiterhin als ein Risikofaktor für das Überleben nach HTx gelten muß (5, 44, 47, 69, 85, 86, 88, 99, 100).

Zahlreiche andere Arbeiten zeigen kein Unterschied im Überleben nach HTx bei älteren Patienten im Vergleich zu jüngeren Patienten (3, 46, 49, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 74, 107), insbesondere bei älteren Patienten, die präoperativ einer sorgfältigen Selektion unterzogen wurden. So wurde die ehemals bestehende Kontraindikation zur HTx, das höhere Lebensalter, aufgehoben (45) und dem so genannten biologischen Alter mehr Bedeutung zugesprochen (34). Einige Autoren berichten von deutlich weniger Abstoßungsreaktionen bei älteren Patienten, jedoch von einem größeren Risiko, an Malignomen oder an lebensbedrohlichen Infektionen zu erkranken (56, 86, 88, 89, 101). Die Rejektionsreaktion ist eine primär durch T-Zellen vermittelte Immunreaktion. Mit höherem Lebensalter nimmt die zelluläre Immunantwort an Stärke ab. Verantwortlich für die geringere Anzahl der Abstoßungsreaktionen bei älteren Patienten ist eine schwächere immunologische Reaktion mit reduzierter T-Zellfunktion dieser Patienten (88, 89). Da die zelluläre Immunantwort älterer Patienten schwächer ist als die jüngerer Patienten, plädieren einige Wissenschaftler für eine eher niedriger dosierte immunsuppressive Therapie bei älteren Patienten. So könnten auch unerwünschte Nebenwirkungen dieser Therapie wie lebensbedrohliche Infektionserkrankungen oder das gehäufte Auftreten von Malignomen reduziert werden (51, 69).

Bei der Durchsicht der aktuellen Literatur wird deutlich, dass keine einstimmige Definition des „älteren Patienten“ existiert. Einige Autoren definieren die über 55-jährigen Patienten (44, 69), andere die über 60-jährigen Patienten (56, 73, 74) und wiederum andere die über 70-jährigen Patienten (68, 57) als „ältere Patienten“. Die Ernennung strikter Altersgrenzen erscheint unsinnig, da andere Faktoren wie Lebensstil, koexistierende Erkrankungen, soziale Eingebundenheit der Patienten in höherem Maße den Erfolg bzw. Misserfolg nach HTx bestimmen als eine numerische Altersgrenze.

Das mittlere Alter in der hier untersuchten Gesamtpopulation von 1381 Patienten betrug 45,7 Jahre. In der Gruppe der weiblichen Patienten betrug das mittlere Alter 39,2 Jahre, bei den männlichen Patienten 47,2 Jahre. 53% der transplantierten Patienten waren zum Zeitpunkt der

HTx zwischen 45-59 Jahre alt (Tabelle 5). Die Altersverteilung entspricht weitgehend der Altersverteilung anderer Arbeiten.

Der Faktor Alter des Patienten hat in unserer Untersuchung mit $p=0,000$ einen hochsignifikanten Einfluss auf die Überlebenschance nach HTx. Die multivariate Cox-Regressionsanalyse zeigte eine abnehmende Überlebensdauer mit steigendem Patientenalter zum Zeitpunkt der HTx. Lediglich in der Gruppe der 15-19 jährigen Patienten sind die Überlebenschancen nach HTx schlechter als erwartet und gleichen denen der über 60-jährigen Patienten.

In unserer Arbeit sind die Überlebenschancen der älteren Patienten nach HTx niedriger als bei jüngeren Patienten. So hat beispielweise ein 20-29 Jähriger ein medianes Überleben über 200 Monate, während es bei dem über 60-jährigen Patienten 53,4 Monate (Tabelle 15) sind. Unklar bleibt, ob die niedrigere Überlebensrate der älteren Patienten in unserer Arbeit auch durch häufiger bestehende Begleiterkrankungen mitverursacht ist. Koexistierende, in höherem Lebensalter vermehrt auftretende Begleiterkrankungen, wie z.B. Diabetes mellitus, chronische Niereninsuffizienz, pulmonalarterielle Hypertonie, wurden als Risikofaktor für das Überleben nach HTx in dieser Arbeit nicht berücksichtigt. Weitere Faktoren, wie z.B. die Ischämiezeit des Spenderorgans, Größendifferenz zwischen Spender/Patient, u.a. wurden nicht berücksichtigt. Zudem wurden Spenderorgane von älteren Spendern (über 60 Jahre) in unserer Studie bevorzugt älteren Patienten implantiert (Tabelle 10). Wenn auch nicht einheitlich wird in der Wissenschaft das Auftreten einer Transplantatvaskulopathie, die damit assoziierten Komplikationen und eine kürzere Überlebenszeit gehäuft bei älteren Spenderorganen beschrieben (13, 50,82). So kann die schlechtere Überlebenschance der älteren Patienten unserer Studie anteilig durch die Transplantation älterer Spenderorgane begründet sein.

Die schlechtere Überlebenschance der älteren Patienten nach HTx in der vorliegenden Arbeit lassen durch die oben genannten Einschränkungen und auch durch die durchaus gegensätzlichen Ergebnisse in der Literatur nicht den Schluss zu, ein höheres Alter als Kontraindikation für eine HTx zu deklarieren. Um so mehr sollte aber der Einfluss koexistierender Erkrankungen auf das Überleben nach HTx berücksichtigt werden. Auch in Anbetracht der zunehmenden Lebenserwartung in unserer zivilisierten Welt erscheint ein Festhalten an strikten Altersgrenzen unangebracht.

Die schlechte Überlebenschance der 15-19 Jährigen ist überraschend, ein ähnliches Resultat konnte in der Literatur nicht gefunden werden. Die schlechtere Überlebenschance der 15-19 jährigen Patienten könnte unter Umständen mit der hormonellen Umstellung in dieser Lebensperiode erklärbar sein. Weitere Untersuchungen diesbezüglich sind notwendig.

5.2.2 Altersdifferenz Patient/Spender

In Kapitel 4.1.5 sind die Zuordnung der Patienten und Spender hinsichtlich des Alters beschrieben. Nur in den ersten Lebensjahren wurden überwiegend gleichaltrige Spenderorgane transplantiert. Bei zunehmendem Alter wurden vermehrt jüngere Spenderorgane transplantiert, da auch überwiegend jüngere Spender zur Verfügung standen (das mittlere Alter der Spender beträgt 35 Jahre).

Der Faktor Altersdifferenz Patient/Spender hat ebenfalls einen hochsignifikanten Einfluss auf die Überlebenschance nach HTx ($p=0,000$). Überraschend ist hier, dass die Transplantation eines deutlich älteren Spenderorgans (über 20 Jahre älter) sowie die Transplantation eines deutlich jüngeren Spenderorgans (über 20 Jahre jünger) einen Überlebensvorteil für den Patienten beinhaltet. In der aktuellen Literatur wurde der Einfluss des Alters der Patienten sowie der Spender eingehend untersucht (vgl. Kapitel 5.2.1). Studien, die die Auswirkung auf die Überlebenszeit nach HTx bei Vorliegen einer Altersdifferenz zwischen Patient und Spender untersuchen, konnte trotz intensiver Literaturrecherche nicht gefunden werden. Lediglich eine Studie kennzeichnete die Transplantation von Organen erwachsener Spender und kindlicher Empfänger aufgrund deutlich schlechterer Überlebensraten als Kontraindikation (113). Warum die Auswirkungen der Altersdifferenz zwischen Spender und Patienten bisher noch nicht von wissenschaftlichem Interesse war, bleibt unklar. Möglicherweise erlauben die häufig niedrigen Fallzahlen der meisten Studien keine validen Aussagen diesbezüglich. In vielen Zentren werden vor allem Transplantationen an erwachsenen Patienten in meist engen Altersgrenzen durchgeführt, so dass kaum große Altersdifferenzen zwischen Spender und Patienten bestehen, die untersucht werden könnten. In der vorliegenden Arbeit werden Transplantationen an Neugeborenen sowie an älteren Patienten (älteste Patient war 71 Jahre) analysiert. Die Wahrscheinlichkeit, dass bei einem Patientengut mit einer großen Altersspanne größere Altersdifferenzen zum Spender auftreten ist deutlich größer als an Zentren, an den nur erwachsene Patienten transplantiert werden.

5.2.3 Transplantation gleichgeschlechtlicher / geschlechtsdifferenter Spenderherzen

In der vorliegenden Arbeit wurden Daten von insgesamt 1381 HTx, die im Zeitraum vom 18.04.1986 bis zum 25.02.2004 am DHZB durchgeführt wurden, untersucht. Es wurden 1121 Transplantationen an männlichen und 260 Transplantationen an weiblichen Patienten durchgeführt. Bei der Mehrzahl der durchgeführten Transplantationen wurde ein gleichgeschlechtliches Spenderorgan transplantiert. So bekamen 833 (74,2%) der männlichen Patienten und 168 (64,9%) der weiblichen Patienten ein gleichgeschlechtliches Spenderherz transplantiert.

In unserer Arbeit überwiegt deutlich der Anteil der männlichen Patienten (81,17%) gegenüber den weiblichen Patienten (18,83%). Dieses Ungleichgewicht unter den Geschlechtern ist in allen uns vorliegenden Arbeiten nachzuvollziehen (14,28,34 37,97) und wird auch von der ISHLT angegeben (5). Wie im Kapitel 5.1.1. bereits angeführt, ist das Ungleichgewicht zwischen den Geschlechtern zu einem mit dem häufigeren und früheren Auftreten der KHK bei Männern verbunden (34,37), Frauen entwickeln eine KHK seltener und erst mit deutlich höherem Lebensalter. Frauen sind häufig im Endstadium der KHK zu alt für eine HTx (39, 59). Als Hauptindikation bei Frauen zur HTx gelten die Kardiomyopathien. Zum anderen wird von einigen Autoren die bei Frauen seltener durch die behandelnden Ärzte indizierte invasive Diagnostik als auch die eher zurückhaltende Haltung der Patientinnen selbst als Ursache für den deutlich geringeren Anteil der weiblichen Patienten bei den Herztransplantationen angesehen (29,30,37)

Das weibliche Geschlecht wird aus vielfältigen Gründen, ob als Spender oder als Patient, von der ISHLT und vielen anderen Autoren als Risikofaktor für das Überleben nach HTx angegeben (14,25,33,34,60,64,65,102). So wird in vielen Untersuchungen eine erhöhte Rate an Rejektionen sowohl bei weiblichen Patienten als auch bei Patienten mit weiblichen Spenderorgan nachgewiesen(33,34,37,59,96,115), als Ursache hierfür wird ein stärker ausgeprägtes Immunsystem bei Frauen postuliert. Ein vermehrtes Auftreten einer Transplantatvaskulopathie bei Transplantation von weiblichen Spenderherzen wird von einigen Autoren beschrieben (90,93). Die Erklärungen für dieses Phänomen bleiben bisher weitgehend spekulativ. So wird ein erhöhter hämodynamischer Stress bei Transplantation weiblicher Spenderherzen (90) als auch eine bisher unbekannt immunologische Reaktion als Ursache für das vermehrte Auftreten einer Transplantatvaskulopathie angenommen (93).

Trotz einer umfassenden Literaturrecherche konnten nur wenige Arbeiten, die sich mit dem Einfluss der Transplantation eines gleichgeschlechtlichen bzw. eines geschlechtsdifferenten Spenderherzens auf das Überleben nach HTx befassen, aufgefunden werden. Die relativ niedrige Anzahl der an Frauen durchgeführten HTx könnte eine Ursache dafür sein.

Der Faktor Transplantation eines geschlechtsdifferenten Spenderherzens auf das Überleben wird in der aktuellen Literatur unterschiedlich beurteilt.

Im 19. Report der ISHLT (62) wird die Transplantation eines Herzens zwischen geschlechtsdifferenten Individuen noch als Risikofaktor für das Überleben im 1.postoperativen Jahr angesehen, im 20.Report der ISHLT (63) wird die geschlechtsdifferente Herztransplantation jedoch nicht mehr als Risikofaktor genannt.

Prendergast et al (94) untersuchte insgesamt 174 Patienten, ein signifikanter Einfluss des Geschlechtes auf das Überleben nach HTx konnte nicht nachgewiesen werden. Jedoch ist die 1-Jahres –Überlebensrate nach HTx zwischen geschlechtsdifferenten Patienten signifikant erniedrigt ($p < 0,05$) und die Anzahl der Rejektionen signifikant erhöht gegenüber den Patienten, die ein gleichgeschlechtliches Organ erhielten.

Im Rahmen der großen Collaborative Transplant Study wurde der Einfluss des Geschlechtes von Spender und Patient bei 25.432 herztransplantierten Patienten untersucht. Die Transplantation zwischen einem weiblichen Spender und einem männlichen Empfänger war mit einer kürzeren Überlebenszeit vergesellschaftet. Ein signifikanter Einfluss des Geschlechtes auf das Überleben nach Transplantation konnte jedoch nicht nachgewiesen werden (36).

Khaghani et al (35) führte eine Untersuchung an 353 transplantierten Patienten durch. Männlichen Patienten mit einem weiblichen Spenderherz haben eine signifikant schlechtere Überlebenschance nach HTx als Patienten mit einem männlichen Spenderherz. Das Geschlecht des Spenderherzens hat bei weiblichen Patienten kein Einfluss auf die Überlebenschance. Zu einem vergleichbaren Resultat kommt auch die Studie von Zeier et al (36). Yacoub et al (32) beschreibt ebenfalls eine geringere Überlebensrate bei männlichen Patienten mit weiblichen Spenderorganen als mit männlichen Spenderorganen (78% versus 68%) (32).

Schlechta et al (12) untersuchte retrospektiv 609 Patienten, die sich im Zeitraum von März 1984 bis Juli 1997 an der Universität Wien einer HTx unterzogen hinsichtlich des Überlebens nach Transplantation eines gleichgeschlechtlichen/geschlechtsdifferenten Spenderherzens. Die einzelnen Geschlechterkombinationen zwischen Empfänger und Spender haben keinen signifikanten Einfluss auf das Überleben nach HTx. Die Transplantation eines männlichen Patienten mit einem männlichen Spenderherzen ist mit der besten Überlebenschance nach HTx vergesellschaftet, die schlechtesten Überlebenschancen nach HTx haben männliche Patienten, die ein weibliches Spenderorgan bekamen. Es zeigt sich, dass die Transplantation geschlechtsdifferenten Spenderherzen anfänglich keinen und erst nach Ablauf von 3-Jahren und 5-Jahren einen signifikanten Einfluss auf das Überleben nach HTx hat ($p = .028$ nach 3 Jahren, $p = 0.41$ nach 5 Jahren). Bei Vergleich der Faktoren gleichgeschlechtliche versus geschlechtsdifferente HTx ergab sich ein deutlicher Überlebensvorteil für die Patienten, die ein gleichgeschlechtliches Herz bekamen. Die Autoren postulierten die Transplantation geschlechtsdifferenten Spenderherzen als Risikofaktor für das Langzeitüberleben nach HTx.

In der Arbeit von De Santo et al (61) an nur 99 Patienten konnte keinen signifikanten Einfluss des Geschlechtes auf das Überleben nach Transplantation nachweisen.

Zum Teil sind die genannten Untersuchungen an sehr kleinen Populationen durchgeführt worden, so dass die Ergebnisse skeptisch betrachtet werden müssen.

Die Erklärungsversuche der sehr unterschiedlichen und z.T. sich widersprechenden Ergebnisse sind vielfältig. Einige Autoren geben an, dass das Überleben nach HTx zwischen geschlechtsdifferenten Individuen nicht auf geschlechtsspezifische Faktoren zurückzuführen ist, sondern von einer korrekten Größenordnung zwischen Patient und Spender abhängt (61). Bei Vorliegen einer pulmonalen Hypertension zeigt sich, dass die Transplantation eines männlichen Spenderherzens mit einem größeren rechten Ventrikel von Vorteil gegenüber einem kleineren weiblichen Spenderherzen ist.

Andere Autoren beschreiben einen Einfluss sowohl des Geschlechts des Spenders als auch des Patienten auf die Entwicklung der Transplantatvaskulopathie und die damit verbundenen Auswirkungen auf das Überleben nach HTx (90,93). Eine progrediente Transplantatvaskulopathie wird bei Organen von weiblichen Spendern beschrieben. Mittels intravasalem Ultraschalls konnte eine deutliche Progredienz der Transplantatvaskulopathie bei männlichen Patienten mit weiblichen Spenderherzen nachgewiesen werden (93). Verursacht könnte dieses durch die höheren hämodynamischen Anforderungen an das kleinere weibliche Spenderherz sein. Die Transplantatvaskulopathie stellte einen der größten Risikofaktoren für das Überleben nach HTx dar. Eine entscheidende Rolle könnte hierbei auch das weibliche Sexualhormon Östrogen spielen. So konnte Sonja Schrepfer im Rahmen ihrer Doktorarbeit an der Universität Würzburg nachweisen, dass die Transplantatvaskulopathie bei transplantierten Rattenherzen unter dem Einfluss von Östrogenen deutlich geringer ausfällt (91).

Wiederum andere Forscher sehen einen das Immunsystem und damit bezüglich der Abstoßungsreaktion verstärkenden Effekt des Östrogens und propagieren die Anwendung des Antiöstrogens Tamoxifen, um unerwünschte Immunreaktionen zu unterdrücken (91).

Nach der hier durchgeführten multivariaten Cox-Regressionsanalyse hat der Faktor Transplantation eines gleichgeschlechtlichen/geschlechtsdifferenten Spenderherzens formal keinen signifikanten Einfluss auf das Überleben nach HTx ($p=0,058$). Auffallend ist bei der Betrachtung der einzelnen Populationen vor allem, dass das Überleben der Frauen, die ein weibliches Spenderherz bekamen, signifikant erhöht ist im Gegensatz zu allen anderen Populationen (mit $p=0,008$). Frauen, die ein gleichgeschlechtliches Spenderherz erhalten, haben also eine höhere Überlebenschance im Vergleich zu allen anderen Geschlechtskombinationen.

Wie in der Mehrzahl der aktuellen wissenschaftlichen Ergebnisse ist auch in unserer Untersuchung formal kein signifikanter Einfluss bei Transplantation eines

gleichgeschlechtlichen versus eines geschlechtsdifferenten Spenderherzens auf die Überlebenszeit nach HTx zu eruieren. Der in der Literatur beschriebene, zwar nicht signifikante Trend, dass weibliche Spenderherzen in männlichen Patienten zu einer niedrigeren postoperativen Überlebenschance führen konnten, konnte in unserer Arbeit nicht bestätigt werden. Auffallend ist jedoch, dass die Transplantation eines gleichgeschlechtlichen Herzens bei weiblichen Patienten mit einem signifikanten Überlebensvorteil vergesellschaftet ist. Ob hormonale, immunologische oder andere Faktoren ursächlich für diesen Überlebensvorteil sind, bleibt weitgehend unbeantwortet. Die Ergebnisse unserer Untersuchung lassen nicht den Schluss zu, zukünftig nur noch Transplantationen zwischen gleichgeschlechtlichen Individuen durchzuführen.

5.2.4 Zur Transplantation führende Grunderkrankung

Die zur Transplantation führenden Grunderkrankungen wurden in 6 Kategorien aufgeteilt : Die beiden größten Kategorien bilden die ischämische Herzerkrankung (26,9%) und die KMP (63,7%). Auch in den meisten anderen Arbeiten bilden diese beiden Erkrankungsgruppen die Hauptindikation zur HTx (5).

In der Literatur werden hauptsächlich die beiden Hauptindikationen und ihr Einfluss auf das Überleben nach HTx untersucht. In den meisten Studien ist die ischämische Herzerkrankung im Vergleich zu den Kardiomyopathien mit einer signifikant kürzeren Überlebenszeit bei HTx vergesellschaftet (60,83, 84,103). Als Erklärung hierfür wurden vor allem zweierlei Gründe angegeben. So konnte Aziz et al (83) nachweisen, dass sich bei Patienten, die aufgrund einer ischämischen Herzerkrankung transplantiert wurden, postoperativ signifikant häufiger eine Transplantatvaskulopathie entwickelte als bei Patienten, bei denen die HTx aufgrund einer Kardiomyopathie durchgeführt wurde. Zu diesem Ergebnis kamen auch weitere Studien (105, 106). Die Transplantatvaskulopathie gilt als einer der Haupttodesursachen nach HTx (25,50,104).

Zum anderen sind die Patienten, die im Endstadium einer ischämischen Herzerkrankung transplantiert werden, im Regelfall älter als die Patienten, die aufgrund einer Kardiomyopathie transplantiert werden und so durch eine kürzere Überlebensdauer gefährdet sind. Des weiteren wird ein Zusammenhang zwischen höherem Alter zum Zeitpunkt der HTx und dem Auftreten einer Transplantatvaskulopathie beschrieben Die ischämische Herzerkrankung kann als Arteriosklerose der Koronarien bei meist generalisierter Arteriosklerose gelten. Nach der HTx schreitet die generalisierte Erkrankung, die Arteriosklerose, weiter fort und führt durch weitere Folgeschäden wie Nephrosklerose, cerebrale Angiopathie u. a. ebenfalls zur einer Verkürzung der Lebenszeit der Patienten.

In unserer Studie hat der Faktor „zur Transplantation führende Grunderkrankungen“ einen signifikanten Einfluss ($p=0,000$) auf die Überlebenschance nach HTx.

Bei den beiden häufigsten Transplantationsursachen, der ischämischen Herzerkrankung und der KMP, haben Patienten, bei denen eine HTx aufgrund einer ischämischen Herzerkrankung durchgeführt wird, eine niedrigere Überlebenschance als Patienten mit einer KMP. Dieses Ergebnis stimmt mit den Ergebnissen der oben aufgeführten Studien überein.

Transplantationskomplikationen, die zu einer Re-HTx führen, haben die schlechtesten Überlebenschancen. Hauptursache für eine Re-HTx ist meist ein Transplantatversagen oder eine Transplantatvaskulopathie. Die Patienten befinden sich in einem kritischen Zustand, der die deutlich erniedrigte Überlebenschance nach Re-HTx bei Transplantatkomplikationen (mediane Überlebenszeit 3,2 Monate) bedingt.

5.2.5 Erstmalig auftretende Rejektion

Der größte Teil der Publikationen beschreibt ein, wenn auch in manchen Studien nicht signifikantes, früheres und häufigeres Auftreten von Rejektionen bei jüngeren Patienten (51,56,73,86,95,96). Als Ursache wird eine schwächere Immunreaktion vor allem der T-Zell vermittelten Immunreaktion bei älteren Patienten angenommen, die dann zu einer späteren und selteneren Rejektionsreaktion bei älteren Patienten führen (88,89,106,111). Die genauen immunologischen Zusammenhänge sind jedoch noch weitgehend unerforscht (86)

In der vorliegenden Studie konnte mittels multivariater Cox-Regressionsanalyse ermittelt werden, dass lediglich das Alter des Patienten einen signifikanten Einfluss auf das erstmalige Auftreten einer Rejektion hat.

So treten bei den jüngeren Patienten (0-4 Jährigen, 5-9 Jährigen und bei den 10-14 Jährigen) Abstoßungsreaktionen deutlich später als bei den anderen Altersgruppen auf. Am frühesten treten Rejektionen in der Altersgruppe der 20-29 Jährigen auf, um mit steigendem Alter wieder später aufzutreten.

Unsere Studie kann nur zum Teil mit anderen Studien verglichen werden, da in anderen Studien die untersuchten Patienten im Erwachsenenalter, d.h. über 18 Jahre, waren. In unsere Studie wurden auch Transplantationen, die an Kindern und Säuglingen durchgeführt wurden, miteinbezogen. Wenn man die Patientengruppen ab dem 18 Lebensjahr betrachtet, zeichnet sich auch in unserer Studie ein wenn auch nicht signifikanter Trend zu früheren auftretenden Rejektionen bei den jüngeren Patienten ab. Ab dem 30. Lebensalter tritt die Rejektion zunehmend zu einem späteren Zeitpunkt auf.

Des Weiteren muss berücksichtigt werden, dass am DHZB eine invasive Untersuchung wie eine EMB an Säuglingen und Kindern nicht als Routineuntersuchung, sondern nur bei dringlicher Indikation durchgeführt wurde. Das erst spätere Auftreten einer Rejektion in diesen Altersgruppen ist zum einen durch dieses Vorgehen zu erklären und entspricht nicht dem tatsächlichen Abstoßungsverhalten. Die Aussage der multivariaten Cox-Regressionsanalyse ist deshalb eingeschränkt, genauere Daten über die Häufigkeit der EMB in diesen Altersgruppen wären hierzu erforderlich.

Die multivariate Cox-Regressionsanalyse für das Gesamtmerkmal Geschlechterkombination ist für das Auftreten von Rejektionen insgesamt nicht signifikant. Beim Einzelgruppenvergleich treten Rejektionsreaktionen jedoch signifikant früher in der Gruppe der weiblichen Patienten, die ein weibliches Spenderherz transplantiert bekamen, auf ($p=0,028$). Insgesamt sind Rejektionsreaktionen früher bei weiblichen Patienten als bei männlichen; dieser Trend ist jedoch nicht signifikant. Zu erwarten wäre bei dem frühen und gehäuften Auftreten von Rejektionen bei weiblichem Geschlecht eine damit einhergehende Reduzierung der Überlebensrate. Diese tritt jedoch nicht ein. Dieses Ergebnis deckt sich mit einer Vielzahl anderer Untersuchungen (13,34,37,59).

Auch in zahlreichen anderen Arbeiten treten Rejektionsreaktionen signifikant früher und häufiger bei weiblichen Patienten auf (13,34,37,38,39,59,115). Es existieren hierfür verschiedene Erklärungsmodelle.

So haben Frauen einen höheren IgM-Spiegel als Männer, es wird angenommen, dass für die vermehrte Immunglobulinbildung das x-Chromosom verantwortlich ist (114). Auch ein östrogeninduzierter höherer IgM-Spiegel wird angenommen (13,115). Der höhere Immunglobulinspiegel ist, neben einer ebenfalls bei Frauen stärkeren zellulären Immunreaktion, für das frühere und häufigere Auftreten von Rejektionen verantwortlich. Unter der Therapie mit dem Antiöstrogen Tamoxifen konnte eine niedrigere Rejektionsrate beobachtet werden (92).

Andere Autoren sehen nicht in dem weiblichen Geschlecht per se ein höheres Risiko für Abstoßungsreaktionen, sondern vermuten durch vorausgegangene Schwangerschaften ein sensibilisiertes Immunsystem mit verstärkter Immunreaktion bei Frauen (76,112). Daten über vorausgegangene Schwangerschaften lagen für unsere Untersuchungspopulation nicht vor.

Den Androgenen wird hingegen eine immunsuppressive Wirkung und eine dadurch verursachte mildere Immunreaktion bei männlichen Patienten zugeschrieben (13,66,67).

In unserer Studie waren die transplantierten Frauen durchschnittlich 8 Jahre jünger als die transplantierten Männer. Immunologische Reaktionen sind bei jüngeren Menschen stärker ausgeprägt als bei älteren Menschen, so kann das frühere Auftreten von Rejektionen in unserer Studie z.T. durch das jüngere Alter der weiblichen Patienten verursacht sein.

Die vorliegende Studie legt in Übereinstimmung mit den meisten wissenschaftlichen Ergebnissen den Schluss nahe, dass weibliche Patienten nach Transplantation eine intensivere Immunsuppression benötigen als männliche Patienten.