

Klinische Chemie und Laboratoriumsdiagnostik Vorlesung: Transplantation

Dr. med. Michael Erren

Centrum für Laboratoriumsmedizin
- Zentrallaboratorium -
Universitätsklinikum Münster
Albert-Schweitzer-Campus 1
D-48149 Münster
Tel.: 0251 83-4733
Fax: 0251 83-47225
erren@uni-muenster.de
www.klich.uni-muenster.de



Sommersemester 2018

- 1 -

1902
Auto-Transplantation
einer Niere beim Hund
- Corneo (1906)
- Haut (1942)

1954
Murray - Boston

1967
Barnard - Cape Town

1967
Starzl - Denver

1966
Lillehei - Minneapolis

1981
Reitz - Stanford (H/L)

1983
Cooper - Toronto (L)

**Domino-
Transplantation**

Transplantat- überleben

Organ	1980	1991	1999
Niere	60%	98%	98%
Herz	60%	82%	85%
Leber	30%	79%	84%
Herz-Lunge	----	62%	78%
Pankreas	20%	93%	94%
Lunge	70%	70%	77%

- Chirurgische Techniken, Anästhesie
- Kalte und warme Ischämie
- Gewebetypisierung, pAK, Cross Match
- Immunsuppressiva (oral, Ak)
- **Toleranz**
- **Xenotransplantation**

Indikationen für Transplantation

Organ	Indikation
Niere	Terminale Niereninsuffizienz
Herz	Terminale Herzinsuffizienz
Lunge, Herz/Lunge	Pulmonale Hypertension Zytische Fibrose
Leber	Zirrhose, Krebs, Biliäre Atresie
Hornhaut	Dystrophie, Keratitis
Pankreas, Inselzellen	Diabetes mellitus
Knochenmark/Stammzellen	Immundefizienz, Leukämie, (solide Tumoren)
Darm	Krebs
Haut	Verbrennungen

Genetische Barrieren

Auto-transplantat: von einer Körperteile zu einer anderen (z. B. vom Rumpf auf den Arm)

Allo-transplantat: zwischen Angehörigen derselben Spezies (z. B. vom Harnröhren auf Harnröhre Mutter)

Xeno-transplantat: zwischen Angehörigen verschiedener Spezies (z. B. Mensch und Affe)

Molekularen Strukturen der Antigenität

- Major Histokompatibilitätskomplex (MHC)
 - Klasse I: **A, B, C**
 - Klasse II: **DR, DP, DQ**
 - Klasse III: > 20 Genkomplexe auf Chromosom 6p
- Minor Histokompatibilitätskomplex
 - ABO
 - Monozyten-Endotheliales System
 - > 30 Genkomplexe auf verschiedenen Chromosomen
- Weitere polymorphe Genorte
 - Strukturproteine, Enzyme, Hormone, Mediatoren

Major- + Minor-Histokompatibilitätsantigene Überlebenzeit Transplantat

Klasse 1: H-1

Klasse 2: MHC H-2

Neben-loci: H-3, H-10, mehrere Nebenloci

MHC-/Antigenkomplexbildung

Fetalperiode: Toleranzentwicklung
(Selbst-Antigen + Selbst MHC)

MHC: Anzahl Fehlpaarungen (Missmatch)

Überlebensrate (%) nach 1 Jahr

MHC: Polymorphismen serologisch detektierbare Spezifitäten (Auswahl)

Antigene	Klasse I	Klasse II
A	B	C
DQ	DR	DP

Serologisch detektierbare Spezifitäten (Auswahl)

inhibitor	A	B	C	DR	DQ	DP
1	6	w60	w1	1	w1	w1
2	7	61	w2	2	w2	w2
3	8	w62	w3	3	w3	w3
9	12	w63	w4	4	w4	w4
10	13	w64	w5	5	w5	w5
11	14	w65	w6	w6	w6	w6
12	15	w66	w7	7	w7	w7
13	16	w67	w8	w8	w8	w8
14	17	w68	w9	w9	w9	w9
15	18	w69	w10	w10	w10	w10
16	21	w60	w11	w11	w11	w11
17	22	w61	w12	w12	w12	w12
18	27	w62	w13	w13	w13	w13
19	30	w63	w14	w14	w14	w14
20	31	w64	w15	w15	w15	w15
21	32	w65	w16	w16	w16	w16
22	39	w67	w17	w17	w17	w17
23	40	w70	w18	w18	w18	w18
24	41	w71	w19	w19	w19	w19
25	42	w72	w20	w20	w20	w20
26	44	w73	w21	w21	w21	w21
27	45	w74	w22	w22	w22	w22
28	46	w75	w23	w23	w23	w23
29	47	w76	w24	w24	w24	w24
30	48	w77	w25	w25	w25	w25
31	49	w78	w26	w26	w26	w26
32	47	w79	w27	w27	w27	w27
33	48	w80	w28	w28	w28	w28
34	49	w81	w29	w29	w29	w29
35	47	w82	w30	w30	w30	w30
36	48	w83	w31	w31	w31	w31
37	49	w84	w32	w32	w32	w32
38	47	w85	w33	w33	w33	w33
39	48	w86	w34	w34	w34	w34
40	49	w87	w35	w35	w35	w35
41	47	w88	w36	w36	w36	w36
42	48	w89	w37	w37	w37	w37
43	49	w90	w38	w38	w38	w38
44	47	w91	w39	w39	w39	w39
45	48	w92	w40	w40	w40	w40
46	49	w93	w41	w41	w41	w41
47	47	w94	w42	w42	w42	w42
48	48	w95	w43	w43	w43	w43
49	49	w96	w44	w44	w44	w44
50	47	w97	w45	w45	w45	w45
51	48	w98	w46	w46	w46	w46
52	49	w99	w47	w47	w47	w47
53	47	w100	w48	w48	w48	w48
54	48	w101	w49	w49	w49	w49
55	49	w102	w50	w50	w50	w50

Gesamtstatus

Klasse I
sequenzspezifische **Sonden**
(site specific oligos - SSO)

Klasse II
sequenzspezifische **Primer**
(site specific primer - SSP)

hochauflösend
Klasse II DRB1, 2, 3, 4, ...
Sequenzierung
(sequence based typing - SBT)

Antigenität von Organen-/Strukturen

Transplantat	Antigenität	Typisierung	Bemerkung
Xeno	++++	nicht möglich (Genorte differenz)	Antikörper-Depletion, löslicher Komplement-Rezeptor, Decay Accelerating Factor (DAF)
Knochenmark	+++		HvG, GvH
Niere	++		HvG
Leber	+		HvG
Herz/Lunge	(+)		HvG
Hornhaut	Dynamisch regulierte Antigenität - (+)*		*falls vaskularisiert
Klappen, Gefäße, Haut	-		deimmunogenisiert
Knochen	-		als temporäre Matrix

HvG = Host versus Graf; GvH = Graf versus Host

Präsensibilisierung

- Lymphzytotoxische Antikörper
Test gegen Lymphozyten von 30-60 Zellspendern (Panel) mit bekannten HLA-Antigenen.
Angabe in Prozent gegen wie viele Zellspender das Serum positiv reagiert
- Highly Immunized Tray (HIT)
positive Reaktion gegen >80% der Panel-Lymphzyten

Cross Match (Major)

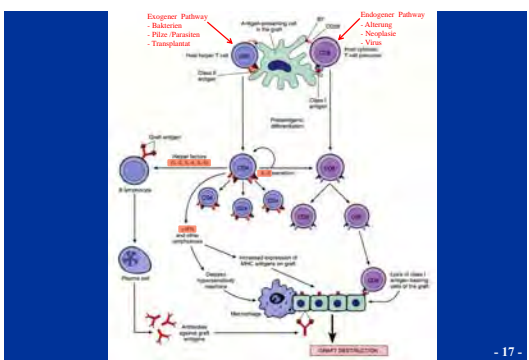
Methode:
Serologischer lymphozytologischer Test gegen T- + B-Lymphozyten des Organspenders (Milz)

Interpretation:
positives T-Zell-Cross-Match:
- schädlich bei Nierentransplantation
- nicht bei extrarenalen Transplantationen

positives B-Zell-Cross-Match:
- Bedeutung kontrovers diskutiert

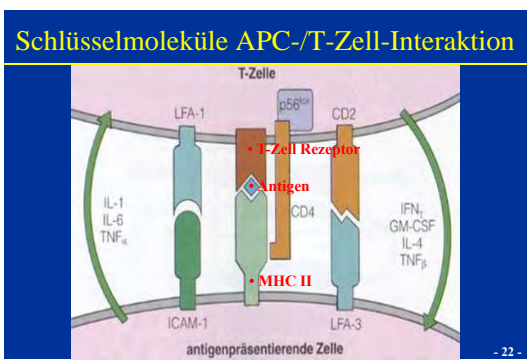
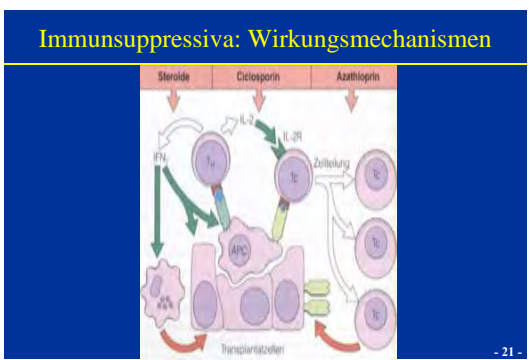
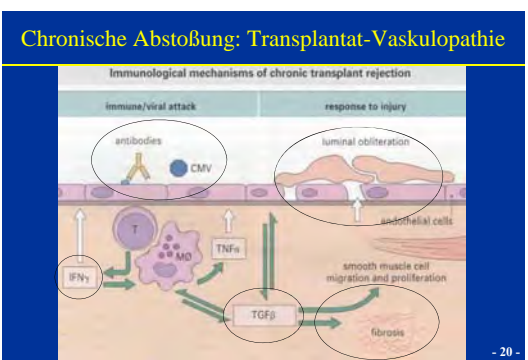
MHC-Inkompatibilität: Klinische Konsequenzen

- Abstoßung
 - Humoral (hyperakut)
 - Zellulär
 - Akut: Transplantatversagen
 - Chronisch: Transplantatvaskulopathie
- Störung Immunüberwachung
 - Infektion
 - Neoplasie



Abstoßungen: Klinik

Art	Zeit	Ursache	Humoral	Zellulär	Therapie
hyperakut	Stunden	• präformierte AK • Komplement	█		• Steroide • Cyclophosphamid, MMF • Plasmapherese
akzelleriert	Tage	• Reaktivierung allosensibilisierter B- + T-Lymphozyten	█	█	• Steroide • Cyclophosphamid • ATG, OKT3
akut	Wochen	• primäre Aktivierung T-Lymphozyten	▴	▴	• Steroide • ATG, OKT3
chronisch (TVP)	Monate/Jahre	• AK? • Immunkomplex? • ADCC • langsame zelluläre Abstoßung	?	?	• Aktuell ??? • Zukünftig: neue Medikamente



Immunsuppressiva: Zielstrukturen

Basis Therapie: oral, keine Sensibilisierung		
Medikament	Zielstruktur	Bemerkung
Azathioprin (Imurel®)	T × B	hohe Dosis: Inhibition B-Lymphozyten + AK
Cyclosporin (Sandimmun®)	T	
Tacrolimus (Prograf®)	T	
Sinembus (Rapamune®)	T	
Everolimus (Certican®)	T = B	
Mycophenolat (Myfortic®)	T = B	
Cyclophosphatamid	T _s × T × B	hohe Dosis: Inhibition B-Lymphozyten + AK
Methotrexat	B × T	
Steroide	M × T × B	antiphlogistisch
Plasmapherese	AK	

B = B-Lymphozyten, T = T-Lymphozyten, T_s = T-Suppressor lymphozyten, M = Monozyten, AK = Anzüßerger

Induktion/Abstoßungstherapie: parenteral, Sensibilisierung		
Medikament	Zielstruktur	Bemerkung
ATG (ATGAM®)	T-Lymphozyten	polyklonal
Anti-CD3 (OKT3®)	T-Lymphozyten	monoklonal
Anti-CD20 (Rituximab®)	B-Lymphozyten	monoklonal
Anti-CD25 (Simulect®)	CD25+ Lymphozyten	monoklonal
Anti-ICAM (Entleomab®)	Adhäsionsmoleküle	monoklonal

