

Klinische Chemie und Laboratoriumsdiagnostik

Vorlesung Transplantation



QR-Code / Folien dieser Vorlesung:
www.klichi.uni-muenster.de/folien.pdf
siehe auch [ILIAS](#)

Dr. med. Michael Erren

Zentrale Einrichtung Labor

– UKM Labor –

Universitätsklinikum Münster

Albert-Schweitzer-Campus 1

48149 Münster

Tel.: 0251 83-48701

Fax: 0251 83-47225

erren@uni-muenster.de

www.klichi.uni-muenster.de



Wintersemester 2022/23

Klinische Chemie und Laboratoriumsdiagnostik

Vorlesung Transplantation



QR-Code / Folien dieser Vorlesung:
www.klichi.uni-muenster.de/folien.pdf
siehe auch [ILIAS](#)

Dr. med. Michael Erren

Zentrale Einrichtung Labor

– UKM Labor –

Universitätsklinikum Münster

Albert-Schweitzer-Campus 1

48149 Münster

Tel.: 0251 83-48701

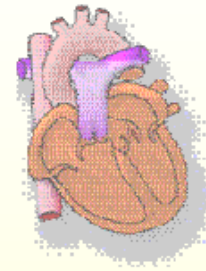
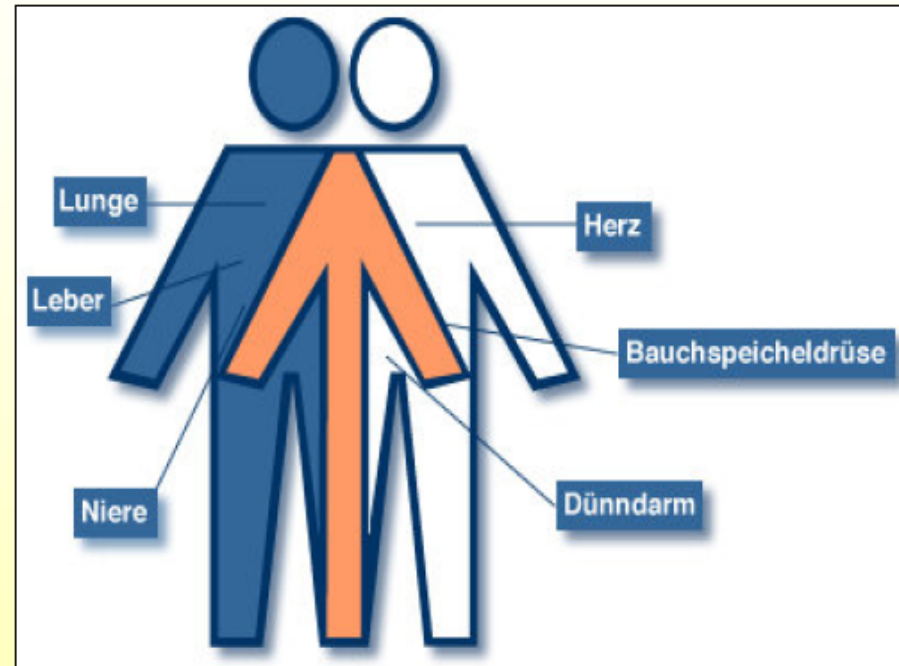
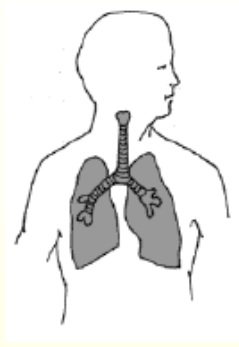
Fax: 0251 83-47225

erren@uni-muenster.de

www.klichi.uni-muenster.de



Wintersemester 2022/23



Eurotransplant:
<http://www.transplant.org/>
 (links zu anderen Sites)

Checkliste Organtransplantation:
 Largidèr, Sturm, Wicki (Thieme)

Immunologie-Lehrbücher:
 Janeway (Spektrum)
 Roitt (Thieme)

1902

Auto-Transplantation einer Niere beim Hund

- Cornea (1906)
- Haut (1943)

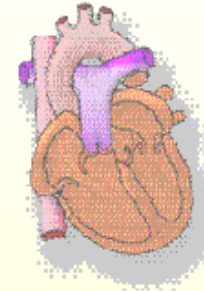
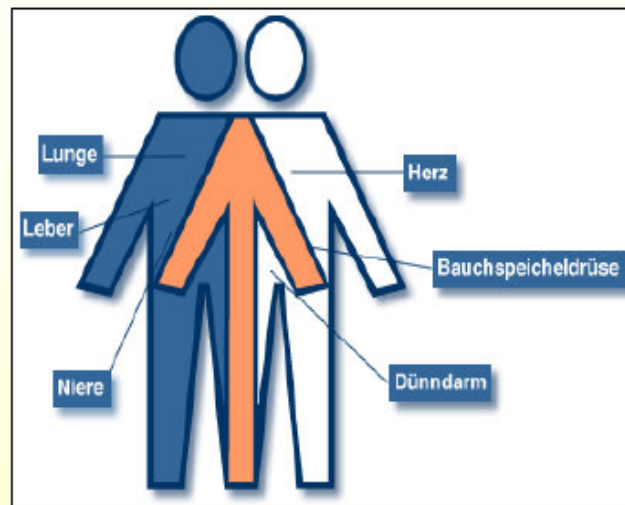
1954

Murray - Boston



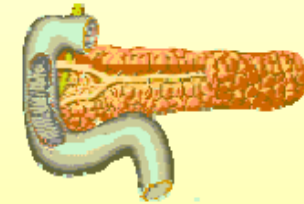
1967

Starzl - Denver



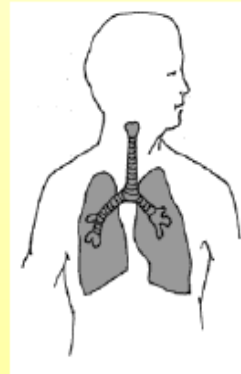
1967

Barnard - Cape Town



1966

Lillehei - Minneapolis



1981

Reitz - Stanford (H/L)

1983

Cooper - Toronto (L)

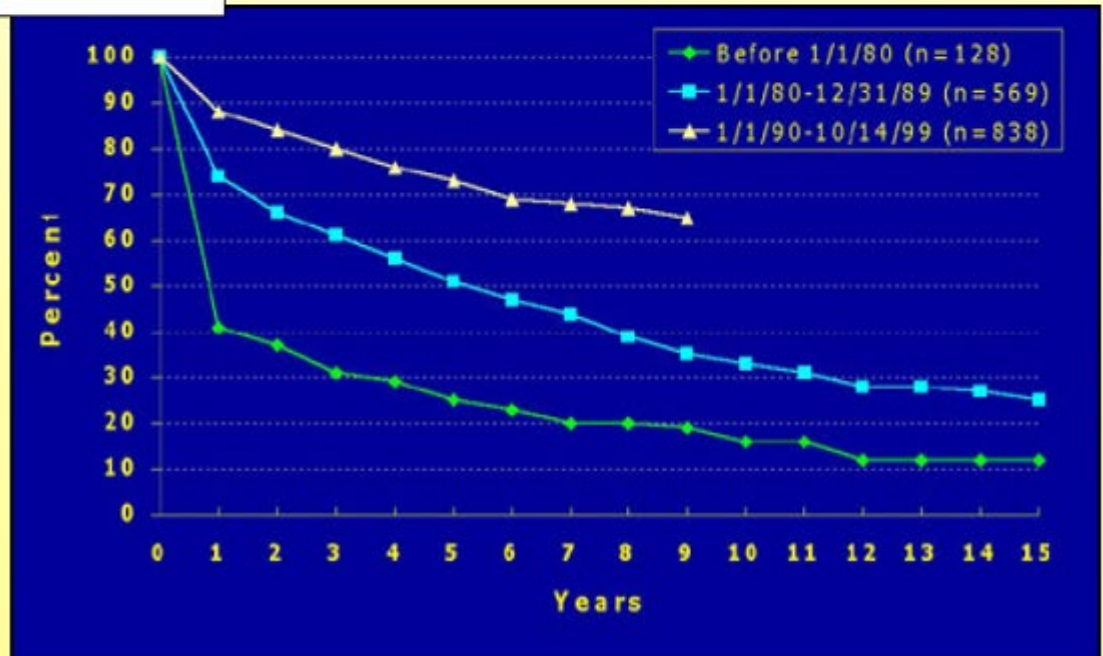
**Domino-
Transplantation**

Organ	1980	1991	1995
Niere	60%	98%	98%
Herz	60%	82%	85%
Leber	30%	79%	84%
Herz-Lunge	----	62%	78%
Pankreas	20%	93%	94%
Lunge	----	70%	77%

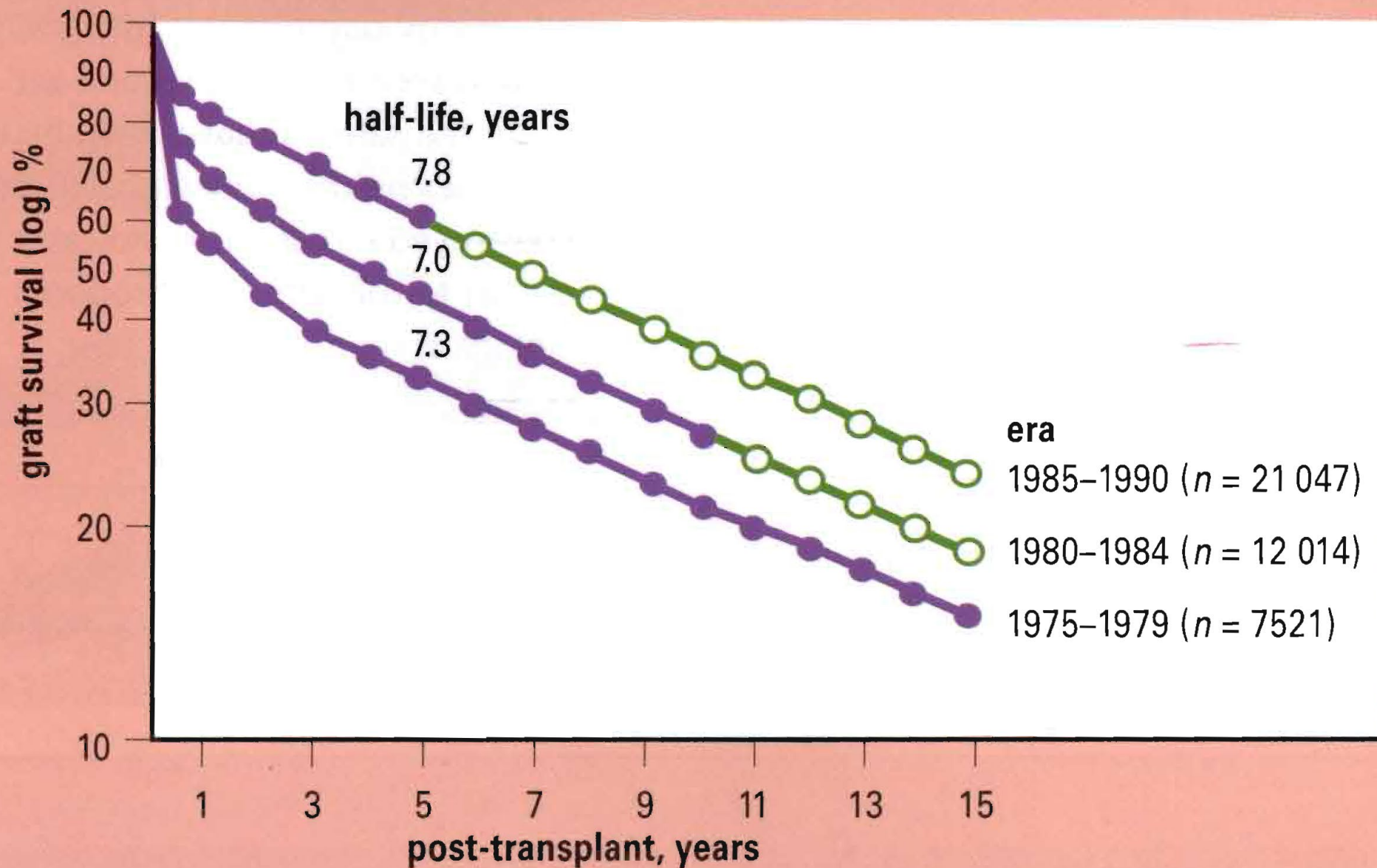
Transplantat- überleben

- Chirurgische Techniken, Anästhesie
- Warme und kalte Ischämiezeit
- Gewebetypisierung, pAK, Cross Match
- Immunsuppressiva (oral, Antikörper)
- Toleranz (zentral, peripher), Ignoranz
- Xenotransplantation, Zellkultur

*UNOS United Network of Organ Sharing 1997



Long-term survival of kidney grafts



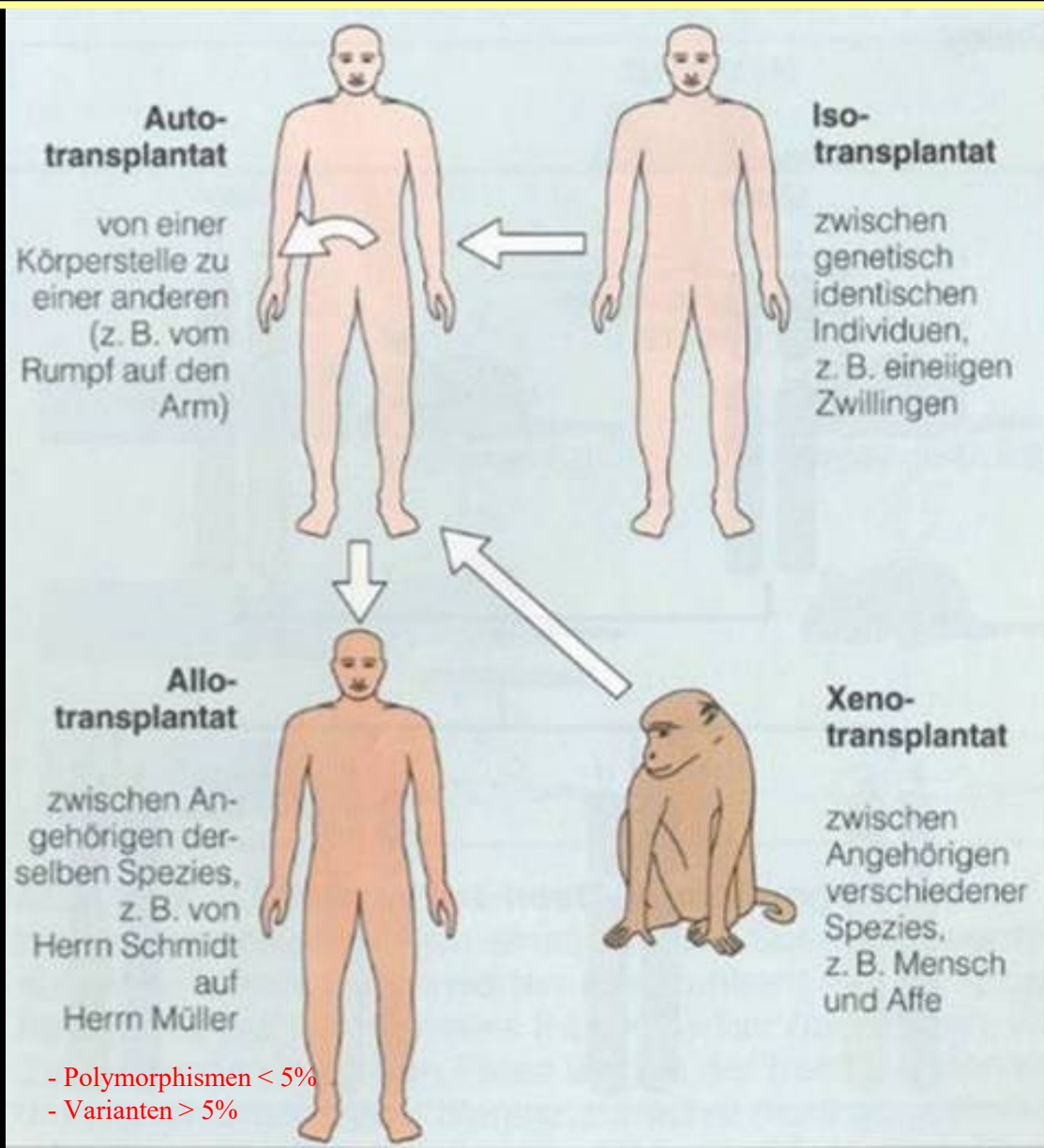
Indikationen für Transplantation

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
Darm	Krebs
Haut	Verbrennungen
Knochenmark / Stammzellen	Immundefizienz, Leukämie, (solide Tumoren)

Klinische Probleme

- **Abstossung akut** (Infektion getriggert)
Abstossung chronisch (Ak, Ag-Ak, Viren, Immunsuppressiva)
- **Dysfunktion** (frühe kardiale Dysfunktion)
- **Toxizität** (Leber, Niere, Nervensystem)
- **!!! Infektionen / Sepsis** (Immunparalyse) **!!!**
- **Neoplasien** (Haut, Leukämie, Lymphom)

Genetische Barrieren



Molekularen Strukturen der Antigenität

- Major Histokompatibilitätskomplex (MHC, Chromosom 6)
 - HLA Klasse I: A, B, C
 - HLA Klasse II: DR, DP, DQ
 - HLA Klasse III: > weitere 20 Genkomplexe auf Chromosom 6
- Minor Histokompatibilitätskomplex
 - AB0
 - Monozyten-Endotheliales System
 - > 30 Genkomplexe auf verschiedenen Chromosomen
- Weitere polymorphe Genorte
 - Strukturproteine, Enzyme, Mediatoren, Hormone
 - Abstossung
 - Dysregulation / -Funktion (z.B. frühe kardiale Dysfunktion)

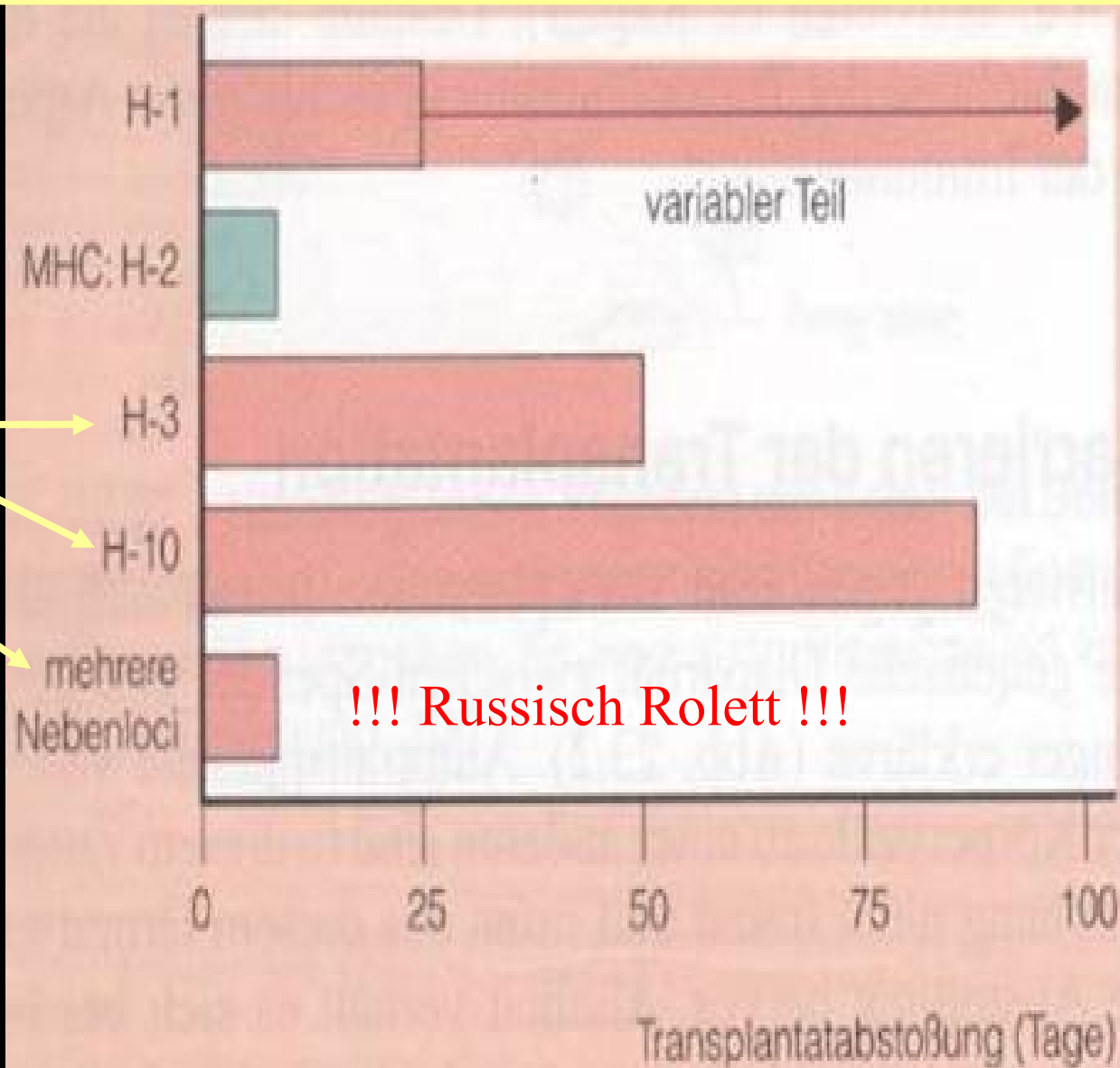
Major- + Minor-Histokompatibilitätsantigene

Überlebenzeit Hauttransplantat bei Mismatch

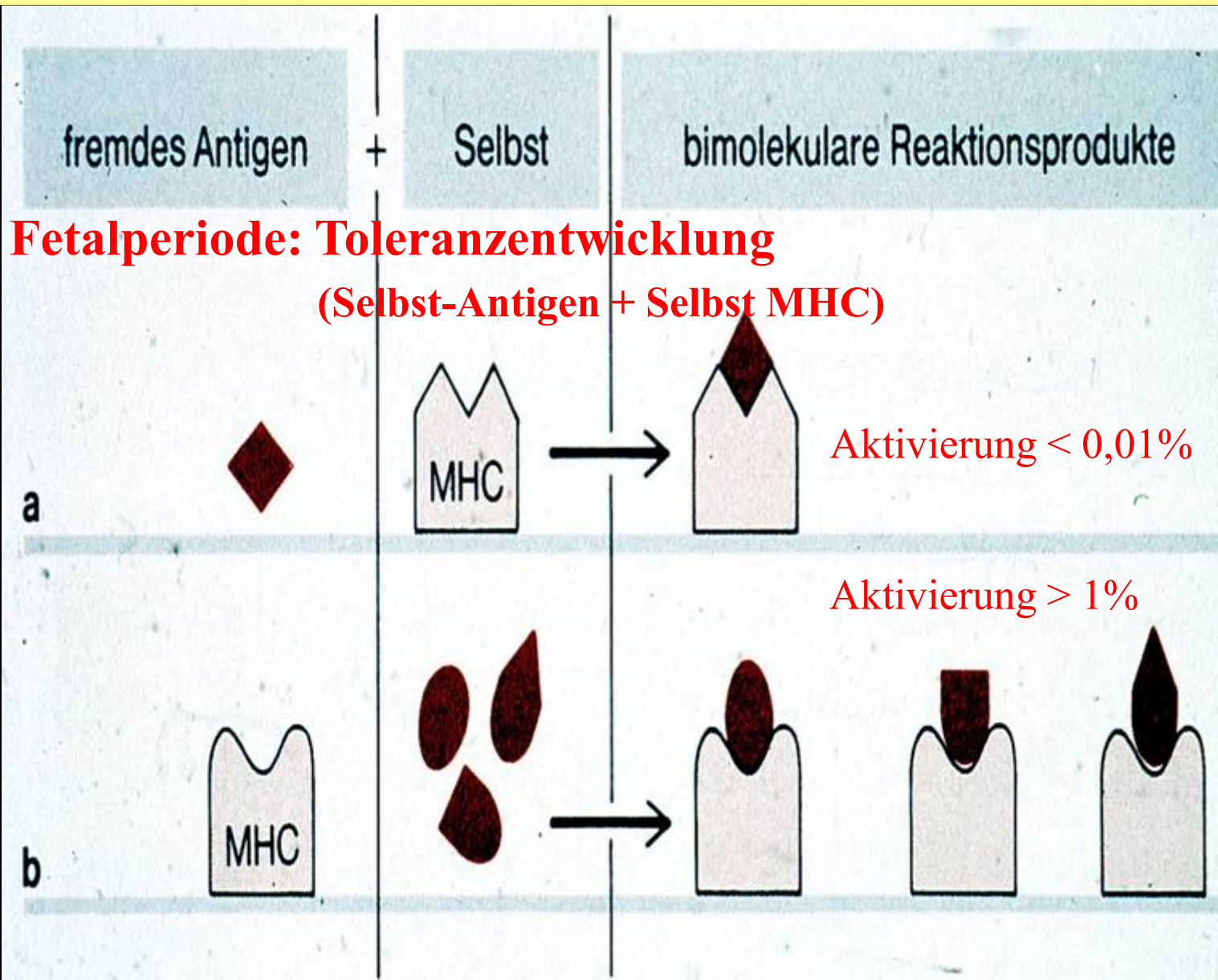
Klasse 1 →

Klasse 2 →

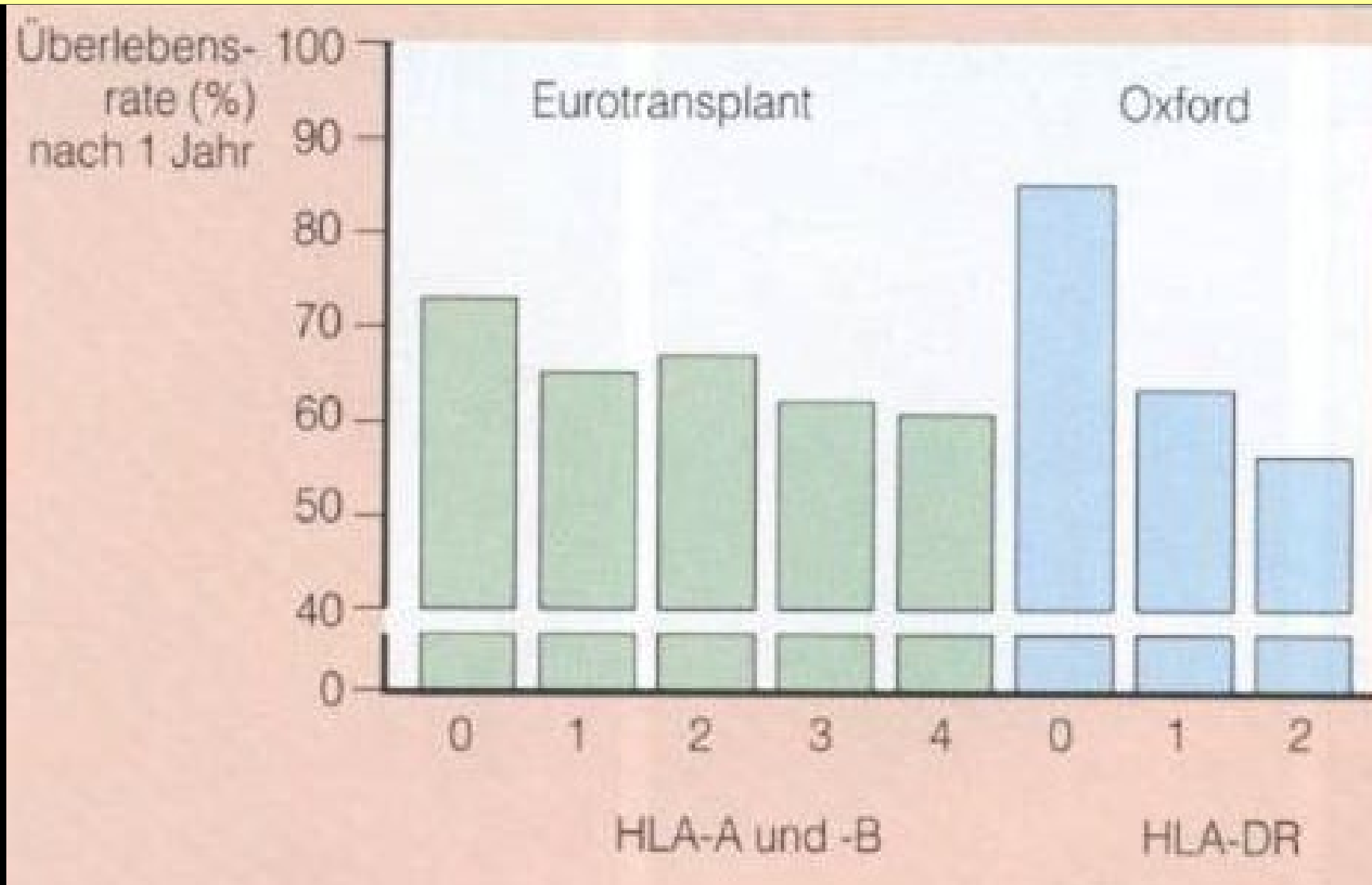
Neben-
loci →



MHC-/Antigenkomplexbildung



MHC: Anzahl Fehlpaarungen (Mismatch)



MHC: Polymorphismen

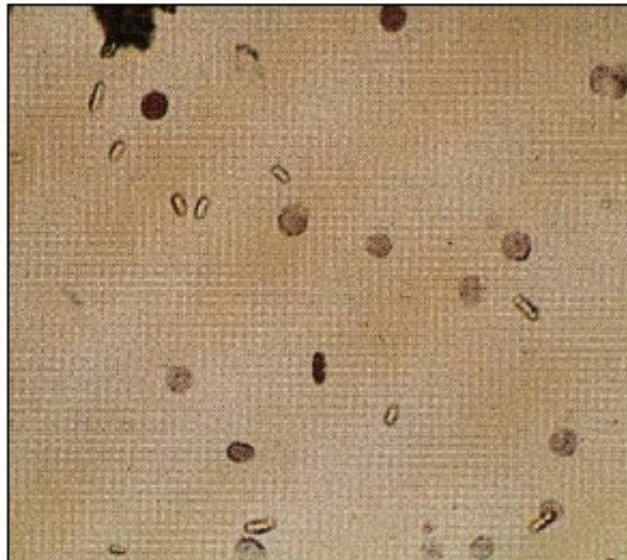
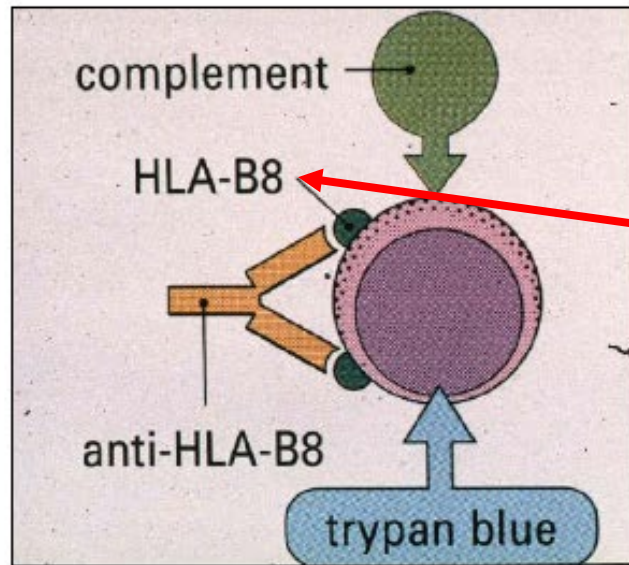
serologisch detektierbare Spezifitäten (Auswahl)

Locus	Klasse I			Klasse II		
	A	B	C	DR	DQ	DP
Antigene	1	5	w50	w1	1	w1
	2	7	51	w2	2	w2
	3	8	w52	w3	3	w3
	9	12	w53	w4	4	w4
	10	13	w54	w5	5	w5
	11	14	w55	w6	w6	w6
	w19	15	w56	w7	w7	
	23	16	w57	w8	w8	
	24	17	w58	w9	w9	
	25	18	w59	w10		
	26	21	w60	w11		
	28	w22	w61	w12		
	29	27	w62	w13		
	30	35	w63	w14		
	31	37	w64	w15		
	32	38	w65	w16		
	w33	39	w67	w17		
	w34	40	w70	w18		
	w36	w41	w71	w52		
	w43	w42	w72	w53		
	w66	44	w73			
	w68	45	w75			
	w69	w46	w76			
	w74	w47	w4			
		w48	w6			
		49				

Terasaki:

**Kreuzreagierende
HLA-Gruppen**

Serologisch detektierbare Spezifitäten (Auswahl)



locus	class I			class II		
	A	B	C	DR	DQ	DP
antigens	1	5	w50	w1	1	w1
	2	7	51	w2	2	w2
	3	8	w52	w3	3	w3
	9	12	w53	w4	4	w4
	10	13	w54	w5	5	w5
	11	14	w55	w6		w6
	w19	15	w56	w7		
	23	16	w57	w8		
	24	17	w58	w9		
	25	18	w59	w10		
	26	21	w60	w11		
	28	w22	w61	w12		
	29	27	w62	w13		
	30	35	w63	w14		
	31	37	w64	w15		
	32	38	w65	w16		
	w33	39	w67	w17		
	w34	40	w70	w18		
	w36	w41	w71	w52		
	w43	w42	w72	w53		
	w66	44	w73			
	w68	45	w75			
	w69	w46	w76			
	w74	w47	w4			
		w48	w6			
		49				

Gesamtstatus

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

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

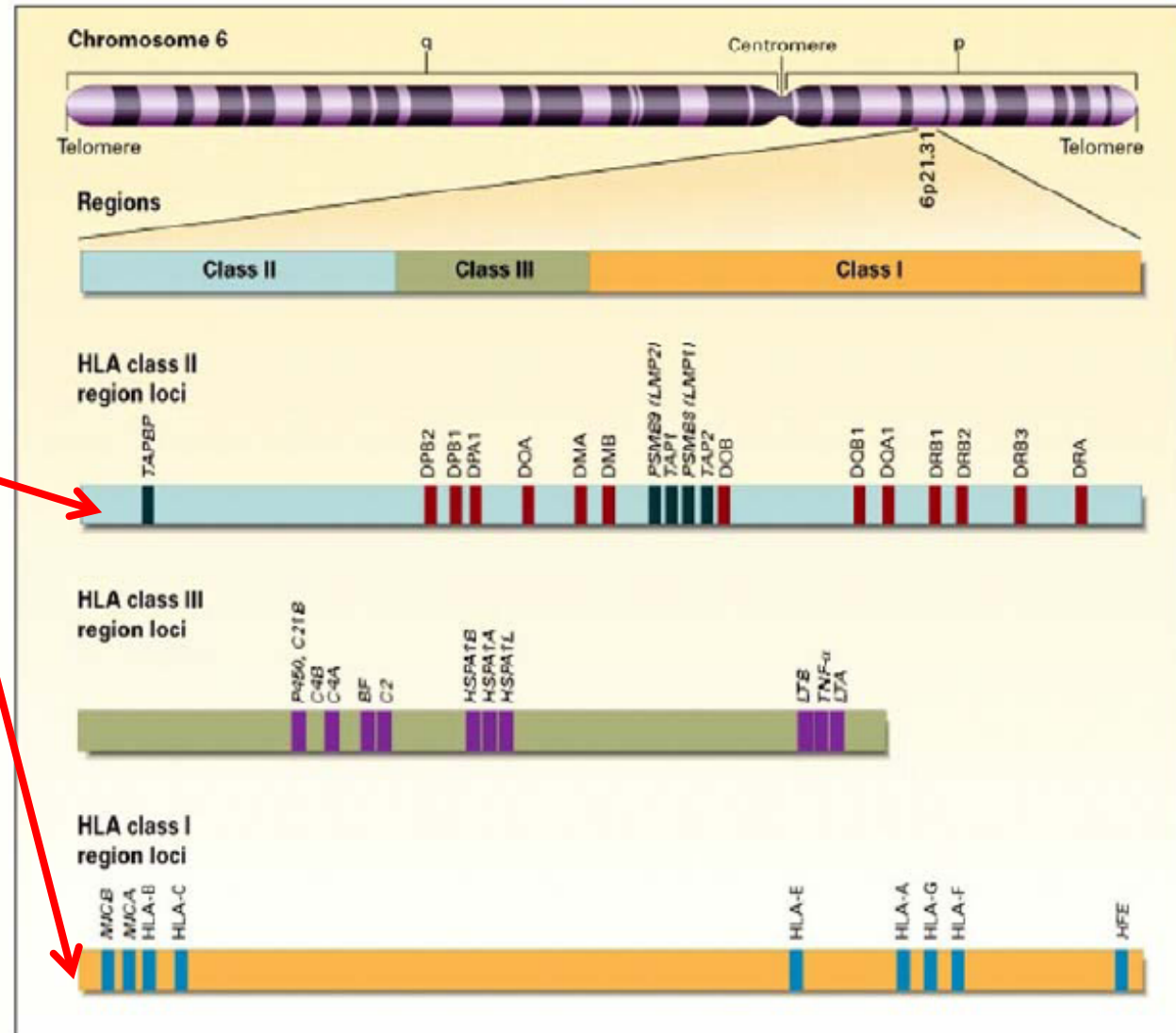
hochauflösend

Klasse II DRB1,2,3,4,...

Sequenzierung

(sequence based typing - SBT)

Haplotypen, cis/trans, Neumutationen



Antigenität von Organen- / Strukturen

Transplantat	Antigenität	Typisierung	Bemerkung
Xeno	++++	nicht möglich (Genorte different)	Antikörper-Depletion, löslicher Komplement-Rezeptor, Decay Accelerating Factor (DAF)
Knochenmark	+++		HvG, GvH
Niere	++		HvG
Leber	+		HvG
Herz/Lunge	(+)		HvG

Dynamisch regulierte Antigenität
(z. B. Infektion getriggert)

Präsensibilisierung

(Spontan, Schwangerschaft, Bluttransfusion, Vor-Transplantation)

- Lymphozytotoxische 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-Lymphozyten
- Warteliste $\Rightarrow$ High Urgency (HU)
- Full-house-match

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

Cross Match (Minor)

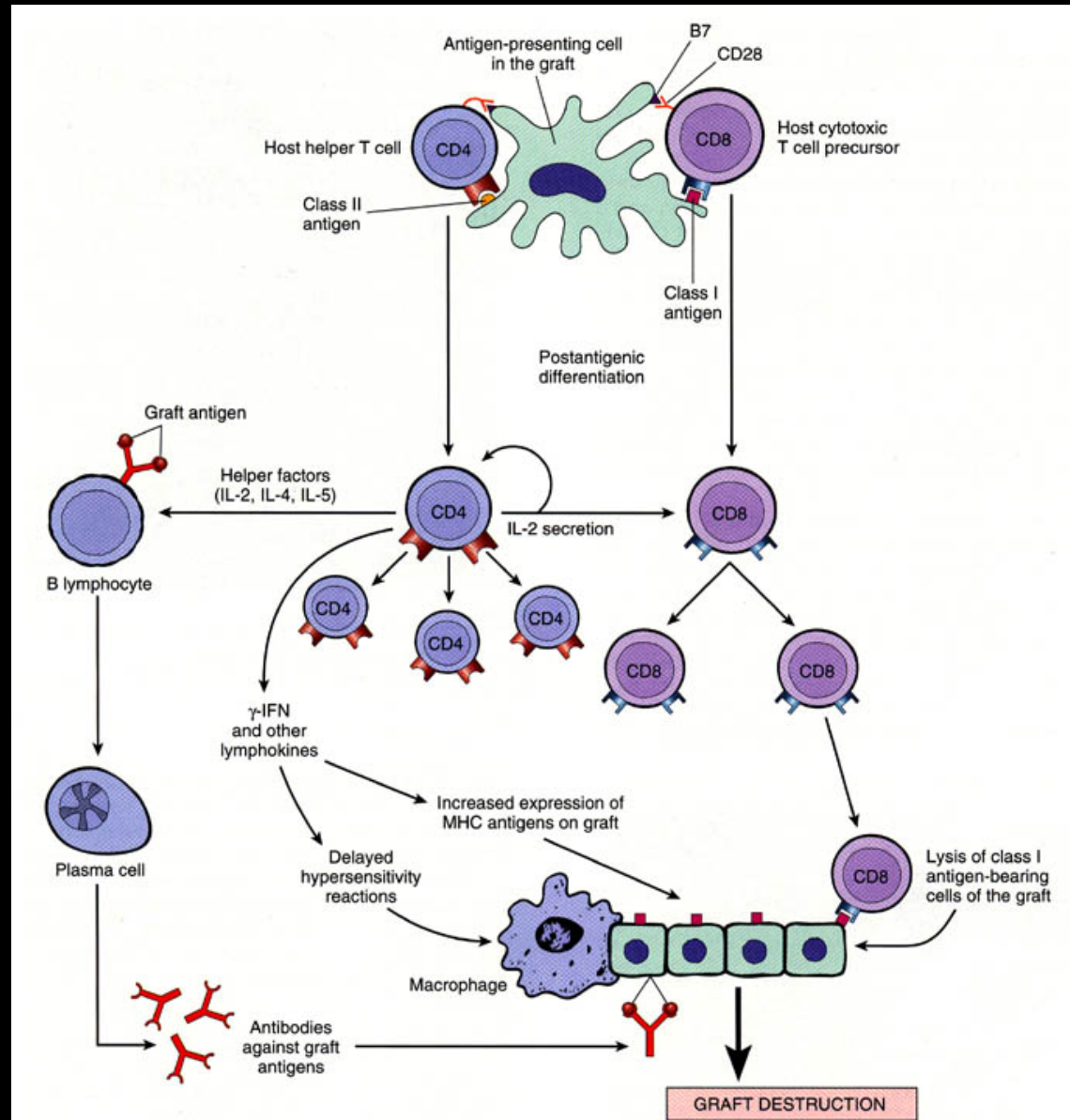
Methode:

Serum des Spenders
gegen T- + B-Lymphozyten des Empfängers

Interpretation:

weniger bedeutsam

Immunologische Komponenten der Abstoßung

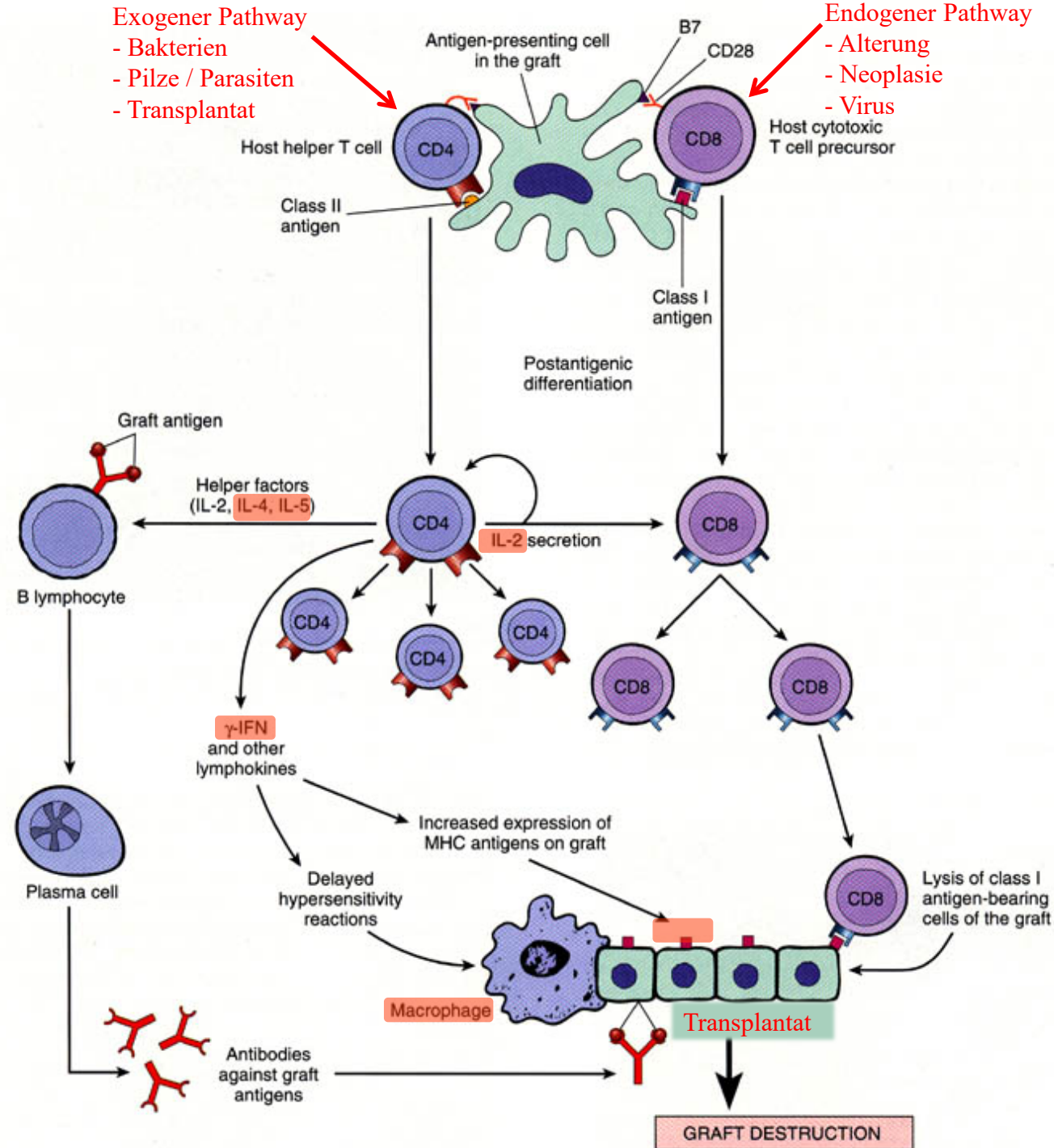


Exogener Pathway

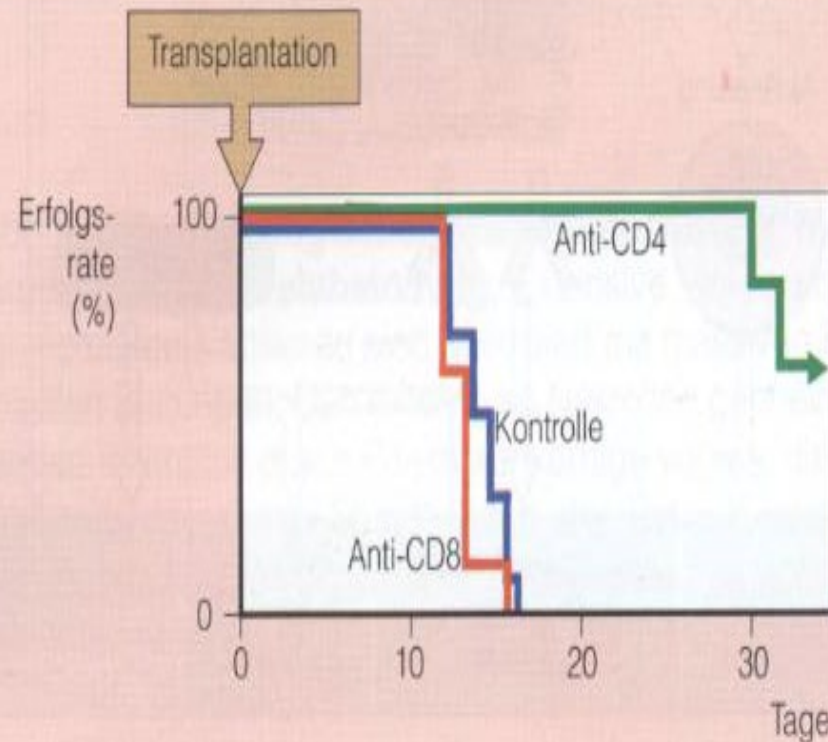
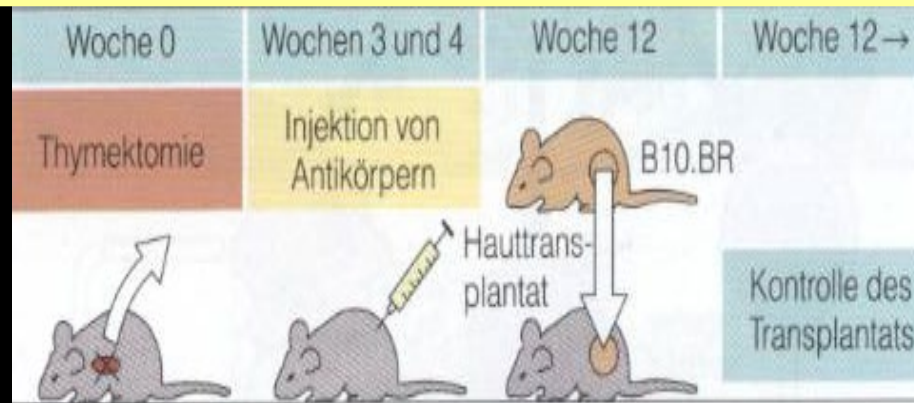
- Bakterien
- Pilze / Parasiten
- Transplantat

Endogener Pathway

- Alterung
- Neoplasie
- Virus



T-Helfer-Lymphozyten: Schlüsselzellen der Abstoßung



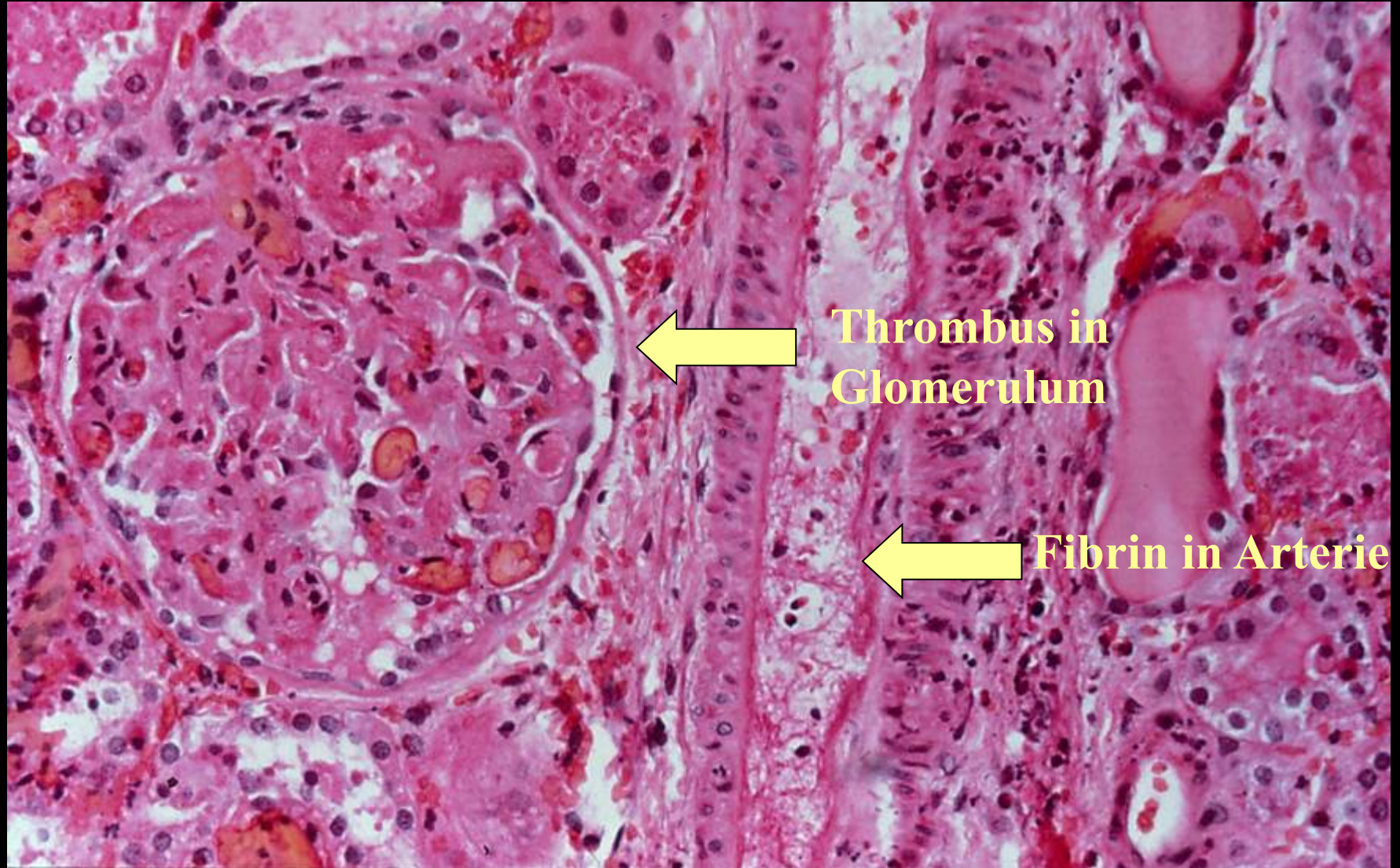
Abstoßungen: Klinischer Verlauf

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

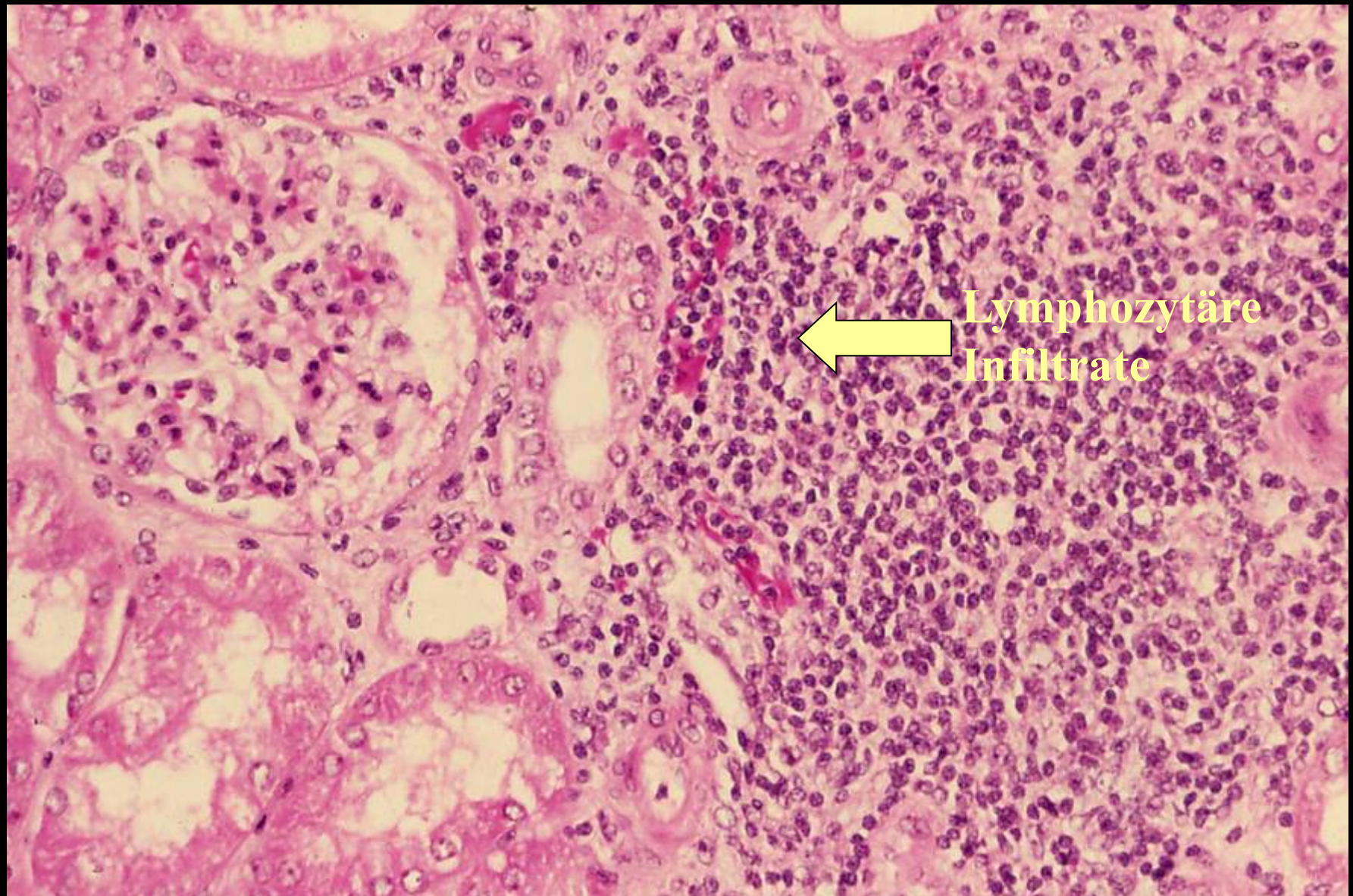
Abstoßungen: Pathologie

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? • Immunkomplexe? • ADCC • langsame zelluläre Abstoßung	?	?	• Aktuell ??? • Zukünftig: neue Medikamente

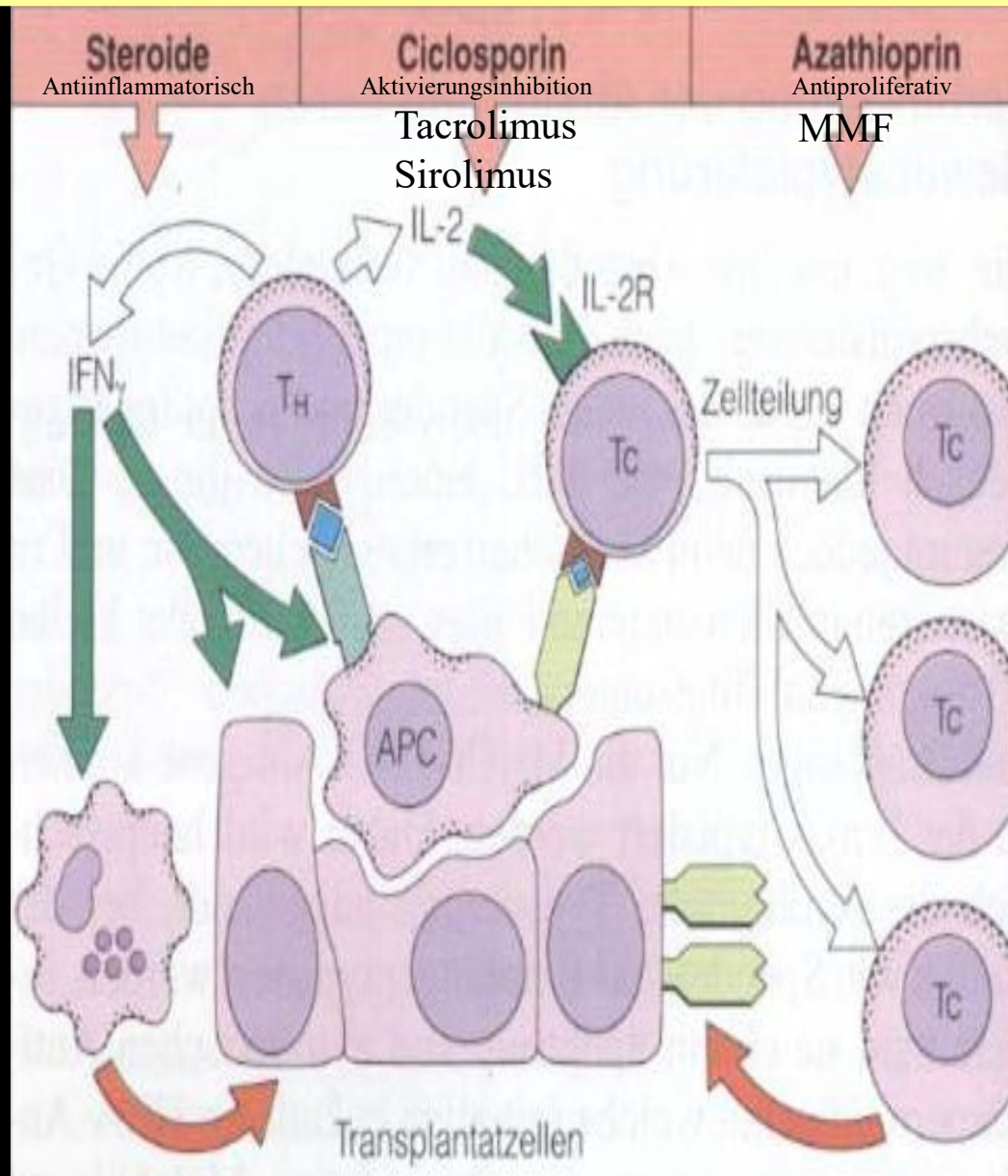
Hyperakute Abstoßung nach Nieren-TX: Humoral durch präformierte Antikörper



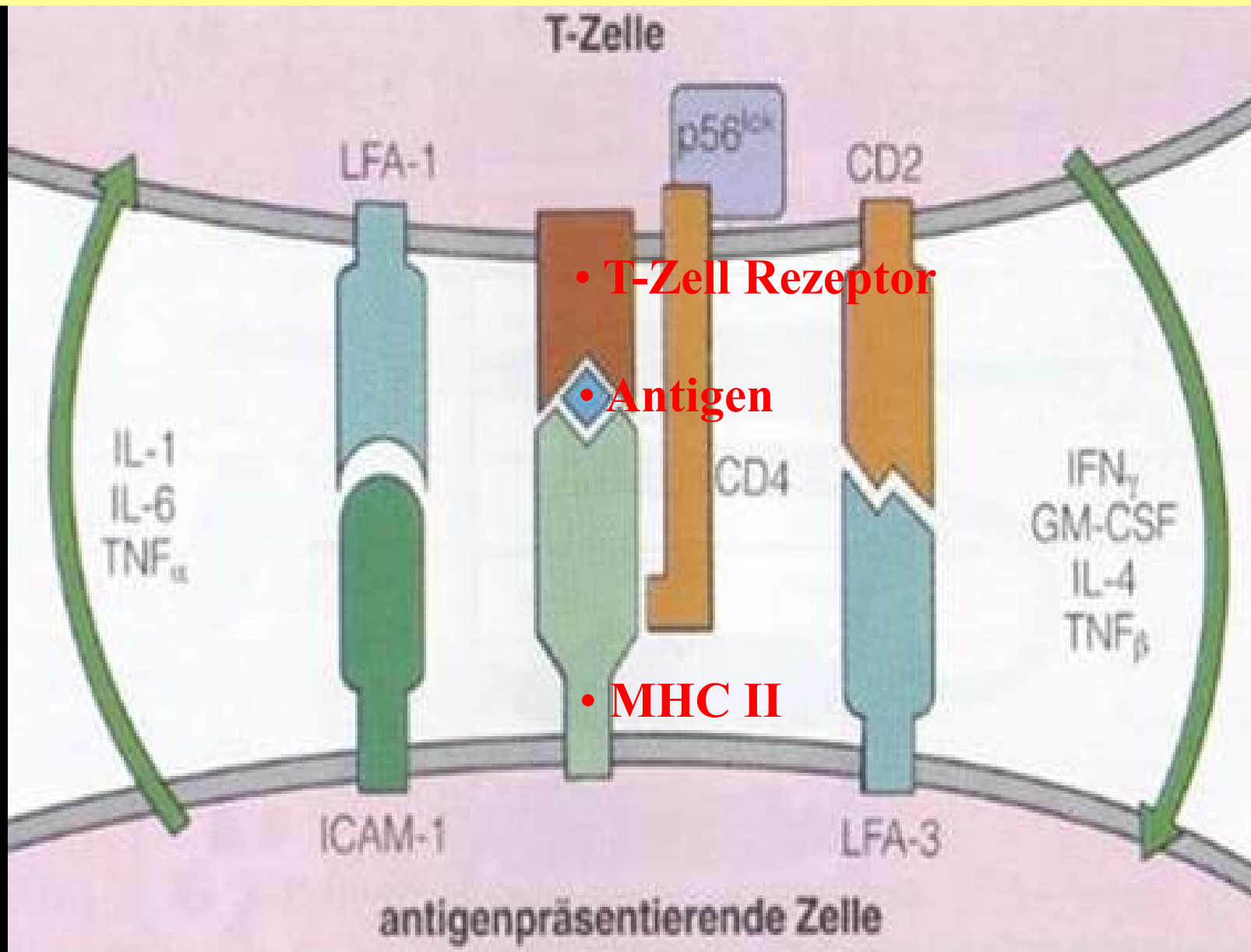
Akute Abstoßung nach Nieren-TX: Zellulär durch primär aktivierte T-Zellen



Immunsuppressiva: Wirkungsmechanismen



Schlüsselmoleküle APC-/T-Zell-Interaktion



Immunsuppressiva: Zielstrukturen

Basis Therapie: oral, keine Sensibilisierung

Medikament	Zielstruktur	Bemerkung
Azathioprin (Imurek®)	T > (B)	hohe Dosis: Inhibition B-Lymphozyten + AK
Cyclosporin (Sandimmun®)	T	toxisch
Tacrolimus (Prograf®)		
Sirolimus (Rapamune®)	T	
Everolimus (Certican®)		
Mycophenolat (Myfortic®)	T = B	
Cyclophosphatamid	Ts > T > B	hohe Dosis: Inhibition B-Lymphozyten + AK
Methotrexat	B > T	
Steroide	M > T >> B	antiphlogistisch
(Plasmapherese)	AK	

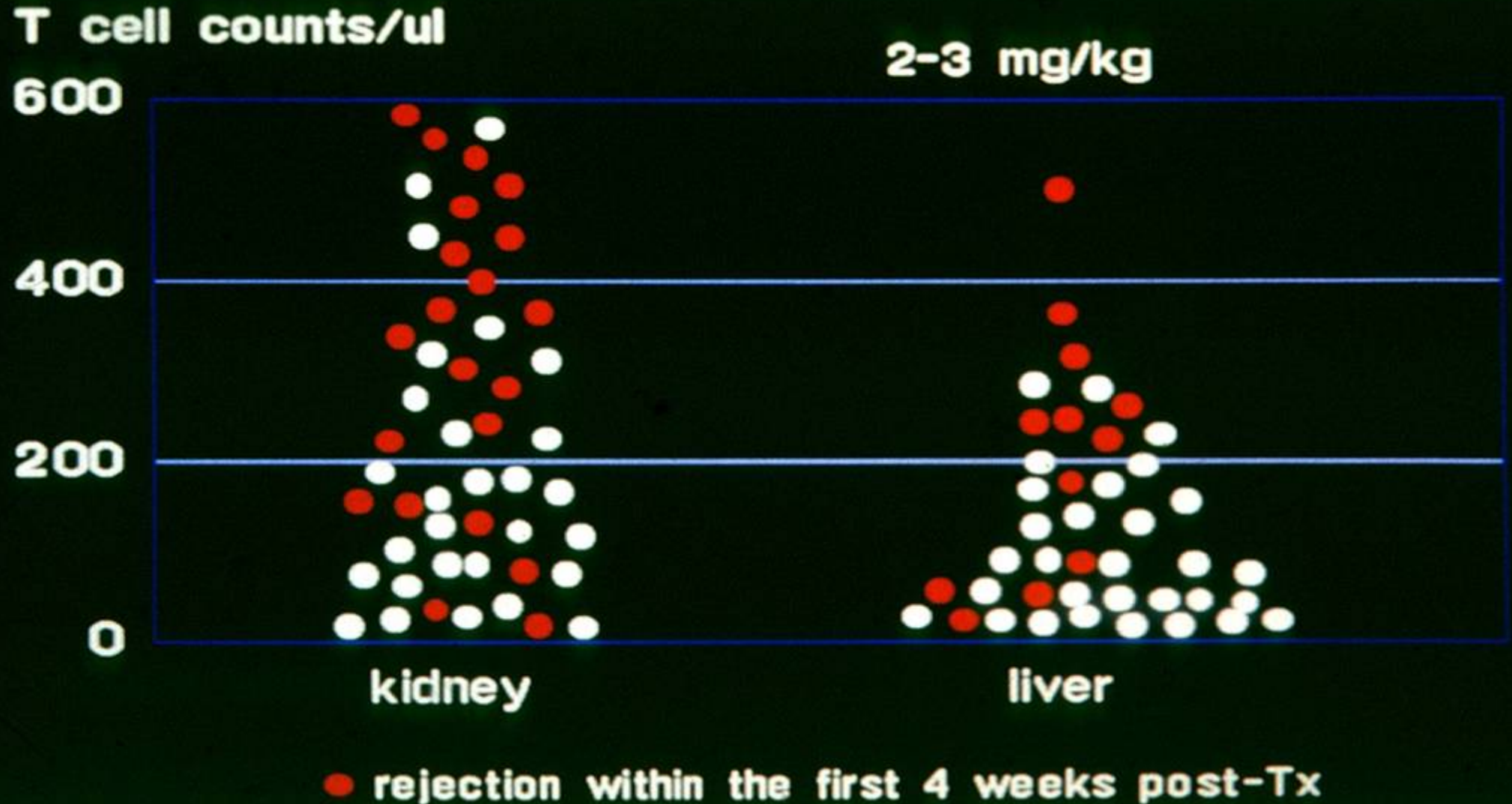
B = B-Lymphozyten, T = T-Lymphozyten, Ts = T Suppressor Lymphozyten, M = Monozyten, AK = Antikörper

Induktion/Abstossungstherapie: parenteral, Sensibilisierung

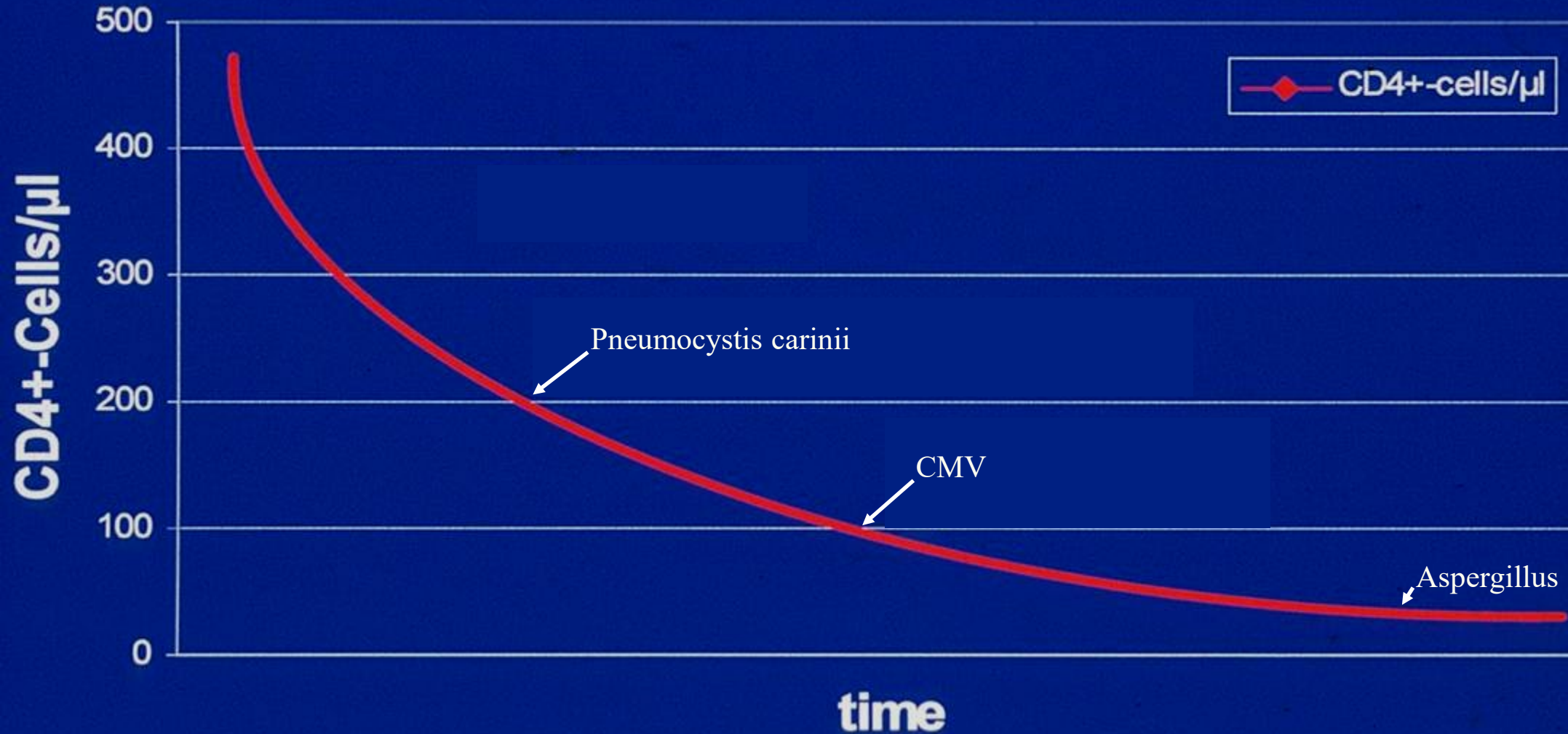
Medikament	Zielstruktur	Bemerkung
ALG	Lymphozyten	polyklonal
ATG (ATGAM®)	T-Lymphozyten	polyklonal
Anti-CD3 (OKT3®)	T-Lymphozyten	monoklonal
Anti-CD20 (Rituximab®)	B-Lymphozyten	monoklonal
Anti-CD25 (Simulect®)	IL2R+ Lymphozyten	monoklonal
Anti-ICAM (Enlimomab®)	Adhäsionsmoleküle	monoklonal

- Anaphylaktischer Schock
- Wirkungsverlust

Abstoßungstherapie mit Anti-Thymozyten-Globulin (ATG): interindividuelle Variabilität

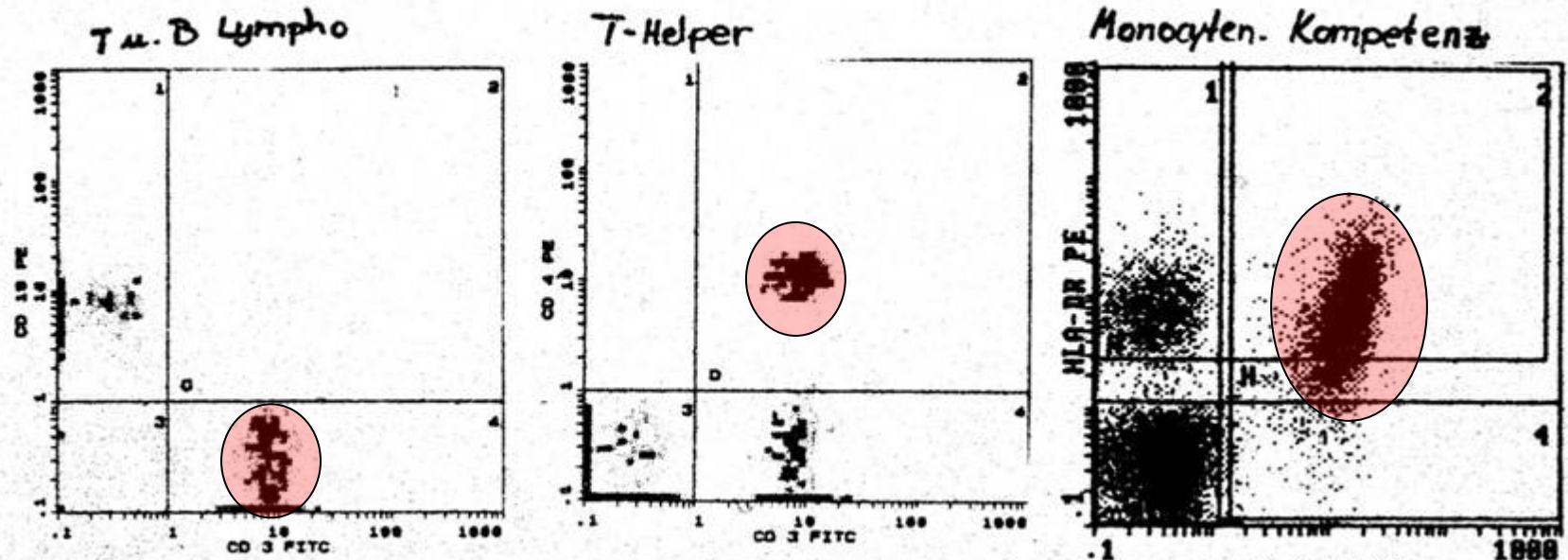


Anfälligkeit für Infektionen: Korrelation mit T-Helfer-Lymphozyten

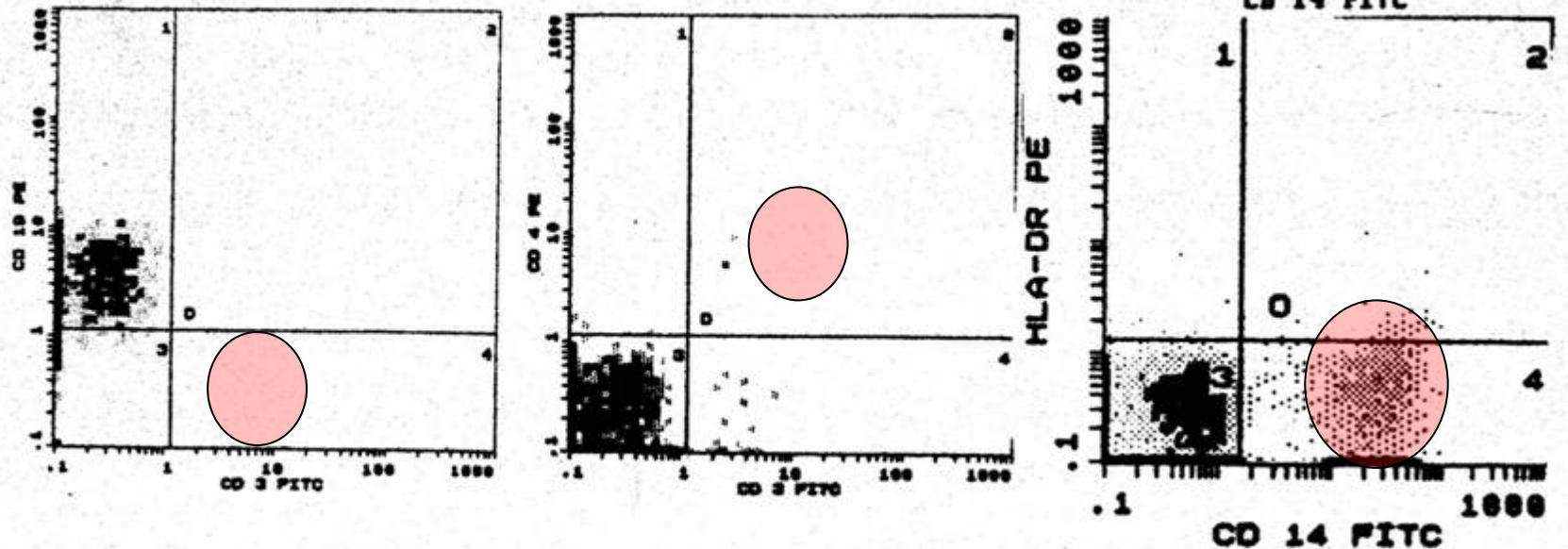


ATG-Therapie: Durchflußzytometrie

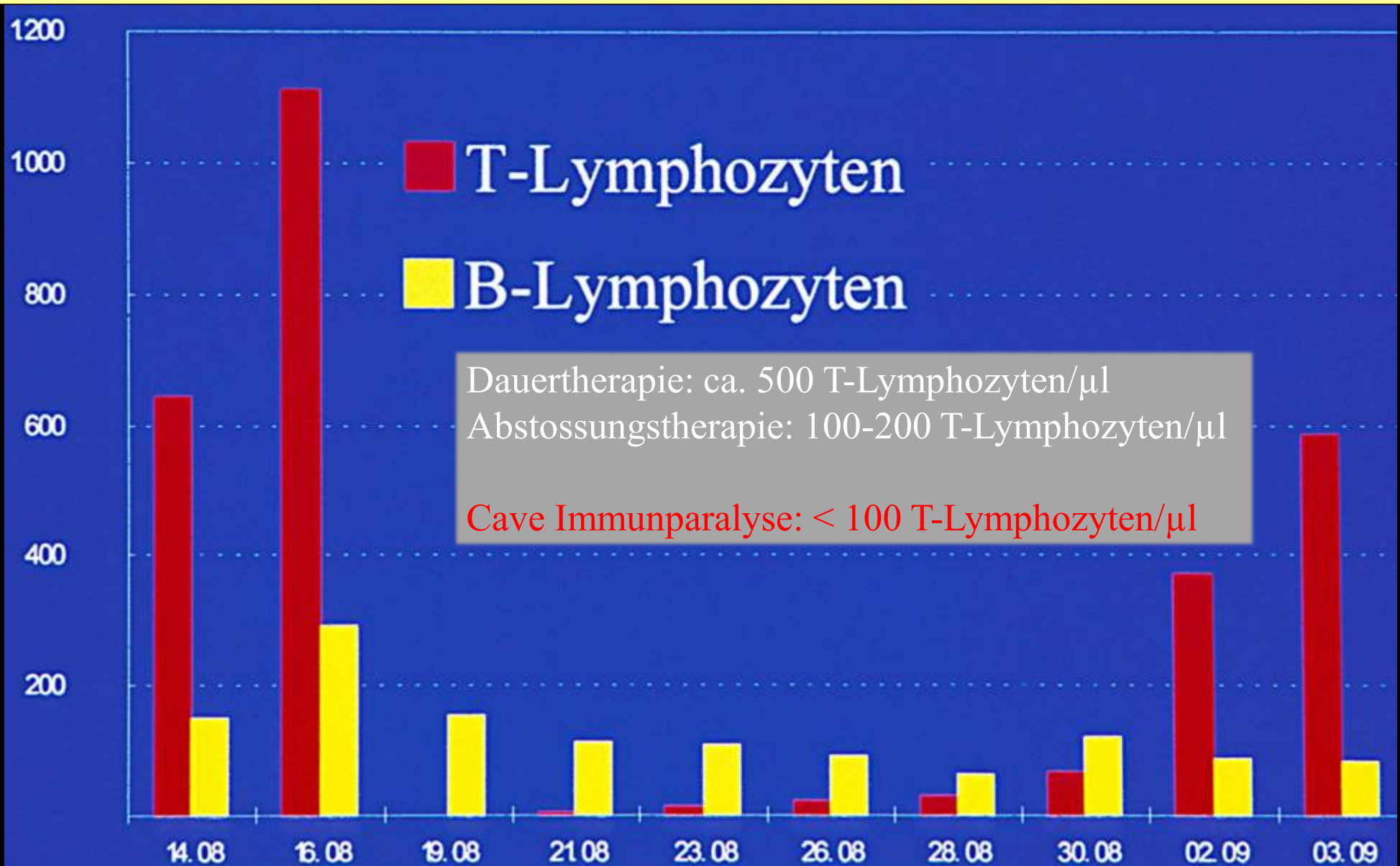
vorher



nachher

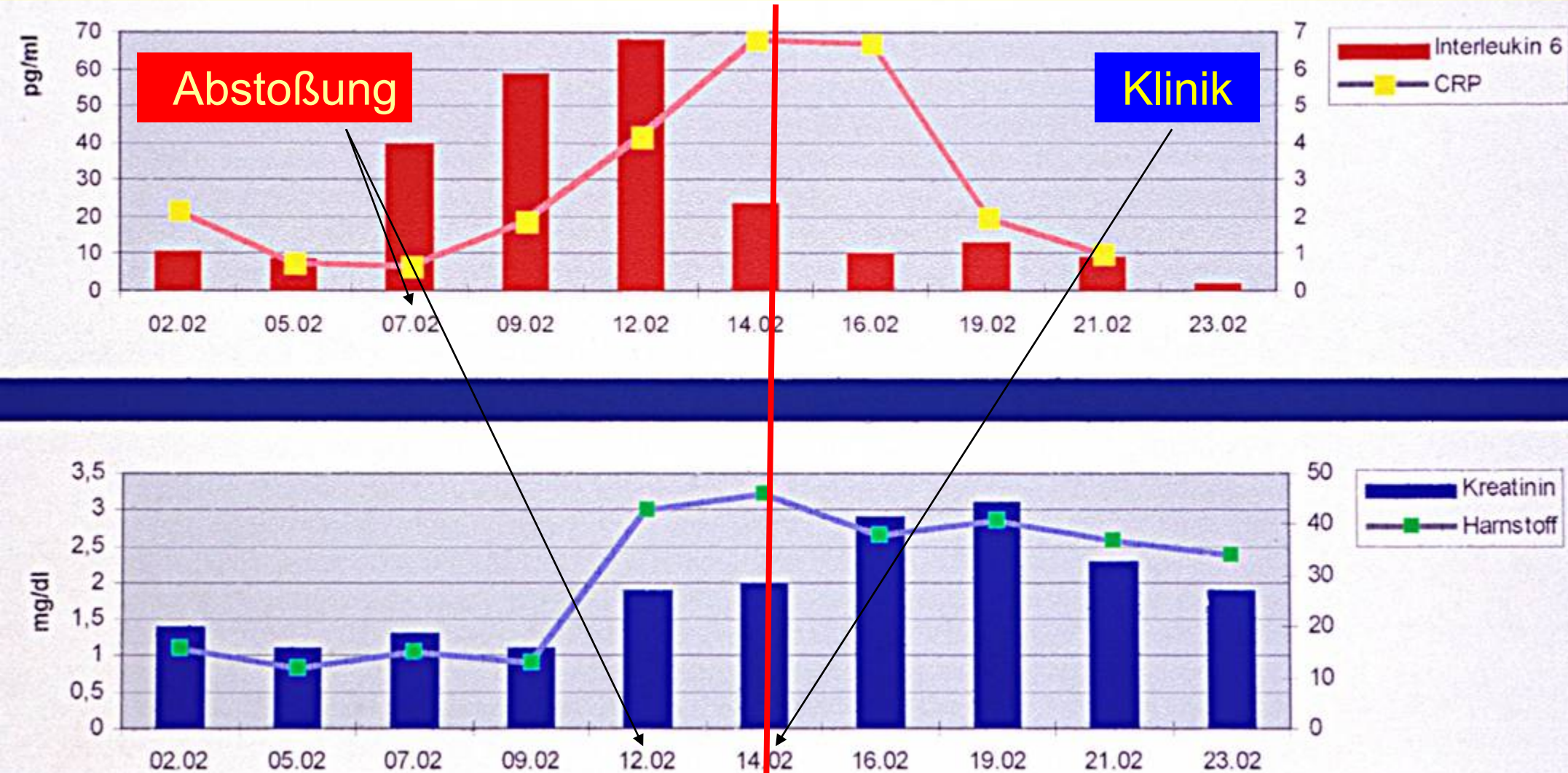


OKT3-Therapie: Immunparalyse



Abstoßung nach Nierentransplantation:

Immunologische Parameter als Frühindikatoren



Sensitivität: +++
Spezifität: (+)

- Fieber
- Schmerzen
- Anurie

Cyclosporin A (CsA): Nebenwirkungen



Hypertrichosis

Unterdosierung:
- Compliance

Überdosierung:
- Nephrotoxisch
- Hepatotoxisch
- Neurotoxisch



Gingivitis hypertrophicans

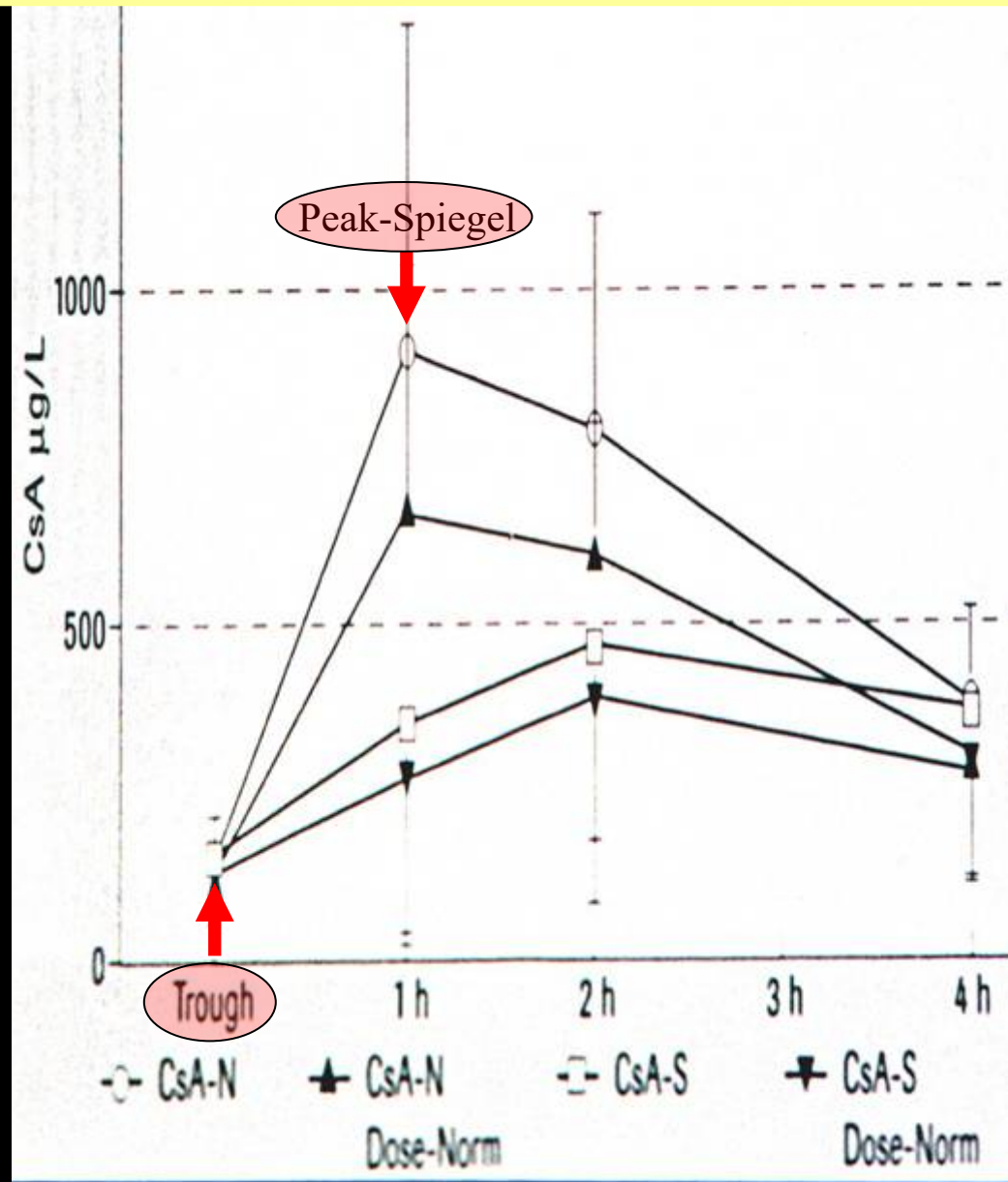


Gastrointestinale
Beschwerden

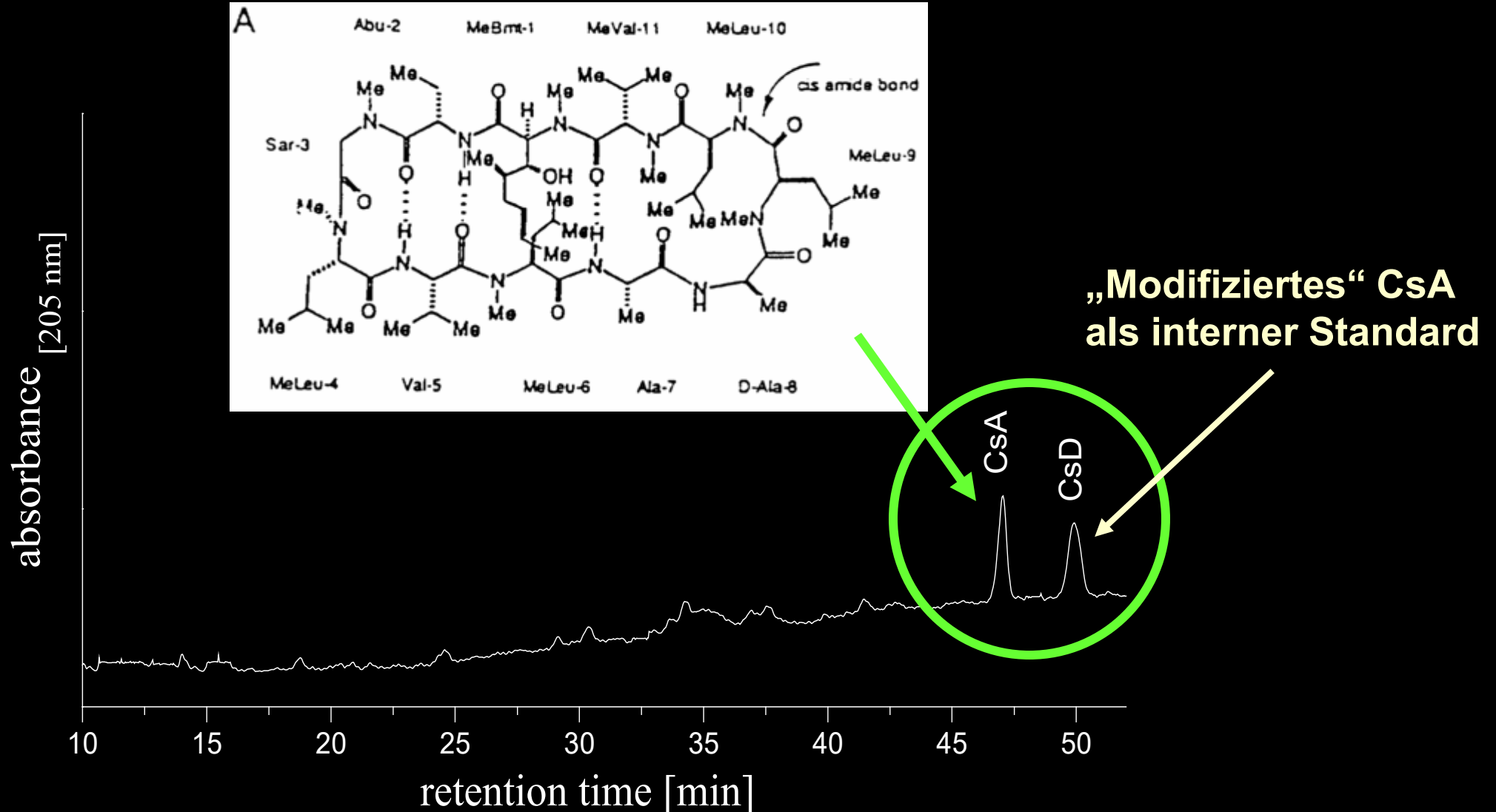


Tremor

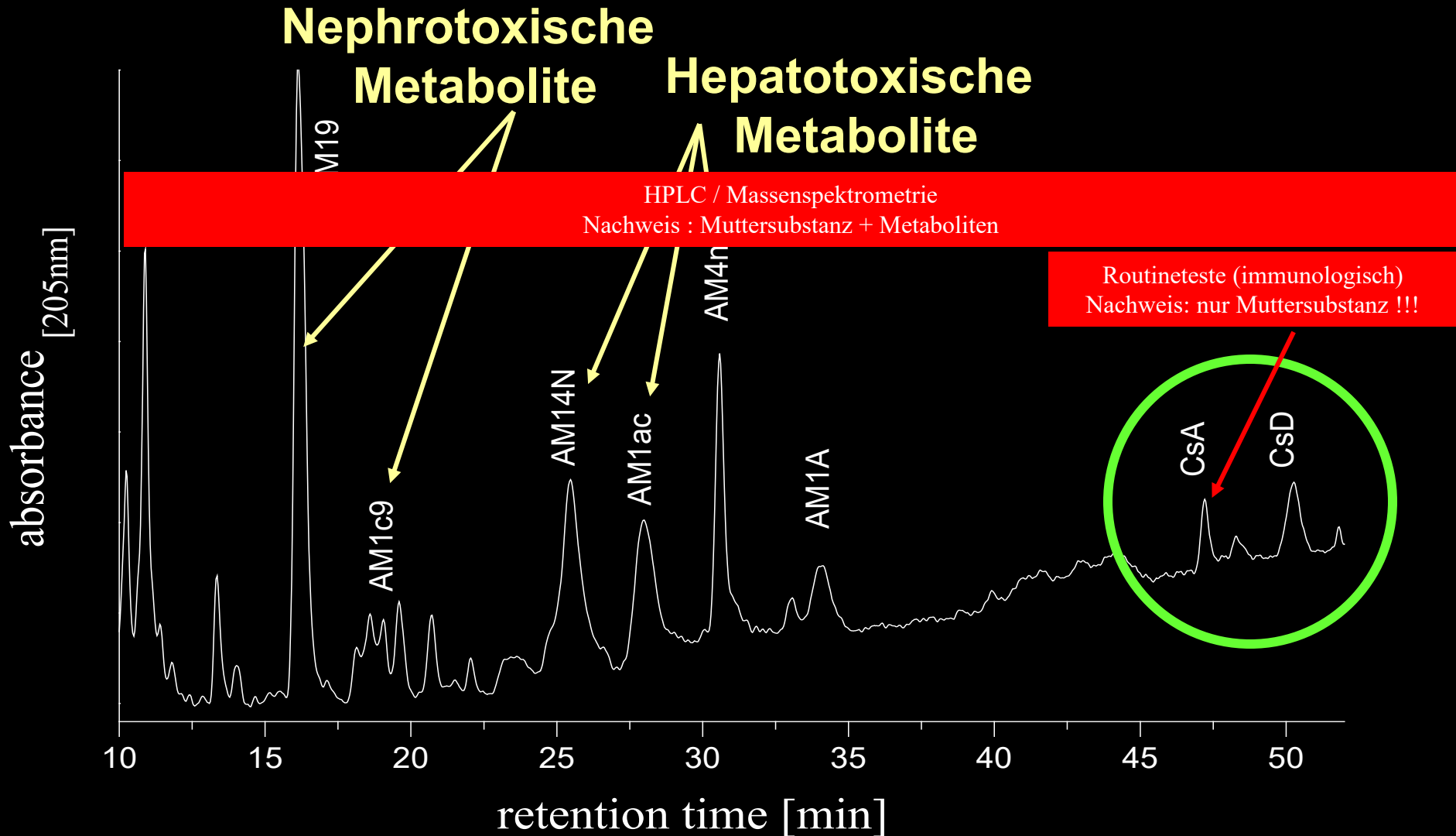
Cyclosporin A (CsA): Pharmakokinetik



Cylosporin A: HPLC-Analyse



Cyclosporin A + Metabolite: HPLC-Analyse



KLAUSUR HINWEIS

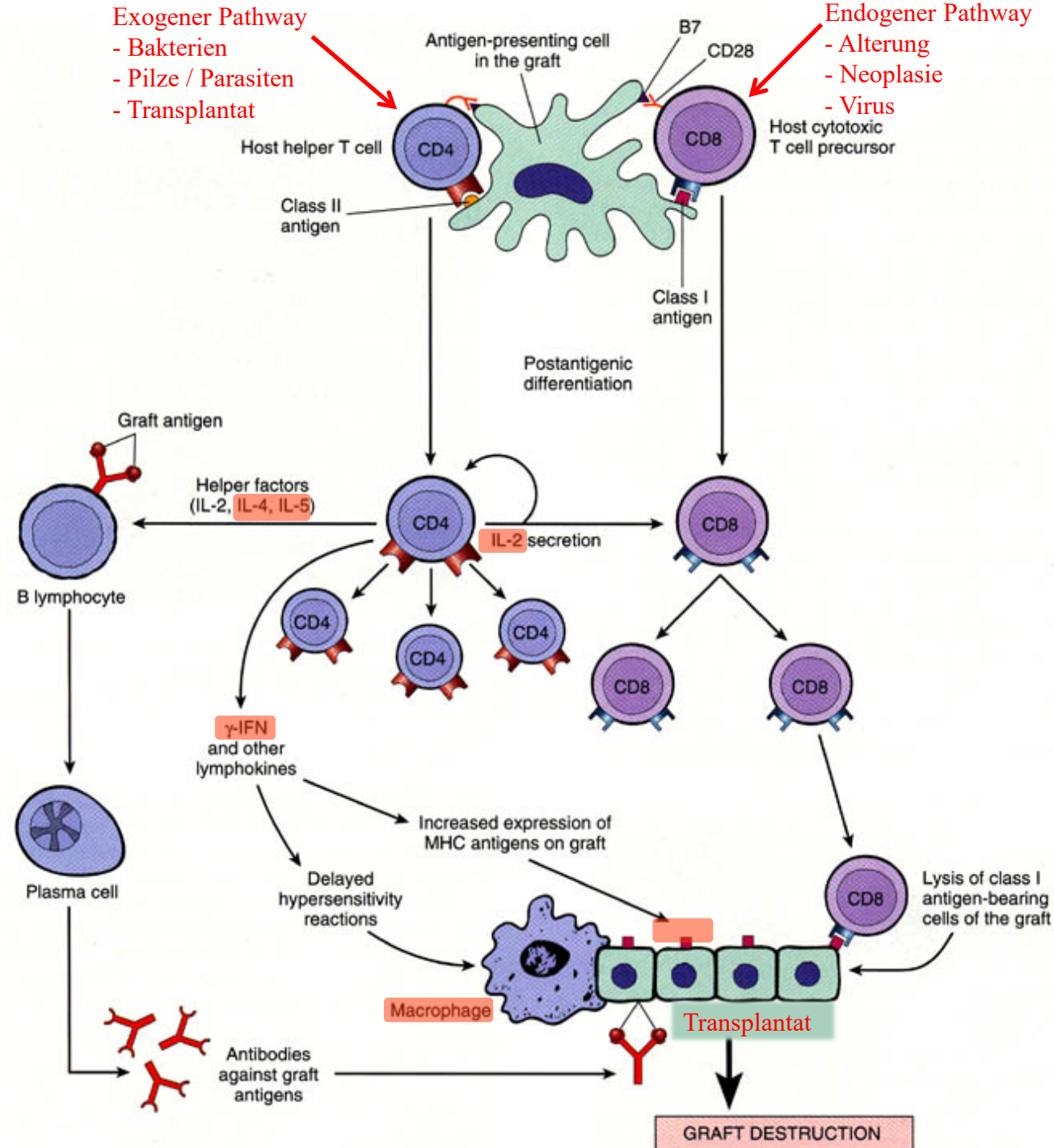


Exogener Pathway

- Bakterien
- Pilze / Parasiten
- Transplantat

Endogener Pathway

- Alterung
- Neoplasie
- Virus



Abstoßungen: Klinischer Verlauf

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

Immunsuppressiva: Zielstrukturen

Basis Therapie: oral, keine Sensibilisierung **!!! Toxisch !!!**

Medikament	Zielstruktur	Bemerkung
Azathioprin (Imurek®)	T > (B)	hohe Dosis: Inhibition B-Lymphozyten + AK
Cyclosporin (Sandimmun®)	T	
Tacrolimus (Prograf®)		
Sirolimus (Rapamune®)	T	
Everolimus (Certican®)		
Mycophenolat (Myfortic®)	T = B	
Cyclophosphamid	Ts > T > B	hohe Dosis: Inhibition B-Lymphozyten + AK
Methotrexat	B > T	
Steroide	M > T >> B	antiphlogistisch
(Plasmapherese)	AK	

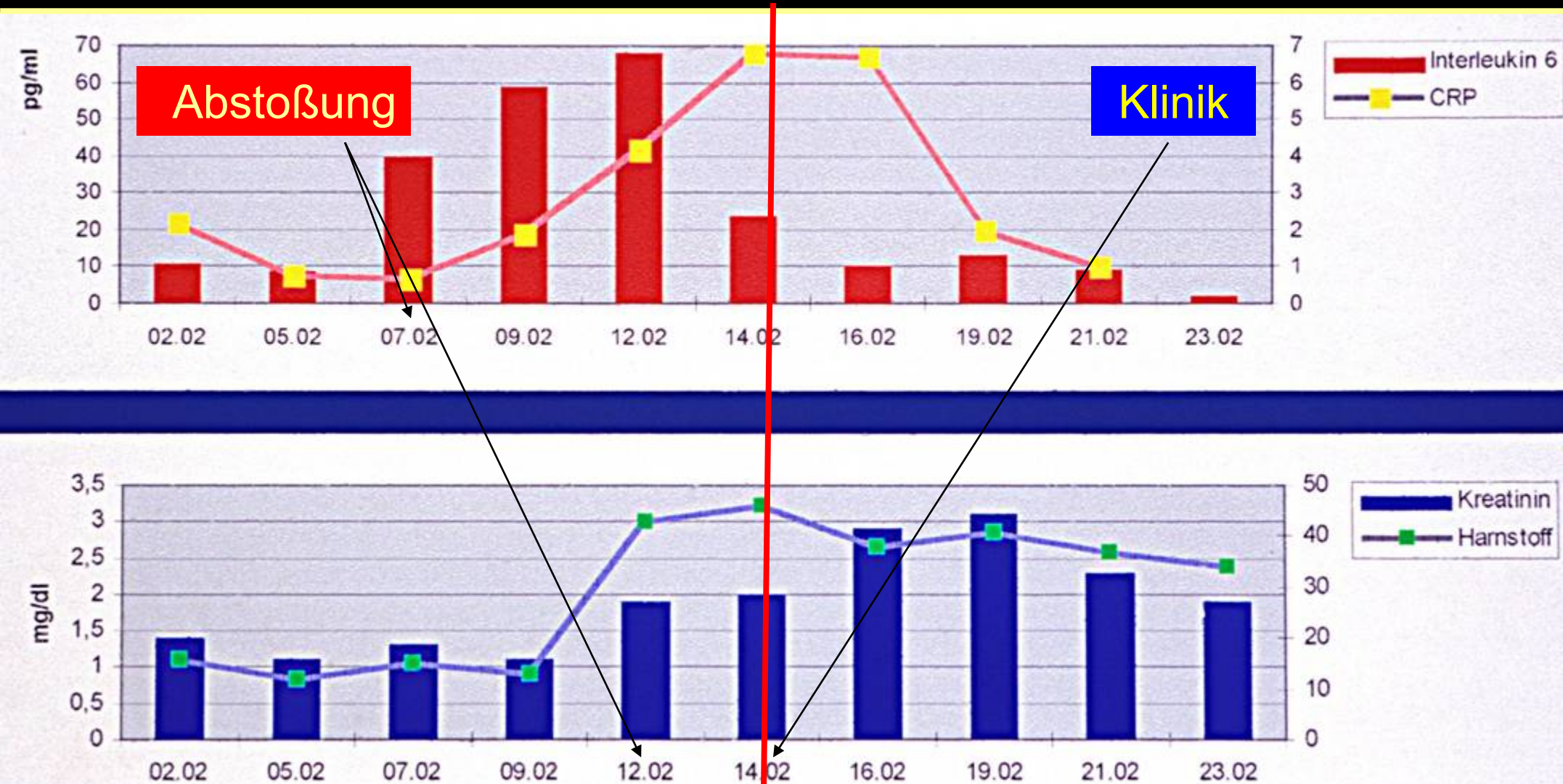
B = B-Lymphozyten, T = T-Lymphozyten, Ts = T Suppressor Lymphozyten, M = Monozyten, AK = Antikörper

Induktion/Abstossungstherapie: parenteral, Sensibilisierung

Medikament	Zielstruktur	Bemerkung
ALG	Lymphozyten	polyklonal
ATG (ATGAM®)	T-Lymphozyten	polyklonal
Anti-CD3 (OKT3®)	T-Lymphozyten	monoklonal
Anti-CD20 (Rituximab®)	B-Lymphozyten	monoklonal
Anti-CD25 (Simulect®)	IL2R+ Lymphozyten	monoklonal
Anti-ICAM (Enlimomab®)	Adhäsionsmoleküle	monoklonal

Abstoßung nach Nierentransplantation:

Immunologische Parameter als Frühindikatoren



- Sensitivität: +++

- Spezifität: (+)

Cyclosporin A + Metabolite: HPLC-Analyse

