

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



Wintersemester 2022/23

- 1 -

1902
Auto-Transplantation
einer Niere beim Hund

- Carrel (1906)
- Haut (1942)

1954
Murray - Boston



1967
Starzl - Denver



1967
Barnard - Cape Town



1966
Lillehei - Minneapolis



1981
Reitz - Stanford (H/L)

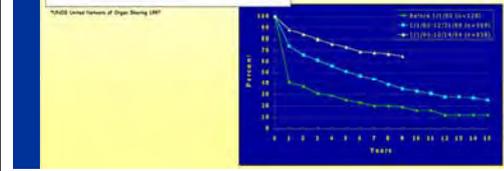
1983
Cooper - Toronto (L)

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



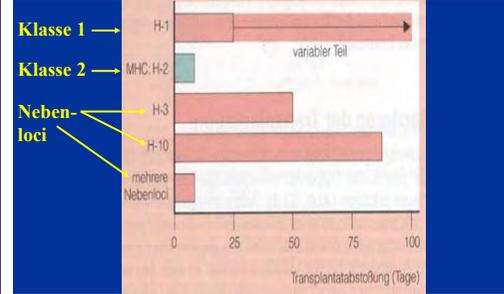
- 5 -

Molekulare 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

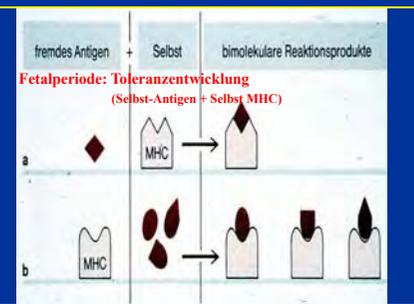
- 6 -

Major- + Minor-Histokompatibilitätsantigene Überlebenzeit Transplantat



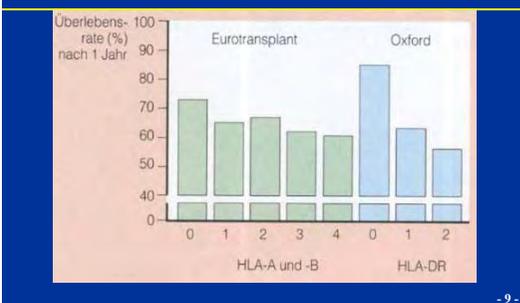
- 7 -

MHC-/Antigenkomplexbildung



- 8 -

MHC: Anzahl Fehlpaarungen (Missmatch)



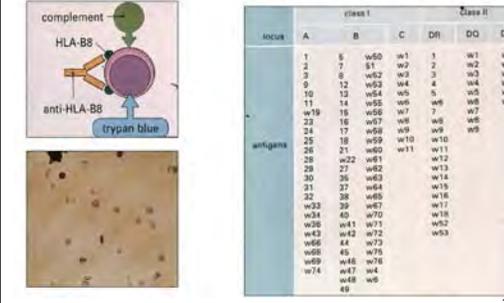
- 9 -

MHC: Polymorphismen serologisch detektierbare Spezifitäten (Auswahl)

Locus	Klasse I			Klasse II		
	A	B	C	DQ	DR	DP
Antigene	1-17	1-12	1-10	1-11	1-12	1-11
	1-18	1-13	1-11	1-12	1-13	1-12
	1-19	1-14	1-12	1-13	1-14	1-13
	1-20	1-15	1-13	1-14	1-15	1-14
	1-21	1-16	1-14	1-15	1-16	1-15
	1-22	1-17	1-15	1-16	1-17	1-16
	1-23	1-18	1-16	1-17	1-18	1-17
	1-24	1-19	1-17	1-18	1-19	1-18
	1-25	1-20	1-18	1-19	1-20	1-19
	1-26	1-21	1-19	1-20	1-21	1-20
	1-27	1-22	1-20	1-21	1-22	1-21
	1-28	1-23	1-21	1-22	1-23	1-22
	1-29	1-24	1-22	1-23	1-24	1-23
	1-30	1-25	1-23	1-24	1-25	1-24
	1-31	1-26	1-24	1-25	1-26	1-25
	1-32	1-27	1-25	1-26	1-27	1-26
	1-33	1-28	1-26	1-27	1-28	1-27
	1-34	1-29	1-27	1-28	1-29	1-28
	1-35	1-30	1-28	1-29	1-30	1-29
	1-36	1-31	1-29	1-30	1-31	1-30
	1-37	1-32	1-30	1-31	1-32	1-31
	1-38	1-33	1-31	1-32	1-33	1-32
	1-39	1-34	1-32	1-33	1-34	1-33
	1-40	1-35	1-33	1-34	1-35	1-34
	1-41	1-36	1-34	1-35	1-36	1-35
	1-42	1-37	1-35	1-36	1-37	1-36
	1-43	1-38	1-36	1-37	1-38	1-37
	1-44	1-39	1-37	1-38	1-39	1-38
	1-45	1-40	1-38	1-39	1-40	1-39
	1-46	1-41	1-39	1-40	1-41	1-40
	1-47	1-42	1-40	1-41	1-42	1-41
	1-48	1-43	1-41	1-42	1-43	1-42
	1-49	1-44	1-42	1-43	1-44	1-43
	1-50	1-45	1-43	1-44	1-45	1-44
	1-51	1-46	1-44	1-45	1-46	1-45
	1-52	1-47	1-45	1-46	1-47	1-46
	1-53	1-48	1-46	1-47	1-48	1-47
	1-54	1-49	1-47	1-48	1-49	1-48
	1-55	1-50	1-48	1-49	1-50	1-49
	1-56	1-51	1-49	1-50	1-51	1-50
	1-57	1-52	1-50	1-51	1-52	1-51
	1-58	1-53	1-51	1-52	1-53	1-52
	1-59	1-54	1-52	1-53	1-54	1-53
	1-60	1-55	1-53	1-54	1-55	1-54
	1-61	1-56	1-54	1-55	1-56	1-55
	1-62	1-57	1-55	1-56	1-57	1-56
	1-63	1-58	1-56	1-57	1-58	1-57
	1-64	1-59	1-57	1-58	1-59	1-58
	1-65	1-60	1-58	1-59	1-60	1-59
	1-66	1-61	1-59	1-60	1-61	1-60
	1-67	1-62	1-60	1-61	1-62	1-61
	1-68	1-63	1-61	1-62	1-63	1-62
	1-69	1-64	1-62	1-63	1-64	1-63
	1-70	1-65	1-63	1-64	1-65	1-64
	1-71	1-66	1-64	1-65	1-66	1-65
	1-72	1-67	1-65	1-66	1-67	1-66
	1-73	1-68	1-66	1-67	1-68	1-67
	1-74	1-69	1-67	1-68	1-69	1-68
	1-75	1-70	1-68	1-69	1-70	1-69
	1-76	1-71	1-69	1-70	1-71	1-70
	1-77	1-72	1-70	1-71	1-72	1-71
	1-78	1-73	1-71	1-72	1-73	1-72
	1-79	1-74	1-72	1-73	1-74	1-73
	1-80	1-75	1-73	1-74	1-75	1-74
	1-81	1-76	1-74	1-75	1-76	1-75
	1-82	1-77	1-75	1-76	1-77	1-76
	1-83	1-78	1-76	1-77	1-78	1-77
	1-84	1-79	1-77	1-78	1-79	1-78
	1-85	1-80	1-78	1-79	1-80	1-79
	1-86	1-81	1-79	1-80	1-81	1-80
	1-87	1-82	1-80	1-81	1-82	1-81
	1-88	1-83	1-81	1-82	1-83	1-82
	1-89	1-84	1-82	1-83	1-84	1-83
	1-90	1-85	1-83	1-84	1-85	1-84
	1-91	1-86	1-84	1-85	1-86	1-85
	1-92	1-87	1-85	1-86	1-87	1-86
	1-93	1-88	1-86	1-87	1-88	1-87
	1-94	1-89	1-87	1-88	1-89	1-88
	1-95	1-90	1-88	1-89	1-90	1-89
	1-96	1-91	1-89	1-90	1-91	1-90
	1-97	1-92	1-90	1-91	1-92	1-91
	1-98	1-93	1-91	1-92	1-93	1-92
	1-99	1-94	1-92	1-93	1-94	1-93
	1-100	1-95	1-93	1-94	1-95	1-94

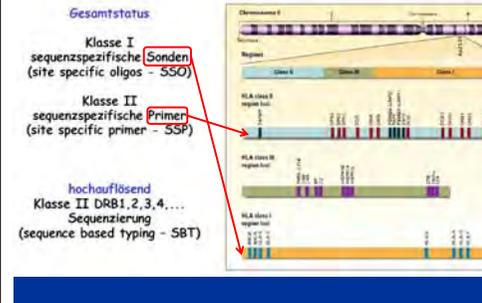
- 10 -

Serologisch detektierbare Spezifitäten (Auswahl)



- 11 -

Gesamtstatus



- 12 -

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

- 13 -

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

- 14 -

Cross Match (Major)

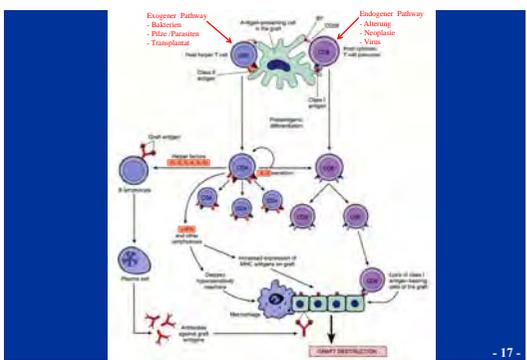
- Methode:
Serologischer lymphozytologischer Test gegen T- + B-Lymphozyten des Organspenders (Milz)
- Interpretation:
positives T-Zell-Cross-Match:
- schädlich bei Nierentransplantation
- nicht bei extrarenalen Transplantationen
- positives B-Zell-Cross-Match:
- Bedeutung kontrovers diskutiert

- 15 -

MHC-Inkompatibilität: Klinische Konsequenzen

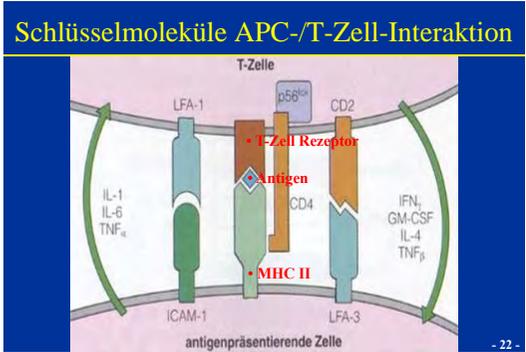
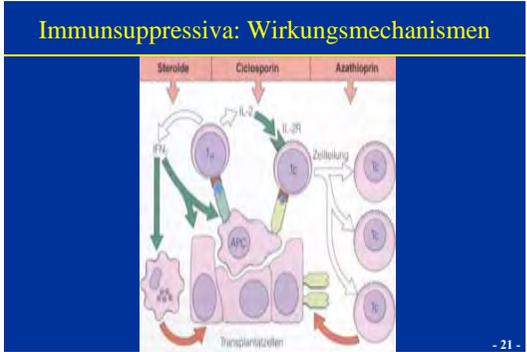
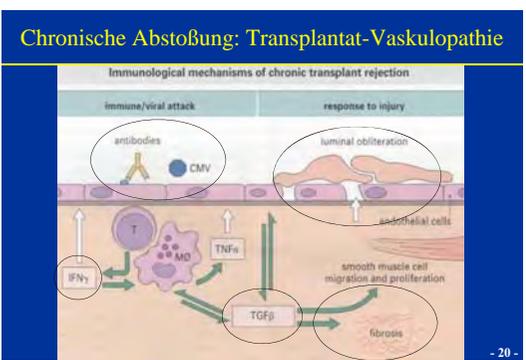
- Abstoßung
 - Humoral (hyperakut)
 - Zellulär
 - Akut: Transplantatversagen
 - Chronisch: Transplantatvaskulopathie
- Störung Immunüberwachung
 - Infektion
 - Neoplasie

- 16 -



Abstoßungen: Klinik

Art	Zeit	Ursache	Humoral	Zellulär	Therapie
hyperakut	Stunden	<ul style="list-style-type: none"> präformierte AK Komplement 	█	█	<ul style="list-style-type: none"> Steroide Cyclophosphamid, MMF Plasmapherese
akzelleriert	Tage	<ul style="list-style-type: none"> Reaktivierung allosensibilisierter B- + T-Lymphozyten 	█	█	<ul style="list-style-type: none"> Steroide Cyclophosphamid ATG, OKT3
akut	Wochen	<ul style="list-style-type: none"> primäre Aktivierung T-Lymphozyten 	▴	▴	<ul style="list-style-type: none"> Steroide ATG, OKT3
chronisch (TVP)	Monate/Jahre	<ul style="list-style-type: none"> AK? Immunkomplex? ADCC langsame zelluläre Abstoßung 	?	?	<ul style="list-style-type: none"> 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	
Sandimus (Rapamune®)	T	
Everolimus (Certican®)	T = B	
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 = Anstößer

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

