

Originalarbeit

Abstoßungsprophylaxe bei Hornhautübertragung

Eine randomisierte Studie zum HLA-Abgleich (FANCY-Studie)

Daniel Böhringer, Birgit Grotejohann, Gabriele Ihorst, Helga Reinshagen, Eric Spierings, Thomas Reinhard und die FANCY-Studiengruppe*

Zusammenfassung

Hintergrund: Abstoßungsreaktionen sind ein großes Problem nach einer Hornhautübertragung. Bei 20–30 % aller Transplantate kommt es innerhalb der ersten 5 Jahre zu mindestens einer Abstoßungsreaktion. Die Prophylaxe mittels humanem Leukozytenantigen-(HLA)-Matching wird kontrovers diskutiert. Wir berichten hier die Ergebnisse der FANCY-Studie (FANCY, Functional Antigen Matching in Keratoplasty).

Methode: FANCY war eine randomisierte, doppelblinde, multizentrische, klinische Studie. Geprüft wurde die Überlegenheit von HLA-Matching im Vergleich zur sequenziellen Zuteilung der Transplantate. Primärer Endpunkt war das abstoßungsfreie Transplantatüberleben. Es wurden die Normalrisiko- und Hochrisikoindikationen eingeschlossen. Die Studie wurde bei ClinicalTrials.gov registriert (NCT00810472).

Ergebnisse: 721 Patienten wurden eingeschlossen, 639 randomisiert. 474 erhielten ein Studientransplantat, 165 Patienten wurden außerhalb der Studie transplantiert. Ein Patient verstarb, und einer wurde nicht nachbeobachtet. Es wurden 33 Abstoßungen im Matching-Arm (n = 224) der Studie diagnostiziert. Nach 2 Jahren entspricht dies einer kumulativen Abstoßungsinzidenz von 15,7 %. Im Kontrollarm (n = 249) wurden 40 Abstoßungen beobachtet. Dies ergibt eine kumulative Abstoßungsinzidenz von 17 % nach 2 Jahren.

Schlussfolgerung: HLA-Matching brachte in dem heterogenen Studienkollektiv keinen klinisch relevanten Vorteil. Eine abschließende Bewertung, ob ein HLA-Matching bei Hornhautübertragungen durchgeführt werden soll, ist aufgrund des unerwartet geringen Abstoßungsrisikos im Studienkollektiv nicht möglich.

Zitierweise

Böhringer D, Grotejohann B, Ihorst G, Reinshagen H, Spierings E, Reinhard T and the FANCY study group: Rejection prophylaxis in corneal transplant—a randomized study of HLA matching (the FANCY study). *Dtsch Arztebl Int* 2018; 115: 259–65. DOI: 10.3238/arztebl.2018.0259

Die Hornhaut ist die optisch wichtigste Struktur des Augapfels. Daher machen die Hornhauterkrankungen einen Großteil der weltweiten Erblindungsursachen aus (1). Für Deutschland sind dies vor allem die Fuchs-Endotheldystrophie, die bullöse Endotheldegeneration, der Keratokonus und die zentralen Hornhautnarben. Diese 4 Krankheitsbilder erfordern in ihrem Verlauf nicht selten eine Hornhautübertragung. Die Keratoplastik ist seit über 100 Jahren die am häufigsten durchgeführte Transplantation (2).

Hintergrund

Okuläres Immunprivileg

Der Erfolg der Keratoplastik ist dem sogenannten okulären Immunprivileg geschuldet. Während ein Fremdgewebe an nahezu allen Körperstellen regelhaft heftigste Entzündungsreaktionen induziert, werden die Transplantate im Inneren der vorderen Augenkammer immunologisch dauerhaft toleriert (3). Das okuläre Immunprivileg wird mit der Sequestration im Rahmen der Blut-Retina-Schranke, dem immunsuppressiven Milieu der vorderen Augenkammer und der sogenannten Immudeviation der vorderen Augenkammer (ACAID, „anterior chamber associated immune deviation“) erklärt. Diese wird vermutlich durch antigenspezifische antigenpräsentierende Zellen vermittelt, die aus dem Auge migrieren und im lymphatischen System regulatorische T-Zellen induzieren. Diese regulatorischen Zellen unterdrücken aktiv die Ausbildung von Abstoßungsreaktionen (4).

Transplantatabstoßung

Trotz regelhafter Anwendung topischer Steroide werden 20–30 % aller Transplantate innerhalb der ersten 5 Jahre mindestens einmal abgestoßen (2, 5, 6). Da häufig die nichtregenerationsfähige Endothelschicht betroffen ist, trübt sich das Transplantat entweder sofort oder im Verlauf. Die Abstoßungsreaktionen bedrohen also maßgeblich den Erfolg einer Hornhautübertragung (7). Das Abstoßungsrisiko von Re-Keratoplastiken ist generell erhöht (8). Dies ist relevant, da jede Keratoplastik mit einem gewissen Erblindungsrisiko einhergeht und die Zahl der Keratoplastiken pro Auge limitiert ist.

Das Abstoßungsrisiko erhöht sich weiter, wenn das oben genannte Immunprivileg kompromittiert ist. Dies ist der Fall nach einem Trauma, bei chronischer Ent-

* Die Autoren der FANCY-Studiengruppe sind am Ende des Beitrags aufgelistet.

Klinik für Augenheilkunde – Universitätsklinikum Freiburg, Medizinische Fakultät, Albert-Ludwigs-Universität Freiburg: Prof. Dr. med. Daniel Böhringer, Prof. Dr. med. Thomas Reinhard

Studienzentrum, Medizinische Fakultät, Albert-Ludwigs-Universität Freiburg: Dr. phil. Birgit Grotejohann, Dr. rer. nat. Gabriele Ihorst

ADMEDICO Antrum Olten, Schweiz: Dr. med. Helga Reinshagen

Laboratory for Translational Immunology, University Medical Center Utrecht, Niederlande: Eric Spierings, PhD

TABELLE 1

Evidenz zu HLA-Matching bei Keratoplastik am Menschen

Erstautor/Akronym und Referenz	Publikationsjahr	Patientenzahl	HLA-Loci	Evidenzgrad	Bemerkungen
Boisjoly (18)	1990	438	A, B	II	günstiger Einfluss vor allem in Normalrisikosituationen
CCTS (13, 14)	1992	419	A, B/DR/AB0	I	kein günstiger Einfluss sichtbar, Hochrisikosituationen
Hoffmann (19)	1994	248	A, B/DR	II	günstiger Einfluss für Niedrig- und Hochrisikosituationen
CTFS (20)	1997	602	A, B/DR	II	günstiger Einfluss für HLA-Klasse I (A/B), ungünstiger Einfluss für HLA-Klasse II (DR)
Munkhbat (21)	1997	81	DR, DQ, DP	II	günstiger Einfluss für HLA-DP, kein günstiger Einfluss sichtbar für HLA-DR und -DQ, Normal- und Hochrisikosituationen
Baggesen (22)	1996	74	DR/DQ	II	günstiger Einfluss für HLA-Klasse II (DR), Hochrisikosituationen
Völker-Dieben (23)	2000	1 681	A, B/DR	II	günstiger Einfluss für HLA-Klasse II (DR) vor dem Hintergrund einer moderaten bis guten Übereinstimmung auf der HLA-Klasse I, bei Normal- und Hochrisikosituationen
Khairuddin (24)	2003	459	A, B/DR	II	günstiger Einfluss in Normal- und Hochrisikosituationen
Bartels (25)	2003	303	A, B	II	günstiger Einfluss in Hochrisikosituationen
Reinhard (26)	2004	48	A, B/DR	II	günstiger Einfluss in Hochrisikosituationen
Reinhard (27)	2004	418	A, B/DR	II	günstiger Einfluss in Normalrisikosituationen
Böhringer (28)	2010	1 561	A, B/DR	II	HLA-Matchmaker-Methode, günstiger Einfluss für gute Übereinstimmung auf der HLA-Klasse I (A/B), zusätzlich Interaktion zwischen Klasse II (DR) und Klasse I in Normal- und Hochrisikosituationen

HLA, humanes Leukozytenantigen

zündung der Augenoberfläche oder aufgrund der Erfordernis großer Transplantate. In solchen Hochrisikosituationen werden nahezu alle Transplantate in den ersten 3 Jahren abgestoßen, trotz lokaler und systemischer Immunsuppression (9). Dies liegt möglicherweise an der Begrenztheit der langfristigen Therapieadhärenz bei systemischen Immunsuppressiva wie Ciclosporin A oder Mycophenolat-Mofetil (10).

HLA-Histokompatibilität

Aus den Knochenmark- und Organtransplantationen ist das HLA-Matching (HLA, humanes Leukozytenantigen) heute nicht mehr wegzudenken (11). Bei der Keratoplastik wird ein HLA-Matching kaum eingesetzt (12).

Dies liegt zumindest teilweise an widersprüchlicher Evidenz. In *Tabelle 1* ist das Ergebnis einer Pubmed-Suche (Schlagwörter: keratoplasty and HLA and matching) dargestellt: Nur 2 Studien waren prospektiv und nur die Collaborative Corneal Transplant Study (CCTS) war randomisiert kontrolliert (13). Diese zeigte keinen Vorteil von HLA-Matching. Es wurden im Nachgang allerdings Mängel bei der HLA-Typisierung entdeckt (14). Die andere prospektive Studie, die Corneal Transplant Study II (CTFS II), untersuchte nicht die Wirksamkeit von HLA-Matching per se, sondern den Einfluss der Histokompatibilität der HLA-Klasse II vor dem Hintergrund einer guten Gewebeverträglichkeit auf der HLA-Klasse I (15).

In den beiden Studienregistern <http://clinicaltrials.gov> und <http://apps.who.int/trialsearch> waren unter den oben genannten Schlagwörtern keine weiteren Studien auffindbar.

Die Sinnhaftigkeit von HLA-Matching wurde vor dem Hintergrund von Tierversuchen in Frage gestellt. In bestimmten Mausmodellen erwiesen sich sogenannte „Minor-(H)-Transplantationsantigene“ im Vergleich zum HLA-System als bedeutsamer für die Transplantatabstoßung (16, 17, *Tabelle 1*).

Offene Fragen

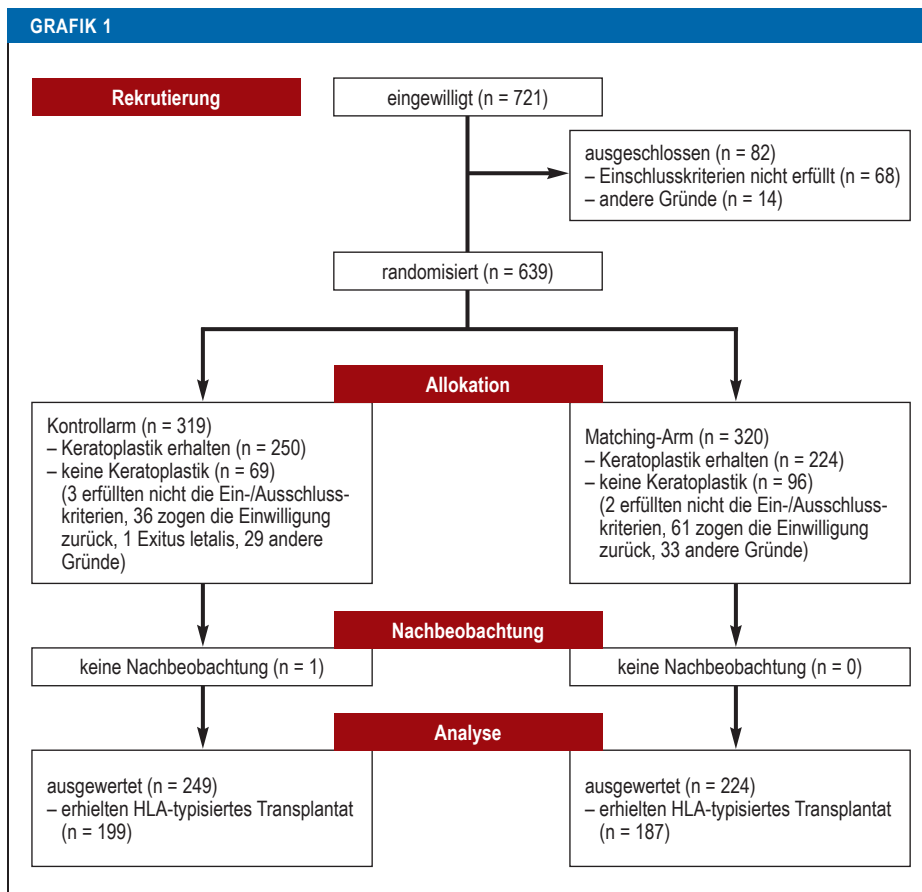
Momentan ist unklar, ob HLA-Matching für die Abstoßungsprophylaxe der Keratoplastik am Menschen wirksam ist, und ob hier die H-Transplantationsantigene eine ähnlich wichtige Rolle spielen wie in den Tiermodellen. Um beide Fragen zu beantworten, wurde die Studie Functional Antigen Matching in Keratoplasty (FANCY) durchgeführt.

Methoden

Studiendesign

Das Studienprotokoll der FANCY-Studie ist bereits veröffentlicht (29). FANCY war eine 2-armige, randomisierte, doppelblinde, multizentrische, klinische Studie. Alle Patienten auf der Warteliste für ein perforierendes oder posterior lamelläres Transplantat konnten eingeschlossen werden. Tiefe anteriore lamelläre Keratoplastiken waren ausgeschlossen. Ein weiteres Ausschlusskriterium waren seltene HLA-Merkmale, aufgrund derer nicht erwartet werden konnte, einen HLA-kompatiblen Spender innerhalb von 6 Monaten zu finden (30).

Weitere methodische und biometrische Aspekte finden sich im *eMethodenteil*.



CONSORT-Flussdiagramm.
CONSORT, Consolidated Standards of Reporting Trials; HLA, humanes Leukozytenantigen

Ergebnisse

Insgesamt wurden 721 Patienten eingeschlossen. 68 Patienten wurden aufgrund seltener HLA-Merkmale ausgeschlossen, 14 aus anderen Gründen. 639 Patienten wurden randomisiert. 165 Patienten schieden vorzeitig aus der Studie aus und wurden nicht nachbeobachtet (5 erfüllten nicht die Einschlusskriterien, ein Patient verstarb, 97 zogen während der Wartezeit auf die Transplantation die Studieneinwilligung zurück, 62 aus anderen Gründen). 474 Patienten wurden transplantiert (337 perforierende Keratoplastiken, 13 Limbo-Keratoplastiken und 123 lamelläre posteriore Keratoplastiken). Ein Patient wurde nicht nachbeobachtet. *Grafik 1* zeigt das CONSORT-Schema (CONSORT, Consolidated Standards of Reporting Trials).

Primärer Endpunkt

473 Patienten erhielten eine Keratoplastik im Rahmen der FANCY-Studie und wurden mindestens einen Tag nachbeobachtet. Die sogenannte „intention to treat“ (ITT)-Population (Gruppenzuweisung wie randomisiert, unabhängig von der tatsächlichen Intervention) ist in *Tabelle 2* beschrieben. Für 39 Patienten aus dem Matching-Arm wurde im Zeitfenster kein HLA-kompatibler Spender gefunden und der nächste verfügbare Spender zugeordnet. *eTabelle 1* zeigt die tatsächlich erreichte HLA-Übereinstimmung.

Im Matching-Arm wurden 33 Abstoßungsreaktionen und 19 Transplantatversagen gezählt (n = 224). Dies entspricht einer kumulativen 2-Jahres-Abstoßungsinzidenz von 15,7 % (95%-Konfidenzintervall: [11,4; 21,5]). Im Kontrollarm (n = 249) sind 40 Abstoßungsreaktionen und 14 Transplantatversagen zu verzeichnen. Dies kommt einer kumulativen 2-Jahres-Abstoßungsinzidenz von 17 % [12,7; 22,8] gleich. Ein Vergleich der Abstoßungsinzidenzen zwischen den Studienarmen in der ITT-Population mittels „Fine-Gray“-Regression ergibt eine Subdistribution-Hazard-Ratio von 0,97 [0,61; 1,54], p = 0,90. *Grafik 2* zeigt die Inzidenzen in der ITT-Population.

Sensitivitätsanalysen

Die „as-treated“ (AT)-Population beinhaltet 386 Keratoplastiken mit vollständiger HLA-Typisierung. Die AT-Population wurde auf Grundlage der HLA-Mismatches in eine HLA-kompatible (maximal 2 von 6 möglichen HLA-Mismatches auf den HLA-Loci A, B und DR) und eine Kontrollgruppe aufgeteilt (mehr als 2 Mismatches). Das HLA-Matching wurde zwecks Vergleichbarkeit mit den vorangegangenen Studien auf Grundlage der niedrig aufgelösten HLA-Typisierung, der sogenannten „broad allele“ durchgeführt.

Die Keratoplastiken ohne vollständige HLA-Typisierung bilden die dritte Gruppe. In der AT-Population

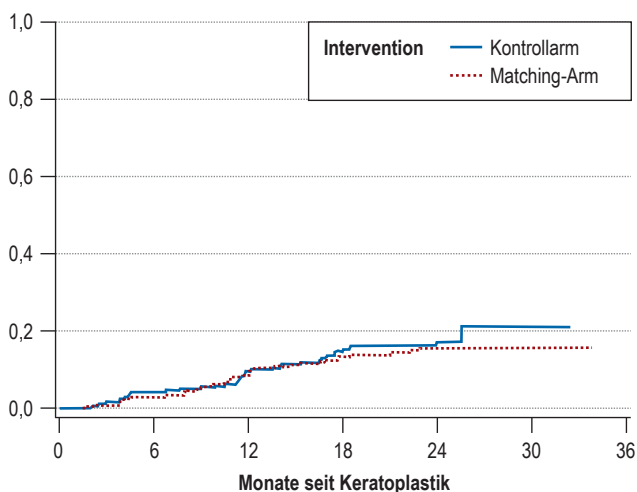
TABELLE 2

Ausgangsdaten in der „intention to treat“-Population

Studienarm	Kontrollarm (n = 249) n (%)	Matching-Arm (n = 224) n (%)	Gesamtgruppe (n = 473) n (%)
männlich	131 (52,6)	122 (54,5)	253 (53,5)
kaukasische Ethnizität	244 (98,0)	221 (98,7)	465 (98,3)
stromale Neovaskularisation	27 (10,8)	21 (9,4)	48 (10,1)
vorangegangene Abstoßungen im Studienauge	15 (6,0)	14 (6,3)	29 (6,1)
lamelläre endotheliale Keratoplastik	59 (23,7)	64 (28,6)	123 (26,0)
	Median (Spannweite)	Median (Spannweite)	Median (Spannweite)
Lebensalter (Jahre)	66 (18–90)	65 (19–88)	66 (18–90)
Nachbeobachtung (Tage)	721 (4–985)	721 (4–1 028)	721 (4–1 028)

GRAFIK 2

Kumulative Inzidenz von Abstoßungen



Zahl der berücksichtigten Patienten

Kontrolle	249	222	203	180	81	1	0
Matching	224	199	180	153	56	3	0

Kumulative Inzidenz von Abstoßungsreaktionen in der „intention to treat“-Population; Abstoßungsreaktionen traten in beiden Armen der Studie nahezu gleich häufig auf.

zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede (eTabellen 2 und 3).

Um die volle Typisierungsauflösung auszunutzen wurde auf HLA-Matchmaker zurückgegriffen. Die Patienten wurden anhand der Schwelle von 10 HLA-Matchmaker-Eplets dichotomisiert. Dies erfolgte getrennt für die HLA-Klasse I (A and B) und die Klasse II (DR). Die Grenze von 10 HLA-Matchmaker-Eplets wurde gewählt, um ähnliche Gruppenstärken wie in

dem konventionellen HLA-Matching zu erhalten. Auf dieser Grundlage wurde der Einfluss von Histokompatibilität der HLA-Klasse I vor dem Hintergrund der Histokompatibilität der HLA-Klasse II überprüft, analog zu der Fragestellung aus der CTFS II (15). Dafür wurden 4 Untergruppen gebildet:

- Patienten mit einer guten Übereinstimmung auf die HLA-Klasse I und die HLA-Klasse II,
- Patienten mit einer guten Übereinstimmung nur auf die HLA-Klasse I,
- Patienten mit einer guten Übereinstimmung nur auf die HLA-Klasse II
- Patienten ohne eine gute Übereinstimmung auf beiden Klassen.

Es zeigte sich tendenziell, dass eine gute Übereinstimmung auf dem HLA-DR-Locus bei guter Übereinstimmung auf der HLA-Klasse I von Vorteil ist. Diese Beobachtung verfehlte allerdings die statistische Signifikanz: In der „Fine-Gray“-Regression findet sich ein p-Wert von 0,58. Ein Vergleich der Untergruppen $AB < 10, DR < 10$ versus $AB \geq 10, DR \geq 10$ ergibt einen p-Wert von 0,40.

Minor-Histokompatibilitätsantigene

Sowohl bei den Patienten als auch bei den Spendern wurden die Minor-H-Antigene HA-3, HA-8, ACC-1 und ACC-2 typisiert. Diese haben sich als bedeutsam in der Knochenmarktransplantation erwiesen (31). Die immunogenen Konstellationen waren selten, was die klinische Relevanz dieser Antigene in der Keratoplastik limitiert (Tabelle 3). Die Transplantation männlicher Spender auf weibliche Transplantatempfänger zeigte sich in der FANCY-Studie nicht als immunologischer Risikofaktor. Die Relevanz des H-Y-Antigens wurde auch unter Berücksichtigung der bekannten HLA-A1- und -A2-Restriktionen nicht größer (nicht abgebildet).

Diskussion

HLA-Matching als Standardbehandlung

Das Studienkonzept für FANCY wurde im Jahr 2007 entworfen. Damals war die perforierende Keratoplastik der Goldstandard und Abstoßungsreaktionen waren die wichtigste Komplikation. Die FANCY-Studie sollte beantworten, ob das HLA-Matching als Routinebehandlung sinnvoll ist. Daher wurden bewusst die Niedrigrisikoindikationen wie Keratokonus und die Fuchs-Endotheldystrophie inkludiert. Hier ist es wichtig, die Wartezeit auf den geeigneten Spender zu limitieren, da das Risiko und die Folgen von Abstoßungen vergleichsweise überschaubar sind. Aus ethischen Überlegungen wurde die Wartezeit auf 6 Monate begrenzt, da die studienbedingte Verzögerung der Operation einem ungewissen Vorteil durch das HLA-Matching gegenübersteht. Nach 6 Monaten vergeblichen Wartens wurde in der Matching-Gruppe der nächste verfügbare Spender zugewiesen. Trotzdem blieb die Gruppenzuweisung erhalten, unabhängig von der tatsächlich erreichten Histokompatibilität. Dieser sogenannte „intention to treat“-Ansatz überprüft also die Effektivität von HLA-Matching bei maximal 6-monatiger Wartezeit.

TABELLE 3

Immunologische Relevanz der ausgewählten Minor-Antigene*

H-Locus	Restringierende(s) HLA-Allel(e)	Prävalenz der restringierenden HLA-Allele in der Spenderpopulation	Anteil der Nichtübereinstimmungen („non-shared-Hypothese“), Absolutzahlen in Klammern	Unterschied in der Abstoßungsinzidenz nach 2 Jahren (Übereinstimmung versus Nichtübereinstimmung)
HA3	HLA-A1	20 %	14 % (55)	-3 %
HA8	HLA-A2	39 %	14 % (55)	-2 %
ACC2	HLA-B44	22 %	3 % (11)	Gruppenstärken zu gering
ACC1C	HLA-A24	19 %	12 % (45)	Gruppenstärken zu gering
ACC1Y	HLA-A24	19 %	6 % (21)	+1 %
H-Y	HLA-A1/HLA-A2	66 %	24 % (89)	-2 %

* Es zeigt sich mit Ausnahme der Geschlechtsantigene (H-Y), dass die problematischen Konstellationen zu selten auftreten, um klinisch relevant zu sein. HLA, humanes Leukozytenantigen

Unter diesen Voraussetzungen erwies sich HLA-Matching als nicht vorteilhaft. Bemerkenswert ist, dass 97 Patienten während der Wartezeit auf das Transplantat die Studieneinwilligung zurückgezogen hatten. Die individuellen Beweggründe wurden nicht protokolliert. Es ist aber wahrscheinlich, dass für viele die höhere Planungssicherheit einer Keratoplastik außerhalb der Studie ausschlaggebend war.

Effektivität von HLA-Matching

Der fehlende Wirksamkeitsnachweis von HLA-Matching steht im Widerspruch zu den retrospektiven Untersuchungen aus *Tabelle 1*. Das könnte an dem ITT-Ansatz liegen, bei der im Matching-Arm nach 6 Monaten das nächste verfügbare Transplantat zugeteilt wurde. Daher wurde die „as-treated“-Analyse durchgeführt. Auch hier fand sich kein Vorteil des HLA-Matchings (*eMethodenteil*). Allenfalls in der HLA-Matchmaker-Analyse deutet sich an, dass Spender mit guter Histokompatibilität auf der HLA-Klasse I bei gleichzeitig ungünstiger Histokompatibilität auf der HLA-Klasse II eine immunologisch ungünstige Konstellation aufweisen. Dies passt zu einer großen retrospektiven Studie zum Einfluss der beiden HLA-Klassen in der perforierenden Keratoplastik (28).

Das negative Ergebnis der FANCY-Studie ist möglicherweise einer zu geringen Teststärke („power“) geschuldet, da deutlich weniger Abstoßungsreaktionen beobachtet wurden als erwartet. Hinweise auf ein systematisches Nichtmelden von Ereignissen fanden sich in den Monitoringberichten nicht. Auch das Ausmaß an medikamentöser Immunsuppression war im erwarteten Rahmen (Daten nicht gezeigt). Die wahrscheinlichste Erklärung für die geringe Abstoßungsinzidenz ist der überwältigende Erfolg der posterioren lamellären Techniken, insbesondere der Descemet-Membran-Endothel-Keratoplastik (DMEK). Die DMEK wurde gerade in der Rekrutierungsperiode der FANCY-Studie populär. Allerdings wurde das geringe Abstoßungsrisiko nach DMEK erst im Jahr 2012 erkannt (32), nachdem die Rekrutierung beendet war und 33 Patienten eingeschlossen worden waren. Unter Ausschluss der Patien-

ten mit DMEK zeigte sich ebenfalls kein Matching-Effekt, wobei hier die Teststärke nochmals geringer ausfiel (Daten nicht gezeigt).

Die meisten retrospektiven Studien aus *Tabelle 1* waren größer als die FANCY-Studie, aber auch kleinere retrospektive Untersuchungen berichten über einen günstigen Einfluss von HLA-Matching. Dies könnte allerdings durch Störfaktoren wie die operative Lernkurve oder die Beschränkung des HLA-Matchings auf selektierte Patienten konfundiert sein.

Die Daten aus der FANCY-Studie schließen aufgrund der zu geringen Teststärke nicht vollständig aus, dass HLA-Matching einen Vorteil für die Keratoplastik bringt. Speziell ein HLA-Matchmaker-basierter Ansatz zur selektiven Vermeidung ungünstiger HLA-Konstellationen könnte sinnvoll sein.

Minor-(H)-Antigene in der Keratoplastik

Eine alternative Erklärung für den geringen Einfluss von HLA-Matching könnte darin liegen, dass HLA-Antigene für die Keratoplastik aufgrund der immunologischen Präsentationsmechanismen nicht bedeutsam sind. Entsprechend wurden sogenannte Minor-(H)-Transplantationsantigene im Mausmodell der Keratoplastik als wichtig identifiziert, während dies für den Haupthistokompatibilitätskomplex nicht der Fall war (33, 34). Kürzlich wurden in einer genomweiten Analyse in einem Keratoplastikmodell des Schweins ebenfalls mehrere Minor-Antigene mit Abstoßungsreaktionen assoziiert (16). Minor-Antigene wurden auch beim Menschen für die Keratoplastik untersucht (35). Insbesondere die H-Y-Antigene wurden detailliert analysiert. Transplantate männlicher Spender stellten sich in einer jüngeren Metaanalyse als immunologischer Risikofaktor für weibliche Patienten heraus (36).

Die Minor-Antigene *ACC-1*, *ACC-2*, *HA-3* und *HA-8* wurden zusätzlich zu den H-Y-Antigenen für die FANCY-Studie ausgewählt, da sich diese für die Knochenmarktransplantation als bedeutsam herausgestellt hatten. Die Daten der FANCY-Studie legen nahe, dass die 4 erstgenannten Minor-Antigene für die Keratoplastik von untergeordneter klinischer Bedeutung sind, ins-

Kernaussagen

- Viele Erblindungsursachen lassen sich mit einer Hornhautübertragung heilen.
- Die Abstoßungsreaktionen gefährden den Transplantationserfolg.
- Die Evidenz zur Prophylaxe mittels HLA-Matching ist unzureichend.
- FANCY (Functional Antigen Matching in Keratoplasty) ist aktuell die größte randomisierte Studie zum HLA-Matching in der Keratoplastik.
- Das HLA(humanes Leukozytenantigen)-Matching brachte bei unerwartet niedriger Abstoßungsrate keinen klinisch relevanten Vorteil.

besondere aufgrund der Seltenheit der immunogenen Konstellationen (Tabelle 3). Interessanterweise bestätigte sich die Bedeutung der Metaanalyse zu den H-Y-Antigenen in der FANCY-Studie nicht (36). Die Erklärung könnte einmal mehr in der geringen statistischen Teststärke liegen, die durch die geringe Anzahl an Abstoßungsreaktionen bedingt ist. Die Inzidenz von Abstoßungsreaktionen betrug in der CCTS nach 3 Jahren beispielsweise 26 % (13).

Resümee

Die FANCY-Studie ist die größte Studie zum HLA-Matching in der Keratoplastik mit hochaufgelöster HLA-Typisierung und Typisierung ausgewählter Minor-Antigene. Das wichtigste Ergebnis ist, dass in einem gemischten Kollektiv aus Niedrig- und Hochrisikoindikationen kein günstiger Effekt für HLA-Matching nachweisbar ist.

Eine abschließende Bewertung ist aufgrund der geringen statistischen Teststärke nicht möglich. Für ausgewählte Patienten könnte ein HLA-Matching sinnvoll sein, wenn die zusätzliche Wartezeit in Kauf genommen werden kann.

Autoren der FANCY-Studiengruppe (in Reihenfolge der Rekrutierungszahlen):

Klinik für Augenheilkunde, Universitätsklinikum Freiburg, Medizinische Fakultät, Albert-Ludwigs-Universität Freiburg: Prof. Dr. med. Reinhard

Klinik für Augenheilkunde, Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar: Prof. Dr. med. Seitz

Augenklinik und Poliklinik, Universitätsmedizin Mainz: Prof. Dr. med. Pfeiffer, PD Dr. med. univ. Dr. med. Lorenz

Klinik für Augenheilkunde, Universitätsklinikum Hamburg: PD Dr. med. Linke

Augenklinik, Universitätsklinikum Erlangen: Prof. Dr. med. Kruse

Augenklinik und Poliklinik, Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München: Prof. Dr. med. Messmer

Klinik für Augenheilkunde, Universitätsklinikum Münster: Prof. Dr. med. Uhlig

Klinik für Augenheilkunde, Klinikum der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt: Prof. Dr. med. Kohnen

Klinik für Ophthalmologie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel: Dr. med. Noelle

Augenklinik und Poliklinik, Universitätsklinikum Würzburg: Prof. Dr. med. Hillenkamp

Zentrum für Augenheilkunde, Universitätsklinikum Essen: Prof. Dr. med. Bornfeld

Finanzielle Förderung

FANCY wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) finanziert. Die Bio Implant Services (BIS) Stiftung (NL) unterstützte die Planung der Studie finanziell.

Interessenkonflikt

Die Autoren erklären, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Manuskriptdaten

eingereicht: 19. 7. 2017, revidierte Fassung angenommen: 11. 01. 2018

Literatur

- Whitcher JP, Srinivasan M, Upadhyay MP: Corneal blindness: a global perspective. *Bulletin of the World Health Organization* 2001; 79: 214–21.
- Gain P, Jullienne R, He Z, et al.: Global survey of corneal transplantation and eye banking. *JAMA Ophthalmol* 2016; 134: 167–73.
- Streilein JW, Wayne Streilein J: Ocular immune privilege in the immunosuppressive intraocular microenvironment. *Ocul Immunol Inflamm* 1995; 3: 139–44.
- Niederhorn JY: Immune privilege in the anterior chamber of the eye. *Crit Rev Immunol* 2002; 22: 13–46.
- Böhringer D, Reinhard T, Sundmacher R: Systematic EDP-supported acquisition of follow-up data of keratoplasty patients—report on ten years' experience. *Klin Monbl Augenheilkd* 2003; 220: 253–6.
- Kharod-Dholakia B, Randleman JB, Bromley JG, Stulting RD: Prevention and treatment of corneal graft rejection: current practice patterns of the Cornea Society (2011). *Cornea* 2015; 34: 609–14.
- Reinhard T, Hutmacher M, Sundmacher R: Acute and chronic immune reactions after penetrating keratoplasty with normal immune risk. *Am J Ophthalmol* 1997; 124: 426–7.
- Böhringer D, Reinhard T: Prognosis in repeat keratoplasty: per indication analysis in a large monocentric cohort. *Klin Monbl Augenheilkd* 2008; 225: 50–6.
- Abudou M, Wu T, Evans JR, Chen X: Immunosuppressants for the prophylaxis of corneal graft rejection after penetrating keratoplasty. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; (8): CD007603.
- Butler JA, Roderick P, Mullee M, Mason JC, Peveler RC: Frequency and impact of nonadherence to immunosuppressants after renal transplantation: a systematic review. *Transplantation* 2004; 77: 769–76.
- Altif SY, Apperley JF, Olavarria E: Matched unrelated donor transplant—state of the art in the 21st century. *Semin Hematol* 2016; 53: 221–9.
- van Essen TH, Roelen DL, Williams KA, Jager MJ: Matching for Human Leukocyte Antigens (HLA) in corneal transplantation—to do or not to do. *Prog Retin Eye Res* 2015; 46: 84–110.
- The Collaborative Corneal Transplantation Studies (CCTS): Effectiveness of histocompatibility matching in high-risk corneal transplantation. The Collaborative Corneal Transplantation Studies Research Group. *Arch Ophthalmol* 1992; 110: 1392–403.
- Hopkins KA, Maguire MG, Fink NE, Bias WB: Reproducibility of HLA-A, B, and DR typing using peripheral blood samples: results of retyping in the collaborative corneal transplantation studies. Collaborative Corneal Transplantation Studies Group (corrected). *Hum Immunol* 1992; 33: 122–8.
- Armitage J, Winton HL, Jones MN, et al.: Corneal transplant follow-up study II (CTFS II): patient baseline characteristics and influence of recipient age on risk of rejection. *ARVO Annual Meeting Abstract* 2012; 53.
- Nicholls S, Pong-Wong R, Mitchard L, et al.: Genome-wide analysis in swine associates corneal graft rejection with donor-recipient mismatches in three novel histocompatibility regions and one locus homologous to the mouse H-3 locus. *PLoS One* 2016; 11: e0152155.
- Streilein JW, Arancibia-Caracamo C, Osawa H: The role of minor histocompatibility alloantigens in penetrating keratoplasty. *Dev Ophthalmol* 2003; 36: 74–88.
- Boisjoly HM, Roy R, Bernard PM, Dubé I, Laughrea PA, Bazin R: Association between corneal allograft reactions and HLA compatibility. *Ophthalmology* 1990; 97: 1689–98.
- Hoffmann F, Tregel M, Noske W, Bünte S: HLA-B and -DR match reduces the allograft reaction after keratoplasty. *Ger J Ophthalmol* 1994; 3: 100–4.
- Vail A, Gore SM, Bradley BA, Easty DL, Rogers CA, Armitage WJ: Conclusions of the corneal transplant follow up study. Collaborating Surgeons. *Br J Ophthalmol* 1997; 81: 631–6.
- Munkhbat B, Hagihara M, Sato T, et al.: Association between HLA-DPB1 matching and 1-year rejection-free graft survival in high-risk corneal transplantation. *Transplantation* 1997; 63: 1011–6.
- Baggesen K, Lamm LU, Ehlers N: Significant effect of high-resolution HLA-DRB1 matching in high-risk corneal transplantation. *Transplantation* 1996; 62: 1273–7.

23. Völker-Dieben HJ, Claas FH, Schreuder GM, et al.: Beneficial effect of HLA-DR matching on the survival of corneal allografts. *Transplantation* 2000; 70: 640–8.

24. Khairuddin R, Wachtlin J, Hopfenmüller W, Hoffmann F: HLA-A, HLA-B and HLA-DR matching reduces the rate of corneal allograft rejection. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2003; 241: 1020–8.

25. Bartels MC, Doxiadis IN, Colen TP, Beekhuis WH: Long-term outcome in high-risk corneal transplantation and the influence of HLA-A and HLA-B matching. *Cornea* 2003; 22: 552–6.

26. Reinhard T, Spelsberg H, Henke L, et al.: Long-term results of allogeneic penetrating limbo-keratoplasty in total limbal stem cell deficiency. *Ophthalmology* 2004; 111: 775–82.

27. Reinhard T, Böhringer D, Enczmann J, et al.: Improvement of graft prognosis in penetrating normal-risk keratoplasty by HLA class I and II matching. *Eye* 2004; 18: 269–77.

28. Böhringer D, Daub F, Schwartzkopf J, et al.: Operational post-keratoplasty graft tolerance due to differential HLA matchmaker matching. *Mol Vis* 2010; 16: 2362–7.

29. Böhringer D, Ihorst G, Grotejohann B, et al.: Functional antigen matching in corneal transplantation: matching for the HLA-A, -B and -DRB1 antigens (FANCY)—study protocol. *BMC Ophthalmol* 2014; 14: 156.

30. Böhringer D, Reinhard T, Böhringer S, Enczmann J, Godehard E, Sundmacher R: Predicting time on the waiting list for HLA matched corneal grafts. *Tissue Antigens* 2002; 59: 407–11.

31. Spierings E, Kim YH, Hendriks M, et al.: Multicenter analyses demonstrate significant clinical effects of minor histocompatibility antigens on GvHD and GvL after HLA-matched related and unrelated hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2013; 19: 1244–53.

32. Anshu A, Price MO, Price FW Jr.: Risk of corneal transplant rejection significantly reduced with descemet's membrane endothelial keratoplasty. *Ophthalmology* 2012; 119: 536–40.

33. Nicholls SM, Bradley BB, Easty DL: Effect of mismatches for major histocompatibility complex and minor antigens on corneal graft rejection. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1991; 32: 2729–34.

34. Sano Y, Ksander BR, Streilein JW: Minor H, rather than MHC, alloantigens offer the greater barrier to successful orthotopic corneal transplantation in mice. *Transpl Immunol* 1996; 4: 53–6.

35. Böhringer D, Spierings E, Enczmann J, et al.: Matching of the minor histocompatibility antigen HLA-A1/H-Y may improve prognosis in corneal transplantation. *Transplantation* 2006; 82: 1037–41.

36. Hopkinson CL, Romano V, Kaye RA, et al.: The influence of donor and recipient gender incompatibility on corneal transplant rejection and failure. *Am J Transplant* 2017; 17: 210–7.

Anschrift für die Verfasser
 Prof. Dr. med. Daniel Böhringer
 Klinik für Augenheilkunde,
 Universitätsklinikum Freiburg
 Medizinische Fakultät,
 Albert-Ludwigs-Universität
 Killianstraße 5, 79106 Freiburg
 daniel.boehringer@uniklinik-freiburg.de

Zitierweise
 Böhringer D, Grotejohann B, Ihorst G, Reinshagen H, Spierings E, Reinhard T and the FANCY study group: Rejection prophylaxis in corneal transplant—a randomized study of HLA matching (the FANCY study). *Dtsch Arztebl Int* 2018; 115: 259–65. DOI: 10.3238/arztebl.2018.0259

► **The English version of this article is available online:**
www.aerzteblatt-international.de

Zusatzmaterial
 Mit „e“ gekennzeichnete Literatur:
www.aerzteblatt.de/lit/1518 oder über QR-Code

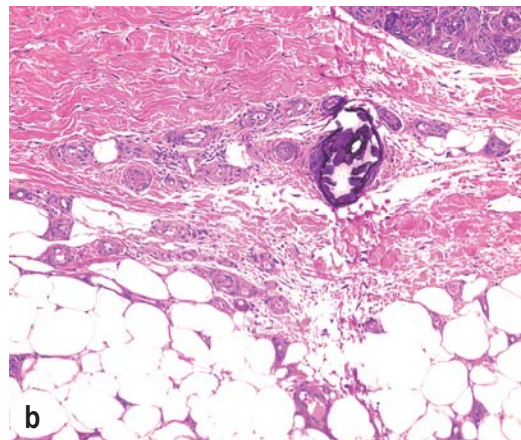
eMethodenteil, eTabellen:
www.aerzteblatt.de/18m0259oder über QR-Code



KLINISCHER SCHNAPPSCHUSS

Nichturämische Kalziphylaxie

Bei einem 76-jährigen Patienten kam es zu plötzlichem Auftreten von schmerzhaften Nekrosen und blitzartig konfigurierten Erythemen am linken Unterschenkel (*Abbildung a*). Differenzialdiagnostisch wurde zunächst neben einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (pAVK) auch an eine Kuminerose und eine Vaskulitis gedacht. Nachdem die Kompressionstherapie nicht zur Besserung führte und eine pAVK ausgeschlossen wurde, erfolgte nach sieben Wochen die Vorstellung in unserer dermatologischen Klinik. In der Histologie sah man multiple schollige Kalkniederschläge in den Arteriolen an der Cutis-/Subcutisgrenze (*Abbildung b*), sowie im freien Fettgewebe,



a) Nekrose mit blitzartig konfigurierten Erythemen am linken Unterschenkel
 b) schollige Kalkniederschläge an der Cutis/Subcutis-Grenze

sodass die Diagnose einer nichturämischen Kalziphylaxie gestellt wurde. Die Kalzium- und Phosphat Spiegel im Serum sowie die Kreatinin-Clearance waren unauffällig, der Parathormonwert war nur minimal erhöht. Wir leiteten eine intravenöse sowie eine topische Therapie mit Natriumthiosulfat ein, worunter es nach sieben Monaten zu einer kompletten Abheilung kam. Die Kalziphylaxie ist eine seltene Erkrankung mit hoher Mortalität. Die meisten Betroffenen leiden unter einer fortgeschrittenen chronischen Niereninsuffizienz mit Dialysepflicht. Weniger bekannt ist, dass die Kalziphylaxie auch bei Patienten mit normaler Nierenfunktion auftreten kann. Die Einnahme von Kuminen, Adipositas, Diabetes mellitus sowie eine leichte Einschränkung der Nierenfunktion stellen die wichtigsten Risikofaktoren für eine nicht-urämische Kalziphylaxie dar. Die genaue Pathogenese ist bisher unklar.

Maïke Marleen Holtsche, Prof. Dr. med. Dettlef Zillikens, PD Dr. med. Iakov Shimanovich, Klinik für Dermatologie, Allergologie und Venerologie, Universität zu Lübeck, maikemarleen.holtsche@uksh.de

Interessenkonflikt: Die Autoren erklären, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Zitierweise: Holtsche MM, Zillikens D, Shimanovich I: Non-uremic calciphylaxis. *Dtsch Arztebl Int* 2018; 115: 265. DOI: 10.3238/arztebl.2018.0265

The English version of this article is available online: www.aerzteblatt-international.de

Zusatzmaterial zu:

Abstoßungsprophylaxe bei Hornhautübertragung

Eine randomisierte Studie zum HLA-Abgleich (FANCY-Studie)

Daniel Böhlinger, Birgit Grotejohann, Gabriele Ihorst, Helga Reinshagen, Eric Spierings, Thomas Reinhard und die FANCY-Studiengruppe

Dtsch Arztebl Int 2018; 115: 259–65. DOI: 10.3238/arztebl.2018.0259

eLiteratur

- e1. Böhlinger D, Daub F, Schwartzkopff J, et al.: Operational post-keratoplasty graft tolerance due to differential HLA matchmaker matching. *Mol Vis* 2010; 16: 2362–7.
- e2. Pels E, Rijnveld WJ: Organ culture preservation for corneal tissue. Technical and quality aspects. *Dev Ophthalmol* 2009; 43: 31–46.
- e3. Sektion Kornea der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft. Peri- und postoperative Behandlungsempfehlungen bei perforierenden Keratoplastik. www.dog.org/wp-content/uploads/2010/02/Behandlungsempfehlungen-Keratoplastik.pdf (last accessed on 31 January 2017).
- e4. Böhlinger D, Reinhard T, Duquesnoy RJ, et al.: Beneficial effect of matching at the HLA-A and -B amino-acid triplet level on rejection-free clear graft survival in penetrating keratoplasty. *Transplantation* 2004; 77: 417–21.
- e5. Fine JP, Gray RJ: A proportional hazards model for the subdistribution of a competing risk. *J Am Stat Assoc* 1999; 94: 496.
- e6. Gooley TA, Leisenring W, Crowley J, Storer BE: Estimation of failure probabilities in the presence of competing risks: new representations of old estimators. *Stat Med* 1999; 18: 695–706.
- e7. Spierings E: Molecular typing methods for minor histocompatibility antigens. *Methods Mol Biol* 2014; 1109: 115–38.

eMETHODENTEIL

Transplantatallokation

Die Blutproben der Spender wurden von den Prüfern kontinuierlich an das Referenzlabor gesendet. Dort wurden die Bezeichnungen der HLA-Allele (HLA, humanes Leukozytenantigen) zeitnah in das internetbasierte Studienprogramm eingegeben. Während der ersten 3 Monate suchte das Studienprogramm im Matching-Arm nach dem ersten Transplantat mit weniger als 3 (von 6) unterschiedlichen patientenfremden HLA-Allelen („Mismatches“). Danach wurden auf Grundlage des HLA-Matchmaker gegebenenfalls mehr Mismatches zugelassen (e1). Nach 6 Monaten vergeblichen Wartens wurde das nächste verfügbare Transplantat zugewiesen. In der Kontrollgruppe wurde immer das nächste verfügbare Transplantat zugeordnet, so lange kein geeigneter Empfänger im Matching-Arm auffindbar war. Weder die HLA-Daten noch die Güte der HLA-Übereinstimmungen waren für Prüfer oder Patienten einsehbar.

Transplantate

Die Transplantate wurden entsprechend der EEBA-Richtlinien (EEBA, European Eye Bank Association) vor Ort kultiviert (e2). Transplantate wurden nicht zwischen den Zentren verschickt. Die Patienten aus den kleineren Zentren ohne eigene Hornhautbank wurden bei Bio Implant Services (Niederlande) angemeldet – in Abhängigkeit von der Randomisierung entweder für ein untypisiertes oder ein HLA-kompatibles Transplantat. Um den zugeordneten Behandlungsarm vor dem Prüfungsarzt zu verbergen, erfolgte dies zentral durch den Studienleiter. Transplantate aus dieser Quelle wurden nicht im Referenzlabor typisiert, die HLA-Typisierung war aber für die FANCY-Studie verfügbar. Dies betraf 17 Patienten im Matching-Arm und 19 Patienten in der Kontrollgruppe. Bei intraoperativen Problemen war die Verwendung von Ausweichtransplantaten möglich, die nicht immer vollständig typisiert waren. Es ist davon auszugehen, dass die so entstandenen Datenlücken zufälliger Natur sind.

Gruppeneinteilung

Die Randomisierungsliste wurde im Studienzentrum Freiburg mittels elektronischem Zufallsgenerator erzeugt und verschlossen in der Studiensoftware hinterlegt. Die Blutproben zur HLA-Typisierung wurden im Rahmen der Einschlussvisiten entnommen und in das Referenzlabor geschickt. Dort wurden die HLA-Allele in das internetbasierte Studienprogramm eingegeben. Die Einteilung in den Matching- oder den Kontrollarm wurde danach automatisch im Hintergrund randomisiert.

HLA-Matching und Allokationsstrategie

Für das HLA-Matching wurden ausschließlich die HLA-Loci HLA-A, -B und -DR berücksichtigt, um die Vergleichbarkeit mit der vorhandenen Evidenz zu gewährleisten (Tabelle 1). Deshalb wurden die Allele für

die Analyse des primären Endpunkts auch auf niedriger serologischer Auflösung („broad“) verglichen. Im Matching-Arm wurde ein Spender akzeptiert, wenn er höchstens 2 unterschiedliche, dem Patienten fremde HLA-Allele aufwies. Die HLA-Loci wurden nicht priorisiert. Nach 5 Monaten vergeblichen Wartens wurden zusätzlich Spender mit einem günstigen HLAMatchmaker-Profil akzeptiert (e1). Nach 6 Monaten wurde das nächste verfügbare Transplantat zugewiesen. In der Kontrollgruppe wurde stets das nächste verfügbare Transplantat ausgewählt. Der Matching-Arm wurde allerdings priorisiert, um das Preisgeben der Gruppenzugehörigkeit durch sehr kurze Wartezeiten zu verhindern.

Nachbeobachtung

Die medikamentöse Nachbehandlung wurde aus regulatorischen Gründen nicht im Studienprotokoll festgeschrieben. Es wurde stattdessen auf die einschlägige Empfehlung der Sektion Kornea der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft verwiesen (e3). Es waren insgesamt 4 Nachkontrollen innerhalb von 2 Jahren vorgesehen. Die Patienten wurden instruiert, sich bei den ersten Anzeichen einer Abstoßung unverzüglich am Prüfzentrum vorzustellen. Abstoßungsreaktionen waren folgendermaßen definiert:

- neu aufgetretene Endothelpräzipitate und oder ohne Stromaödem und/oder
- subepitheliale Hornhautinfiltrate ohne vorangegangene adenovirale Konjunktivitis.

Die Diagnose musste zwingend von den Prüfärzten gestellt/bestätigt werden. Zusätzlich wurden Spaltlampenphotografien zum Untersuchungszeitpunkt der Abstoßungsreaktion angefertigt.

Statistische Auswertungen

Primärer Endpunkt war die Zeitspanne zwischen Hornhautübertragung und der ersten Abstoßungsperiode.

Die Fallzahlkalkulation basierte auf einer angenommenen Abstoßungsinzidenz von 30 % innerhalb der ersten 2 Jahre. Es wurde angenommen, dass sich das Abstoßungsrisiko durch HLA-Matching um 30 % senken lässt. Dies ergibt eine Hazard-Ratio von 1,51. Für einen statistischen Nachweis des Effekts bei einer Teststärke von 80 % und einem 2-seitigen Signifikanzniveau von 5 % wären unter diesen Annahmen 184 Ereignisse erforderlich. Das führt bei einer Rekrutierungszeit von 1,5 Jahren zu einer erforderlichen Teilnehmerzahl von 620 Patienten. Es wurde mittels Simulation überprüft, dass die Annahmen Gültigkeit behalten, wenn 10 % aus dem Matching-Arm nach 6 Monaten kein HLA-kompatibles Transplantat erhalten. Die Gesamtzahl der Studienteilnehmer wurde mit 720 angesetzt, um fehlende Einschlusskriterien und die Ausfälle nach Transplantation zu kompensieren.

Für den primären Endpunkt wurde die Gesamtgruppe ausgewertet. Gemäß dem „intention to treat“(ITT)-Prinzip wurden die Gruppen wie randomisiert einge-

teilt, unabhängig von der tatsächlichen Behandlung. Nur Patienten ohne Keratoplastik wurden ausgeschlossen, da diese keine Information über den primären Endpunkt beisteuern.

Zusätzlich wurde für Sensitivitätsanalysen eine „as-treated“-Gruppe definiert. Hier hatten alle Patienten ein HLA-typisiertes Transplantat erhalten. Die Gruppen wurden auf der Grundlage der tatsächlich erreichten HLA-Übereinstimmung eingeteilt. Die Patienten ohne typisiertes Transplantat bildeten eine dritte Gruppe. Die HLA-kompatible Gruppe bestand aus Patienten mit 0–2 HLA-Mismatches und die Mismatch-Gruppe aus den Patienten mit mindestens 3 HLA-Mismatches. Zusätzlich wurde in einem separaten Ansatz auf die HLA-Matchmaker-Methode zurückgegriffen, um der funktionellen Relevanz der HLA-Mismatches auf individueller Ebene Rechnung zu tragen (e4).

Ursprünglich war im Studienprotokoll eine Cox-Proportional-Hazards-Regression für die ITT-Analyse vorgesehen. Allerdings wurden durch neue Operationsmethoden wie die Descemet-Membrantransplantation (DMEK) unerwartet viele frühe nichtimmunologisch bedingte Transplantatversagen beobachtet. Daher wurde für die Analyse stattdessen auf die „Fine-Gray“-Regression zurückgegriffen, die solche konkurrierenden Ereignisse berücksichtigt (e5). Die Ergebnisse wurden als Subdistribution-Hazard-Ratios angegeben. Die kumulativen Inzidenzen von Abstoßung und Transplantatversagen wurden mit der Aalen-Johansen-Methode geschätzt (e6).

Die Regressionsmodelle wurden, wie im Studienprotokoll geplant, für das Studienzentrum adjustiert, wobei alle Zentren mit weniger als 5 Patienten zusammengefasst wurden. Zusätzlich wurden die Regressionsmodelle in den Sensitivitätsanalysen für das Lebensalter zum Operationszeitpunkt angepasst.

Laboranalysen

Eine eindeutige und hochauflösende HLA-Typisierung erfolgte auf Grundlage in beide Richtungen amplifizierter Desoxyribonukleinsäure (DNA). Dafür wurde das GenDx-HLA-A-, -B-, und -DRB1-Kit verwendet, wie vom Hersteller spezifiziert. Die aufgereinigten Se-

quenzierungsprodukte wurden elektrophoretisch mit einem 3730-DNA-Analyzer aufgetrennt. Für die Sequenzierung wurde auf die SBTengine Software zurückgegriffen. Die Minor (H)-Antigene wurden retrospektiv typisiert, wie anderswo beschrieben (e7).

Ethische Überlegungen

Studienspezifische Maßnahmen wurden erst nach schriftlicher Einwilligung der Patienten ergriffen. Die Studie wurde von der federführenden Ethikkommission der Albert-Ludwigs-Universität Freiburg geprüft (Aktenzeichen 229/07) sowie von Ethikkommissionen der Prüfzentren (Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, 4093-CH; Universität Duisburg-Essen, 09-4134; Universitätsklinikum Frankfurt, 234/09; Ärztekammer Hamburg, MC-239/09; Ärztekammer Saarland, 134/09; Christian-Albrechts-Universität Kiel, B 255/09; Ärztekammer Rheinland-Pfalz, 837.343.09 (6849); Ludwig-Maximilians-Universität München, 294-09; Universität Münster, 2009-347-b-S; Universität Würzburg, 31/10). Die FANCY-Studie wurde bei clinicaltrials.gov registriert (NCT00810472).

Monitoring

Die Studie wurde kontinuierlich durch ein externes Data-Monitoring-Komitee überwacht. Die Quelldaten wurden regelmäßig von klinischen Studienmonitoren überprüft.

Ergebnisse der „as-treated“-Sensitivitätsanalyse

Im Matching-Arm ($n = 187$) wurden 26 Abstoßungsreaktionen und 18 Transplantatversagen beobachtet. Dies entspricht einer kumulativen Rate von 14,7 % (95%-Konfidenzintervall: [10,3; 21,0]) Abstoßungsreaktionen nach 2 Jahren. In der Kontrollgruppe ($n = 199$) waren 35 Abstoßungsreaktionen und 13 Transplantatversagen zu verzeichnen. Dies ergibt eine kumulative Abstoßungsinzidenz von 18,3 % [13,4; 25,0] innerhalb der ersten 2 Jahre. Das „Fine-Gray“-Modell schätzt in der „as-treated“-Sensitivitätsanalyse für HLA-Matching eine Subdistribution-Hazard-Ratio von 0,88 [0,52; 1,47], $p = 0,62$, bezogen auf die Abstoßungsreaktionen.

eTABELLE 1

Tatsächlich erreichte HLA-Übereinstimmung in beiden Studienarmen

Randomisierung	Anzahl	Anzahl mit vollständiger HLA-Typisierung von Spender und Empfänger	Minimum	Median	Mittelwert	Maximum
keine Intervention (Ausschluss)	82	2	2	3	3,00	4
Kontrollarm	319	200	2	4	4,53	6
Matching-Arm	320	190	0	2	2,63	6

HLA, humanes Leukozytenantigen

eTABELLE 2

Kumulative Abstoßungsraten in der „as-treated“-Population*

Gruppe	kumulative Abstoßungsrate (%)	95-%-Konfidenzintervall
HLA-kompatibel	14,9	[9,8; 22,6]
nicht HLA-kompatibel	17,5	[13,2; 23,3]
HLA-Matching unbekannt	15,3	[9,1; 25,9]

* aufgeschlüsselt nach tatsächlich erreichter HLA-Kompatibilität; HLA, humanes Leukozytenantigen

eTABELLE 3

Kumulative Eintrübungsraten in der „as-treated“-Population*

Gruppe	kumulative Eintrübungsrate (%)	95-%-Konfidenzintervall
HLA-kompatibel	9,9	[5,9; 16,6]
nicht HLA-kompatibel	7,4	[4,7; 11,5]
HLA-Matching unbekannt	3,2	[0,8; 12,4]

* aufgeschlüsselt nach tatsächlich erreichter HLA-Kompatibilität; HLA, humanes Leukozytenantigen