

**Aus der Herzchirurgischen Klinik und Poliklinik der Ludwig-  
Maximilians-Universität München**

**Direktor: Prof. Dr. med. Christian Hagl**

**Lungentransplantationen unter Berücksichtigung verschiedener  
Konservierungslösungen  
Einfluss der Lungenkonservierung auf die Ergebnisse**

Eine klinische Studie an 329 Patienten nach orthotoper Lungentransplantation

**Dissertation  
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin an der Medizinischen Fakultät der  
Ludwig-Maximilians-Universität zu München**

Katarzyna Barbara Feil, geb. Jaros

Warschau (Polen)

2012

**Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München**

**Berichterstatter:** Prof. Dr. med. Peter Überfuhr

**Mitberichterstatter:** Prof. Dr. med. Hans-Werner Ziegler-Heitbrock

**Mitbetreuung durch den  
promovierten Mitarbeiter:** Prof. Dr. med. Paolo Brenner

**Dekan:** Prof. Dr. med. Dr. h.c. M. Reiser, FACR, FRCR

**Tag der mündlichen Prüfung:** 02.02.2012

**Dziękuję moim kochanym Rodzicom i mojemu Mężowi.**

Ich danke meinen geliebten Eltern und meinem Ehemann.

**Ku pamięci moich Dziadków Józefa i Zygmunta.**

In Gedenken an meinen Opa Józef und meinen Opa Zygmunt.

**Was wir wissen, ist ein Tropfen; was wir nicht wissen, ein Ozean.**

**Isaac Newton**

## Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis.....	6
Tabellenverzeichnis.....	8
Abkürzungsverzeichnis.....	9
1. Einleitung.....	11
1.1    Geschichte der Lungentransplantation.....	11
1.2    Operationsverfahren.....	12
1.3    Indikationen zur Lungentransplantation.....	13
1.4    Empfänger-Kriterien.....	13
1.5    Spender-Kriterien.....	14
1.6    Methoden der Lungenkonservierung.....	14
1.6.1    Grundprinzipien der Organkonservierung.....	15
1.6.2    Entwicklung der Konservierungstechniken.....	16
1.6.3    Zusammensetzung von Eurocollins® und Perfadex®.....	18
1.7    Chirurgische Transplantationstechnik.....	19
1.8    Postoperatives Management.....	20
1.9    Immunsuppression nach Lungentransplantation.....	21
1.10    Komplikationen nach Lungentransplantation.....	22
1.10.1    Primäre Graftdysfunktion (PGD).....	22
1.10.2    Infektionen.....	23
1.10.3    Akute Abstoßung.....	24
1.10.4    Bronchiolitis obliterans (BO).....	24
1.10.5    Maligne Erkrankungen.....	25
1.11    Retransplantationen.....	26
1.12    Bedeutung der HLA-Antigene für die Transplantationsmedizin.....	26
1.13    Überleben nach Lungentransplantation.....	28
1.14    Fragestellung.....	28
2. Methodik und Statistik.....	29
2.1.    Studiendesign und Datenerfassung.....	29
2.2.    Definitionen.....	30
2.2.1.    Ischämiezeit.....	30
2.2.2.    HLA-Mismatch.....	30
2.2.3.    CMV-Mismatch.....	30
2.2.4.    Definition der Abstoßung Typ A und Typ B.....	31
2.2.5.    Klassifikation der Bronchiolitis obliterans.....	31
2.2.6.    Definition des Bronchiolitis obliterans Syndroms (BOS).....	32
2.2.7.    Klassifikation der Primary Graft Dysfunction (PGD).....	33
2.3.    Statistische Auswertungen.....	35
2.3.1.    Transplantationen der MLTG (1991-2007).....	35
2.3.2.    Spenderkollektiv im Zeitraum von 1991 bis 2007.....	36
2.3.2.1.    Auswertungen aller Spender im Zeitraum von 1991 bis 2007.....	36

2.3.2.2.	Auswertungen in Abhängigkeit der Konservierungslösung .....	37
2.3.3.	Patientenkollektiv 1991-2007 .....	40
2.3.3.1.	Indikationen zur Lungentransplantation.....	40
2.3.3.2.	Indikationen in Abhängigkeit der Konservierungslösungen.....	42
2.3.3.3.	Altersspektrum der Empfänger .....	42
2.3.3.4.	Geschlechterverteilung der Empfänger .....	45
2.3.3.5.	Wartezeit bis zur Operation .....	46
2.3.4.	Intra- und perioperative Aspekte .....	46
2.3.4.1.	Ischämiezeit der Transplantate.....	46
2.3.4.2.	Operationsart und intraoperative Aspekte .....	47
2.3.4.3.	CMV-Mismatch .....	49
2.3.4.4.	HLA-Mismatch .....	49
2.3.5.	Postoperativer Zeitraum .....	50
2.3.5.1.	Immunsuppression .....	50
2.3.5.2.	Dauer des intensivmedizinischen und stationären Aufenthalts .....	53
2.3.5.3.	Postoperative Beatmung und Primary Graft Dysfunction .....	53
2.3.5.4.	Auftreten von BOS nach Lungentransplantation .....	55
2.3.6.	Todesursachen der Empfänger im Zeitraum von 1991 bis 2007 .....	57
3.	Ergebnisse .....	59
3.1.	Überleben nach Lungentransplantation .....	59
3.2.	Einfluss des Operationsverfahrens auf das Überleben .....	60
3.3.	Einfluss der Konservierungslösungen auf das Überleben .....	61
3.4.	Spenderkriterien und postoperatives Überleben.....	64
3.5.	Empfängergeschlecht und postoperatives Überleben .....	65
3.6.	Empfängeralter bei Transplantation und Überleben .....	67
3.7.	Operationsindikation und postoperatives Überleben .....	68
3.8.	CMV-Mismatch und postoperatives Überleben .....	69
3.9.	Einfluss der Ischämiezeit auf das postoperative Überleben .....	71
3.10.	Intraoperativer EKZ-Einsatz und postoperatives Überleben.....	72
3.11.	Beatmungsdauer und postoperatives Überleben.....	73
3.12.	PGD und postoperatives Überleben .....	74
3.13.	Immunsuppressiva und postoperatives Überleben.....	75
3.14.	HLA-Mismatch und postoperatives Überleben .....	76
3.15.	BOS und postoperatives Überleben .....	77
3.16.	Auswertungen der Retransplantationen.....	79
4.	Diskussion.....	81
5.	Zusammenfassung .....	93
6.	Literaturverzeichnis und Quellen .....	97
	Danksagung.....	107

## **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1:	Durchgeführte Einzel- und Doppellungentransplantationen im Zeitraum von 1985 bis 2009 <sup>[142]</sup> .....	12
Abbildung 2:	Schema einer linksseitigen Lungentransplantation <sup>[16]</sup> .....	20
Abbildung 3:	Transplantationen der Munich Lung Transplant Group (MLTG) im Zeitraum von 1991 bis 2007 .....	35
Abbildung 4:	Altersverteilung der Spender im Zeitraum von 1991 bis 2007 .....	36
Abbildung 5:	Beatmungsdauer der Spender im Zeitraum von 1991 bis 2007 .....	37
Abbildung 6:	Jährlicher Anteil der Operationen der MLTG im Zeitraum von 1991 bis 2007 in Abhängigkeit der Konservierungslösung (Eurocollins® versus Perfadex®) .....	38
Abbildung 7:	Prozentuelle Verteilung der verschiedenen Altersgruppen des Spenderkollektivs im Zeitraum von 1991 bis 2007 .....	39
Abbildung 8:	Beatmungsdauer der Spender aufgeteilt nach den Konservierungslösungen Eurocollins® und Perfadex® im Zeitraum 1991 bis 2007 .....	39
Abbildung 9:	Indikationen zur Lungentransplantation im Zeitraum von 1991 bis 2007 .....	41
Abbildung 10:	Indikationen für einseitige und doppelseitige Lungentransplantation im Zeitraum von 1991 bis 2007 .....	41
Abbildung 11:	Altersspektrum der Empfänger in Prozent im Zeitraum von 1991 bis 2007 .....	43
Abbildung 12:	Altersspektrum der Empfänger in Abhängigkeit der Operationstechnik (DLTX vs. SLTX) im Zeitraum von 1991 bis 2007 .....	44
Abbildung 13:	Altersgruppen der Empfänger getrennt nach Konservierungslösung (Eurocollins® versus Perfadex®) .....	44
Abbildung 14:	Geschlechterverteilung bei LTX getrennt nach Operationsverfahren (DLTX versus SLTX) und nach Konservierungslösung (Eurocollins® versus Perfadex®) im Zeitraum von 1991 bis 2007 .....	45
Abbildung 15:	Ischämiezeiten bei LTX getrennt nach Operationstechnik (DLTX 1. Lunge, SLTX) sowie nach Konservierungslösung (Eurocollins® versus Perfadex®) im Zeitraum von 1991 bis 2007 .....	46
Abbildung 16:	Operationsart (DLTX, SLTX rechts, SLTX links) in Abhängigkeit der Konservierungslösung (Eurocollins® versus Perfadex®) im Zeitraum von 1991 bis 2007 .....	47
Abbildung 17:	Operationsdauer bezogen auf alle Lungentransplantationen und getrennt nach Konservierungslösung (Eurocollins® versus Perfadex®) und nach Operationstechnik (DLTX versus SLTX) im Zeitraum von 1991 bis 2007 .....	48
Abbildung 18:	Verwendete Immunsuppressiva im Gesamtkollektiv im Zeitraum von 1991 bis 2007 .....	50
Abbildung 19:	Verwendete Immunsuppressiva im Gesamtkollektiv in Abhängigkeit verschiedener Zeitabschnitte (1990 bis 1995, 1996 bis 2000, 2001 bis 2007) .....	51
Abbildung 20:	Immunsuppressiva-Kombinationen in Abhängigkeit der Konservierungslösungen (Eurocollins® versus Perfadex®) im Zeitraum von 1991 bis 2007 .....	52
Abbildung 21:	BOS-freies Intervall nach Transplantation bei BOS $\geq 1$ .....	56

Abbildung 22:	BOS-freies Intervall nach Transplantation für $BOS \geq 1$ in Abhängigkeit von der Konservierungslösung .....	56
Abbildung 23:	Todesursachen der Empfänger im Zeitraum von 1991 bis 2007 in Prozent.....	58
Abbildung 24:	Überlebensanalyse nach Kaplan-Meier für Ersttransplantationen im Zeitraum von 1991 bis 2007 .....	59
Abbildung 25:	Überlebensanalyse nach Kaplan-Meier für die Zeiträume von 1991 bis 1997 und 1998 bis 2007 .....	60
Abbildung 26:	Überlebensanalyse nach Kaplan-Meier in Abhängigkeit des Operationsverfahrens (DLTX versus SLTX) im Zeitraum von 1991 bis 2007.....	61
Abbildung 27:	Überlebensanalyse nach Kaplan-Meier in Abhängigkeit der Verwendung unterschiedlicher Konservierungslösungen (Eurocollins® versus Perfadex®) im Zeitraum von 1991 bis 2007.....	62
Abbildung 28:	Überlebensanalyse nach Kaplan-Meier für Lungentransplantationen in Abhängigkeit unterschiedlicher Konservierungslösungen und der Operationsverfahren im Zeitraum von 1991 bis 2007 .....	63
Abbildung 29:	Überlebensanalyse nach Kaplan-Meier für Lungentransplantationen in Abhängigkeit des präoperativen Horovitz-Index der Spender im Zeitraum von 1991 bis 2007.....	64
Abbildung 30:	Überlebensanalyse nach Kaplan-Meier für Lungentransplantationen in Abhängigkeit der präoperativen Beatmungsdauer der Spender im Zeitraum von 1991 bis 2007 ....	65
Abbildung 31:	Überlebensanalyse nach Kaplan-Meier für Lungentransplantationen in Abhängigkeit des Empfängergeschlechts im Zeitraum von 1991 bis 2007 .....	66
Abbildung 32:	Überlebensanalyse nach Kaplan-Meier in Abhängigkeit des Empfängeralters zum Zeitpunkt der Lungentransplantation im Zeitraum von 1991 bis 2007 .....	67
Abbildung 33:	Überlebensanalyse nach Kaplan-Meier für die drei häufigsten Diagnosen CF, COPD, IPF und die restlichen Diagnosen im Zeitraum von 1991 bis 2007.....	68
Abbildung 34:	Überlebensanalyse nach Kaplan-Meier bei CMV-Hochrisikokombination im Vergleich zu anderen CMV-Matchingkombinationen im Zeitraum von 1991 bis 2007 .....	69
Abbildung 35:	Überlebensanalyse nach Kaplan-Meier bei CMV-Hochrisikokombination im Vergleich zu anderen CMV- Matchingkombinationen in Abhängigkeit von der Konservierungslösung (Eurocollins® versus Perfadex®) im Zeitraum von 1991 bis 2007.....	70
Abbildung 36:	Überlebensanalyse nach Kaplan-Meier in Abhängigkeit unterschiedlicher Ischämiezeiten der Lungentransplantate im Zeitraum von 1991 bis 2007.....	71
Abbildung 37:	Überlebensanalyse nach Kaplan-Meier bei intraoperativer Verwendung einer extrakorporalen Zirkulation und im Vergleich der Konservierungslösungen Eurocollins® und Perfadex® .....	72
Abbildung 38:	Überlebensanalyse nach Kaplan-Meier in Abhängigkeit der Dauer der postoperativen Beatmung .....	73
Abbildung 39:	Überlebensanalyse nach Kaplan-Meier für Lungentransplantationen in Abhängigkeit des Auftretens von PGD im Zeitraum von 1991 bis 2007 .....	75

Abbildung 40:	Überlebensanalyse nach Kaplan-Meier nach Lungentransplantation in Abhängigkeit der Immunsuppression .....	76
Abbildung 41	Überlebensanalyse nach Kaplan-Meier bei unterschiedlichen HLA-Matching-Gruppen im Vergleich.....	77
Abbildung 42:	Überlebensanalyse nach Kaplan-Meier in Abhängigkeit der Entwicklung einer chronischen Abstoßung im Sinne eines BOS im Zeitraum von 1991 bis 2007.....	78
Abbildung 43:	Überlebensanalyse nach Kaplan-Meier unterteilt nach Operationsverfahren in Abhängigkeit von BOS im Zeitraum von 1991 bis 2007.....	79
Abbildung 44:	Überlebensanalyse nach Kaplan-Meier, Vergleich der Ersttransplantationen mit den Retransplantationen im Zeitraum von 1991 bis 2007.....	80

## **Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1:	Zusammensetzung der Konservierungslösungen Eurocollins® und Perfadex® <sup>[2]</sup> .....	18
Tabelle 2:	CMV-Kombinationsmöglichkeiten.....	30
Tabelle 3:	Klassifikation des Bronchiolitis obliterans Syndroms BOS <sup>[6]</sup> .....	33
Tabelle 4:	Einteilung der Schweregrade der Primary Graft Dysfunction PGD .....	34
Tabelle 5 :	Horovitz-Index der Lungentransplantate abhängig von den Konservierungslösungen Eurocollins® und Perfadex® im Zeitraum von 1991 bis 2007.....	40
Tabelle 6	Indikationen zur Lungentransplantation in Abhängigkeit der Konservierungslösung (Eurocollins® versus Perfadex®) im Zeitraum von 1991 bis 2007.....	42
Tabelle 7:	CMV- Mismatch zwischen Spender und Empfänger (Gesamtkollektiv) im Zeitraum von 1991 bis 2007 .....	49
Tabelle 8	HLA-Mismatch im Zeitraum von 1991 bis 2007.....	50
Tabelle 9:	Schema der immunsupprimierenden Therapie in Abhängigkeit des Operationsverfahren (DLTX versus SLTX) im Zeitraum von 1991 bis 2007 .....	51
Tabelle 10:	Auftreten von primärer Transplantatdysfunktion nach Lungentransplantation zu definierten Zeitpunkten im Zeitraum von 1991 bis 2007.....	54
Tabelle 11:	Auftreten der Stadien von BOS im Zeitraum von 1991 bis 2007.....	55



## Abkürzungsverzeichnis

A1AT	homozygoter Alpha-1-Antitrypsin-Mangel
Abb.	Abbildung
Abk.	Abkürzung
Abs.	Absatz
ALI	akutes Lungenversagen (acute lung injury)
ARDS	akutes progressives Lungenversagen/Schocklunge (Acute Respiratory Distress Syndrome)
BAL	bronchoalveoläre Lavage
BGA	Blutgasanalyse
BO	Bronchiolitis obliterans
BOS	Bronchiolitis obliterans Syndrom
CF	cystische Fibrose
CI	Konfidenzintervall
CMV	Cytomegalievirus
CNI	Calcineurininhibitoren
COPD	chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomografie
DLTX	doppelseitige Lungentransplantation
E	Empfänger
EAA	exogen allergische Alveolitis
EBV	Epstein-Barr-Virus
ECMO	extrakorporale Membranoxygenierung
FEV <sub>1</sub>	forciertes expiratorisches Volumen in der ersten Sekunde
FiO <sub>2</sub>	inspiratorische Sauerstoffkonzentration
Hg	Quecksilber
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HHV	Humanes-Herpes-Virus
HLA	Histokompatibilitätsantikörper
HLTX	Herz-Lungen-Transplantation
HR	Hazard Ratio
HSV	Herpes-Simplex-Virus
HU	Hochdringlichkeit (Transplantationsliste) (High Urgency)
IE	internationale Einheiten
IL	Interleukin
IPF	idiopathische Lungenfibrose
ISHLT	International Society for Heart and Lung Transplantation
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
LAM	Lymphangioliomyomatose

LTX	Lungentransplantation
MHC	major histocompatibility complex
MLTG	Munich Lung Transplant Group
MMEF	maximaler mittelexpiratorischer Fluss (mittlere Atemstromstärke während der mittleren Hälfte der forcierten expiratorischen Vitalkapazität)
MMF	Mycophenolat-Mofetil
mmHg	Millimeter-Quecksilbersäule
MOV	Multiorganversagen
MRT	Magnetresonanztomografie
mTOR	mammalian Target of Rapamycin (Immunsuppressivum Rapamycin)
n	Anzahl der Patienten
NYHA	New York Heart Association
NO	Stickstoffmonoxid
P <sub>a</sub> O <sub>2</sub>	arterieller Sauerstoffpartialdruck
PAH	pulmonalarterielle Hypertonie
PCR	Protein-Chain-Reaktion
PEEP	positiver endexpiratorischer Druck
PGD	primäre Graftdysfunktion (primary graft dysfunction)
PTLD	Lymphoproliferative Erkrankung nach Transplantation (Post-transplant lymphoproliferative disorder)
py/pys	packyear/packyears, 1 py entspricht dem Konsum von 1 Packung (entsprechend etwa 20 Zigaretten) täglich über ein Jahr
RSV	Respiratory-Syncytial-Virus
S	Spender
SLTX	einseitige Lungentransplantation
TBB	transbronchiale Biopsie
TPG	Transplantationsgesetz
TX	Transplantation
U	Dringlichkeit (Transplantationsliste) (Urgency-Liste)
vgl.	vergleiche
VZV	Varizella-Zoster-Virus

# **1. Einleitung**

## **1.1 Geschichte der Lungentransplantation**

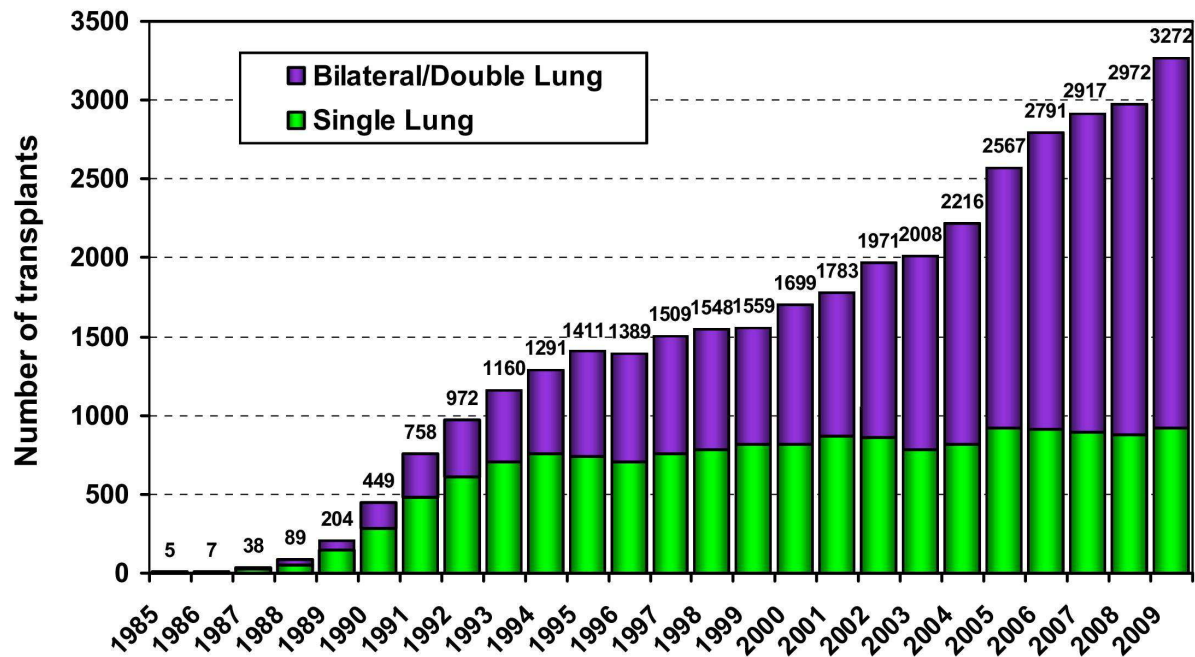
Die Lungentransplantation hat innerhalb der letzten 25 Jahre die Entwicklung vom experimentellen Therapieansatz zum etablierten Behandlungsverfahren bei zahlreichen pulmonalen Erkrankungen im Endstadium genommen. Heute gilt die Lungentransplantation als effiziente Therapiemöglichkeit bei Patienten mit lebensbedrohlichen parenchymatösen oder vaskulären Lungenerkrankungen mit ausgeschöpften konventionellen Behandlungsformen. Neben nachweisbaren Verbesserungen der Lebensqualität der Patienten hat diese Therapiealternative auch einen lebensverlängernden Effekt. <sup>[5, 18]</sup>

Die ersten Erfahrungen mit experimentellen Lungentransplantationen hat Demikhov in den 40er Jahren des vergangenen Jahrhunderts gesammelt. Er führte über 100 experimentelle Lungentransplantationen an Hunden durch. Trotz der darauffolgenden Bemühungen von zahlreichen Arbeitsgruppen weltweit waren dabei die Erfolge beschränkt, meist durch Probleme der Bronchusanastomosen, u.a. verursacht durch den hohen Bedarf an Kortikosteroiden bei der Abstoßungstherapie. Erst die Einführung des Immunsuppressivums Cyclosporin A im Jahre 1981 ermöglichte eine erfolgreiche Durchführung sowohl von Herz- als auch Lungentransplantationen <sup>[1, 82]</sup>. Die Transplantationsmedizin wurde dadurch revolutioniert und eine neue Ära der Medizingeschichte eingeläutet. Einer der Pioniere auf dem Gebiet der Lungentransplantationen war Hardy (University of Mississippi). Am 11. Juni 1963 führte er die erste menschliche Einzellungentransplantation durch <sup>[18, 37]</sup>. Transplantatempfänger war ein 58-jähriger Patient mit rezidivierenden Pneumonien und einem ausgedehnten Plattenepithelkarzinom im linken Lungenoberlappen und linken Hauptbronchus <sup>[82]</sup>. Als Spender diente ein Hirntoter nach kardiogenem Schock bei Myokardinfarkt und „erfolgreicher“ Reanimation <sup>[3, 82]</sup>. Die linksseitige Lungentransplantation verlief zunächst erfolgreich. Der Patient entwickelte postoperativ eine Pneumonie in der nativen rechten Lunge und verstarb im Multiorganversagen <sup>[3, 18, 37, 82]</sup>. Bei der Autopsie wurden keine Anzeichen einer Abstoßung entdeckt <sup>[3, 18, 37]</sup>. Die immunsupprimierende Therapie bei diesem Patienten beinhaltete Azathioprin, Prednisolon und Bestrahlung <sup>[3, 37]</sup>. In den folgenden zwei Jahrzehnten wurden an die 40 Transplantationen vorgenommen, wobei nur ein einziger Patient das Krankenhaus verließ <sup>[3]</sup>. Dieser Patient mit Silikose mit einer rechtsseitigen SLTX 1971 überlebte zehn Monate lang, wobei er die überwiegende Zeit im Krankenhaus verbrachte und schließlich an einer Pneumonie in Folge einer chronischen Abstoßungsreaktion verstarb. Transplantatversagen wird für etwa die Hälfte der verstorbenen Patienten angegeben, der Rest entwickelte Komplikationen im Zusammenhang mit den Bronchusanastomosen. <sup>[3, 37]</sup>

Reitz (Stanford University) gelang im März 1981 die erste erfolgreiche durchgeführte kombinierte Herz-/Lungen-Transplantation (HLTX). Am 7. November 1983 führte die Toronto Lung Transplant Group nach intensiver Erforschung der Bronchusanastomosenheilung und Optimierung der Empfänger-Spender-Selektion die erste erfolgreiche rechtsseitige Einzellungentransplantation an einem Patienten mit Fibrose durch. Zwei Wochen nach der Operation verließ der Patient das

Krankenhaus und lebte mehr als sechs Jahre bevor er an einem Nierenversagen im Alter von 65 Jahren starb. [1, 3, 16, 23, 82, 89]

Seit diesem Durchbruch stieg die Zahl der weltweit durchgeführten Lungentransplantationen sprunghaft an, bis 1995 wurden weltweit mehr als 2700 Lungentransplantationen durchgeführt [3]. Bis Juni 2009 hat die International Society for Heart & Lung Transplantation (ISHLT) weltweit 32'652 Lungentransplantationen und 3'546 Herz-Lungentransplantationen registriert. [135] In Deutschland wurden im Jahr 2009 insgesamt 256 Lungentransplantationen und 16 Herz-Lungentransplantationen an 15 Transplantationszentren durchgeführt. [136]



Abkürzungen: Bilateral/Double Lung = Doppellungentransplantation, Single Lung = Einzellungentransplantation

## 1.2 Operationsverfahren

Grundsätzlich stehen derzeit drei verschiedene Operationsverfahren zur Verfügung, die abhängig von der Diagnose des Empfängers in Betracht gezogen werden müssen. Bei der unilateralen bzw. einseitigen Lungentransplantation wird nur ein Lungenflügel transplantiert; die kontralaterale Lunge des Empfängers wird belassen. Die Hauptindikation für eine SLTX stellen fibrosierende Lungenerkrankungen, wie z.B. die idiopathische Lungenfibrose IPF, dar. Im Vergleich dazu werden bei der bilateralen Lungentransplantation beide Lungenflügel des Empfängers ersetzt. Die DLTX wird beispielsweise bei infizierten Lungenveränderungen, z.B. Mukoviszidose, generalisierten Bronchiektasen und bei pulmonaler Widerstandserhöhung im kleinen Kreislauf bei noch weitgehend erhaltener rechtsventrikulärer Funktion durchgeführt. Bei jüngeren Patienten mit chronisch-obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) oder alpha-1-Antitrypsin-Mangel wird ebenfalls die DLTX bevorzugt. Bei der dritten Operationsmöglichkeit, der Herz-Lungen-Transplantation, werden Herz und beide Lungen des Spenders en-bloc übertragen. [15, 36]

### **1.3 Indikationen zur Lungentransplantation**

Das Indikationsspektrum von Lungentransplantationen bilden chronisch-progrediente, lebenslimitierende pulmonalvaskuläre und -parenchymatöse Erkrankungen bei denen konservative Optionen, d.h. mögliche medikamentöse Therapie und alternative chirurgische Maßnahmen, ausgeschöpft sind.<sup>[3, 5, 14, 18, 30, 41, 44, 88]</sup> Nach Statistik der ISHLT (Januar 1995 bis Juni 2009) sind die häufigsten Diagnosen bei Erwachsenen: COPD (36 %), idiopathische Lungenfibrose IPF (22 %), Mukoviszidose CF (16 %), Alpha-1-Antitrypsinmangel (7 %), primäre pulmonalarterielle Hypertonie PAH (3,3 %) sowie Sarkoidose und Bronchiektasen (2,6 bzw. 2,7 %). Darüber hinaus sind noch die Bronchiolitis obliterans sowie verschiedene Bindegewebserkrankungen und maligne Erkrankungen vertreten.<sup>[135]</sup>

### **1.4 Empfänger-Kriterien**

1998 wurden durch die ISHLT erstmals internationale, allgemein akzeptierte Kriterien für die Patientenauswahl zur Lungentransplantation entwickelt und veröffentlicht. Im Jahr 2006 wurden diese Richtlinien aktualisiert.<sup>[5, 44]</sup> Eine LTX setzt die entsprechende Diagnose und Indikation voraus.<sup>[30, 44, 88]</sup> Ältere Patienten besitzen nach LTX und HLTX signifikant schlechtere Überlebensprognosen als jüngere Patienten. Diesem insbesondere perioperativen Risikofaktor Rechnung tragend, liegen die gegenwärtig angewandten Altersgrenzen unter Berücksichtigung des Allgemeinzustandes des Patienten für eine SLTX bei 65 sowie für eine DLTX bei etwa 60 Lebensjahren.<sup>[18, 30, 44]</sup> Vor einer Listung müssen bestimmte Untersuchungen durchgeführt werden, u.a. auch eine Lungenfunktionsdiagnostik (Blutgasanalyse, Spirometrie, Bodyplethysmographie) sowie standardisierte Leistungsdiagnostik (z.B. Sechs-Minuten-Gehstrecke).<sup>[30, 44]</sup> Relative Kontraindikationen sind: Lebensalter über 65, die Besiedlung mit hochresistenten/virulenten Bakterien, Viren, Pilzen oder Mycobakterien, Adipositas/Untergewicht, schwere Osteoporose, ein kritischer oder instabiler klinischer Zustand oder die mechanische Beatmung des Patienten.<sup>[5, 18, 44]</sup> Absolute Kontraindikationen sind: maligne Erkrankungen in den letzten zwei Jahren, schwere, therapierefraktäre Organdysfunktionen (Leber-, Herz- oder Nierenerkrankungen), nicht behandelbare chronische extrapulmonale Infektionen eingeschlossen chronische Infektionskrankheiten (Hepatitis B, C oder HIV), schwere Thoraxdeformitäten, Zweifel an der Compliance der Patienten bei psychiatrischen Erkrankungen und Suchtkrankheiten (Nikotin-, Alkohol- oder Drogenabusus) in den letzten sechs bis zwölf Monaten.<sup>[5, 18, 44]</sup>

Der individuelle Verlauf bedingt die Festlegung des günstigsten Zeitpunkts für eine Lungentransplantation. Subjektive Beschwerden und die objektive Progredienz des Krankheitsverlaufes sind zur Einschätzung der Transplantationsdringlichkeit entscheidend. Eine Listung sollte erfolgen, wenn die Lebenserwartung des Patienten zwar deutlich eingeschränkt ist, aber noch länger als die voraussichtliche Wartezeit.<sup>[5, 18, 41, 44]</sup> Spezielle krankheitsspezifische Kriterien gelten für Lungentransplantationen im Kindesalter.<sup>[5, 18, 41, 44]</sup> Letztlich begründet die Zusammenschau einer Vielzahl von klinischen und funktionellen Befunden die Entscheidung zur Lungentransplantation.

## 1.5 Spender-Kriterien

Die langfristige postoperative Organfunktion beruht neben anderen Kriterien auch auf einer sorgfältigen Organauswahl. Gegenwärtig wird die Organauswahl bestimmt durch die Krankengeschichte des Spenders, die arteriellen Blutgasanalysen, die Röntgen-Thorax-Aufnahmen, der Bronchoskopie und letztlich auch der Untersuchung und Inspizierung der Lungen während der Organentnahme selbst.<sup>[3, 14, 27]</sup>

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass folgende Kriterien als ideal für eine Lungenorganspende gelten<sup>[7, 27, 37, 41]</sup>:

- Spenderalter < 55 Jahre
- AB0-Kompatibilität
- keine nachweisbaren Infiltrate in der Röntgen-Thorax-Aufnahme
- keine vorangegangenen kardiopulmonalen Operationen
- weniger als 20 Packyears Nikotinabusus
- kein Thoraxtrauma
- keine Aspiration
- keine Sepsis
- keine bakterielle Besiedlung der Spenderlunge (Sputum, Gram-Färbung)
- kein Nachweis von Hepatitis B, Hepatitis C oder HIV
- PaO<sub>2</sub> > 300 bei FiO<sub>2</sub> 1,0 und PEEP +5 cm H<sub>2</sub>O
- möglichst kein Größenmismatch (im Hinblick auf Atelektasen)

Diese weltweit akzeptierten Kriterien zur Organauswahl basieren auf klinischen Erfahrungen. Abhängig von den Spender- und Empfängerkriterien erfolgt schließlich immer eine individuelle Entscheidung. Im Hinblick auf den herrschenden Organmangel wird in letzter Zeit zur Erweiterung des Spenderpools neben der Transplantation von Organen sog. „marginaler“ (also nicht idealer) Spender auch die Zulassung sog. Non-Heart-Beating-Donors, d.h. Menschen mit bereits vor der Organentnahme eingetretenem Herz-Kreislauf-Stillstand, zunehmend erwogen.<sup>[3, 7, 14, 27, 41, 42, 86, 89]</sup>

## 1.6 Methoden der Lungenkonservierung

Ziel der Organkonservierung ist eine Protektion des Transplantatorgans während der Ischämiephase, die Vermeidung eines Reperfusionsschadens nach erfolgter Transplantation und somit die Reduktion von Risiken und Mortalitätsraten nach der Operation. Die Entwicklung suffizienter Techniken zur Konservierung der Spenderlungen mit geeigneten Lösungen war ebenso wie die Verbesserung der chirurgischen Techniken und die Verbesserung der postoperativen immunsupprimierenden Behandlungsstrategien entscheidend für die Verbesserung der langfristigen Erfolgsaussichten nach Lungentransplantation. Heutzutage wird die Lungenkonservierung als wichtiger und kritischer Teil zum Erhalt der Funktionsfähigkeit der Lunge und zur Reduktion von postoperativen Komplikationen angesehen.<sup>[2, 23, 26, 27, 28, 86, 88, 89]</sup>

## **1.6.1 Grundprinzipien der Organkonservierung**

### **Temperatur**

Der optimalen Temperatur wird eine hohe Bedeutung für die Qualität der Organkonservierung beigemessen. Die Hypothermie ist eine der Hauptkomponenten der Lungenkonservierung. Hypothermie erhöht die Ischämietoleranz des Gewebes über eine Verringerung des Zellmetabolismus mit einer resultierenden Verminderung des Abbaus energiereicher Phosphate sowie einem Aktivitätsabfall der meisten Zellenzymsysteme. Unter normothermen Bedingungen wird der transmembranöse Ionengradient durch die  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -Pumpe unter Verbrauch energiereicher Phosphate konstant gehalten. Hypothermie induziert eine Aktivitätsminderung der  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase, die über eine Verminderung des Chlorid-Gleichgewichtspotenzials zu einer Erhöhung der intrazellulären Chloridionenkonzentration führt. Durch die Reduktion des Ionengradienten wird die Zelle inaktiviert und die Ödementstehung minimiert. Mit der Flush-Perfusion einer 4°C kalten Lösung kann eine rasche Abkühlung der Parenchym-Kerntemperatur auf ca. 15°C erzielt werden. Eine höhergradige Abkühlung ist üblicherweise nicht zu verzeichnen, da die Zeit der Interaktion zwischen kalter Lösung und Lungenparenchym bei der Flush-Konservierung relativ kurz ist. Die darauffolgende Lagerung der Lunge erfolgt ebenfalls mit eisgekühlter 4°C-Lösung.<sup>[75, 78, 83]</sup>

### **Pulmonaler Inflationszustand**

Üblicherweise wird die Konservierungsqualität einer in Inflation entnommenen Lunge im Vergleich zur atelektatischen Lunge als besser beschrieben. Der Inflation der Lungen mit Sauerstoff werden dabei drei protektive Mechanismen zugeschrieben: 1. Aufrechterhaltung eines aeroben Metabolismus, 2. Integrität des pulmonalen Surfactant, 3. Sicherung des epithelialen Flüssigkeitstransports. Des Weiteren führt die Inflation zu einem deutlich reduzierten Lungengefäßwiderstand und damit einer signifikant besseren Verteilung der Konservierungslösung. Das optimale Inflationsvolumen wird kontrovers diskutiert, scheint sich jedoch nach neueren Untersuchungen im Bereich von 50% der totalen Lungenkapazität zu bewegen. In diesem Bereich besteht auch keine Gefahr, einen kritischen inspiratorischen Spitzendruck zu überschreiten, was ein Barotrauma zur Folge haben kann. Hyperinflation dagegen ist unbedingt zu vermeiden, da über stark gesteigerte Gefäßpermeabilität ein Lungenödem provoziert wird.<sup>[75, 83]</sup>

### **Perfusionsdruck**

Für die pulmonale Flush-Konservierung in der klinischen Praxis wird üblicherweise ein rein über die Schwerkraft erzeugter Druck von 15-20 mmHg angestrebt, der etwa den physiologischen Bedingungen, d.h. dem pulmonalarteriellen Druck, entspricht.<sup>[75, 83]</sup>

### **Sauerstoffgehalt des Inspirationsgases**

Die optimale Zusammensetzung des pulmonalen Atemgases während der Explantation ist bisher noch weitgehend unklar. Eine Ventilation mit einem  $\text{FiO}_2$  von 0,3-0,5 entspricht der langjährigen klinischen Praxis. Weitgehende Einigkeit besteht in der Einschätzung, dass reiner Sauerstoff als Atemgas als schädlich anzusehen ist, da die zytotoxische Wirkung des Sauerstoffs ein pulmonales Ödem hervorruft.<sup>[75, 83]</sup>

## pH-Wert

Bezüglich des optimalen pH-Milieus der Konservierungslösung existiert insgesamt nur wenig Literatur. In Studien wurden jeweils für einen pH-Bereich von ca. 7,4-7,8 die besten Ergebnisse erzielt. Auch für die Lungenkonservierung mit der Perfadex®-Lösung wird eine Adjustierung des pH-Werts von 6 auf 7,4 durch Zugabe von Tris-Puffer empfohlen.<sup>[75, 83]</sup>

## Adjuvante Pharmakotherapie

Bei der enormen Komplexität des Ischämie-/Reperfusionsschadens sind die theoretischen Ansätze für therapeutische Maßnahmen vielfältig.

### Steroide

Aufgrund der ausgeprägten antiinflammatorischen, membranstabilisierenden und ödemprotektiven Wirkung werden Steroide sowohl als Zusatz zur Konservierungslösung als auch systemisch dem Spender bzw. Empfänger appliziert.<sup>[75]</sup>

### Prostazykline

Prostazykline werden hauptsächlich aufgrund ihrer potenten vasodilatierenden Wirkung eingesetzt, welche die Vasokonstriktion antagonisiert und somit eine homogenere Verteilung der Konservierungslösung bewirkt. Weitere Eigenschaften der Prostazykline sind: immunsupprimierende und zytoprotektive Wirkung, Reduktion der Thrombozytenaggregation, Reduktion der Freisetzung lysosomaler Enzyme. Zusätzlich scheint Prostazyklin die für die vaskuläre Homöostase der Lunge schädliche Induktion von Endothelin 1 zu reduzieren.<sup>[75]</sup>

### Antioxidantien

Durch die Einwirkung freier Sauerstoffradikale kommt es zur Lipidperoxidation von Zellmembranen und somit zum Zelltod. Eine Reihe von Substanzen besitzt die Fähigkeit, diese Radikalbildung an verschiedenen Stellen ihrer Entstehung zu verhindern. Der Konservierungslösung Celsior® ist beispielsweise standardisiert der Radikalfänger Glutathion zugefügt.<sup>[75]</sup>

## **1.6.2 Entwicklung der Konservierungstechniken**

Die Methoden zur Aufbewahrung der Spenderlungen haben sich in den drei Jahrzehnten nach der ersten erfolgreichen orthotopen Lungentransplantation anhand von klinischen Erfahrungen und technischen Innovationen stark verändert. In den Anfangszeiten der Lungentransplantation wurde aufgrund des Mangels adäquater Lungenkonservierungsmöglichkeiten die sog. „**on site preservation**“ durchgeführt, d.h. die Explantation und Transplantation lagen sowohl räumlich als auch zeitlich sehr nahe beieinander. Die Lungen wurden nur topisch gekühlt und unmittelbar transplantiert. Bis Mitte der 80er Jahre wurden Lungentransplantationen von einigen Gruppen ausschließlich mit einer derartigen hypothermen Protektion vorgenommen.<sup>[2, 23, 26, 27, 28, 40, 75, 76, 82, 86, 88]</sup>

Einen anderen Ansatz vertrat die Arbeitsgruppe der Universität Pittsburgh, die ausschließlich lokale Organspender akzeptierte. Mit Hilfe der extrakorporalen Zirkulation (EKZ) im Sinne des sog. „**donor core cooling**“ wurde der Spender auf eine Temperatur von 8-10°C abgekühlt. Die Ischämiezeit, die damit erreicht werden konnte, betrug circa drei Stunden. Da diese Technik implizierte, dass alle



Organspender zunächst aufwendig und kostenintensiv in das Transplantationszentrum verlegt werden mussten, wurde von Yacoub in Harefield eine portable EKZ-Einheit entwickelt, die fortan auch den Einsatz an entfernten Orten ermöglichte. Weitere Maßnahmen zur Organprotektion wurden von diesen Gruppen nicht angewandt. Vorteile dieser Konservierungsart ist die Organentnahme ohne Zeitdruck sowie die adäquate Konservierung und Abkühlung anderer Organsysteme vor der Multiorganentnahme. Nachteile des HLM-Einsatzes waren die Effekte auf die Lungenfunktion, der hohe technische Aufwand und die damit verbundenen hohen Kosten. Somit konnte sich dieses Verfahren nicht durchsetzen.<sup>[2, 23, 26, 27, 28, 40, 75, 76, 82, 86, 88]</sup>

Ende der 80er Jahre wurde in Stanford die Technik der sog. „**single flush perfusion**“ des Organs propagiert. Dabei wird die Lunge bei der Organentnahme mit einer Konservierungslösung perfundiert, wobei dies entweder antegrad über die zuführende Arterie oder retrograd über den linken Vorhof erfolgen kann. Es stehen hierfür verschiedene Konservierungslösungen und medikamentöse Vorbehandlungen zur Verfügung. Diese Methode hat sich als das heute angewandte Standard-Lungenkonservierungsverfahren durchgesetzt. Die Hypothermie ist dabei nach wie vor entscheidend. Die Konservierungslösungen haben die Aufgabe, die zelluläre Integrität und Funktionsfähigkeit sowie die physiologischen Mechanismen der vaskulären Homöostase aufrechtzuerhalten. Aufgrund guter Erfahrungen in der Konservierung abdomineller Organe wurden zunächst die sog. Sachs-Lösung und die Collins-Lösung, beides Lösungen vom intrazellulären Typ, verwendet. Nach Anreicherung der Collins-Lösung mit Glukose wurde sie in den 80er Jahren in standardisierter Form als sog. Eurocollins®-Lösung (EC®) zunächst in der Nierenkonservierung und später zunehmend auch zur Lungenprotektion verwendet. Eine wesentliche Verbesserung in Form der sog. „modifizierten“ Eurocollins-Lösung® wurde durch gleichzeitige Verabreichung von Prostazyklin erreicht. Der Zusatz von Prostazyklin soll eine homogenere Distribution im Lungengewebe erreichen und der pulmonalen Vasokonstriktion während der Perfusion entgegenwirken. Dies führt zu einem niedrigeren Perfusionsdruck sowie andererseits zu einer gleichmäßigeren Verteilung und Kühlung des Organs. Bei Anwendung dieser modifizierten Eurocollins®-Lösung wurde weltweit eine maximale Ischämiezeit von sechs bis acht Stunden im Rahmen der Lungenkonservierung akzeptiert. Im Jahre 1989 praktizierten die meisten Transplantationszentren die antegrade Infusion von Eurocollins®-Lösung. Parallel zur klinischen Anwendung der EC®-Lösung wurde jedoch versucht, mit alternativen Lösungen die pulmonale Konservierungsqualität zu erhöhen. Die klinisch beobachtete Tatsache, dass ein hoher Kaliumgehalt in einer Konservierungslösung wie Eurocollins® eine ausgeprägte pulmonale Vasokonstriktion mit Zellödem hervorruft und somit eine homogene Verteilung des Perfusats verhindert, führte zum Einsatz von kaliumarmen Lösungen. Für die Eurocollins®-Lösung konnte anhand der signifikant besseren Konservierungsqualität im Hinblick auf die postischämische Oxygenierungsleistung eine optimale Kaliumkonzentration von ca. 40 mmol/l gefunden werden. Die Vorteile einer Niedrig-Kalium-Lösung wurden von Keshavjee (Toronto) mit den rheologischen und Ödem reduzierenden Vorteilen von Dextran verbunden und unter der Bezeichnung low-potassium-dextran-Lösung (LPD) in den darauffolgenden Jahren erfolgreich getestet. Historisch gesehen ist somit LPD die einzige Preservationslösung, die speziell für die Spenderlungenaufbewahrung entwickelt wurde. Bei der Verwendung von Dextranen scheint das Molekulargewicht eine wichtige Rolle zu spielen, da niedrigmolekulare Derivate bei Zuständen erhöhter Kapillarpermeabilität in das

Interstitium übertreten und das intrapulmonale Ödem verstärken können. Seit April 1998 wird LPD unter dem kommerziellen Namen Perfadex® vertrieben und durch die meisten Transplantationsteams zunehmend der Eurocollins®-Lösung vorgezogen. Neben den genannten Lösungen sind in der Literatur eine unüberschaubare Anzahl von anderen Kompositionen beschrieben, auf die jedoch an dieser Stelle nicht eingegangen wird. [2, 23, 26, 27, 28, 40, 75, 76, 82, 86, 88]

Die derzeit etablierte Methode zur Spenderlungenaufbewahrung beinhaltet zunächst die Vorbehandlung des Spenders mit einer systemischen Heparin-gabe (4 mg/kg KG) und einer zeitgleichen Bolus-gabe von 500µg PEG1 direkt in die Pulmonalarterie des Spenders zur Verbesserung der Vasodilatation in der Lungenstrombahn und des Flush-Effekts.<sup>[26]</sup> Dann erfolgt die Flush-Perfusion der entsprechenden 4°C kalten Konservierungslösungen über die Pulmonalarterie. Entsprechend der gängigen internationalen Meinung wird eine Dosierung der Konservierungslösung von 40-60 ml/kg KG empfohlen. Danach erfolgt die topische Kühlung des gesamten Thorax durch Eiswasser. [2, 23, 26, 27, 28, 40, 75, 76, 82, 86, 88]

### 1.6.3 Zusammensetzung von Eurocollins® und Perfadex®

Grundsätzlich unterscheidet man Konservierungslösungen vom intrazellulären und extrazellulären Typ. Die Bezeichnungen orientieren sich an den intra- bzw. extrazellulären Ionenkonzentrationen des Körpers. Entsprechend weisen Konservierungslösungen vom intrazellulären Typ hohe Kalium- und niedrige Natriumkonzentrationen auf. Hauptvertreter dieser Gruppe sind die Eurocollins-Lösung® und die University-of-Wisconsin-Lösung®. Mit einer kaliumreichen Konservierungslösung wird ein Kationenaustausch über die Zellmembran verhindert. Es kommt zum metabolischen Stillstand der Zelle. Dies führt zur Einsparung energiereicher Phosphate. Durch die hohe Osmolarität der intrazellulären Lösungen soll ein zellulärer Hydrops während der Ischämiezeit vermieden werden. [2, 10, 18, 75, 76, 83]

	<b>Eurocollins®</b>	<b>Perfadex®</b>
Na <sup>+</sup> (mmol/L)	10	138
K <sup>+</sup> (mmol/L)	115	6
Cl <sup>-</sup> (mmol/L)	15	142
Mg <sup>2+</sup> (mmol/L)	(--)	0,8
SO <sub>4</sub> <sup>2-</sup> (mmol/L)	(--)	0,8
Dextran (g/L)	(--)	50
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	10	(--)
H <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> <sup>-</sup>	15	0,8
HPO <sub>4</sub> <sup>2-</sup>	42,5	(--)
Glucose (g/L)	35,7	0,91
Osmolarität (mOsm/L)	375	292

Tabelle 1: *Zusammensetzung der Konservierungslösungen Eurocollins® und Perfadex®<sup>[2]</sup>*

Lösungen vom extrazellulären Typ haben niedrige Kalium- und hohe Natriumkonzentrationen. Lösungen vom extrazellulären Typ sind die Celsior-Lösung® oder die low-potassium-dextran-Lösung.

Die Zusammensetzungen der Eurocollins®- und der Perfadex®-Lösung sind in Tabelle 1 beschrieben. Die Schlüsselkomponenten von LPD sind zum einen das Dextran und zum anderen die niedrige Kaliumkonzentration. Das enthaltene Dextran wirkt wie ein onkotisches Agens und hält dadurch die Flüssigkeit im intravaskulären Kompartiment. Damit verringert die 2%-ige Dextrankonzentration die interstitielle Ödembildung. Außerdem reduziert Dextran die Erythrozyten- und Thrombozytenaggregation, was zu einer Verbesserung der Mikrozirkulation führt. Die niedrige Kaliumkonzentration hält den normalen Lungenarteriendruck während der Infusion und der Lagerung. Dadurch kann die insuffizierte Lunge während der Lagerung Sauerstoff ins Parenchym aufnehmen und damit weiterhin einen aeroben Zellmetabolismus aufrechterhalten. Der Zusatz von 1% Glucose unterstützt diesen aeroben Metabolismus zusätzlich und hilft dabei, die Zellintegrität während der Ischämie beizubehalten.<sup>[2, 10, 18, 75, 76, 83]</sup>

## **1.7 Chirurgische Transplantationstechnik**

Die Einzellungentransplantation wird jeweils über eine anterolaterale Thorakotomie durch Eingehen in den Interkostalraum zwischen der 4. und 5. Rippe vorgenommen. Die Doppellungentransplantation kann wie zwei Einzellungentransplantationen sequentiell (erst links- dann rechtsseitig bzw. umgekehrt) durchgeführt werden oder über einen sog. Clamshell-Zugang, bei dem zwei anterolaterale Thorakotomien durch Querdurchtrennung des Brustbeins miteinander verbunden werden und damit ein Aufklappen des Thorax mit einem sehr guten Zugang zu beiden Hili ermöglicht wird. Der Anschluss der HLM, falls bei der Lungentransplantation erforderlich, gestaltet sich dann durch direktes Kanülieren des rechten Vorhofs und der Aorta sehr einfach.

Im Folgenden soll die Lungentransplantation am Beispiel einer Einzellungentransplantation dargestellt werden. Die Hautinzision für eine anterolaterale Thorakotomie erfolgt im Bereich der 4. Rippe submammär, bei Frauen in der Submammärfalte. Teilweise wird die Muskulatur des Thorax (M. pectoralis major, M. serratus anterior – eventuell Inzision des M. latissimus dorsi) durchtrennt.

Nach Eingehen in die Pleurahöhle erfolgt das Aufspreizen des Thorax mit Blick auf den mit der parietalen Pleura überzogenen Hilus. Durch Intubation mit einem Doppellumen-Tubus ist eine Ein-Lungenventilation möglich, sodass jeweils die Seite an der präpariert wird von der Beatmung genommen werden kann. Es erfolgt die Durchtrennung der Ligamentum pulmonale und sonstiger Verwachsungen, z. B. nach Voroperationen oder entzündlichen Erkrankungen wie der CF. Nach Identifizierung des Nervus phrenicus beginnt der Operateur mit der Lösung der pleuralen Adhäsionen. Die Lungenvenen werden präpariert und einzeln umschlungen. Im kranialen Abschnitt des Hilus wird die Pulmonalarterie dargestellt, sodass auch ein Abklemmen vor Abgang des Truncus arterius möglich wird. Die Inzision des Perikards erfolgt ovalär um die Mündung der Lungenvenen. Der auslaufende Perikarderguss wird abgesaugt. Die Einmündung der Lungenvenen in den linken Vorhof wird dargestellt, weitere Adhäsionen werden durchtrennt, um ein späteres suffizientes Ausklemmen des linken Vorhofs zu ermöglichen. Nach Querklemmen der Pulmonalarterie erfolgt das Ausklemmen des linken Vorhofs, die Ligatur der Lungenvenen mit nachfolgender Durchtrennung dieser sowie Durchtrennung der Pulmonalarterie. Es erfolgt nun die Präparation des Hauptbronchus und Durchtrennen mit dem Skalpell. Nach Explantation der Lunge wird sorgfältig Blutgestillt, insbesondere

des perihilären lymphatischen Gewebes, zum Teil wird ein Clipping der Bronchialarterien notwendig. Die Spenderlunge wird präpariert, es wird auf eine ausreichende Linksvorhof-Manschette und einen ausreichend langen Pulmonalarterienstumpf geachtet. Der Hauptbronchus wird bis etwa ein Ringknorpel proximal des Abgangs des Oberlappens reseziert. Nach Einbringen der Spenderlunge in die Pleurahöhle wird die Pars membranacea des Bronchus mit einer fortlaufenden Maxon-Naht anastomosiert, die ventrale Nahtreihe über die Knorpelspannen wird in Maxon-Einzelknopf-Technik ausgeführt. Nach Fertigstellung dieser Anastomose wird diese bronchoskopisch kontrolliert, die Luftdichtigkeit durch Gabe kalter Kochsalzlösung in den Thorax und Inflation der Lungen überprüft. Anschließend werden die Linksvorhof-Manschetten von Empfänger und Spender miteinander anastomosiert, ebenso die beiden Stümpfe der Pulmonalarterie. Nach Knoten erfolgt die Entlüftung sowie Freigabe des Blutstroms über Pulmonalarterie und linken Vorhof sowie dabei die Überprüfung auf Blutdichtigkeit. Anschließend kann die neue Lunge ihre Funktion sofort voll aufnehmen. Nach entsprechender Blutstillungskontrolle werden zwei Drainagen apikal und in den Recessus phrenicocostalis, eingelegt, der Thorax mit Perikostalnähten stabilisiert, die Muskulatur adaptiert, der Thorax wird schichtweise verschlossen. [1, 3, 15, 23, 26, 37, 41, 82, 86, 88, 143]

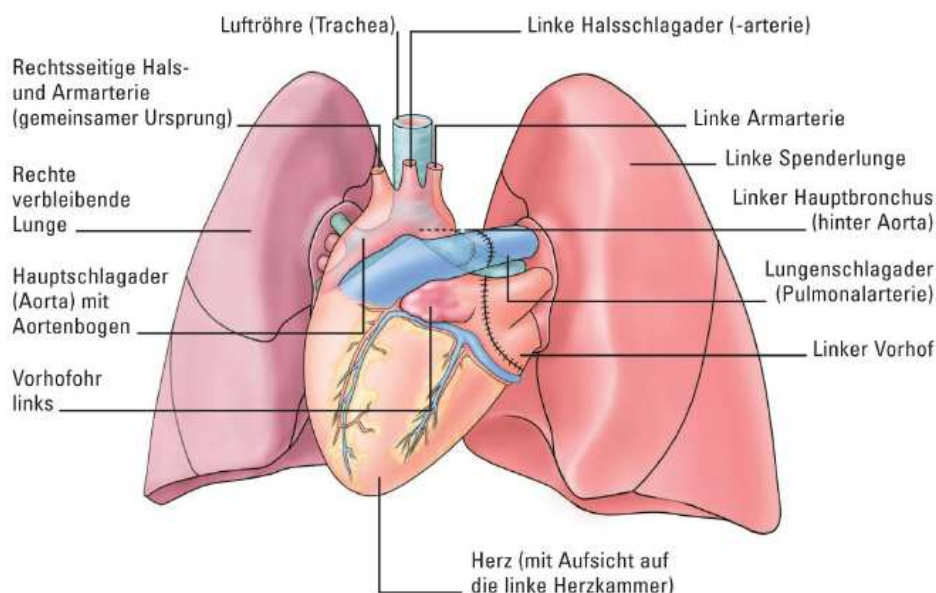


Abbildung 2: Schema einer linksseitigen Lungentransplantation<sup>[16]</sup>

## 1.8 Postoperatives Management

Die frühe postoperative Behandlung ist standardisiert. Der transplantierte Patient wird auf die Intensivstation übernommen und dort versorgt. Zur Vorbeugung eines Reperfusionssödems sollte in den ersten 72 Stunden postoperativ eine Hypervolämie strikt vermieden werden. Bei stabilen Kreislaufverhältnissen wird in den ersten 48 Stunden sogar eine negative Bilanz angestrebt. Zur Behandlung eines Reperfusionssödems (gelegentlich zur Prophylaxe) wird in den ersten 48 Stunden Stickoxid (NO, 0±20 ppm) inhalativ gegeben. Insbesondere bei primär pulmonaler Hypertonie werden alternativ auch Prostanoiden über spezielle Verneblersysteme inhalativ verabreicht. Das im Rahmen der Immunsuppression notwendige engmaschige Infektions- und Abstoßungsmonitoring beinhaltet: Blutgasanalyse (BGA), Röntgen-Thoraxkontrollen, Lungenfunktionstests und bei Bedarf

Bronchoskopien sowie regelmäßige Überprüfung der Blutwerte sowie Blutkulturen. Nach dem Eingriff werden die Patienten beatmet und bei Erfüllen der üblichen Kriterien und Weaning-Parameter extubiert. In Abhängigkeit von der Diagnose und dem intra- und frühpostoperativen Verlauf ist die Entwöhnung vom Respirator ab dem ersten Tag nach der Lungentransplantation anzustreben. Grundsätzlich sollten Atemzugvolumina und Beatmungsmodus so gewählt werden, dass eine Traumatisierung des Lungenparenchyms oder der Atemwegsanastomosen vermieden wird. Die erforderlichen Tidalvolumen entsprechen den normalen Standards, jedoch ist ein positiver endexpiratorischer Druck (PEEP) von 7,5 bis 10 cm Wassersäule erforderlich. Außerdem ist eine intensive Atemtherapie besonders während der ersten postoperativen Tage notwendig. Bei Patienten mit längeren Beatmungszeiträumen wird die Tracheotomie als eine alternative Möglichkeit angesehen, die Mobilisation und Entwöhnung vom Respirator zu erleichtern. Sobald die Patienten einen stabilen Zustand erreichen, werden sie auf der Allgemeinstation versorgt. Anschließend wird eine Rehabilitationsbehandlung durchgeführt. Nach der Entlassung sind regelmäßige Nachuntersuchungen am Transplantationszentrum und eine konsequente Mitarbeit der Patienten unabdingbare Voraussetzung für einen guten Langzeiterfolg. [26, 38, 41, 45, 82, 86, 88]

Die postoperative Infektionsprophylaxe beinhaltet die routinemäßige Gabe von Breitband-Antibiotika für zwei bis drei Tage postoperativ. Die Auswahl des Antibiotikums ist abhängig von den Ergebnissen der bronchialen Kulturen von Spender und Empfänger sowie von den individuellen Faktoren des Empfängers. Eine antivirale Therapie ist vor allem gegen das Cytomegalievirus gerichtet. Im Falle eines CMV-Mismatches wird seit 1991 Ganciclovir verabreicht. In der höchsten Risikogruppe, d.h. wenn ein CMV-negativer Empfänger ein Transplantat von einem CMV-positiven Spender empfängt, werden zusätzlich auch CMV-Hyperimmunglobuline verwendet. In einigen Transplantationszentren erhalten die Patienten zusätzlich noch eine Prophylaxe gegen Pilzinfektionen. [15, 23, 26, 30, 37, 38]

## **1.9 Immunsuppression nach Lungentransplantation**

Ziel der lebenslangen immunsupprimierenden Therapie ist es, sowohl akute Abstoßungen als auch Langzeitkomplikationen wie die chronische Abstoßung im Sinne eines Bronchiolitis Obliterans Syndroms (BOS) zu verhindern. In der Regel setzt sich das immunsuppressive Regime nach einer Lungentransplantation aus einer Dreifachkombination zusammen. Diese besteht aus einem **Calcineurininhibitor** (Cyclosporin A, Tacrolimus), einem **Zellzyklusinhibitor/Purinsyntheseantagonist** (Azathioprin oder Mycophenolat Mofetil) und **Glucocorticoiden**. Standardmäßig werden dem Patienten intraoperativ direkt vor der Reperfusion und postoperativ hochdosiert Glucocorticoide (Methylprednisolon) verabreicht. Postoperativ erfolgt dann die Einstellung mit CNI. Die Dosierung der Immunsuppressiva wird für jeden Patienten spiegeladaptiert individuell festgelegt, wobei Begleiterkrankungen, die Kombination mit anderen Medikamenten und weitere immunologische Faktoren eine Rolle spielen. Die beiden Calcineurininhibitoren sind in Studien etwa gleichmäßig verteilt. Die klinische Einführung der mTOR-Inhibitoren (Sirolimus, Everolimus) hat in den letzten Jahren die Kombinationsmöglichkeiten der unterschiedlichen Substanzklassen erweitert. Momentan gibt es keine Übereinstimmung der verschiedenen Transplantationszentren bei der Wahl der entsprechenden Immunsuppressiva in den registrierten Daten der ISHLT. Im Jahr 2002 haben

nach Zahlen der ISHLT mehr als 95 % der Lungentransplantierten einen Calcineurininhibitor erhalten, 80% wurden mit einem Zellzyklusinhibitor behandelt und mehr als 95% erhielten Steroide 5 Jahre nach der Transplantation. <sup>[15, 18, 23, 26, 37, 46, 47, 51, 52]</sup>

Akute Abstoßungsepisoden werden in der Regel durch eine Steroidbolustherapie mit je 500 mg Methylprednisolon an drei bis fünf aufeinander folgenden Tagen behandelt. Gegebenenfalls ist auch ein Umsetzen der Immunsuppression im Einzelfall zu erwägen, z.B. von Cyclosporin auf Tacrolimus („Rescue-Therapie“). Die Steuerung der Immunsuppression erfolgt über die Messung der Spiegel vor der morgendlichen Einnahme (Cyclosporin A und Tacrolimus) oder über den so genannten C2-Spiegel 2 Stunden nach der morgendlichen Einnahme (Cyclosporin A). <sup>[15, 18, 23, 26, 37, 46, 47, 51, 52]</sup> Außer im Falle signifikanter Nebenwirkungen wird die Dreifach-Immunsuppression lebenslang fortgesetzt. Bereits das Weglassen von Azathioprin führte bei stabilen Lungentransplantatempfängern zu einer signifikanten Häufung von Abstoßungsepisoden. <sup>[4, 31, 47, 51, 89]</sup>

## **1.10 Komplikationen nach Lungentransplantation**

### **1.10.1 Primäre Graftdysfunktion (PGD)**

Die primäre Transplantatdysfunktion ist eine schwere Form des Ischämie–Reperfusionsschadens in der frühen postoperativen Phase bis 72 Stunden nach der Operation und ähnelt klinisch dem ARDS. Die PGD hat ihre Ursache in folgender Ereignisreihenfolge: Hirntod des Spenders, pulmonale Ischämie, Konservierung der Spendergewebe, Transplantation und Reperfusion der Spenderlunge. Es existieren zahlreiche Synonyme für diese peri- und postoperative Spenderorgandysfunktion: Ischämie-Reperfusionsschaden, „Reimplantationsantwort“ (re-implantation answer), Reimplantationsödem, Reperfusionsoedem, primäre Graftdysfunktion, primäres Graftversagen (primary graft failure), Posttransplantations-ARDS oder akute Lungenschädigung (acute lung injury). All diese Begriffe beschreiben nicht exakt dasselbe klinische Bild - in ihrer Gesamtheit repräsentieren sie das gesamte Spektrum der Ischämie-Reperfusionsschäden von Spenderlungen. Als ursächliche pathophysiologische Prozesse werden eine vaskuläre Permeabilitätssteigerung (capillary leakage), eine Aktivierung von Leukozyten und der Komplementkaskade, die Bildung reaktiver Sauerstoffmetabolite und eine Freisetzung von Entzündungsmediatoren diskutiert. Grundsätzlich ist das Syndrom klinisch gekennzeichnet durch Lungenödem, einen erhöhten pulmonalarteriellen Druck und Hypoxämie, histologisch erkennbar an einem diffusen alveolären Schaden. Eine Obstruktion der Pulmonalvenen sowie fulminante Abstoßungen können innerhalb der ersten Tage ein ähnliches klinisches Bild zeigen. 2005 wurde eine Klassifikation der ISHLT eingeführt, die sich an einfachen Parametern wie der Oxygenierung und Röntgenkriterien orientiert. Die Risikofaktoren für das Auftreten von PGD sind zum größten Teil spekulativ. Als spenderinhärente Kriterien werden angesehen: Alter bei Tod (< 21 Jahre oder > 45 Jahre), Raucheranamnese, Rasse, Geschlecht, Lungenerkrankungen (z.B. Asthma bronchiale), Lungenkonservierung und Reperfusionstechnik. Auch Empfängerbestimmte Kriterien spielen eine Rolle bei der Pathogenese der PGD: Komorbiditäten (Body-Mass-Index BMI > 27, hepatische und renale Erkrankungen, Diabetes mellitus), HLA-Mismatch, Medikamente, vorangegangene Thorax-Eingriffe, Diagnose als Indikation zur Operation, Operationsart, HLM-Einsatz, Gebrauch von Blutprodukten während der Operation sowie operative Komplikationen. Bezüglich

dieser Kriterien gibt es noch keine signifikanten und relevanten Studienergebnisse. Die Therapie der PGD ist wie beim akuten Lungenversagen supportiv. Die verschiedenen Behandlungsoptionen sind abhängig von der Ausprägung des Syndroms und gleichen den Behandlungsmöglichkeiten eines ARDS. Dazu gehören: unterstützende Beatmung, eine negative Flüssigkeitsbilanz, medikamentöse pulmonale Vasodilatation (durch Prostaglandine oder inhalativen Stickstoff), Surfactant-Gabe (nebulized synthetic). Bei totalem Transplantatversagen mit insuffizienter Oxygenierung trotz intensivster Beatmungsmuster besteht die Möglichkeit einer extrakorporalen Membranoxygenierung (ECMO) bis zur klinischen Besserung oder bis zu einer Retransplantation. [2, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 18, 29, 46]

Die perioperative Mortalität und Morbidität nach Lungen- und Herzlungentransplantation wird im Wesentlichen durch das Auftreten einer primären Graftdysfunktion innerhalb der ersten drei Tage nach Transplantation bestimmt, wie Studien anhand signifikanter Ergebnisse belegen. Die Manifestation des Syndroms verlängert nicht nur den Intensivstationsaufenthalt erheblich (durchschnittlich sechs statt zwei Tage), sondern verkürzt auch das Langzeitüberleben. [8, 9-13, 18, 46, 90] In der Statistik der ISHLT belegt das Graft failure bis zum 30. postoperativen Tag den 1. Platz der Todesursachen mit 28,3% und liegt im Zeitraum bis zu einem Jahr bei 19,2 %. [4]

### **1.10.2 Infektionen**

Infektionen von Lungentransplantierten stellen eine führende Todesursache dar. Das hohe Risiko einer bakteriellen, viralen oder fungalen Kolonisierung oder Infektion gründet zum einen in der Operation selbst, der Beatmungsdauer des Spenders als auch der peri- und postoperative Beatmung des Empfängers. Infektionen werden außerdem begünstigt durch Keimübertragung vom Spenderorgan oder durch deszendierende Infektionen bei chronisch bakteriell besiedelten Empfängern. Darüber hinaus können latente Infektionen vor der Transplantation unter der Immunsuppression aktiv auftreten. Bronchusstenosen im Anastomosenbereich und Epithelschäden mit gestörter mukoziliärer Clearance durch Ischämie, Reperfusion oder Abstoßung gelten ebenfalls als weitere prädisponierende Faktoren. Zusätzlich begünstigen die permanente Umweltexposition des Transplantatorgans (Atemvolumen circa 7000 Liter pro Tag), ein verminderter Hustenreflex durch Denervation und die Unterbrechung des Lymphgefäßsystems eine Keimbesiedlung und damit die hohe Rate von Infektionen bei lungentransplantierten Patienten. Annähernd 75 % aller Infektionen nach Lungentransplantation manifestieren sich im Respirationstrakt. [4, 18]

In der frühen postoperativen Phase stehen bakterielle Atemwegsinfektionen durch gramnegative Erreger (z.B. *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella* und *Hämophilus influenzae*) im Vordergrund. Nach den bakteriellen Infektionen stellen auch virale Infektionen ein Problem dar. Das Cytomegalievirus ist hinsichtlich Infektionshäufigkeit dabei der bedeutendste Erreger. Klinische Bedeutung hat die CMV-Infektion in der Triggerung akuter Abstoßungsepisoden und bakterieller Infektionen sowie als Risikofaktor für die spätere Entwicklung eines Bronchiolitis obliterans Syndroms. Aber auch andere Viren wie RSV, Adenoviren, Parainfluenza- und Influenzaviren verursachen signifikante Morbidität und Mortalität bei Lungentransplantationen. [14, 18, 55]

Unter den fungalen Infektionen zählen Infektionen durch Aspergillus und Candida albicans zu den bedrohlichsten Komplikationen. Pulmonale Manifestationen reichen von asymptomatischer Kolonisation über Tracheobronchitis, Aspergillom bis zur generalisierten Aspergillose bzw. Candidose. [14, 18, 55]

### **1.10.3 Akute Abstoßung**

Akute Transplantatabstoßung ist eine der häufigsten postoperativen Komplikationen nach Lungentransplantation. Bei ca. 75% aller Patienten tritt im postoperativen Verlauf mindestens eine akute Abstoßung auf. Gründe dafür sind die hohe immunologische Aktivität der Lunge sowie die ständige Exposition gegenüber Erregern und Antigenen durch die Atemluft. Im Hinblick auf klinische Kriterien kann man eine akute Abstoßungsepisode bei nahezu allen Patienten im ersten Monat nach Transplantation beobachten, Biospie-bestätigt bei 60-70% der Patienten. Die meisten Patienten erleben mindestens eine akute Abstoßungsepisode während des ersten postoperativen Jahres. Die Inzidenz akuter Organabstoßungen ist in den ersten drei Monaten nach der Transplantation am höchsten. Aber auch Jahre nach einer Transplantation sind noch akute Abstoßungsepisoden möglich. Klinische Zeichen einer akuten Abstoßung können sein: Abgeschlagenheit, Anstieg der Körpertemperatur (0,5°C können bereits signifikant sein), Dyspnoe, Husten, Beeinträchtigung des Gasaustauschs (normalerweise durch eine Erniedrigung des PaO<sub>2</sub> manifestiert) und der Lungenfunktion (ein Abfall des FEV<sub>1</sub> von 10% wird bereits als signifikant betrachtet) sowie die Entwicklung von Infiltraten auf den Röntgen-Thoraxbildern. In den ersten vier bis sechs Wochen nach der Transplantation sind akute Abstoßungen normalerweise mit Auffälligkeiten im Röntgen-Thorax-Befund wie z.B. Infiltraten oder Pleuraergüssen assoziiert, wohingegen nach dieser Zeitspanne die Röntgenbilder meist keine auffälligen Befunde aufweisen. In der Bronchiallavage findet sich häufig eine Eosinophilie und Lymphozytenanreicherung, ohne jedoch Beweis für eine Abstoßungsreaktion zu sein. Diagnostischer Goldstandard ist die histopathologische Begutachtung. Im Hinblick auf die chronischen Folgen wiederholter Abstoßungsperioden hat die frühzeitige Diagnose einer Abstoßung und die entsprechende Behandlung einen entscheidenden Einfluss. Aus diesem Grund haben Transplantationszentren eine prophylaktische standardisierte Überwachung mithilfe von regelmäßigen transbronchialen Biopsien eingeführt. Auch wenn die akute Transplantatabstoßung medikamentös gut beherrscht werden kann, triggern wiederholte akute Abstoßungsepisoden die Entwicklung eines Bronchiolitis obliterans Syndroms. [3, 15, 18, 46]

### **1.10.4 Bronchiolitis obliterans (BO)**

Die Bronchiolitis obliterans bezeichnet einen entzündlich-fibroproliferativen Prozess, der vor allem die kleinen Atemwege der transplantierten Lungen betrifft und hervorgerufen wird durch verschiedene, miteinander nicht verknüpfte Ursachen, deren gemeinsamer Endpunkt eine funktionelle Obstruktion der Bronchiolen darstellt. Die Bronchiolitis obliterans nach Lungentransplantation wurde erstmals im Jahre 1984 an der Stanford University beschrieben. Die Patienten zeigten eine zunehmende Abnahme ihres FEV<sub>1</sub>-Wertes. [28]



Die BO ist eine entzündliche Reaktion im Bereich der Bronchiolen und Bronchien mit konsekutiver Fibrosierung und zunehmender Obliteration, die eine progrediente obstruktive Ventilationsstörung zur Folge hat. Im Bereich der großen Atemwege manifestiert sich das Syndrom klinisch meist durch Bronchiektasen und Superinfektionen, mit einem breiten Spektrum an pathogenen Keimen. Die Bronchiolitis ist dabei stets inhomogen über die transplantierte Lunge verteilt und entgeht nicht selten der histologischen Sicherung. Die BO ist eine der bedeutendsten Komplikationen nach einer Lungentransplantation hinsichtlich Morbidität und Mortalität und eine der Hauptursachen für eine postoperative Organdysfunktion. Potentielle Risikofaktoren für die Entwicklung der BO sind: gehäufte akute Abstoßungsepisoden, zytotoxische Antikörper gegen HLA-Antigene des Spenderorgans, CMV-Infektionen, rezidivierende Infektionen mit respiratorischen Viren und Spenderfaktoren wie hohes Alter und lange Ischämiezeiten. Die BO wird als chronische Abstoßungsreaktion interpretiert aufgrund der Triggerung durch wiederholte akute Abstoßungsepisoden. Knapp 30% der transplantierten Patienten versterben an der Langzeitkomplikation BO; innerhalb von einem Jahr nach der Transplantation entwickeln 18% eine BO, innerhalb von drei Jahren schon 58% und fünf Jahre nach der Lungentransplantation 75% der Patienten. Die Pathogenese einer BO ist bis heute ungeklärt, wobei scheinbar sowohl alloimmune als auch nicht alloimmune Mechanismen eine Rolle zu spielen scheinen. Diskutiert wird folgender Pathomechanismus: Initial scheint es zu einer Lymphozyteninfiltration der Submucosa der Atemwege zu kommen. Die Lymphozyten wandern anschließend durch die Basalmembran in das Epithel ein, wo es zu einer Epithelzellnekrose kommt, die zu einer Freilegung der Basalmembran führt. Eine Kaskade weiterer nicht spezifischer Entzündungsmediatoren und Cytokine führt zur Anlagerung von Entzündungszellen, inclusive neutrophiler Granulozyten. Dies wiederum stimuliert die Wanderung von Fibroblasten und Myofibroblasten in das lumenale Exsudat, was zu einer intraluminalen Granulationsgewebebildung führt. Diese Gewebsneubildung kann bis zum völligen Verschluss des Bronchiolus führen, der sogenannten fibrösen Obstruktion der kleinen Atemwege (fibrous occlusion). Therapeutisch kann eine Intensivierung der Immunsuppression zu einer Besserung führen. Hierbei ist eine Erkennung möglichst im Frühstadium wichtig, da spätere Stadien mit einer nur schwer zu beeinflussenden Fibrose einhergehen. Durch eine verbesserte und individualisierte Immunsuppression wird derzeit versucht, einen Rückgang der Inzidenz der BO zu erzielen. [6, 14, 15, 17, 18, 28, 57-59, 67, 82, 90]

### **1.10.5 Maligne Erkrankungen**

Nach Lungen- und nach Herz-Lungen-Transplantationen kann durch die Immunsuppression ein erhöhtes Auftreten neoplastischer Erkrankungen beobachtet werden. Malignome, insbesondere lymphoproliferative Erkrankungen und Hauttumoren, spielen dabei im Langzeitverlauf nach Lungentransplantationen eine wichtige Rolle.<sup>[15]</sup> In den ersten beiden Jahren nach der Lungentransplantation dominieren dabei lymphoproliferative Erkrankungen die unter dem Begriff „Post-Transplantation Lymphoproliferative Disorder“ (PTLD) zusammengefasst sind. Das Risiko von Lymphomen ist gegenüber der Normalbevölkerung für Lungentransplantierte 58fach erhöht.<sup>[51]</sup> Für dieses stark erhöhte Risiko spielt neben gehäuften Virusinfektionen die Menge des übertragenen Lymphgewebes eine Rolle. Drei Jahre nach LTX stehen Hautneoplasien, vor allem Plattenepithelkarzinome (90%), im Vordergrund. Das Risiko für Plattenepithelkarzinome ist um den

Faktor 65–250 gegenüber der Normalbevölkerung erhöht.<sup>[51]</sup> Gemäß ISHLT haben 16% der Empfänger fünf Jahre nach Transplantation eine maligne Erkrankung. Nach zehn Jahren sind 32% der Empfänger betroffen. Lymphome und andere Krebserkrankungen verursachen im ersten postoperativen Jahr 1,6% der Todesfälle. Im weiteren Verlauf, mehr als zehn Jahre nach Transplantation, verursachen Lymphome 2,3% aller Todesfälle, alle malignen Erkrankungen zusammen sind für 9,3% der Todesfälle verantwortlich.<sup>[4, 15, 18, 51]</sup>

Erwähnenswert ist das erhöhte Auftreten von bronchialen Karzinomen in den nativen Lungen von einseitig transplantierten Patienten mit COPD und IPF<sup>[52]</sup>. Grundsätzlich ist die Inzidenz von Bronchialkarzinomen bei Lungentransplantierten im Vergleich zur Normalbevölkerung nicht erhöht. Aktuelle Studien geben die Häufigkeit in der Bevölkerung von Lungenkrebs mit 1-3% an<sup>[51-54]</sup>.

## **1.11 Retransplantationen**

Trotz der verbesserten Langzeitergebnisse nach Lungentransplantation, kommt es dennoch bei einer bedeutenden Anzahl von Organen zu postoperativen Beeinträchtigungen. Das 1991 gegründete Register für pulmonale Retransplantationen (pulmonary retransplantat registry) veröffentlicht Kriterien und Einflussfaktoren für das Überleben nach Retransplantationen. In den vergangenen Jahren stieg die Zahl an Retransplantationen weltweit an. Die Retransplantation stellt eine Therapieoption bei schwerem frühen Organversagen oder sonstigen postoperativen Komplikationen dar. Desweiteren sind Retransplantationen die einzige definitive therapeutische Option bei Lungentransplantierten mit BOS. Dennoch wird diese Option kontrovers diskutiert, zum einen wegen der schlechten Gesamtergebnisse und zum anderen auch aufgrund des Mangels an Spenderorganen.<sup>[68-70]</sup> Die Überlebensraten sind mit 47% nach einem Jahr, 40% nach zwei Jahren und 33% nach drei Jahren im Vergleich zu den Ergebnissen bei Patienten, die erstmalig transplantiert werden, deutlich niedriger.<sup>[4, 68, 70]</sup>

## **1.12 Bedeutung der HLA-Antigene für die Transplantationsmedizin**

Der Haupthistokompatibilitätskomplex (major histocompatibility complex MHC) umfasst eine Gruppe von Genen, die Proteine kodieren, welche für die Immunerkennung, die Gewebeverträglichkeit (Histokompatibilität) bei Transplantationen und die immunologische Individualität wichtig sind. Die MHC-Moleküle und ihr ausgeprägter Polymorphismus wurden bei Transplantationsversuchen entdeckt. Der Haupthistokompatibilitätskomplex liegt beim Menschen auf dem kurzen Arm von Chromosom 6 und auf Chromosom 15. Er enthält über 200 Gene. Die Gene, welche die alpha-Ketten der MHC-Klasse-I-Moleküle und die alpha- und beta-Ketten von MHC-Klasse-II-Molekülen kodieren, sind in diesem Komplex gekoppelt. Die Gene für das beta2-Mikroglobulin und die invariante Kette liegen auf anderen Chromosomen (beim Menschen auf Chromosom 15 bzw. 5). Die Genprodukte des Haupthistokompatibilitätskomplexes, die MHC-Proteinkomplexe, sind körpereigene Antigene auf der Oberfläche jeder Körperzelle, die immunologische Vorgänge regulieren. Diese Proteine kennzeichnen die Zellen als zum Körper „zugehörig“: Beim Menschen nennt man diese Gene „Human Leukocyte Antigen“- oder HLA-Gene, da man sie aufgrund von Unterschieden in den Antigenen auf weißen Blutkörperchen bei verschiedenen Individuen entdeckte. Aufgrund von Struktur- und

Funktionsunterschieden werden zwei Klassen unterschieden: MHC-Klasse-I und MHC-Klasse II. Neben den MHC gibt es auch Minor Histocompatibility Antigens, welche die Entscheidung über eine Transplantatakteptanz mit beeinflussen, aber von untergeordneter klinischer Relevanz sind. <sup>[71, 72, 77, 84]</sup>

Menschen haben drei Gene für die alpha-Ketten der MHC-Klasse-I: HLA-A, HLA-B und HLA-C. Sie werden auf der Oberfläche von fast allen (kernhaltigen) Zellen und Thrombozyten, nicht jedoch auf Erythrozyten exprimiert. Die MHC-Klasse-II-Moleküle des Menschen werden als HLA-DR, HLA-DP und HLA-DQ bezeichnet. Die Expression dieser Moleküle ist auf die Gruppe der sog. Antigenpräsentierenden Zellen (APC) (antigen presenting cells) beschränkt. Zu den APCs gehören unter anderem Monozyten, Makrophagen und B-Lymphozyten. Diese Zellen üben Funktionen im Rahmen der Immunantwort aus und werden von T-Helferzellen (CD4<sup>+</sup>-T-Zellen) erkannt. Die Aufgabe der MHC-Moleküle besteht darin, Peptidfragmente zu binden, die von pathogenen Zellen abstammen, und diese Fragmente auf der Zelloberfläche zu präsentieren, damit sie von geeigneten spezifischen T-Lymphozyten erkannt werden. Dieses führt zur Aktivierung der T-Lymphozyten. Die zwei verschiedenen Klassen der MHC-Moleküle transportieren Peptide aus verschiedenen Zellkompartimenten an die Oberfläche einer betroffenen Zelle. Peptide aus dem Cytosol werden an MHC-I-Moleküle gebunden und von CD8<sup>+</sup>-T-Lymphozyten (zytotoxische T-Lymphozyten) erkannt; Peptide, die in Vesikeln entstehen, werden an MHC-II-Moleküle gebunden und von CD4<sup>+</sup>-T-Lymphozyten (T-Helfer-Zellen) erkannt. Jeder Mensch exprimiert mindestens drei verschiedene antigenpräsentierende MHC-I-Moleküle und drei (oder manchmal vier) MHC-II-Moleküle auf seinen Zellen. Die individuellen Genvarianten an einem Locus nennt man Allele. Manche MHC-Klasse-I- und MHC-Klasse-II-Gene haben über 200 Allele. Jedes Allel ist in der Bevölkerung relativ häufig vorhanden. Die meisten Menschen sind an den MHC-Loci heterozygot. Die spezielle Kombination von MHC-Allelen auf einem bestimmten Chromosom nennt man den MHC-Haplotyp. Bei jedem Individuum werden zwei Allele jedes HLA-Genortes exprimiert, da jeder Mensch zwei Chromosomen besitzt. Die Expression erfolgt kodominant, d.h. die Produkte beider Allele werden in der Zelle exprimiert und beide können T-Lymphozyten Antigene präsentieren. Mit der bemerkenswerten Ausnahme des monomorphen DRalpha-Locus besitzt jeder HLA-Locus viele Allele. Für die Verteilung der HLA-Allele und Spezifitäten gibt es bevölkerungsspezifische Unterschiede. So hängt die Wahrscheinlichkeit, einen HLA-kompatiblen Spender für eine Organtransplantation zu finden, unter anderem von der Häufigkeit der HLA-Allelkombination des Empfängers in der Allgemeinbevölkerung ab. Da die HLA-Klasse I und Klasse II-Moleküle zu den polymorphsten Proteinen des Menschen gehören, ist eine zufällige vollständige Übereinstimmung zwischen Spender- und Empfänger- HLA-System sehr unwahrscheinlich. Eine Übereinstimmung der MHC-Typen zwischen Spender und Empfänger erhöht die Erfolgswahrscheinlichkeit der Transplantation. Selbst bei übereinstimmenden HLA-Typen sind Abstoßungsreaktionen nicht ausgeschlossen, weil aufgrund der polymorphen Natur und der immensen Komplexität der menschlichen MHC-Moleküle die Typisierung mit Antikörpern nie ganz exakt ist. Dennoch erhöht sich der Erfolg einer allogenen Transplantation durch eine größere HLA-Übereinstimmung zwischen Spender und Empfänger. Sowohl für das Auftreten eines Bronchiolitis obliterans Syndroms (BOS) als Ausdruck einer Transplantatabstoßungsreaktion als auch das Transplantatüberleben zeigt sich ein HLA-Matchingeffekt. <sup>[71, 72, 77, 84]</sup>

## **1.13 Überleben nach Lungentransplantation**

Jährlich werden weltweit etwa 2000 Lungentransplantationen durchgeführt, in Deutschland etwa 250 pro Jahr, davon am Klinikum Großhadern über 40 <sup>[46]</sup>. Die aktuellen Ergebnisse nach Lungentransplantation werden weltweit in den Berichten der ISHLT zusammengefasst. Die Überlebensraten im Zeitraum von Januar 1994 bis Juni 2005 liegen bei 87% nach drei Monaten, 78% nach einem Jahr und 50% nach fünf Jahren. Nach 10 Jahren leben noch 26% der lungentransplantierten Patienten. Dabei kann bei Vergleich der Zeiträume von 1995 bis 1999 und 2000 bis Juni 2005 eine kontinuierliche Verbesserung der Lebenserwartung beobachtet werden: die 1-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit erhöhte sich von 74% auf 81% und die 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 47% auf 52%. Vor allem das erhöhte Überleben im ersten postoperativen Jahr durch wirkungsvollere postoperative Managementstrategien führte zu dieser Verbesserung. <sup>[4]</sup>

## **1.14 Fragestellung**

Ziel dieser Promotionsarbeit war die Neueinrichtung und Fortführung einer Datenbank, in der alle Patienten erfasst wurden, die am Klinikum Großhadern der Universität München durch die Munich-Lung-Transplant-Group (MLTG) lungentransplantiert wurden. Die anschließend durchgeführte Auswertung der Daten sollte zur Klärung folgender Fragen beitragen:

- Gibt es Unterschiede bei der Verwendung der verschiedenen Preservationslösungen Eurocollins® und Perfadex® in Bezug auf den postoperativen Verlauf?
- Wie wirkt sich die Verwendung der entsprechenden Konservierungslösungen auf unmittelbare postoperative Komplikationen aus, vor allem in Bezug auf die primäre Graftdysfunktion?
- Wie beeinflussen die unterschiedlichen Konservierungslösungen den Langzeitverlauf nach einer Lungentransplantation hinsichtlich des Auftretens einer chronischen Abstoßung im Sinne eines Bronchiolitis obliterans Syndroms?
- Welche zusätzlichen Faktoren lassen sich bei der postoperativen Beobachtung der lungentransplantierten Patienten erkennen?
- Wirken sich andere prä- und perioperative Aspekte auf den postoperativen Verlauf aus?

## **2. Methodik und Statistik**

### **2.1. Studiendesign und Datenerfassung**

Im Zeitraum vom 01. Oktober 1991 bis einschließlich 31. Dezember 2007 wurden alle 329 am Universitätsklinikum München Großhadern von der Munich Lung Transplant Group (MLTG) transplantierten Patienten retrospektiv bzw. prospektiv mit prä- und postoperativen Daten in einer Excel-Datenbank erfasst. Follow-up Daten wurden bis einschließlich 31.12.2008 gesammelt.

Als Parameter bezüglich der Empfänger wurden erfasst: Geburtsdatum und Alter bei Transplantation, Geschlecht, Operationsindikation, Wartezeit, Body-Mass-Index, CMV-Status, HLA-Profil sowie weitere medizinische Informationen (Nikotinabusus, bakterielle Besiedelung, thorakale Voroperationen, Diabetes mellitus).

Die gesamten Daten über die Spender entstammen den Protokollen von Eurotransplant, den sog. Necro-Lungs. Die Untersuchung der Spender erfolgte hinsichtlich folgender Parameter: Alter bei Tod, Geschlecht, CMV-Status, Body-Mass-Index, Ursachen des Hirntods, Beatmungszeitraum, Werte der letzten Blutgasuntersuchung vor der Explantation (Horovitz-Index) und Konservierungslösung.

Desweiteren wurde betrachtet, welches Operationsverfahren (DLTX versus SLTX) verwendet wurde. Auch folgende intra-, peri- und postoperative Aspekte wurden in den einzelnen Gruppen untersucht: Ischämiezeit der Transplantate, CMV-Mismatch, HLA-Mismatch, postoperative Immunsuppression, intensivmedizinischer und stationärer Aufenthalt, postoperative Komplikationen sowie Todesursachen.

Bei den statistischen Berechnungen der Überlebenswahrscheinlichkeit wurden insgesamt 14 Datensätze innerhalb einer eigenen Gruppe analysiert. Dabei handelt es sich um die Patienten, die einer Retransplantation unterzogen wurden.

Statistische Berechnungen wurden mit der SPSS-Software, Version 16.0 für Windows (SPSS Inc., Chicago IL, USA) und der Excel-Software für Microsoft Office, Version 2007 durchgeführt.

In den Tabellen und Abbildungen werden alle Ergebnisse als Absolutwerte bzw. als Mittelwerte  $\pm$  SD (Standardabweichung) angegeben. Wo möglich wurden 95%-Konfidenzintervalle (95%CI) aufgeführt.

Für Überlebensanalysen bzw. zur Berechnung von Intervallen (z.B. BOS-freies Intervall) wurde die Kaplan-Meier-Methode angewendet. Hier wurden Gruppen mit dem log-rank-Test verglichen. Eine Signifikanz wurde bei Werten von  $p < 0,05$  angenommen.

Bei Häufigkeitsvergleichen der demografischen Daten und zwischen zwei Gruppen wurden als Auswertungsverfahren der Chi-Quadrat-Test oder der exakte Test nach Fisher (bei zu erwartender Anzahl kleiner 5) gewählt. Unterschiede wurden als signifikant bewertet, wenn der Wert für das Signifikanzniveau  $p < 0,05$  war.

## 2.2. Definitionen

### 2.2.1. Ischämiezeit

Die Ischämiezeit bei einer Lungentransplantation bezeichnet den Zeitraum zwischen dem Ende der Organdurchblutung während der chirurgischen Entnahme des Spenderorgans bis zur Reperfusion nach Transplantation des Organs beim Empfänger. Angaben über die maximale Dauer der Ischämiezeit variieren in Abhängigkeit des Transplantationszentrums und werden meist zwischen sechs bis acht, aber auch bis zwölf Stunden angegeben. Die Daten in dieser Arbeit entstammen Arztbriefen, OP-Protokollen und den Eurotransplant-Protokollen. <sup>[3, 18]</sup>

### 2.2.2. HLA-Mismatch

Die Bestimmung der Klasse-I-Antigene (HLA-A, HLA-B) und der Klasse-II-Antigene (HLA-DR), die bei der Organtransplantation von Bedeutung sind, erfolgt auf Spender- und Empfängerlymphozyten. Die klinische Histokompatibilitätstestung besteht aus der HLA-Typisierung, der AB0-Blutgruppenbestimmung und einer Kreuzprobe zwischen Empfängerserum und Spenderlymphozyten (Cross-Match). Die entsprechenden Untersuchungen bei den Empfängern wurden durch die Abteilung für Transfusionsmedizin, Hämostaseologie und Immungenetik des Klinikums Großhadern an der Ludwig-Maximilians-Universität München durchgeführt. Unterschiede im HLA-Typ zwischen Spender und Empfänger werden als „Mismatch“ bezeichnet. Die Zahl der zwischen Empfänger und Spender nicht übereinstimmenden HLA-Gene (maximal sechs) wurde gemäß den Empfehlungen der European Federation of Immunogenetics bestimmt. <sup>[15, 65, 84]</sup>

### 2.2.3. CMV-Mismatch

CMV-Mismatch bezeichnet die Kombination aus einem CMV-negativen Empfänger und einem CMV-positiven Spender und stellt damit eine Hochrisikogruppe in der postoperativen Phase dar. Der CMV-Status des Empfängers wurde durch das Max-von-Pettenkofer-Institut der Ludwig-Maximilians-Universität München erhoben. Der CMV-Status des Spenders wurde den Angaben der Eurotransplant-Protokolle entnommen. Insgesamt ergeben sich vier CMV-Kombinationen (Tabelle 2): Empfänger und Spender positiv (E+/S+), Empfänger positiv/Spender negativ (E+/S-), Empfänger negativ/Spender positiv (E-/S+) und Empfänger und Spender negativ (E-/S-).

<u>CMV-Kombinationen</u>	<u>Spender positiv (S+)</u>	<u>Spender negativ (S-)</u>
<b>Empfänger positiv (E+)</b>	E+/S+	E+/S-
<b>Empfänger negativ (E-)</b>	E-/S+	E-/S-

Tabelle 2: CMV-Kombinationsmöglichkeiten

#### **2.2.4. Definition der Abstoßung Typ A und Typ B**

Im Jahre 1990 wurde durch die ISHLT ein international gültiges Grading Schema für die Beurteilung der pulmonalen Organabstoßungsreaktion erarbeitet und 1995 modifiziert. Die ursprüngliche und die abgeänderte Klassifikation hat die Kommunikation zwischen den einzelnen Transplantationszentren sowohl im Hinblick auf Patientenmanagement als auch im Hinblick auf Forschung vereinfacht. Im Jahre 2006 unterzog man die Leitlinien erneut einem Update. Die Diagnose einer akuten Abstoßungsperiode erfolgt mittels transbronchialer Biopsie und anschließender histologischer Aufarbeitung. Dabei kommen die standardisierten Kriterien der Lung Rejection Study Group zur Anwendung. <sup>[57-59]</sup>

##### **Akute Abstoßung A**

Die Diagnose einer akuten Abstoßung A basiert ausschließlich auf dem Auftreten von perivaskulären und interstitiellen mononukleären Zellinfiltraten. Die Intensität dieser perivaskulären mononukleären Zellinfiltration und die Verteilung der mononukleären Zellen, einschließlich ihrer Ausweitung über die Adventitia hinaus in den angrenzenden alveolären Septen, bilden die Basis der histologischen Grade. Es werden grundsätzlich fünf verschiedene Abstoßungsgrade unterschieden (Grad 0 bis Grad 4). <sup>[57-59]</sup>

##### **Akute Abstoßung B**

Eine akute Abstoßung B ist definiert durch das Vorhandensein einer Entzündungsreaktion in den Atemwegen und wird als potentieller Vorbote einer Bronchiolitis obliterans angesehen. Im Jahre 1996 erfolgte die Klassifikation der lymphozytären Bronchiolitis im Rahmen einer generellen Atemwegsentzündung mit den Graden von B0 (keine Entzündung) bis zu B4 (schwere Atemwegsentzündung). Die frühere Formulierung aus dem Jahre 1990 dagegen nahm an, dass eine Atemwegsentzündung gleichzeitig mit einer akuten Abstoßung A vorhanden ist, reflektierte aber nicht die Intensität der Entzündung selbst. <sup>[57-59]</sup>

Im Jahre 2006 wurden neue Empfehlungen verfasst, da zahlreiche Studien zeigten, dass die klinische Realität anhand der bisherigen Klassifikation nur unzureichend abgebildet wurde. Die Kennzeichnung der Kategorie B in der neuen Klassifikation trifft nur auf die kleinen Atemwege zu, d.h. auf Bronchiolen. Eine Abstoßung kann auch beim Fehlen von perivaskulären Infiltraten vorhanden sein. Des Weiteren muss ein rigoroser Ausschluss einer Infektion vorgenommen werden. Die neue Klassifikation ist durch den Buchstaben „R“ gekennzeichnet, z.B. B1R. <sup>[57-59]</sup>

#### **2.2.5. Klassifikation der Bronchiolitis obliterans**

Histologisch liegen bei der BO dichte eosinophile, hyalin-fibrinöse Plaques in der Submukosa der kleinen Atemwege mit dem Ergebnis einer partiellen oder kompletten Obstruktion. Dies kann mit einer Zerstörung der glatten Muskulatur einher gehen und sich in das peribronchiale Interstitium ausbreiten. Darüber hinaus können in den transbronchialen Biopsien häufig eine Mukostase oder schaumige Histiozyten in den distalen Lufträumen beobachtet werden. Eine Bronchiolitis obliterans wird als Abstoßung C bezeichnet, wobei bis 2006 eine Unterteilung in aktive und inaktive BO üblich war. Im Jahre 2006 wurde festgestellt, dass diese Unterscheidung nicht sinnvoll ist. Aus diesem Grund

unterscheidet man aktuell nur noch C0 (kein Anhalt für BO in der Biopsie) und C1 (BO in der Biopsie nachweisbar). Transbronchiale Biopsien sind eine äußerst insensitive Methode für die Entdeckung einer obliterativen Bronchiolitis. Aus diesem Grund ist das bevorzugte klinische Diagnose- und Überwachungsmittel der chronischen Abstoßung nach Lungentransplantation die funktionelle Einteilung des BOS. <sup>[57-59]</sup>

### **2.2.6. Definition des Bronchiolitis obliterans Syndroms (BOS)**

Die Diagnose und Klassifikation von BOS erfolgt nach Definition der ISHLT. Da die BO histologisch schwer zu sichern und dokumentieren ist, wurde 1993 eine klinische Beschreibung der BO vorgeschlagen, das Bronchiolitis obliterans Syndrom (BOS). Das Ziel war die Etablierung eines sensitiven und spezifischen Klassifikationssystems für Atemwegserkrankungen nach Lungentransplantationen, nicht basierend auf histologischen Befunden, sondern auf einfachen klinischen Untersuchungstechniken, die in allen Transplantationszentren weltweit vorhanden sind.

Der Begriff BOS besagt, dass klinisch eine zunehmende Obstruktion des Luftstromes, mutmaßlich auf einer chronischen Abstoßung basierend, erkennbar ist. Von einer Bronchiolitis obliterans (BO) spricht man nur, wenn die Diagnose histologisch gesichert ist. Das Klassifikationssystem für BOS definiert die forcierte Einsekundenkapazität ( $FEV_1$ ) nach der Transplantation als den primären Parameter. Für jeden einzelnen Lungentransplantationsempfänger wird eine stabiler postoperativer Ausgangspunkt, die Best- $FEV_1$ , als BOS Stadium 0 festgelegt. Bei Patienten, die eine Verschlechterung der Lungenfunktion erfahren, werden BOS-Stadien von 1-3 definiert, bezogen auf die Schwere der Erkrankung. BOS ist definiert als eine signifikante Verringerung der Einsekundenkapazität in Bezug auf den Mittelwert der beiden besten  $FEV_1$ -Werte nach der Operation, gemessen im Abstand von mindestens drei Wochen (=Best- $FEV_1$ -Wert). Die Messungen müssen ohne vorherige Gabe von inhalativen Bronchodilatoren durchgeführt werden. Da sich die spirometrischen Werte in der postoperativen Phase noch erhöhen können, sollte die Grundlinie dann auch angepasst werden, sodass die Definition der Best-Werte und damit die Klassifikation von BOS genauer wird. Die  $FEV_1$ - und MMEF-Werte werden im Rahmen der Lungenfunktionsprüfung erhoben. Der MMEF-Wert bezeichnet dabei den maximalen mittlexpiratorischen Fluss (mittlere Atemstromstärke während der mittleren Hälfte der forcierten expiratorischen Vitalkapazität). Für eine Einstufung in die BOS-Klassen müssen Faktoren, welche die Lungenfunktion beeinflussen, ausgeschlossen werden, z.B. Infektionen, akute Abstoßungen oder Anastomosenstenosen. <sup>[6]</sup>

BOS 0-p wurde 2001 zur Früherkennung des BOS eingeführt. Im ursprünglichen Klassifikationssystem von 1993 wurde erst eine Verringerung der  $FEV_1$  um 20% als BOS definiert und diagnostiziert. In einigen Studien wurde erkannt, dass zur Früherkennung die Verwendung einer Abnahme von zehn bis fünfzehn Prozent der Best- $FEV_1$ -Werte aussagekräftiger war. BOS 0-p bezeichnet eine potentielle Vorstufe eines manifesten BOS. BOS 0-p unterscheidet sich von BOS 0 durch eine geringere Abnahme des  $FEV_1$ -Wertes und durch den nicht obligat erniedrigten MMEF-Wert im Vergleich zu den jeweiligen Best-Werten. Die Stufe BOS 0-p stellt eine Indikation zu einer engmaschigen Kontrolle und Überwachung des lungentransplantierten Patienten dar. Die Einteilung in die verschiedenen BOS-Stadien erfolgt nach folgendem Schema: <sup>[6]</sup>



<b>BOS 0-p</b>	FEV <sub>1</sub> 81% - 90% des Best FEV <sub>1</sub> -Wertes <u>und/oder</u> MMEF ≤75% des Best MMEF-Wertes
<b>BOS 0</b>	FEV <sub>1</sub> >90% des Best-FEV <sub>1</sub> -Wertes <u>und</u> MMEF >75% des BEST-MMEF-Wertes
<b>BOS 1</b>	FEV <sub>1</sub> 66% - 80% des Best FEV <sub>1</sub> -Wertes
<b>BOS 2</b>	FEV <sub>1</sub> 51% - 65% des Best FEV <sub>1</sub> -Wertes
<b>BOS 3</b>	FEV <sub>1</sub> ≤ 50% des Best FEV <sub>1</sub> -Wertes

Tabelle 3: Klassifikation des Bronchiolitis obliterans Syndroms BOS<sup>[6]</sup>

Erläuterungen: FEV<sub>1</sub> forcierte Einsekundenkapazität, MMEF: maximaler mittlerer expiratorischer Fluss

Zusätzlich wird jedes BOS-Stadium in A und B unterteilt unter Berücksichtigung von histologischen Befunden. Stadium B wird definiert durch den histologischen Nachweis der BO <sup>[6]</sup>.

### 2.2.7. Klassifikation der Primary Graft Dysfunction (PGD)

Primäre Graftdysfunktion ist eine schwere Form von akutem Lungenversagen, die sich im unmittelbaren postoperativen Verlauf entwickelt und ursächlich für die peri- und postoperative Morbidität und Mortalität nach Lungentransplantation ist. Die ISHLT hat im Jahre 2005 Kriterien definiert anhand derer man den Symptomenkomplex PGD charakterisieren, beschreiben und kategorisieren kann. Das Klassifikationsschema basiert auf den zwei entscheidenden klinischen Indikatoren, der PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>-Ratio und sichtbaren Infiltraten auf den postoperativen Röntgen-Thorax-Aufnahmen. Die PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>-Ratio wird auch als Horovitz-Index bezeichnet (weitere Synonyme sind Oxygenierungsindex nach Horovitz, Horovitz-Quotient). Der Horovitz-Index ist ein hauptsächlich in der Intensivmedizin verwendeter Parameter zur Einschätzung der Lungenfunktion, mit dem das Ausmaß einer eventuellen oder vermuteten Schädigung der Lunge beschrieben werden kann. Der Horovitz-Index ist definiert als Quotient aus dem arteriellen Sauerstoffpartialdruck (PaO<sub>2</sub>) in der BGA und der Konzentration von Sauerstoff in der eingeatmeten Luft (inspiratorische Sauerstoffkonzentration FiO<sub>2</sub>). Bei Lungengesunden liegt der Horovitz-Index altersabhängig meist zwischen 350 und 450. Ein Wert unterhalb von 300 gilt als Hinweis für einen mäßig schweren Lungenschaden (acute lung injury; ALI), ein Wert unter 200 als Kriterium für einen schweren Lungenschaden (acute respiratory distress syndrome; ARDS). Die Einschätzung der PGD wird zu verschiedenen Zeitpunkten (T) durchgeführt: T<sub>0</sub> ist die Zeitperiode innerhalb von sechs Stunden nach der Lungenreperfusion (Zeitpunkt d<sub>0</sub>). Die erste BGA auf der Intensivstation nach Übernahme aus dem Operationssaal gilt somit als idealer Wert, gemessen bei einem FiO<sub>2</sub> von 1,0 und einem PEEP von +5 cm Wassersäule. Die Bestimmung zum Zeitpunkt T<sub>24</sub> erfolgt nach 24 Stunden (Zeitpunkt d<sub>1</sub>), T<sub>48</sub> nach 48 Stunden und T<sub>72</sub> nach 72 Stunden (Zeitpunkt d<sub>3</sub>). Später als 72 Stunden nach der Transplantation wird eine Bestimmung zur Einschätzung der PGD nicht mehr als sinnvoll erachtet, da zu viele andere Faktoren sich beeinflussend auswirken können. <sup>[9, 60]</sup>

Das Fehlen von Infiltraten auf den Röntgen-Thorax-Aufnahmen ist ausreichend für eine Einordnung zum PGD-Grad 0, selbst wenn der Horovitz-Index kleiner als 300 ist. Wird der Patient nur über eine Nasenonde zusätzlich oxygeniert oder ist der FiO<sub>2</sub> kleiner als 0,3, wird der Patient der Kategorie 0 oder 1 zugeordnet, basierend auf dem radiologischen Befund. Jeder Patient, der über ECMO zusätzlich oxygeniert wird, wird der Stufe PGD-Grad 3 zugeordnet. Ebenfalls mit Grad 3 wird ein

Transplantiertes mit einem  $FiO_2$  über 0,5, zusätzlicher NO-Gabe und einer Beatmungsdauer über 48 Stunden kategorisiert. Sind mehrere BGA-Messungen vorhanden, wird stets der schlechteste Wert für die Klassifizierung benutzt. Grundsätzlich wird die PGD in vier Grade eingeteilt <sup>[9, 60]</sup>:

<b>Grad</b>	<b><math>PaO_2/FiO_2</math></b>	<b>radiologische Infiltrate (gleichbedeutend mit einem pulmonalen Ödem)</b>
<b>0</b>	> 300	Keine
<b>1</b>	> 300	Vorhanden
<b>2</b>	200-300	Vorhanden
<b>3</b>	< 200	Vorhanden

*Tabelle 4: Einteilung der Schweregrade der Primary Graft Dysfunction PGD*

*Abkürzungen:  $PaO_2$ : arterieller Sauerstoffpartialdruck,  $FiO_2$ : prozentualer Anteil von Sauerstoff (inspiratorische  $O_2$  - Konzentration)*

Die Daten dieser Arbeit entstammen den Protokollen der anästhesiologischen Intensivstation, deren Entlassbriefen sowie ab dem Jahr 2005 dem Programm DAQ Intensivmodul der Firma AQAI GmbH, welches der Dokumentation von Krankheitsschwere und Aufwand von Intensivpatienten dient.

## 2.3. Statistische Auswertungen

### 2.3.1. Transplantationen der MLTG (1991-2007)

Am 01. Oktober 1991 erfolgte die erste Lungentransplantation am Klinikum Großhadern der Universität München. Bis einschließlich Dezember 2007 wurden 329 Lungentransplantationen bei insgesamt 322 Patienten durchgeführt (Abbildung 3). Die Anzahl der jährlichen Lungentransplantationen hat seit der ersten durchgeführten Einzellungentransplantation im Jahre 1991 kontinuierlich zugenommen, was auch der weltweiten Entwicklung der Lungentransplantationen anhand der Daten der ISHLT entspricht. In dem angegebenen Zeitraum wurden durch die MLTG sieben Retransplantationen (2,1%) durchgeführt, davon eine Einzellungentransplantation und sechs Doppellungentransplantationen. Bei den restlichen 322 Transplantationen wurden im angegebenen Zeitraum 172 Doppellungentransplantationen (53,4%) und 150 Einzellungentransplantationen (46,6%) vorgenommen. Zu Beginn der 1990er-Jahre wurden überwiegend Einzellungentransplantationen durchgeführt. Im Jahr 1992 wurden erstmals zwei bilaterale Lungentransplantationen durchgeführt. Danach hat der Anteil der Doppellungentransplantationen kontinuierlich von Jahr zu Jahr zugenommen; von 1991 bis einschließlich 1995 waren 39,6% bilaterale Transplantationen. Im Zeitraum vom Jahr 1996 bis einschließlich 2000 ist dieser Anteil bereits auf 47,1% gestiegen. Im letzten Zeitabschnitt vom Jahre 2001 bis 2007 betrug der Anteil der Doppellungentransplantationen bei insgesamt 196 durchgeführten Operationen 60,8% (n=119) und ist somit das häufiger durchgeführte Operationsverfahren.

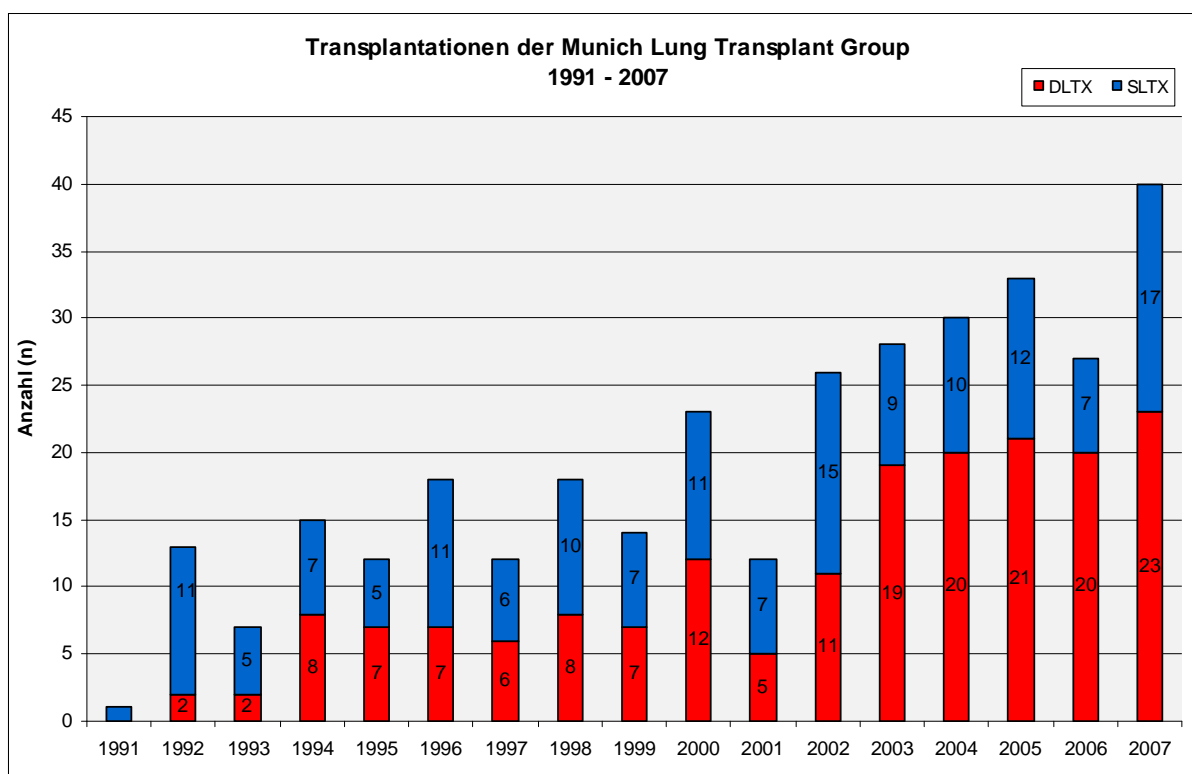


Abbildung 3: Transplantationen der Munich Lung Transplant Group (MLTG) im Zeitraum von 1991 bis 2007

Abkürzungen: DLTX: Doppellungentransplantation, SLTX: Einzellungentransplantation,

Bei 61 der insgesamt 329 Transplantationen wurde Eurocollins® als Konservierungslösung für das Transplantat verwendet: mit dieser Konservierungslösung wurden insgesamt 39 Einzellungstransplantationen und 22 Doppellungstransplantationen durchgeführt. Bei 268 Transplantationen wurde dagegen Perfadex® zur Konservierung der Lungentransplantate eingesetzt: mit dieser Konservierungslösung wurden 112 Einzellungstransplantationen und 156 Doppellungstransplantationen durchgeführt.

## 2.3.2. Spenderkollektiv im Zeitraum von 1991 bis 2007

### 2.3.2.1. Auswertungen aller Spender im Zeitraum von 1991 bis 2007

Entsprechend der Gesamtanzahl an Lungentransplantationen im Zeitraum von 1991 bis 2007 ergibt sich eine Gesamtanzahl an 329 Spendern aus über 100 verschiedenen Städten in insgesamt neun Ländern, einschließlich Deutschland. Von den 329 Spendern waren insgesamt 171 (52,0%) männlichen und 157 (47,7%) weiblichen Geschlechts. Bei einem Spender (0,3%) war das Geschlecht nicht dokumentiert. Das Durchschnittsalter der Spender lag insgesamt bei 35,67 Jahren ( $\pm 13,4$ ). Der Großteil der Spender im Gesamtkollektiv lag in der Altersgruppe von 41 bis 50 Jahren: 28,9% der Spender waren zum Zeitpunkt der Organentnahme dieser Altersgruppe zuzuordnen (Abbildung 4).

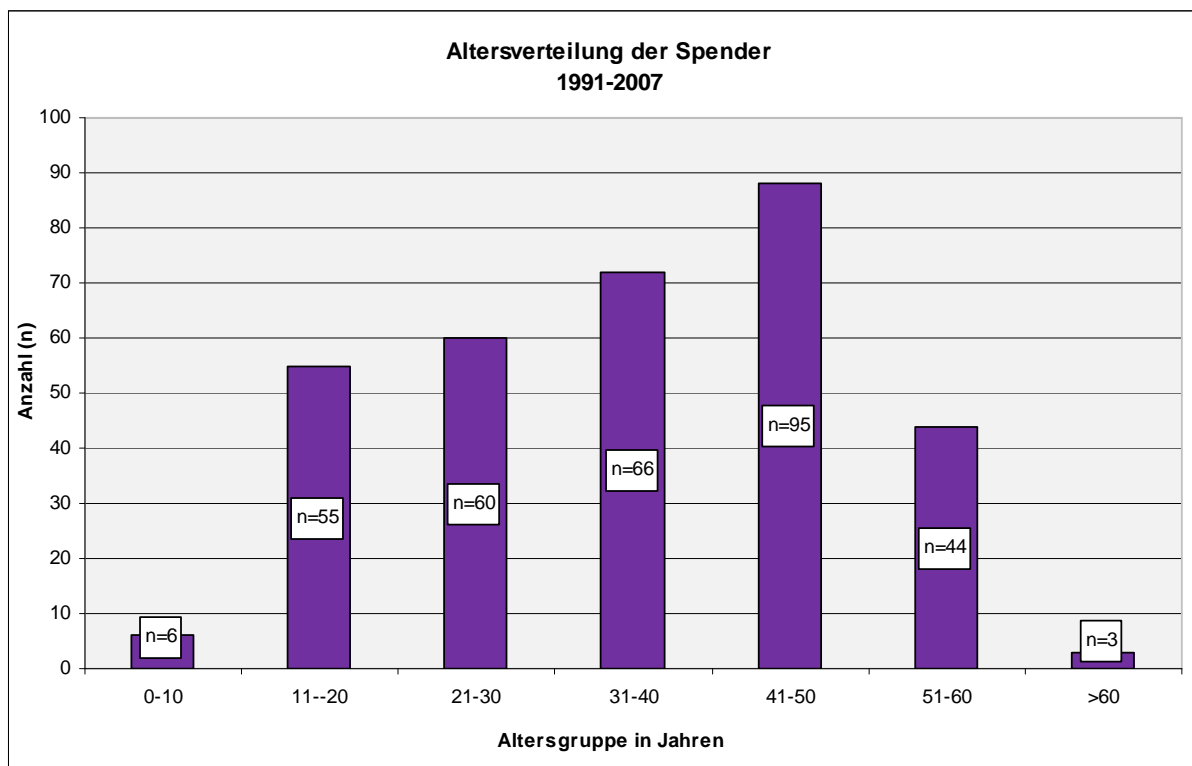


Abbildung 4: Altersverteilung der Spender im Zeitraum von 1991 bis 2007

Erläuterungen: n: Anzahl, n=329

Unter dem Einleitungspunkt „Spenderkriterien“ (vgl. Seite 14) wurde erläutert, dass die Dauer, die der Spender vor der Transplantation beatmet wurde, wesentlich die Qualität des Transplantats mit beeinflussen kann. Durchschnittlich wurden alle Spender 82,7 ( $\pm 94,9$ ) Stunden bzw. 3,4 ( $\pm 4,0$ ) Tage beatmet. Insgesamt 56% (n=185) der Spender wurden vor der Explantation maximal 48 Stunden

beatmet (Abbildung 5). Zusätzlich zum absoluten Beatmungszeitraum wurde das Spenderkollektiv noch hinsichtlich seiner Lungenfunktionswerte ausgewertet. Dabei wurde der an anderer Stelle bereits definierte Horovitz-Index als Parameter für die Lungenfunktion berechnet. Der Durchschnittswert der Spender bezüglich des Horovitz-Index lag bei 441,6 ( $\pm$  185,7). Dabei erkennt man, dass nur 15,8 % der Spender einen schlechteren Wert als 300 aufwiesen. 48,9% der Spender lagen im mittleren Bereich mit einem Horovitz-Index zwischen 300 und 500 und 35,3% der Spender wiesen einen Horovitz-Index über 500 auf.

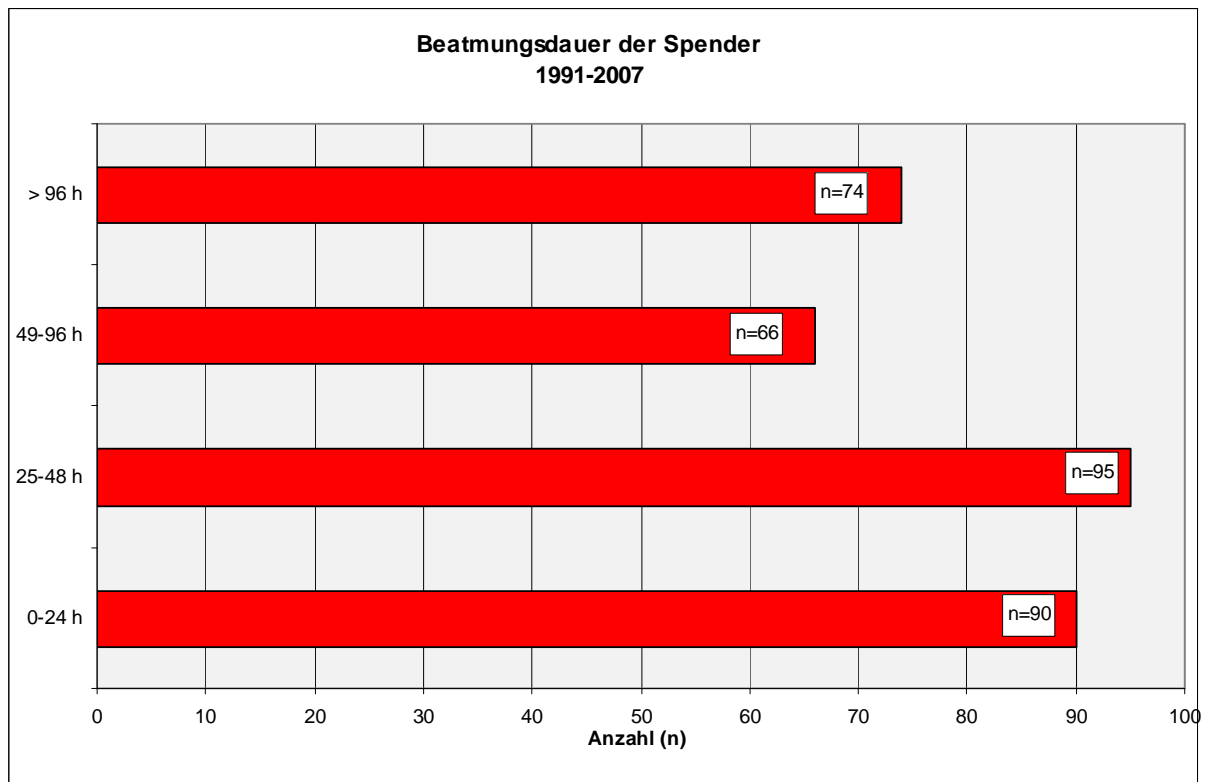


Abbildung 5: Beatmungsdauer der Spender im Zeitraum von 1991 bis 2007

Erläuterungen: n: Anzahl, n=325, bei n=4 keine Angabe

Das durchschnittliche Spenderalter ist im Vergleich der Zeiträume von 1991 bis 1999 und 2000 bis 2007 um fast acht Jahre gestiegen ( $p < 0,001$ ). Es wurden auch vermehrt ältere Spender explantiert. Die durchschnittliche Beatmungsdauer lag im Zeitraum von 1991 bis 1999 bei 63,6 Stunden ( $\pm$  71,7) und von 1999 bis 2000 bei 93,3 Stunden ( $\pm$  105,0) ( $p = 0,011$ ). Der durchschnittliche Horovitz-Index in den beschriebenen Zeiträumen lag bei 456,1 ( $\pm$  128,2) und bei 436,4 ( $\pm$  208,7) und der Unterschied war damit nicht signifikant ( $p = 0,385$ ).

### 2.3.2.2. Auswertungen in Abhängigkeit der Konservierungslösung

Bei 61 Transplantationen wurde Eurocollins® und bei 268 Operationen Perfadex® zur Konservierung verwendet. Die Eurocollins®-Gruppe war zu 60,7% (n=37) männlichen und zu 39,3% (n=24) weiblichen Geschlechts. Im Gegensatz dazu war das Geschlechterverhältnis der Spender in der Perfadex®-Gruppe ausgeglichener mit einem prozentuellen Anteil von 50,2% (n=135) Männer und 49,4% (n=133) Frauen.

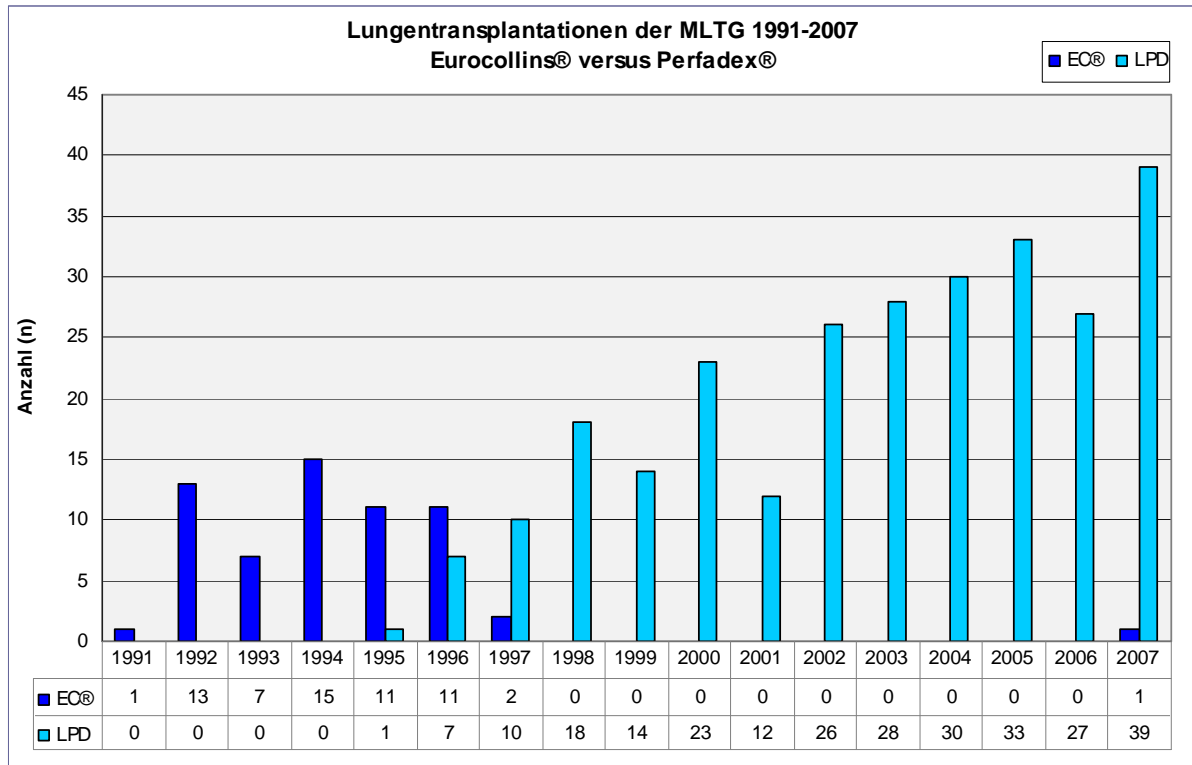


Abbildung 6: Jährlicher Anteil der Operationen der MLTG im Zeitraum von 1991 bis 2007 in Abhängigkeit der Konservierungslösung (Eurocollins® versus Perfadex®)

Abkürzungen: EC: Eurocollins®, LPD: low-potassium-dextran (Perfadex®), MLTG: Munich Lung Transplantation Group

Kein einziger Spender in der Eurocollins®-Gruppe war älter als 60 beziehungsweise jünger als zehn Jahre alt. Nur ein einziger Spender in diesem Kollektiv war älter als 55 Jahre, wohingegen in der Perfadex®-Gruppe 16 Spender älter als 55 Jahre alt waren (6,0%). Der Großteil der Spender der Eurocollins®-Gruppe befand sich in der Altersgruppe von 21 bis 30 Jahren; insgesamt 21 der insgesamt 61 Spender (34,4%) (Abbildung 7). Im Vergleich mit der Perfadex®-Gruppe erkennt man eine klare Verschiebung der Altersgruppen des Spenderkollektivs: Der Großteil der Perfadex®-Spender mit einem prozentuellen Anteil von 29,9% (n=80) befand sich in der Altersgruppe der 41- bis 50-jährigen. Genau sieben Spender waren jünger als zehn Jahre (2,6%) und drei Spender älter als 60 Jahre alt (1,1%). Das Durchschnittsalter der gesamten Eurocollins®-Gruppe lag bei 29,6 ( $\pm$  11,2) Jahren und war damit deutlich niedriger als in der Perfadex®-Gruppe mit 37,1 ( $\pm$  13,5) Jahren ( $p < 0,001$ ).

Die durchschnittliche Beatmungsdauer der Spender in der Eurocollins®-Gruppe lag bei 29,6 ( $\pm$  11,2) Stunden bzw. 1,2 ( $\pm$  0,5) Tagen und in der Perfadex®-Gruppe bei 89,5 ( $\pm$  101,3) Stunden bzw. 3,7 ( $\pm$  4,2) Tagen ( $p = 0,007$ ). Die Beatmungszeiten der Spender vor Explantation haben sich somit deutlich verlängert (Abbildung 8). Der Großteil der Spender, sowohl in der Eurocollins®- als auch in der Perfadex®-Gruppe, wurde innerhalb von 48 Stunden Beatmungszeit explantiert: in der Eurocollins®-Gruppe 42 Spender (68,9%) und in der Perfadex®-Gruppe 143 Spender (53,4%). 69 Spender (25,7%) der Perfadex®-Gruppe wurden länger als vier Tage beatmet; im Gegensatz dazu in der Eurocollins®-Gruppe nur fünf Spender (8,2%).

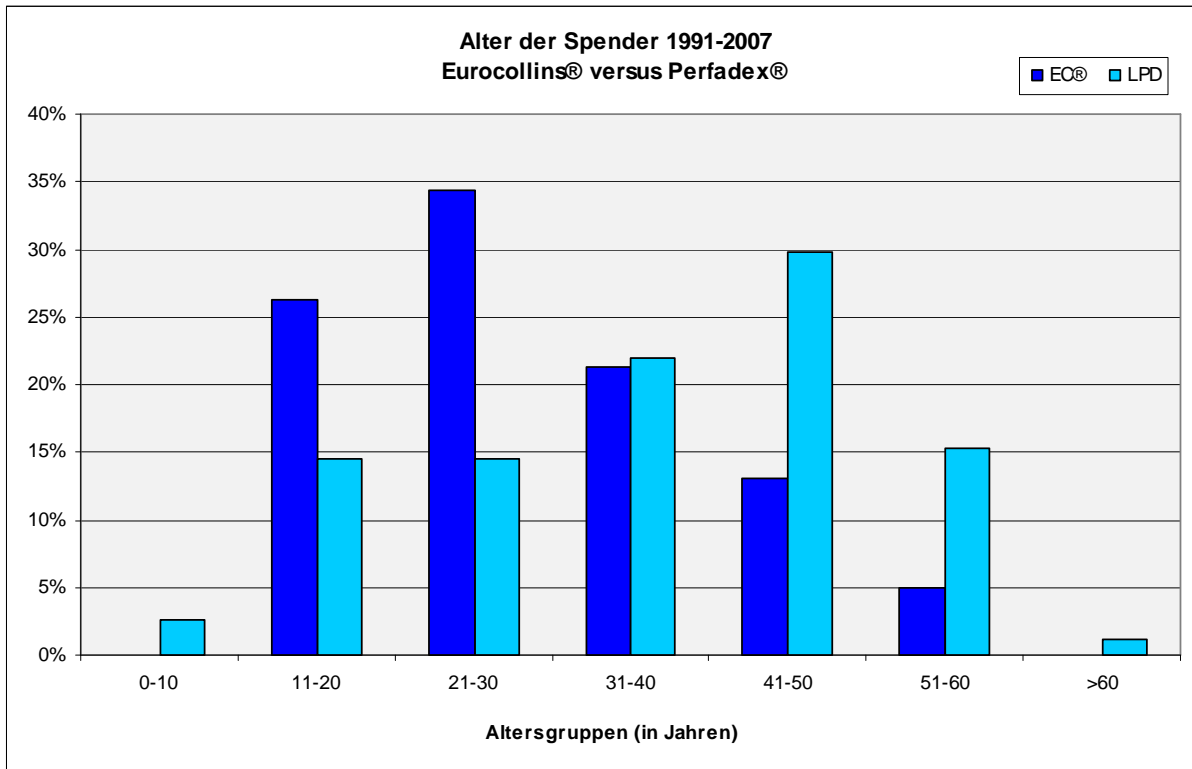


Abbildung 7: Prozentuelle Verteilung der verschiedenen Altersgruppen des Spenderkollektivs im Zeitraum von 1991 bis 2007

Abkürzungen: EC: Eurocollins®, LPD: low-potassium-dextran (Perfadex®)

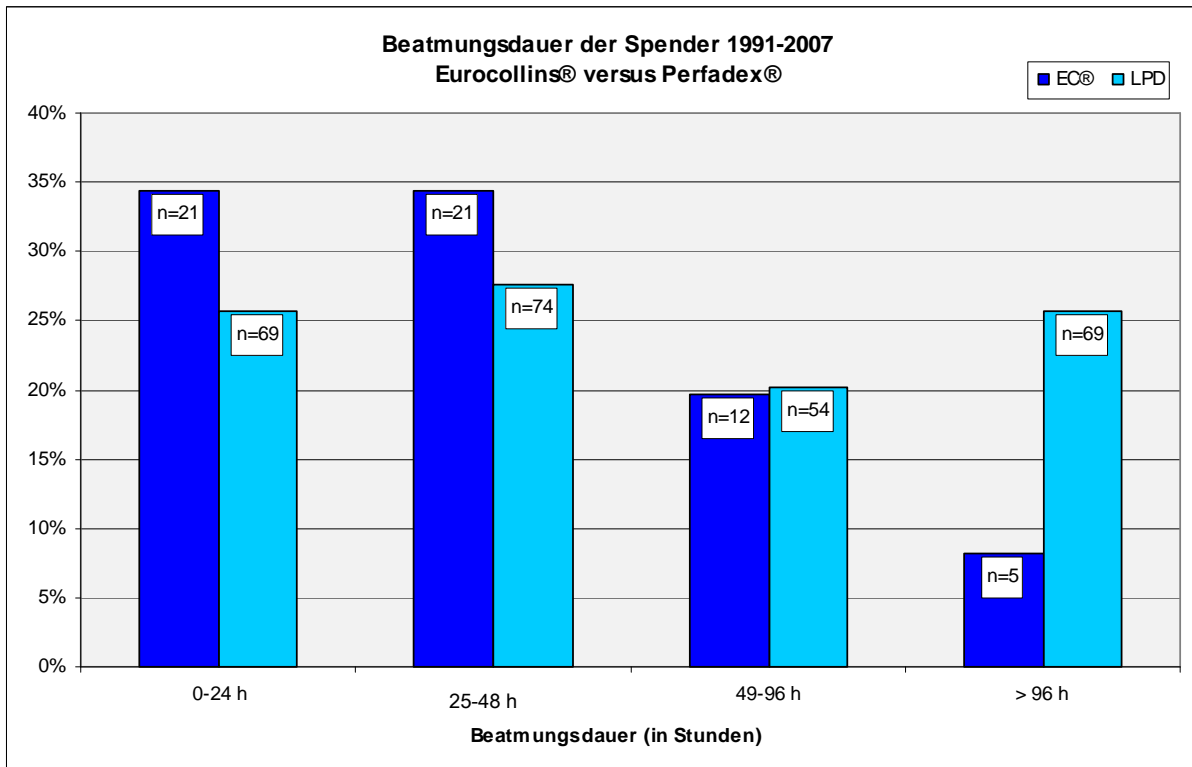


Abbildung 8: Beatmungsdauer der Spender aufgeteilt nach den Konservierungslösungen Eurocollins® und Perfadex® im Zeitraum 1991 bis 2007

Abkürzungen: EC: Eurocollins®, LPD: low-potassium-dextran (Perfadex®), n=325, bei n=4 keine Angabe

Die Beurteilung des Gasaustausches erfolgte mit Hilfe des Horovitz-Index (Tabelle 5). Durchschnittlich lag der Wert in der Eurocollins®-Gruppe bei 485,6 ( $\pm$  114,4) und in der Perfadex®-Gruppe bei 431,8 ( $\pm$  196,7) und somit in beiden Gruppen im entsprechenden geforderten Bereich ( $p=0,053$ ). Dennoch zeichnen sich klare Unterschiede ab: Wurden zu Eurocollins®-Zeiten insgesamt nur drei Spender mit einem Horovitz-Index unter 300 akzeptiert (5%), waren dies in der Perfadex®-Gruppe bereits 49 Spender (18,3%). Auch zeigten in der Perfadex®-Gruppe viel weniger Spender einen Horovitz-Index gleich oder größer als 500 ( $n=87$ , 32,5%) als in der Eurocollins®-Gruppe ( $n=29$ , 47%).

<b>Horovitz-Index</b>	<b>Eurocollins®</b>		<b>Perfadex®</b>	
<b><math>\geq 500</math></b>	29	47 %	87	32 %
<b>300-500</b>	26	43 %	126	48 %
<b>&lt; 300</b>	3	5 %	49	18 %
<b>keine Angabe</b>	3	5 %	6	2%
	n = 61		n = 268	

Tabelle 5: Horovitz-Index der Lungentransplantate abhängig von den Konservierungslösungen Eurocollins® und Perfadex® im Zeitraum von 1991 bis 2007

### **2.3.3. Patientenkollektiv 1991-2007**

#### **2.3.3.1. Indikationen zur Lungentransplantation**

Die häufigsten Indikationen zur Lungentransplantation waren die idiopathische Lungenfibrose (IPF) mit 41% ( $n=134$ ), gefolgt von chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) mit 23% ( $n=76$ ) und cystischer Fibrose (CF, Mukoviszidose) mit 15% ( $n=49$ ). Seltener Indikationen waren mit 6% homozygoter Alpha-1-Antitrypsin-Mangel (A1AT) und pulmonalerterielle Hypertonie (PAH) mit 2% (Abbildung 11). Zur Gruppe der „sonstigen Erkrankungen“ (13%,  $n=43$ ) zählen unter anderem die sieben Retransplantationen (2,1% des Gesamtkollektivs), die Lymphangioliomyomatose ( $n=9$ , 2,7%) sowie Bronchiektasien und Sarkoidose mit jeweils vier Patienten (1,2%).

Insgesamt wurden 151 Einzellungentransplantationen durchgeführt, davon eine Retransplantation. Die IPF stellte mit 74 Patienten (49%) die größte Gruppe dar, gefolgt von der COPD mit 59 Patienten (39%). Zehn Patienten litten unter einem A1AT-Mangel (7%); sieben Patienten (5%) waren mit anderen selteneren Erkrankungen vertreten. Ebenso wie bei der Einzellungentransplantation war bei der DLTX die IPF die häufigste Indikation mit 60 Patienten (34%), gefolgt von der CF mit 49 Patienten (27%). Der A1AT-Mangel war ebenfalls wie bei der SLTX mit insgesamt zehn Patienten vertreten (6%) und die PPH mit sieben Patienten (4%). Zu den insgesamt 35 Patienten (20%) mit anderen Erkrankungen gehörten u.a. die Lymphangioliomyomatose (acht Patienten), die Sarkoidose und die Bronchiektasien (jeweils vier Patienten) vertreten. Die restlichen seltenen Erkrankungen werden an dieser Stelle nicht gesondert aufgeführt. Insgesamt wurden 178 Doppellungentransplantationen durchgeführt und davon sechs Retransplantationen (zugeordnet der Gruppe der „sonstigen Erkrankungen“) (Abbildung 10).



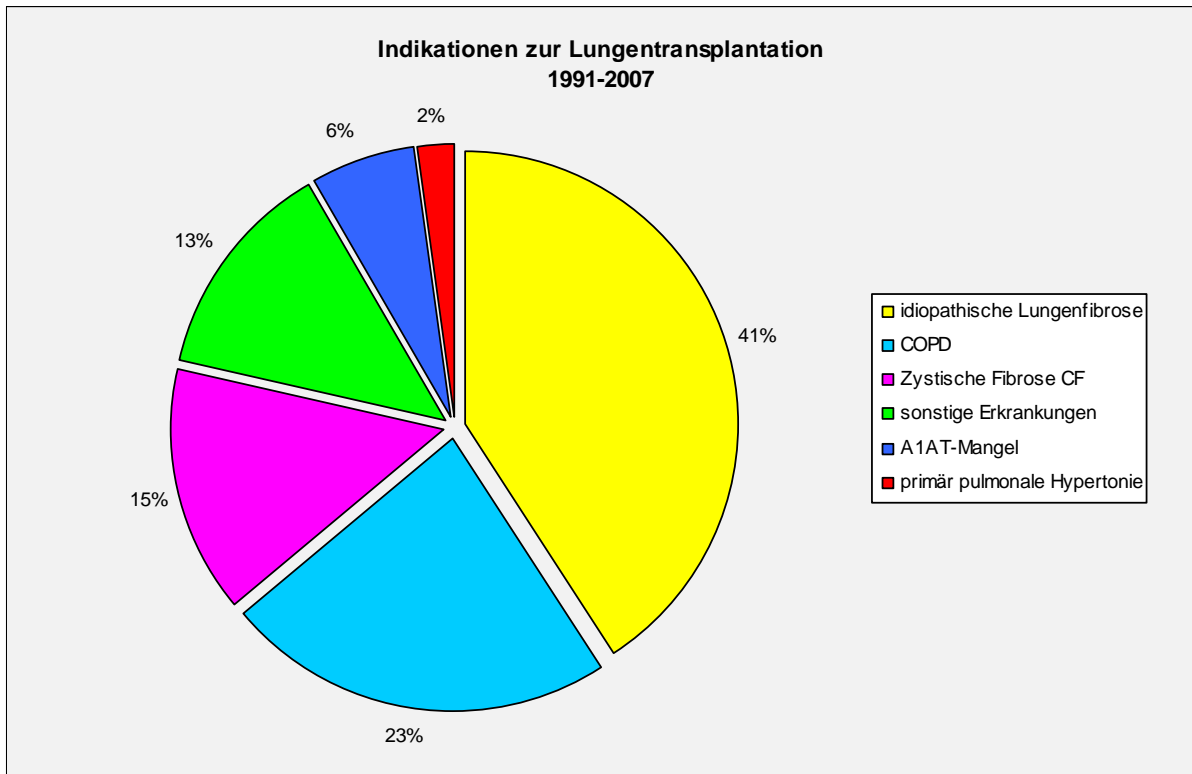


Abbildung 9: Indikationen zur Lungentransplantation im Zeitraum von 1991 bis 2007

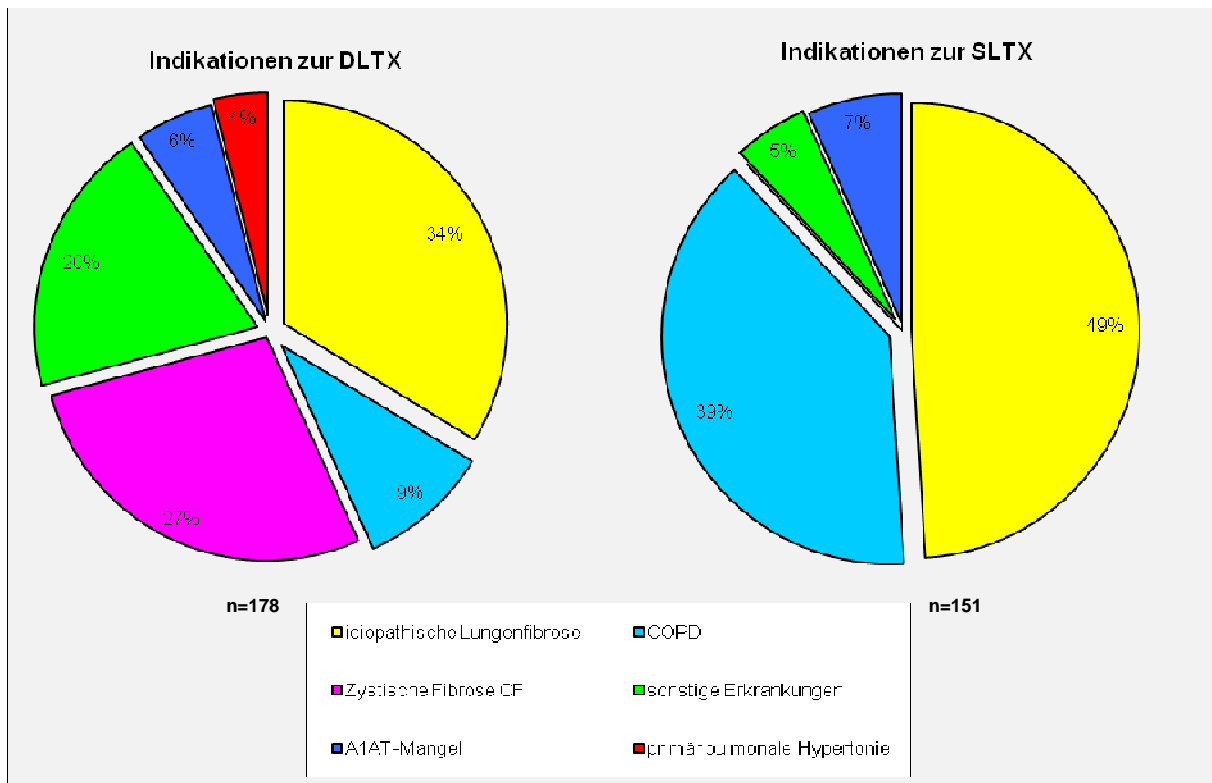


Abbildung 10: Indikationen für einseitige und doppelseitige Lungentransplantation im Zeitraum von 1991 bis 2007

Abkürzungen: DLTX: doppelseitige Lungentransplantation; SLTX: einseitige Lungentransplantation

A1AT: homozygoter Alpha-1-Antitrypsinmangel; CF: cystische Fibrose; COPD: chronisch obstruktive Lungenerkrankung;; ILF: idiopathisches Lungenfibrose; PAH: pulmonalarterielle Hypertonie; n: Anzahl

### 2.3.3.2. Indikationen in Abhängigkeit der Konservierungslösungen

In der Eurocollins®-Gruppe wurden insgesamt 61 Patienten transplantiert, darunter zwei Retransplantationen (3%), in der Perfadex®-Gruppe 268 Patienten mit 5 Retransplantationen. Die IPF war bei beiden Gruppen die häufigste Transplantationsindikation (44% vs. 40%), gefolgt von der CF (21%) in der Eurocollins®- und der COPD (24%) in der Perfadex®-Gruppe (Tabelle 6).

	Eurocollins®						Perfadex®					
	LTX		DLTX		SLTX		LTX		DLTX		SLTX	
<b>COPD</b>	11	19%	1	4,5%	10	26%	65	24%	16	10%	49	44%
<b>CF</b>	13	21%	13	59%			36	13%	36	23%		
<b>IPF</b>	27	45%	5	23%	22	56%	107	40%	55	35%	52	46%
<b>PPH</b>	0						7	3%	7	4%		
<b>A1AT-Mangel</b>	4	7%	2	9%	2	5%	16	6%	8	5%	8	7%
<b>Bronchiektasien</b>	0						4	1%	4	3%		
<b>LAM</b>	1	2%			1	2,6%	8	3%	8	5%		
<b>Histiocytosis X</b>	0						1	1%	1	1%		
<b>Pneumokoniose</b>	1	2%			1	2,6%	1	1%	1	1%		
<b>Sarkoidose</b>	0						4	1%	4	3%		
<b>Andere</b>	2	3%			2	2,6%	14	5%	11	7%	3	3%
<b>Re-LTX</b>	2	3%	1	4,5%	1	2,6%	5	2%	5	3%		
<b>gesamt:</b>	61		22		39		268		156		112	

Tabelle 6 Indikationen zur Lungentransplantation in Abhängigkeit der Konservierungslösung (Eurocollins® versus Perfadex®) im Zeitraum von 1991 bis 2007

Abkürzungen: A1AT: homozygoter Alpha-1-Antitrypsinmangel; CF: cystische Fibrose; COPD: chronisch obstruktive Lungenerkrankung; ILF: idiopathisches Lungenfibrose; LAM: Lymphangioliomyomatose; PAH: pulmonalarterielle Hypertonie;

### 2.3.3.3. Altersspektrum der Empfänger

Das Durchschnittsalter aller Patienten zum Zeitpunkt der Transplantation betrug 45,90 ( $\pm$  12,67) Jahre, die Männer waren durchschnittlich 47,51 ( $\pm$  12,10) und die Frauen 44,37 ( $\pm$  12,98) Jahre alt ( $p=0,038$ ). Patienten im Alter von 51 bis 60 Jahren stellten die größte Altersgruppe dar ( $n=117$ , 36%), gefolgt von der Gruppe der 41- bis 50-jährigen ( $n=86$ , 26%). Annähernd gleich groß waren die Altersgruppen der 31- bis 40-jährigen Patienten ( $n=39$ , 12%) und der 21- bis 30-Jährigen (14%, 45 Patienten). Über 60 Jahre alte Patienten machten 9% ( $n=30$ ) und unter 20-Jährige 4% ( $n=12$ ) aus (Abbildung 11). In Bezug auf das Transplantationsalter haben sich in den Jahren seit Beginn der Lungentransplantationen im Klinikum Grosshadern in München Änderungen ergeben.

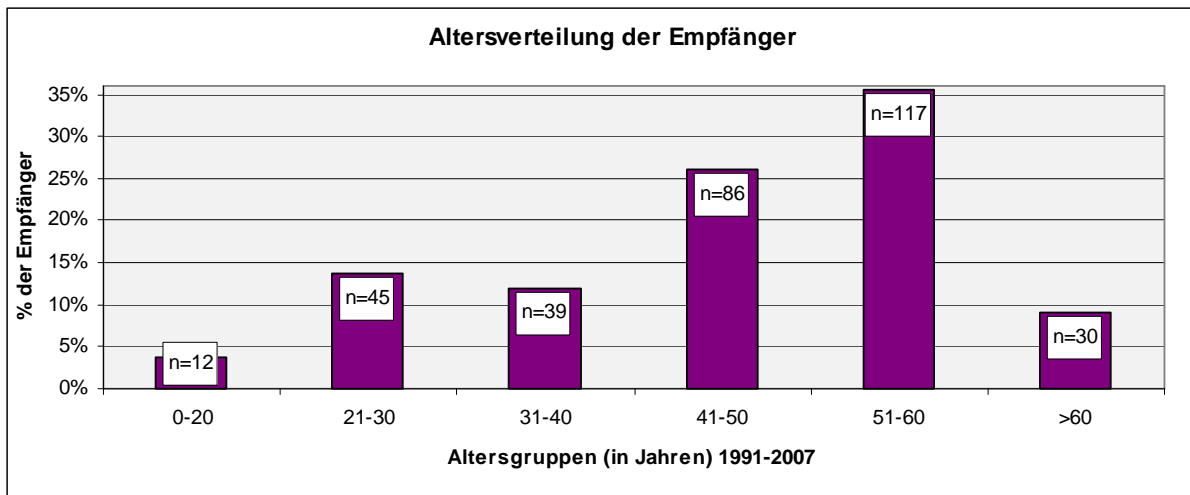


Abbildung 11: Altersspektrum der Empfänger in Prozent im Zeitraum von 1991 bis 2007  
 Abkürzungen: n: Anzahl; n=329

Von 1990 bis 1999 wurden insgesamt 110 Patienten lungentransplantiert. In diesem Zeitraum waren 25,5% der Patienten jünger als 30 Jahre, in den Jahren 2000 bis 2007 dagegen machte diese Altersgruppe nur noch 13,2% der insgesamt 219 Empfänger aus. Gleichzeitig sank auch der Anteil der zwischen 30 und 40 Jahre alten Patienten von 15,5% auf 10,0%. Im Gegensatz dazu nahm der Anteil der über 40-jährigen Patienten zu: ihre Zahl stieg von 59,1% auf 76,7%. Somit stellte diese Altersgruppe in den Jahren 2000 bis 2007 dreiviertel aller transplantierten Patienten während der Anteil der Patienten zwischen 41 und 50 Jahren konstant blieb (jeweils 26%). Der Anteil der Patienten zwischen 51 und 60 Jahren stieg von 29,1% auf 38,8%. Ebenso klar war der Zuwachs in der Altersgruppe der über 60-jährigen Patienten, der sich verdoppelte.

Auch beim Vergleich DLTX und SLTX waren signifikante Unterschiede festzustellen ( $p < 0,001$ ): Die doppelseitig Lungentransplantierten waren mit 40,39 ( $\pm 12,58$ ) Jahren zwölf Jahre jünger als die Einzellungentransplantierten (52,37  $\pm 9,23$ ). Bei SLTX waren 57% der Transplantierten älter als 50 Jahre alt. Die größte Gruppe bei den SLTX stellten die zwischen 51- und 60-jährigen (50,3%), gefolgt von den 41- bis 50-jährigen Patienten (22,5%) und den über 60-jährigen Patienten (17,2%). Nur insgesamt zwei Patienten, die einer SLTX unterzogen wurden, waren jünger als 20 Jahre alt. Bei der DLTX waren 25,3% der Patienten älter als 50 Jahre. Die größte Gruppe stellte die der 41- bis 50-jährigen Patienten (29,1%), gefolgt von den 51- bis 60-jährigen Patienten (22,9%), den 21- bis 30-jährigen Patienten (21,8%) und schließlich den 31- bis 40-jährigen Patienten (18,4%). Insgesamt waren nur zehn Patienten (5,6%) jünger als 20 Jahre und nur vier Patienten (2,2%) älter als 60 Jahre (Abbildung 12).

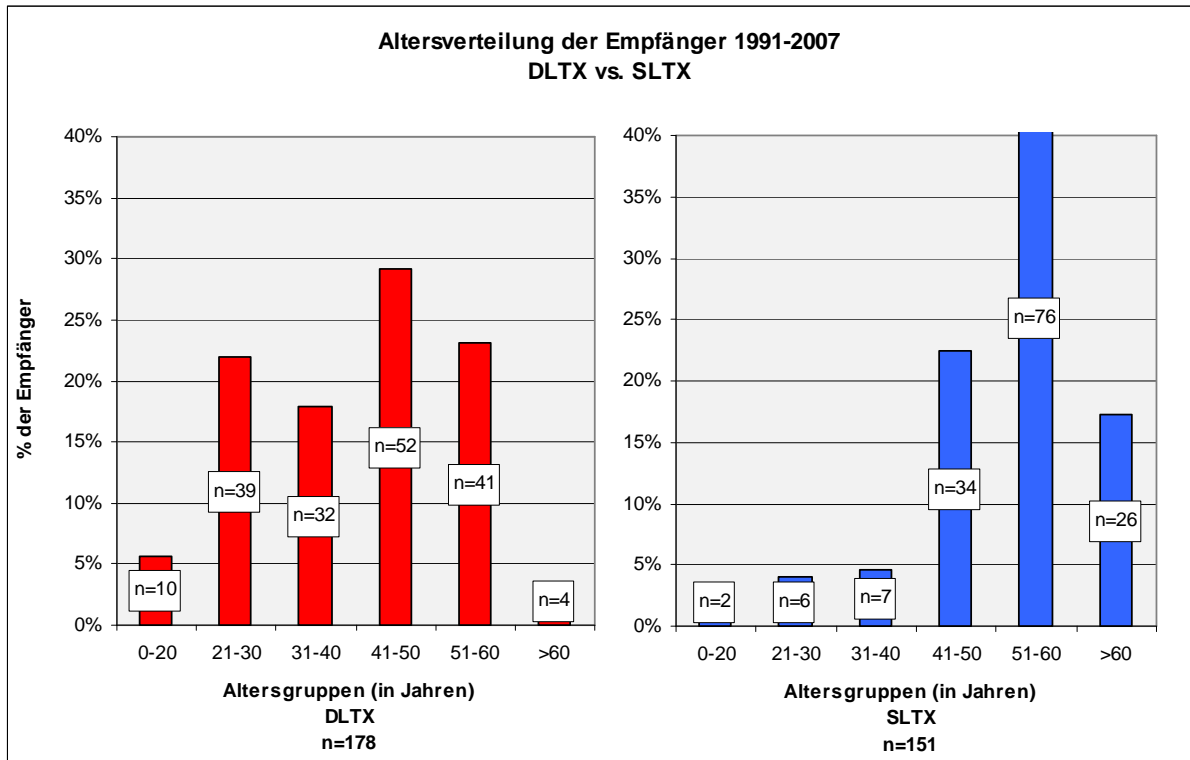


Abbildung 12: Altersspektrum der Empfänger in Abhängigkeit der Operationstechnik (DLTX vs. SLTX) im Zeitraum von 1991 bis 2007

Abkürzungen: DLTX: Doppellungentransplantation, SLTX: Einzellungentransplantation, n: Anzahl der Empfänger

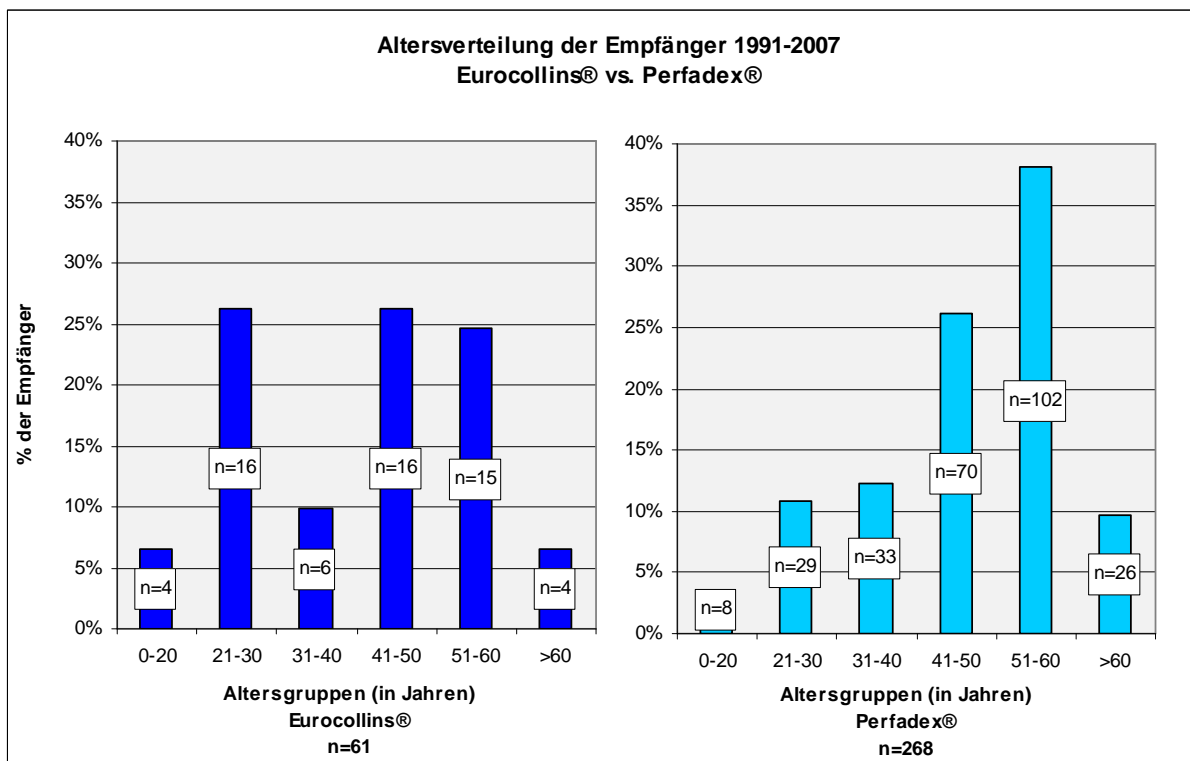


Abbildung 13: Altersgruppen der Empfänger getrennt nach Konservierungslösung (Eurocollins® versus Perfadex®)

Abkürzungen: DLTX: Doppellungentransplantation, SLTX: Einzellungentransplantation, n: Anzahl der Empfänger

Die Altergruppen der Empfänger wurden auch untersucht im Hinblick auf die Konservierungslösungen der Spenderlungen (Abbildung 13). Das Durchschnittsalter lag in der Eurocollins®-Gruppe bei 41,38

(± 13,53) Jahre, in der Perfadex®-Gruppe bei 46,92 (± 12,22) Jahren ( $p=0,087$ ). Bei der Eurocollins®-Gruppe erkennt man, dass die Gruppen der 21- bis 30-Jährigen, der 41- bis 50-Jährigen sowie der 51- bis 60-Jährigen nahezu gleich verteilt waren (26,2% bzw. 24,6%). Die Gruppe der 31- bis 40-jährigen Patienten war mit einem prozentuellen Anteil von 9,8% vertreten, die der unter 20-Jährigen und der über 60-Jährigen mit jeweils 6,6%. Dagegen stellten in der Perfadex®-Gruppe die 51- bis 60-jährigen Patienten den größten Anteil dar ( $n=102$ , 39,2%).

#### 2.3.3.4. Geschlechterverteilung der Empfänger

51% der Transplantierten waren weiblich und 49% männlich. Diese Verteilung bestand auch in den Zeitabschnitten 1990 bis 1999 und 2000 bis 2007 nahezu unverändert. Im Zeitraum von 1990 bis 1999 lag der Frauenanteil bei 55%, im darauf folgenden Zeitintervall vom Jahr 2000 bis 2007 bei 50%. Bezogen auf die unterschiedlichen Operationsverfahren lag der Anteil der weiblichen Patienten bei DLTX bei 51% und bei SLTX bei 52% und war entsprechend ausgeglichen.

Bei den jüngeren Patienten (unter 40 Jahre alt) dominierten die Frauen (64%), während bei den über 60-Jährigen der prozentuelle Anteil der Männer höher war (63%). Mehr Frauen als Männer wurden mit den Krankheitsbildern COPD, CF und PPH operiert. Im Hinblick auf die verwendeten Konservierungslösungen war das Geschlechterverhältnis in der Eurocollins®-Gruppe völlig ausgeglichen (weiblich 49%/männlich 51%) und in der Perfadex®-Gruppe fast ausgeglichen (weiblich 52%/männlich 48%) (Abbildung 14).

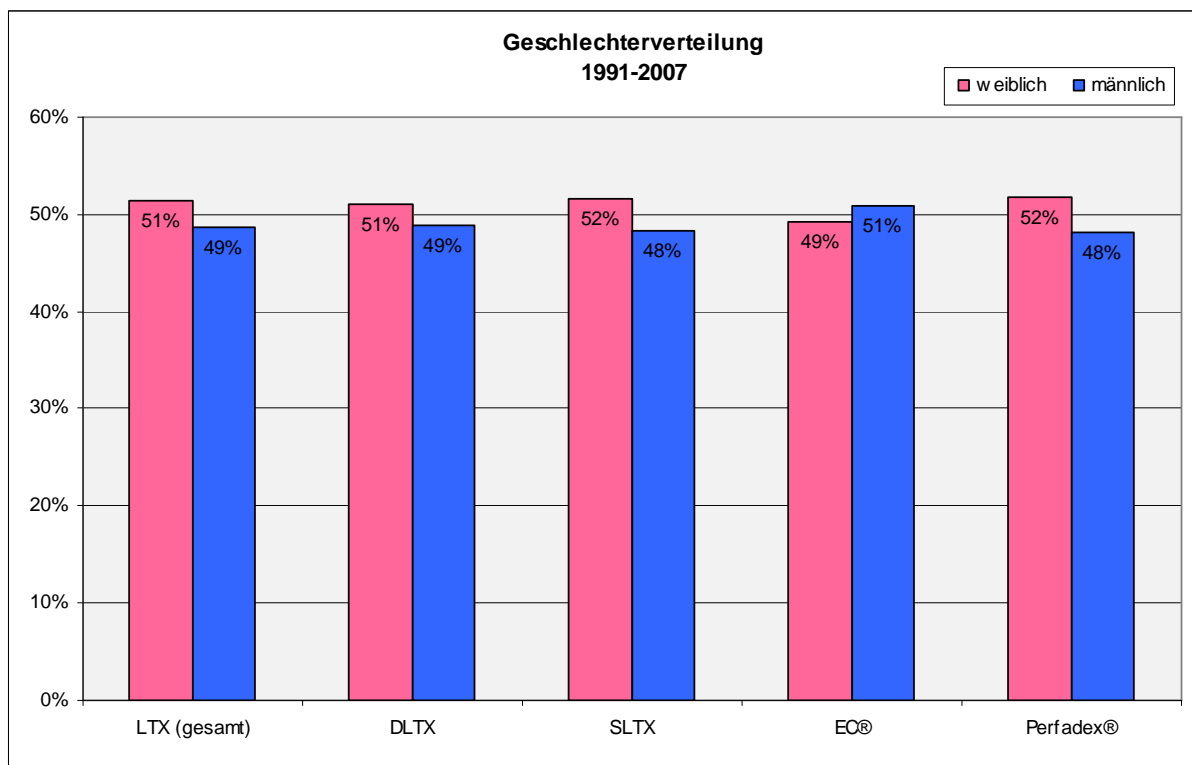


Abbildung 14: Geschlechterverteilung bei LTX getrennt nach Operationsverfahren (DLTX versus SLTX) und nach Konservierungslösung (Eurocollins® versus Perfadex®) im Zeitraum von 1991 bis 2007

Abkürzungen: LTX: Lungentransplantation, DLTX: Doppellungentransplantation, SLTX: Einzellungentransplantation, EC(®): Eurocollins®,  $n=329$

### 2.3.3.5. Wartezeit bis zur Operation

Die Wartezeit auf eine transplantierbare Lunge ist individuell unterschiedlich und hängt von zahlreichen Faktoren ab. Die durchschnittliche Wartezeit für ein Lungentransplantat ist starken Schwankungen unterworfen. Von 1991 bis 2007 lag die durchschnittliche Wartezeit aller Empfänger von Lungentransplantaten in München bei 263 ( $\pm$  250) Tagen bzw. 8,6 ( $\pm$  8,2) Monaten. Berücksichtigt man das Operationsverfahren (DLTX vs. SLTX), lag die durchschnittliche Wartezeit bei DLTX bei 286 Tagen (9,4 Monaten) und bei SLTX bei 238 Tagen (7,8 Monaten) ( $p=0,077$ ). In der Eurocollins®-Gruppe lag die durchschnittliche Wartezeit bei 157 Tagen (5,2 Monaten), in der Perfadex®-Gruppe bei 287 Tagen (9,4 Monaten) ( $p<0,001$ ).

### 2.3.4. Intra- und perioperative Aspekte

#### 2.3.4.1. Ischämiezeit der Transplantate

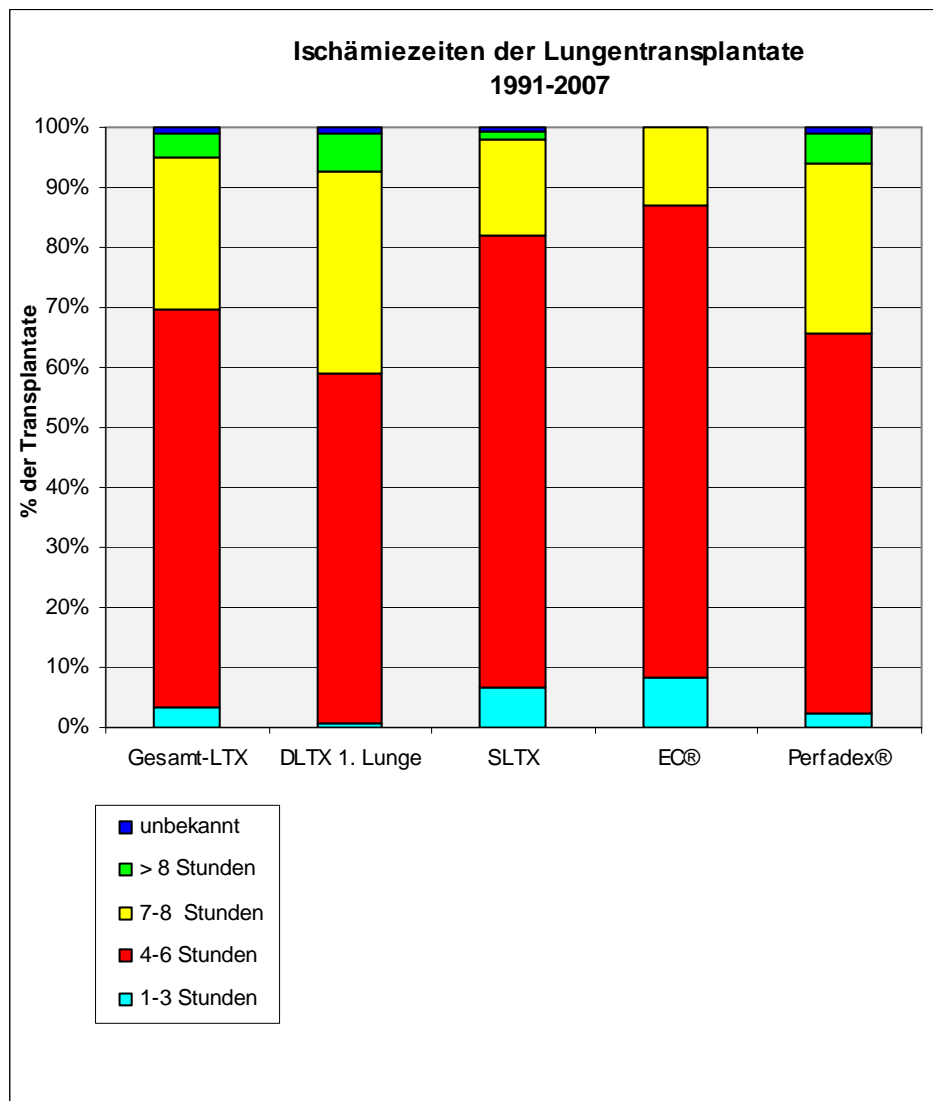


Abbildung 15: Ischämiezeiten bei LTX getrennt nach Operationstechnik (DLTX 1. Lunge, SLTX) sowie nach Konservierungslösung (Eurocollins® versus Perfadex®) im Zeitraum von 1991 bis 2007

Abkürzungen: LTX: Lungentransplantation, DLTX: Doppellungentransplantation, SLTX: Einzellungentransplantation

Die durchschnittliche mittlere Ischämiezeit aller von 1991 bis 2007 durchgeführten SLTX lag bei  $4,9 \pm 1,2$  Stunden. Die Ischämiezeit bei DLTX betrug für die 1. Lunge durchschnittlich  $5,7 \pm 1,4$  Stunden und für die 2. Lunge  $7,1 \pm 1,9$  Stunden ( $p < 0,001$  SLTX vs. 1.Lunge DLTX). Von drei Patienten konnte keine Ischämiezeit angegeben werden, da diese Patienten noch vor der Reperfusion verstarben (exitus in tabula). In der Eurocollins®-Gruppe lag die durchschnittliche Ischämiezeit der Lungentransplantate bei  $5,3 \pm 1,6$  Stunden, in der Perfadex®-Gruppe bei  $6,2 \pm 1,6$  Stunden ( $p < 0,001$ ) (Abbildung 15).

### 2.3.4.2. Operationsart und intraoperative Aspekte

Insgesamt wurden im Zeitraum von 1991 bis 2007 329 Lungentransplantationen durch die MLTG durchgeführt, davon 178 DLTX (54,1%) und 151 SLTX (45,9%). Bei den SLTX wurden 69 (45,7%) rechtsseitige Einzellungentransplantationen und 82 (54,3%) linksseitige Einzellungentransplantationen durchgeführt.

In der Eurocollins®-Gruppe wurden insgesamt 61 Lungentransplantationen (18,5% aller LTX) durchgeführt, davon 22 DLTX (36,1%) und 39 SLTX (63,9%). In der Perfadex®-Gruppe wurden insgesamt 268 Operationen (81,5% aller LTX) durchgeführt, davon insgesamt 156 DLTX (58,2% der Perfadex®-Transplantationen) und 112 SLTX (41,8% der Perfadex®-Transplantationen) (Abbildung 16).

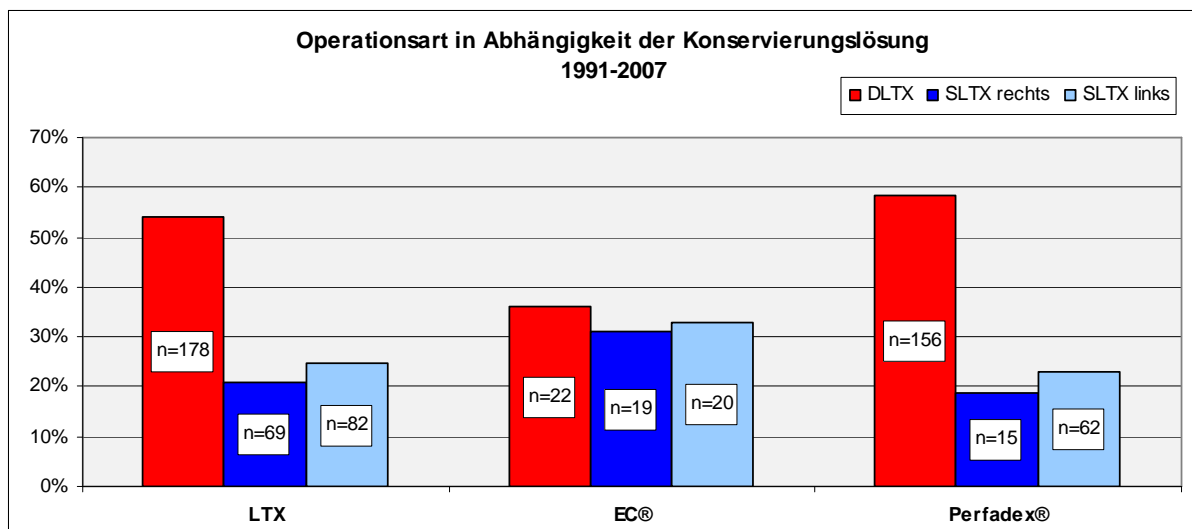


Abbildung 16: Operationsart (DLTX, SLTX rechts, SLTX links) in Abhängigkeit der Konservierungslösung (Eurocollins® versus Perfadex®) im Zeitraum von 1991 bis 2007

Abkürzungen: LTX: Lungentransplantation, DLTX: Doppellungentransplantation, SLTX: Einzellungentransplantation, EC: Eurocollins®; n: Anzahl

Die durchschnittliche Operationsdauer aller Lungentransplantationen betrug 318,06 Minuten ( $\pm 129,21$ ). Bei DLTX lag sie bei 403,46 Minuten ( $\pm 107,02$ ) und bei SLTX bei 226,75 Minuten ( $\pm 78,39$ ) ( $p < 0,01$ ). Thorakale Voroperationen führten zu einem durchschnittlich längerem Eingriff von 341,73 Minuten ( $\pm 123,40$ ) im Vergleich zu 301,64 Minuten ( $\pm 121,72$ ) ohne früheren thorakalen Eingriff ( $p = 0,902$ ).

In der Eurocollins®-Gruppe dauerte die durchschnittliche Transplantation 267,98 ± 109,77 Minuten und in der Perfadex®-Gruppe durchschnittlich 330,73 ± 130,67 Minuten ( $p < 0,001$ ) (Abbildung 17). Dies ist jedoch, wie vorher aufgeführt, auf den deutlich höheren Anteil von SLTX in der EC®-Gruppe zurückzuführen.

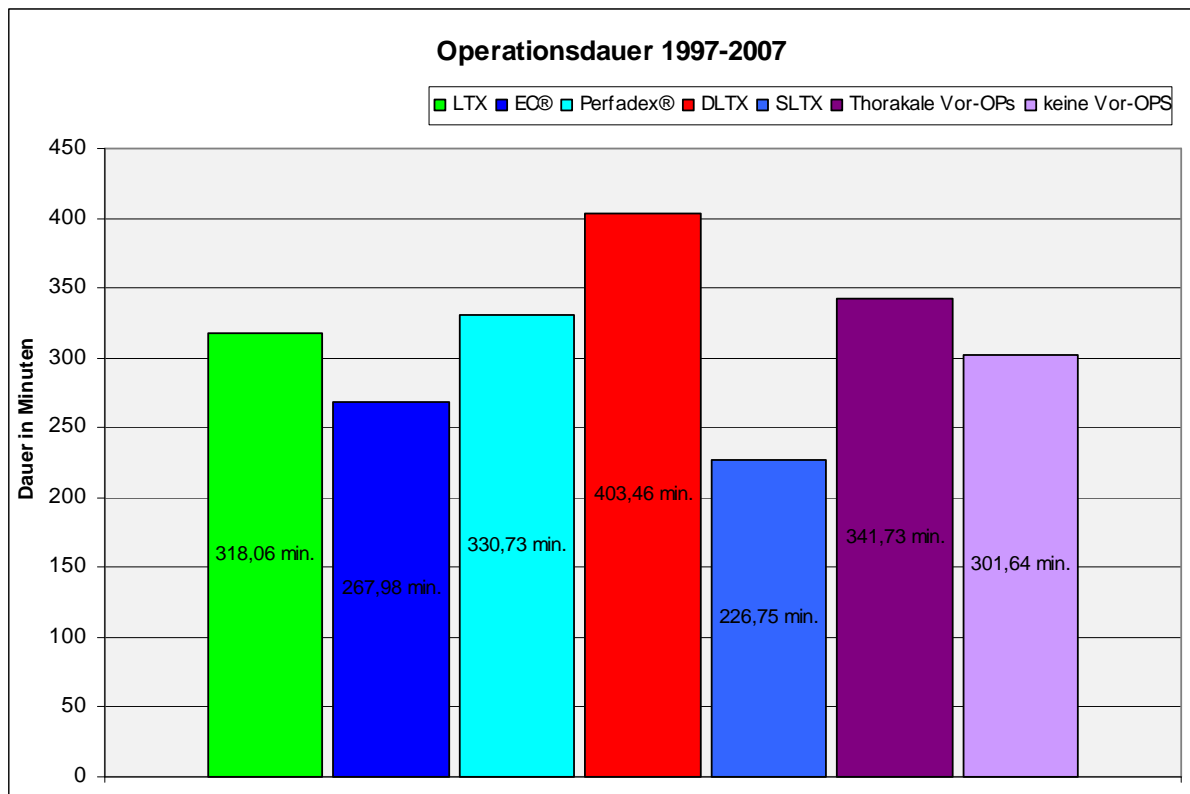


Abbildung 17: Operationsdauer bezogen auf alle Lungentransplantationen und getrennt nach Konservierungslösung (Eurocollins® versus Perfadex®) und nach Operationstechnik (DLTX versus SLTX) im Zeitraum von 1991 bis 2007

Abkürzungen: LTX: Lungentransplantation, DLTX: Doppellungentransplantation, SLTX: Einzellungentransplantation, EC: Eurocollins®,

Die Herzlungenmaschine kam bei 30,7% ( $n=101$ ) der Operationen zum Einsatz. Bezieht man den Einsatz der HLM auf das Operationsverfahren, wurden 43,6% der DLTX ( $n=78$ ) und 15,9% der SLTX ( $n=24$ ) mit HLM durchgeführt ( $p < 0,001$ ). Die Einsatzdauer der HLM betrug durchschnittlich 194,57 Minuten ( $\pm 97,04$ ) bei DLTX war sie mit 212,69 Minuten ( $\pm 98,31$ ) länger als SLTX mit 141,46 Minuten ( $\pm 70,12$ ) ( $p=0,002$ ).

In der EC®-Gruppe wurde rund ein Viertel (26.2%) und in der LPD-Gruppe ca. ein Drittel (32%) der Patienten an der HLM operiert ( $p < 0,001$ ) mit einer durchschnittlichen Dauer von 169,2 Minuten ( $\pm 78,5$ ) bzw. 199,6 Minuten ( $\pm 101,4$ ) ( $p=0,275$ ).



### 2.3.4.3. CMV-Mismatch

Am häufigsten mit 26,1% (n=86) lag die Kombination eines CMV-negativen Spenders mit einem CMV-positiven Empfänger (S-/E+) vor, gefolgt von der Kombination CMV-positiver Spender und Empfänger (S+/E+) in 24,6% (n=86) sowie der „Hochrisikokombination“ eines CMV-negativen Empfängers und eines CMV-positiven Spenders (E-/S+) in 21,3% (n=70). Bei 64 Transplantationen (19,5%) waren zum Zeitpunkt der Operation sowohl Empfänger als auch Spender serologisch negativ auf das Cytomegalie-Virus getestet worden (Tabelle 7).

<u>CMV-Mismatch</u>		Empfänger (E)					
		positiv (E+)		negativ (E-)			
<b>Spender (S)</b>	<b>positiv (S+)</b>	81	24,6%	<b>70</b>	<b>21,3%*</b>	151	46,3%
	<b>negativ (S-)</b>	86	26,1%	64	19,5%	150	45,6%
		167	50,8%	134	40,7%		
<b>unbekannt</b>	28 (8,5%)						

Tabelle 7: CMV- Mismatch zwischen Spender und Empfänger (Gesamtkollektiv) im Zeitraum von 1991 bis 2007

Abkürzungen: CMV: Cytomegalie-Virus, S: Spender, E: Empfänger; \*Hochrisikokombination

### 2.3.4.4. HLA-Mismatch

Der HLA-Typen-Vergleich spielt bei der Allokation zur Lungentransplantation derzeit keine Rolle, im Gegensatz zur Allokation bei Nierentransplantationen. Die fehlenden Übereinstimmungen der Gewebsdeterminanten (HLA-A, HLA-B, HLA-DR) des Spenders mit denen des Empfängers werden als HLA-Mismatch bezeichnet. Der Gesamt-HLA-Mismatch lag bei 4,24 ( $\pm$  1,13). Bei zwölf Spender-Empfänger-Konstellationen konnte der HLA-Mismatch nicht bestimmt werden (3,6%). Hinsichtlich der einzelnen Loci (A, B bzw. DR) lag der durchschnittliche Mismatch des HLA-A Locus bei 1,27 ( $\pm$  0,65), der des HLA-B Locus bei 1,54 ( $\pm$  0,58) und der des HLA-DR Locus bei 1,43 ( $\pm$  0,62).

30,1% der Transplantationen (n=99) wurden bei einem Mismatch an fünf von sechs Stellen (5 Mismatch-Stellen) durchgeführt. Bei 89 Transplantationen (27,1%) lagen 4 Mismatch-Stellen und bei 42 Transplantationen (12,8%) 6 Mismatch-Stellen vor. Kein HLA-Mismatch zwischen Spender und Empfänger bestand nur bei einer einzigen Transplantation (0,3%) (Tabelle 8).

Bei DLTX lag der durchschnittliche HLA-Mismatch bei 4,2 ( $\pm$  1,16) und bei SLTX bei 4,3 ( $\pm$  1,11). (p=0,858). Auch die Werte bei den zwei Konservierungsgruppen Eurocollins® und Perfadex® unterscheiden sich nur geringfügig mit einem durchschnittlichen HLA-Mismatch von 4,19 ( $\pm$  1,25) in der Eurocollins®-Gruppe und einem Wert von 4,25 ( $\pm$  1,11) in der Perfadex®-Gruppe (p=0,360).

	LTX		DLTX		SLTX		EC®		Perfadex®	
0/6 Mismatches	1	0%	1	0%			1	2%		
1/6 Mismatches	3	1%	2	1%	1	0%	1	2%	2	1%
2/6 Mismatches	11	3%	4	2%	7	5%	2	3%	9	3%
3/6 Mismatches	72	22%	43	24%	29	19%	11	18%	61	23%
4/6 Mismatches	89	27%	48	27%	41	27%	16	26%	73	27%
5/6 Mismatches	99	30%	48	27%	51	34%	19	31%	80	30%
6/6 Mismatches	42	13%	23	13%	19	13%	7	11%	35	13%
unbekannt	12	4%	9	5%	3	2%	4	7%	8	3%
	329		178		151		61		268	

Tabelle 8 HLA-Mismatch im Zeitraum von 1991 bis 2007

Abkürzungen: LTX: Lungentransplantation, DLTX: Doppellungentransplantation, SLTX: Einzellungentransplantation, EC®: Eurocollins®, HLA: Histokompatibilitätsantikörper

## 2.3.5. Postoperativer Zeitraum

### 2.3.5.1. Immunsuppression

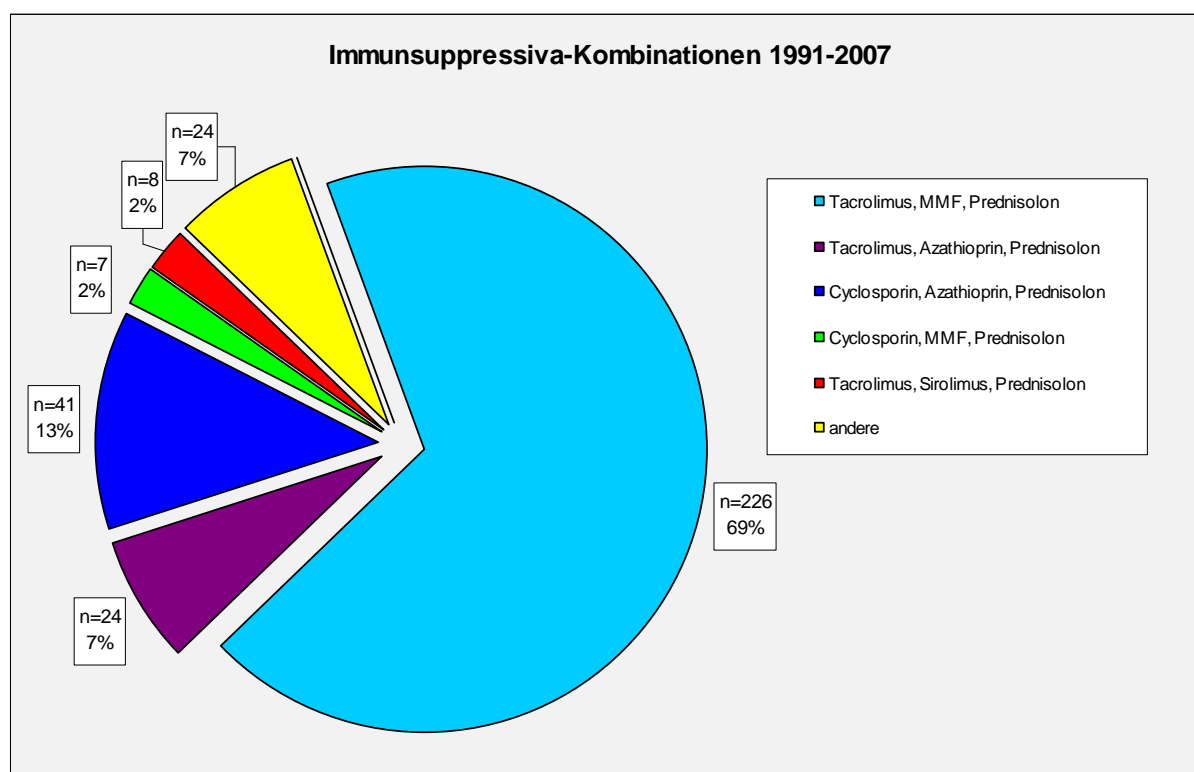


Abbildung 18: Verwendete Immunsuppressiva im Gesamtkollektiv im Zeitraum von 1991 bis 2007

Abkürzungen: MMF: Mycophenolat-Mofetil, n: Anzahl der Patienten

93% der Patienten erhielten nach Lungentransplantation eine Dreifachkombination als Standardimmunsuppression. Die am häufigsten verwendete primäre Immunsuppressivakombination bestand aus **Tacrolimus**, **Mycophenolat-Mofetil** und **Prednisolon**. Bei 68% wurde diese

Dreifachkombination als erste Wahl verwendet, gefolgt von der Kombination bestehend aus Cyclosporin, Azathioprin und Prednisolon (13%). Eine Dreifachkombination bestehend aus Tacrolimus, Azathioprin und Prednisolon erhielten 7% der Patienten. Weitere Dreifachkombinationen waren Cyclosporin, Mycophenolat-Mofetil und Prednisolon sowie Tacrolimus, Sirolimus und Prednisolon mit jeweils 2%. Bei 7% der Patienten wurden andere Kombinationen gegeben (Abbildung 18).

Bezogen auf das Operationsverfahren (DLTX vs. SLTX) ergaben sich ähnliche Verteilungen (Tabelle 9). Eine besondere Bevorzugung einer bestimmten Medikationskombination im Hinblick auf das Operationsverfahren war nicht festzustellen.

	DLTX		SLTX	
T, MMF, P	132	74%	93	62%
T, A, P	11	6%	13	9%
C, A, P	15	9%	26	17%
C, MMF, P	2	1%	5	3%
T, S, P	5	3%	3	2%
andere	13	7%	11	7%
	178		151	

Tabelle 9: Schema der immunsupprimierenden Therapie in Abhängigkeit des Operationsverfahren (DLTX versus SLTX) im Zeitraum von 1991 bis 2007

Abkürzungen: DLTX: Doppellungentransplantation, SLTX: Einzellungentransplantation, P: Prednisolon, T: Tacrolimus, MMF: Mycophenolat-Mofetil, A: Azathioprin, C: Cyclosporin, S: Sirolimus

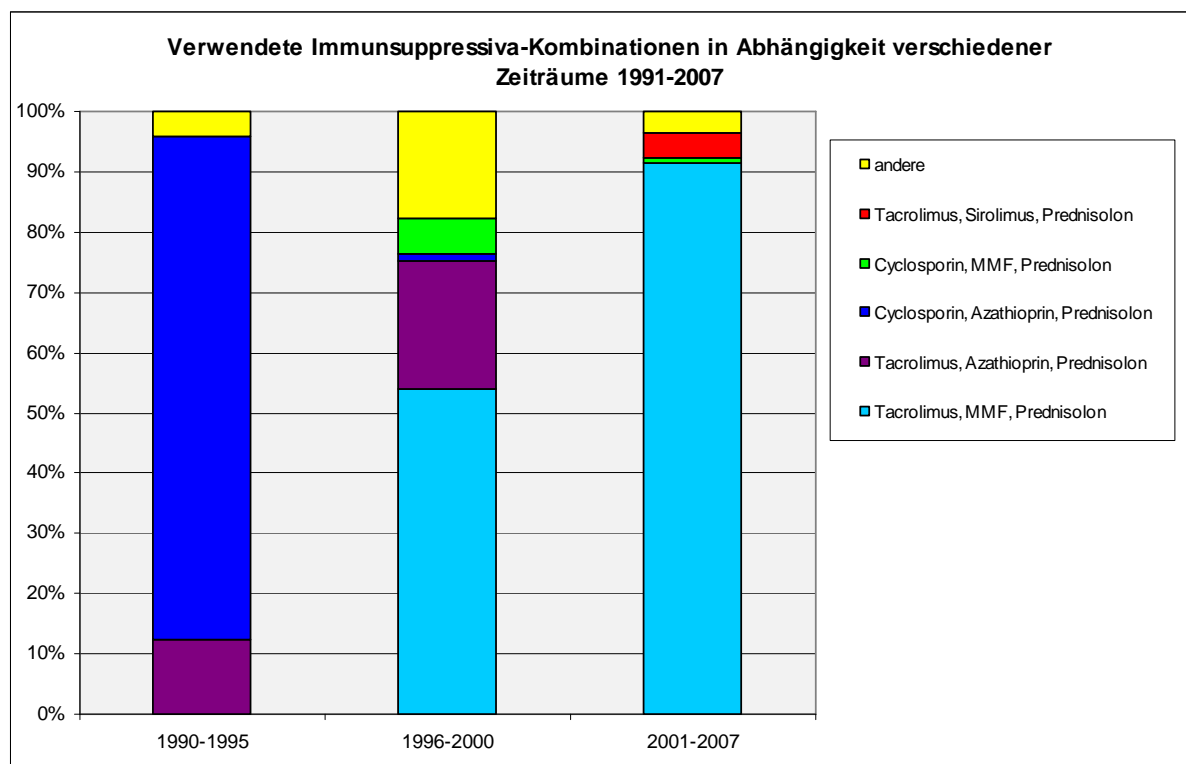


Abbildung 19: Verwendete Immunsuppressiva im Gesamtkollektiv in Abhängigkeit verschiedener Zeitabschnitte (1990 bis 1995, 1996 bis 2000, 2001 bis 2007)

Abkürzungen: MMF: Mycophenolat-Mofetil

Teilt man den Gesamtzeitraum von 1991 bis 2007 in drei Abschnitte, so wird ein deutlicher Wandel bei der Wahl der Immunsuppressiva erkennbar (Abbildung 19). Von 1991 bis einschließlich des Jahres 1995 war die Kombination Cyclosporin, Azathioprin und Prednisolon die häufigste postoperativ verwendete Medikation. Nachdem sich Tacrolimus in der postoperativen Therapie ab 1996 zum wesentlichen Immunsuppressivum der MLTG entwickelte, wird im aktuellsten Zeitraum am häufigsten die Kombination Tacrolimus, MMF und Prednisolon verabreicht (91%).

In der Eurocollins®-Gruppe haben 56 Patienten (92%) und in der Perfadex®-Gruppe 252 Patienten (94%) postoperativ eine Dreifachkombination erhalten. Die häufigste Dreifachkombination (66%) in der Eurocollins®-Gruppe bestand aus Cyclosporin, Azathioprin und Prednisolon, gefolgt von der Kombination Tacrolimus, Azathioprin und Prednisolon (25%). Bei 8% wurden andere Immunsuppressivakombinationen, teilweise nur die Kombination von zwei Präparaten, appliziert.

Die häufigste Immunsuppressivakombination (84%) in der Perfadex®-Gruppe war Tacrolimus, Mycophenolat-Mofetil und Prednisolon. Zu jeweils 3% wurden die Kombinationen aus Tacrolimus, Azathioprin und Prednisolon, Tacrolimus, Sirolimus und Prednisolon sowie Cyclosporin, Mycophenolat-Mofetil und Prednisolon verwendet. Die in der Eurocollins®-Gruppe wichtigste Kombination (Prednisolon, Cyclosporin und Azathioprin) wurde in der Perfadex-Gruppe nur bei einem einzigen Patienten gegeben (Abbildung 20).

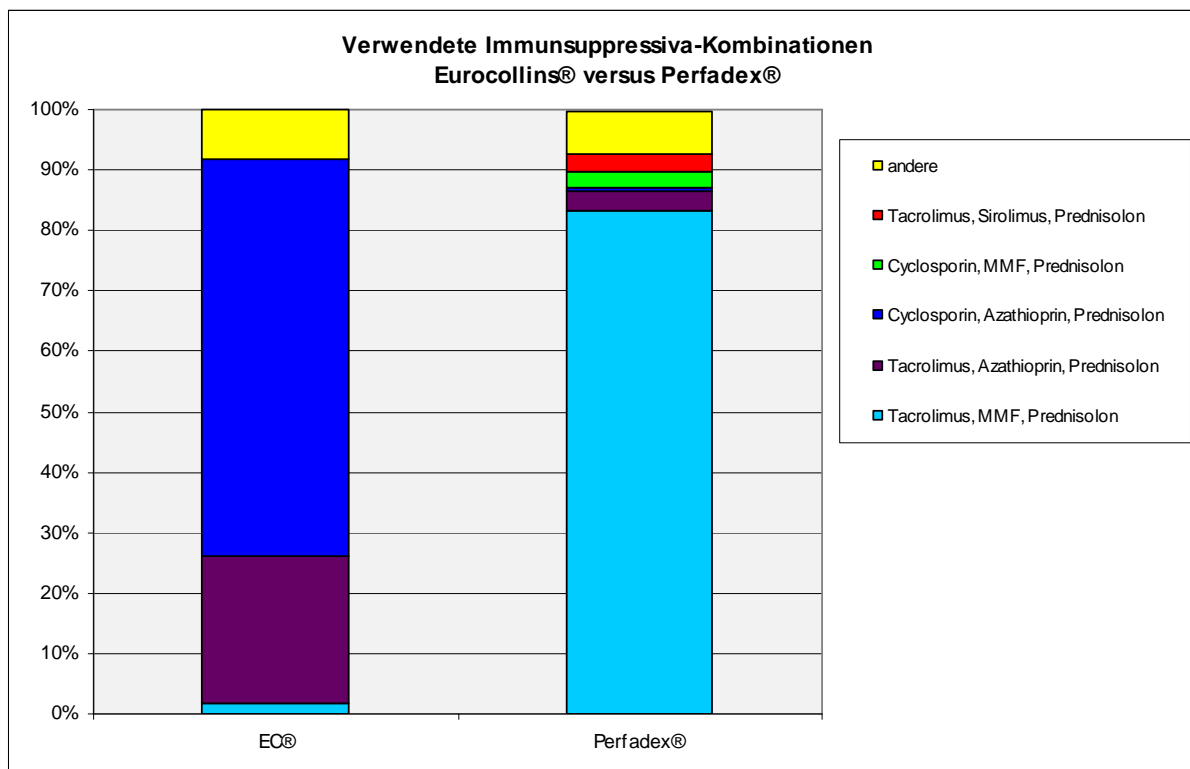


Abbildung 20: Immunsuppressiva-Kombinationen in Abhängigkeit der Konservierungslösungen (Eurocollins® versus Perfadex®) im Zeitraum von 1991 bis 2007

Abkürzungen: EC®: Eurocollins®, MMF: Mycophenolat-Mofetil

### **2.3.5.2. Dauer des intensivmedizinischen und stationären Aufenthalts**

Die Dauer des intensivmedizinischen Aufenthalts lag durchschnittlich bei 24,2 Tagen ( $\pm 28,2$ ), wobei eine große Streubreite vorzufinden war, von einem einzigen Tag, den der transplantierte Patient auf der Intensivstation verbrachte bis zu über 100 Tagen. Patienten, die sich einer DLTX unterzogen, hatten durchschnittlich einen längeren intensivmedizinischen Aufenthalt mit  $28,0 \pm 31,4$  Tagen als Patienten, bei denen eine SLTX vorgenommen wurde und die durchschnittlich  $19,89 \pm 23,5$  Tage auf der Intensivstation blieben ( $p < 0,001$ ).

In der Eurocollins®-Gruppe lag der durchschnittliche Aufenthalt auf der Intensivstation bei 25,9 Tagen ( $\pm 36,5$ ), in der Perfadex®-Gruppe kürzer bei 24,0 Tagen ( $\pm 26,0$ ) ( $p = 0,981$ ). Patienten mit DLTX blieben länger auf Intensivstation als SLTX-Patienten.

Die durchschnittliche Dauer des gesamten stationären Aufenthaltes lag bei 46,6 Tagen ( $\pm 34,9$ ). Der Aufenthalt von Patienten, die einseitig transplantiert wurden, war mit 44,8 Tagen ( $\pm 31,7$ ) wieder etwas kürzer als von Patienten, die doppelseitig transplantiert wurden ( $48,1$  Tage  $\pm 37,3$ ) ( $p = 0,251$ ). Eurocollins®-Patienten verblieben nach einer Transplantation durchschnittlich 62,5 Tage ( $\pm 43,3$ ) und Perfadex®-Patienten durchschnittlich 42,8 Tage ( $\pm 31,4$ ) im Krankenhaus ( $p = 0,011$ ).

### **2.3.5.3. Postoperative Beatmung und Primary Graft Dysfunction**

Nach einer Lungentransplantation wurden die Patienten durchschnittlich  $17,3 \pm 27,5$  Tage beatmet – mit einer großen Streubreite. Patienten nach DLTX wurden durchschnittlich über einen längeren Zeitraum von  $19,9 \pm 28,7$  Tagen beatmet als Patienten nach SLTX, die durchschnittlich nur  $14,0 \pm 23,5$  Tage beatmet werden mussten ( $p = 0,003$ ).

Eurocollins®-Patienten wurden durchschnittlich  $20,0 \pm 41,7$  Tage beatmet, wobei diejenigen Patienten, die sich einer SLTX unterzogen hatten, durchschnittlich etwas kürzer beatmet wurden ( $18,8 \pm 33,0$  Tage) als Patienten nach einer DLTX ( $21,6 \pm 46,7$  Tage). Die Patienten in der Perfadex®-Gruppe wiesen eine durchschnittliche Beatmungsdauer von  $16,7 \pm 23,1$  Tagen auf. Auch hier ist ein Unterschied zwischen DLTX (durchschnittliche Beatmungsdauer von  $19,7 \pm 25,2$  Tagen) und SLTX deutlich (durchschnittliche Beatmungsdauer von  $12,4 \pm 18,2$  Tagen) ( $p = 0,982$  Gesamt-LTX EC® versus Perfadex®).

Entsprechend den ISHLT-Kriterien für PGD (vgl. Punkt 2.2.7. Seite 33) wurde das Lungenempfängerkollektiv untersucht. Ein Vorliegen von PGD Grad 2 oder 3 wurde als Auftreten von PGD angesehen. Radiologische Befunde wurden dabei nicht in die Betrachtung miteinbezogen, nur der Horovitz-Index wurde als Parameter betrachtet. Insgesamt trat bei 64,1% der Transplantierten eine primäre Transplantatdysfunktion im Verlauf auf.

Zum Zeitpunkt  $d_0$  (1. Blutgasanalyse nach der Lungentransplantation) lag bei 53,5% der Transplantierten eine PGD vor. Bei 18 Patienten konnte zum Zeitpunkt  $d_0$  kein Horovitz-Index

bestimmt werden. Zum Zeitpunkt d<sub>1</sub> (1.postoperativer Tag) wurde bei 39,2% und zum Zeitpunkt d<sub>3</sub> bei 34,0% eine primäre Graftdysfunktion festgestellt (Tabelle 10).

Insgesamt bei 60,7% der DLTX und 68,2% der SLTX trat im Verlauf eine PGD auf (p<0,001). Zum Zeitpunkt d<sub>0</sub> fand sich bei 53,9% der DLTX (n=96) und 52,9% der SLTX (n=80) eine PGD (p=0,174). Zum Zeitpunkt d<sub>1</sub> waren 34,8% der DLTX (n=62) und 44,4% der SLTX (n=67) (p<0,001) und zum Zeitpunkt d<sub>3</sub> 29,2% der DLTX (n=52) und 39,7% der SLTX (n=60) (p=0,003) von PGD betroffen.

Beim Vergleich der Konservierungslösungen waren insgesamt 78,7% (n=48) der Eurocollins®-Gruppe und 60,8% (n=163) der Perfadex®-Gruppe von PGD betroffen (p<0,001). Zum Zeitpunkt d<sub>0</sub> hatten 55,7% der Eurocollins®- und 53,0% der Perfadex®-Gruppe eine primäre Graftdysfunktion (p=0,064), zum Zeitpunkt d<sub>1</sub> 54,1% im Vergleich zu 53,0% (p=0,158) und zum Zeitpunkt d<sub>3</sub> 42,6% bzw. 32,1% (p=0,945) (Tabelle 10).

	<b>LTX</b> (n=329)		<b>DLTX</b> (n=178)		<b>SLTX</b> (n=151)		<b>EC®</b> (n=61)		<b>Perfadex®</b> (n=268)	
<b>Zeitpunkt d<sub>0</sub></b>										
<i>PGD nein</i>	135	41%	72	40%	63	42%	25	41%	110	41%
<i>PGD ja</i>										
<i>PGD Grad 2</i>	92	28%	48	27%	44	29%	15	25%	77	29%
<i>PGD Grad 3</i>	84	26%	48	27%	36	24%	19	31%	65	24%
<i>keine Angabe</i>	18	5%	10	6%	8	5%	2	3%	16	6%
<b>Zeitpunkt d<sub>1</sub></b>										
<i>PGD nein</i>	103	31%	59	33%	44	29%	24	39%	79	29%
<i>PGD ja</i>										
<i>PGD Grad 2</i>	80	24%	31	17%	49	32%	20	33%	60	22%
<i>PGD Grad 3</i>	49	15%	31	17%	18	12%	13	21%	36	13%
<i>keine Angabe</i>	97	29%	57	32%	40	26%	4	7%	93	35%
<b>Zeitpunkt d<sub>3</sub></b>										
<i>PGD nein</i>	106	32%	65	37%	41	27%	22	36%	84	31%
<i>PGD ja</i>										
<i>PGD Grad 2</i>	75	23%	29	16%	46	30%	20	33%	55	21%
<i>PGD Grad 3</i>	37	11%	23	13%	14	9%	6	10%	31	12%
<i>keine Angabe</i>	111	34%	61	34%	50	33%	13	21%	98	37%

Tabelle 10: Auftreten von primärer Transplantatdysfunktion nach Lungentransplantation zu definierten Zeitpunkten im Zeitraum von 1991 bis 2007

Abkürzungen: LTX: Lungentransplantation, PGD: primäre Transplantatdysfunktion

Erklärung: d<sub>0</sub>: Tag Intensivstation (1.BGA nach OP), d<sub>1</sub>: 1.postoperativer Tag, d<sub>3</sub>: 3.postoperativer Tag

0/1: Horovitz-Index > 300 mmHg (PGD nein)

2: Horovitz-Index 200-300 mmHg (PGD ja)

3: Horovitz-Index < 200 mmHg (PGD ja)

Bei 112 der 330 Operationen wurde ein Reperfusionsoedem beschrieben (33,9%). Dabei zeigte sich jeweils kein signifikanter Unterschied in Abhängigkeit der Operation (32,4% der DLTX und 35,8% der SLTX,  $p=0,681$ ) bzw. der Konservierungslösung (31,1% in der Eurocollins®-Gruppe und 34,6% in der Perfadex®-Gruppe,  $p=0,711$ ).

Bei den 329 Operationen wurden postoperativ insgesamt 60 Rethorakotomien durchgeführt (Nachblutungen) (18%), bei den DLTX waren es insgesamt 45 (25%) im Vergleich zu 15 bei den SLTX (10%), bei den EC®-Operationen 10 (16%) im Vergleich zu 50 (19%) bei Perfadex®.

#### **2.3.5.4. Auftreten von BOS nach Lungentransplantation**

Ein Bronchiolitis obliterans Syndrom ( $BOS \geq 1$ ) wurde bei einer mittleren Nachbeobachtungszeit von  $3,46 \pm 3,33$  Jahren nach Transplantation (Median 2,41 Jahre) bei 29% der transplantierten Patienten beobachtet.

66% der transplantierten Patienten waren im beobachteten Zeitintervall BOS-frei, d.h. in den BOS-Stadien 0 und 0-p (Abbildung 30). Der prozentuelle Anteil der einzelnen BOS-Stadien verteilt sich wie folgt: 52% BOS-Stadium 1, 19% BOS-Stadium 2, 27% BOS-Stadium 3 sowie 2% BOS-Stadium 4.

Bei DLTX entwickelten 22% und bei SLTX 37% der Transplantierten BOS ( $p=0,008$ ). Beim Vergleich der beiden Konservierungslösungen EC® und Perfadex®, stellte sich ein signifikanter Unterschied im Auftreten von BOS dar ( $p=0,001$ ), 48% in der EC®- im Vergleich zu 25% in der Perfadex®-Gruppe.

Die Verteilung der einzelnen BOS-Stadien war in den anderen Subgruppen (DLTX vs. SLTX sowie EC® vs. Perfadex®) annähernd gleich (Tabelle 11).

	<b>LTX (n=329)</b>		<b>DLTX (n=178)</b>		<b>SLTX (n=151)</b>		<b>EC® (n=61)</b>		<b>Perfadex® (n=268)</b>	
<b>BOS 1</b>	<b>50</b>	52%	<b>20</b>	50%	<b>30</b>	54%	<b>12</b>	41%	<b>38</b>	57%
<b>BOS 2</b>	<b>18</b>	19%	<b>8</b>	20%	<b>10</b>	18%	<b>6</b>	21%	<b>12</b>	18%
<b>BOS 3</b>	<b>26</b>	27%	<b>10</b>	25%	<b>16</b>	29%	<b>10</b>	34%	<b>16</b>	24%
<b>BOS 4</b>	<b>2</b>	2%	<b>2</b>	5%	<b>0</b>	0%	<b>1</b>	3%	<b>1</b>	1%
<b>insgesamt</b>	<b>96</b>		<b>40</b>		<b>56</b>		<b>29</b>		<b>67</b>	

*Tabelle 11: Auftreten der Stadien von BOS im Zeitraum von 1991 bis 2007  
Abkürzungen: LTX: Lungentransplantation, DLTX: Doppellungentransplantation, SLTX: Einzellungentransplantation, EC®: Eurocollins®, BOS: Bronchiolitis obliterans Syndrom; BOS1/2/3/4: entsprechende BOS-Stadien*

Ein BOS-freies Überleben nach Lungentransplantationen lag durchschnittlich bei 5,930 Jahren (95% CI: 5,344-6,515). Die Prozentzahlen für die postoperativen Zeitpunkte 6 Monate, 1 Jahr, 3, 5 und 7 Jahre nach Transplantation beliefen sich auf 84,2%, 78,2%, 71,1%, 66,8% sowie 64,1% (Abbildung 21).

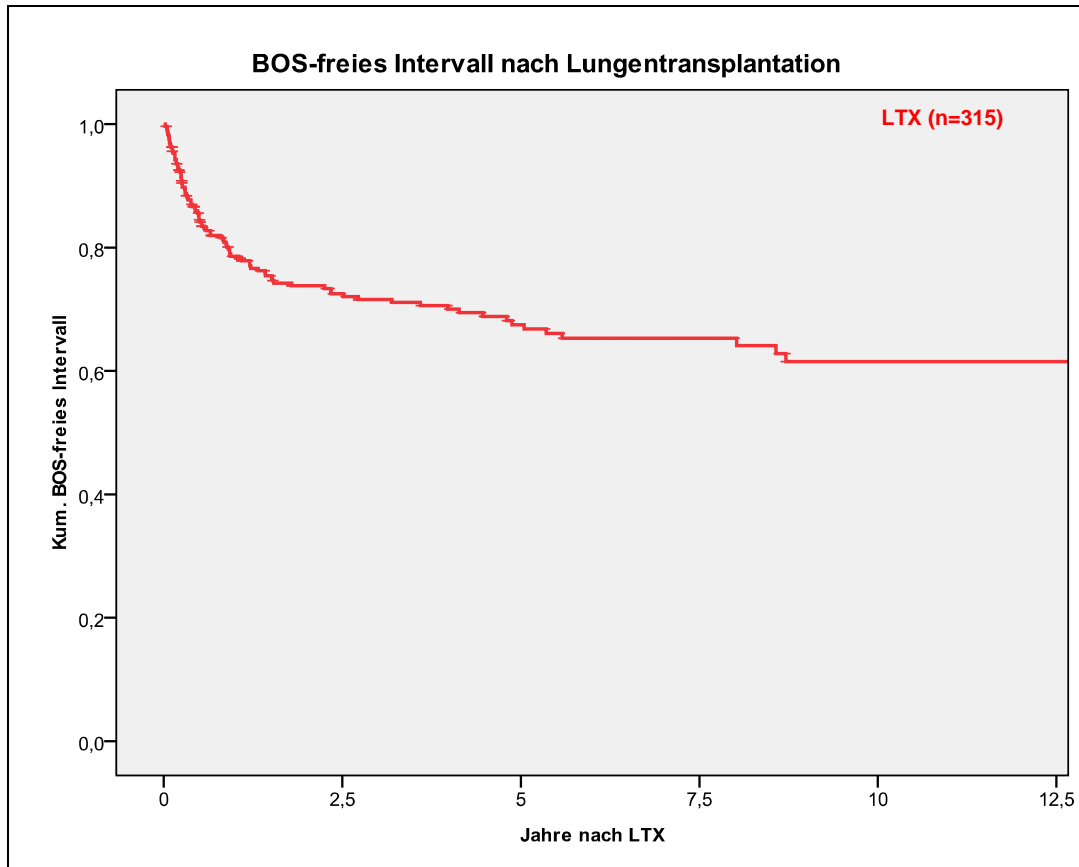


Abbildung 21: BOS-freies Intervall nach Transplantation bei BOS  $\geq 1$

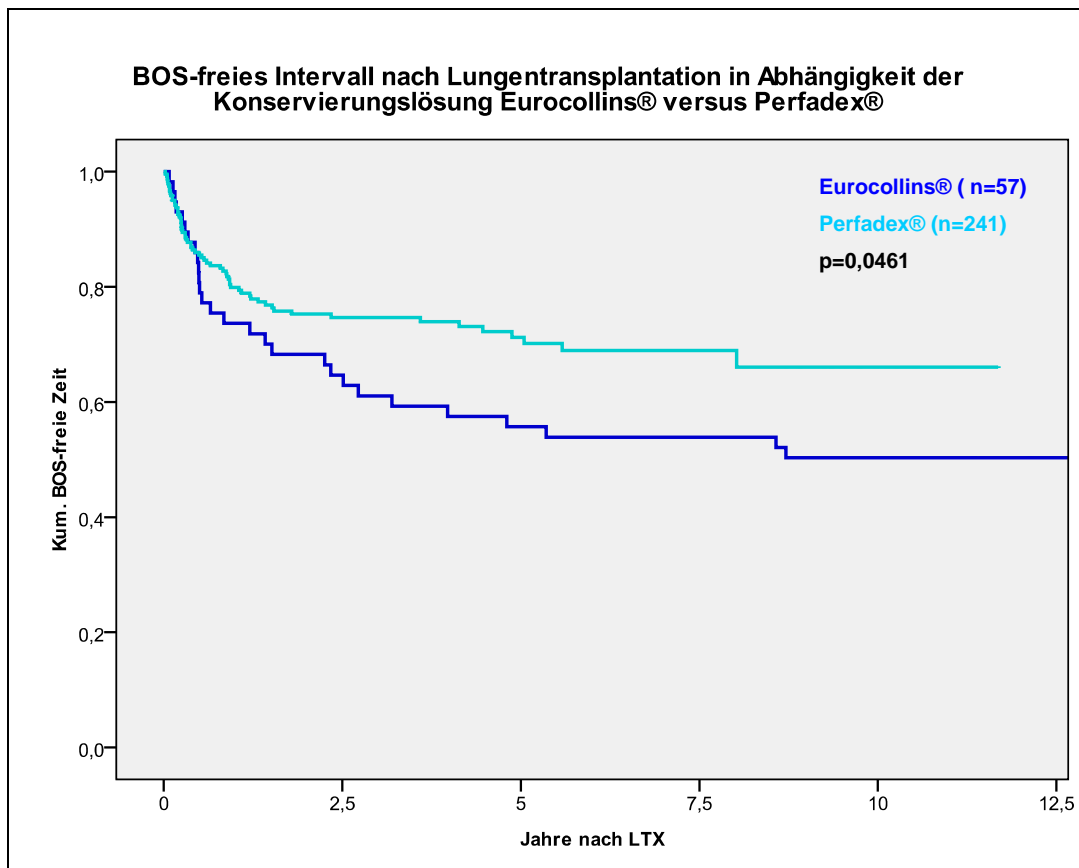


Abbildung 22: BOS-freies Intervall nach Transplantation für BOS  $\geq 1$  in Abhängigkeit von der Konservierungslösung  
Abkürzungen: BOS: Bronchiolitis obliterans Syndrom; LTX: Lungentransplantation; n: Anzahl der Patienten



### **2.3.6. Todesursachen der Empfänger im Zeitraum von 1991 bis 2007**

Die Todesursachen der transplantierten Patienten wurden der elektronischen Krankenakte des Klinikums Großhadern, verschiedenen Arztbriefen sowie den Sektionsprotokollen des Pathologischen Institutes der Universität München entnommen. Die Zuordnung erfolgte dabei in folgende sieben Gruppen:

- BOS
- maligne Erkrankung
- Infektion/Sepsis/Multiorganversagen (MOV)
- sonstige Ursachen (z.B. Verkehrsunfall, Leberversagen, unbekannte Ursachen)
- pulmonale Ursachen (Reperfusionsschaden, Lungenembolie u.a.),
- kardiale Ursachen (Cor pulmonale; Rechtsherzversagen)
- extrakardiale Ursachen (z.B. Hirnblutung/Hirnödem)

Insgesamt wurden 329 Transplantationen durchgeführt, darunter sieben Retransplantationen. Von den 322 transplantierten Patienten waren bis zum 31.12.2007 133 Patienten verstorben, darunter zwei Retransplantationen. 45,3% der 150 STLX-Patienten und 37,8% der 172 DLTX-Patienten waren bis zum Beobachtungsende verstorben.

In der Eurocollins®-Gruppe sind 49 Patienten verstorben (81,7%), wobei der längere Beobachtungszeitraum nicht außer Acht gelassen werden sollte. Acht Patienten sind während des postoperativen Aufenthalts auf der Intensivstation (16,3%) verstorben. In der Perfadex®-Gruppe sind 84 Patienten verstorben (32,1%), davon 25 postoperativ (30,5% der Perfadex®-Gruppe).

Von allen Patienten, die nach einer Lungentransplantation verstarben, konnte eine durchschnittliche Lebensdauer nach der Operation von 1,99 Jahren ( $\pm 2,52$ ) berechnet werden. Verstorbene Patienten nach DLTX lebten durchschnittlich 1,49 Jahre ( $\pm 2,18$ ) und nach SLTX 2,50 Jahre ( $\pm 2,70$ ) mit einem fremden Organ. Die verstorbenen transplantierten Patienten in der Eurocollins®-Gruppe lebten durchschnittlich  $3,03 \pm 3,11$  Jahre und in der Perfadex®-Gruppe durchschnittlich  $1,38 \pm 1,84$  Jahre.

Häufigste Todesursachen nach einer Lungentransplantation waren BOS (29%) und Infektionen/Sepsis/MOV (25%). Jeweils zwei Patienten verstarben an malignen Erkrankungen, Unfällen bzw. ein Hirnödem/eine Hirnblutung (jeweils 1,5%). Die Verteilung der jeweiligen Todesursachen war bei Vergleich DLTX und SLTX sowie Eurocollins® und Perfadex® annähernd gleich. Die drei häufigsten Todesursachen waren stets BOS, Infektionen/Sepsis/MOV sowie die Gruppe der sonstigen Todesursachen (Abbildung 23).

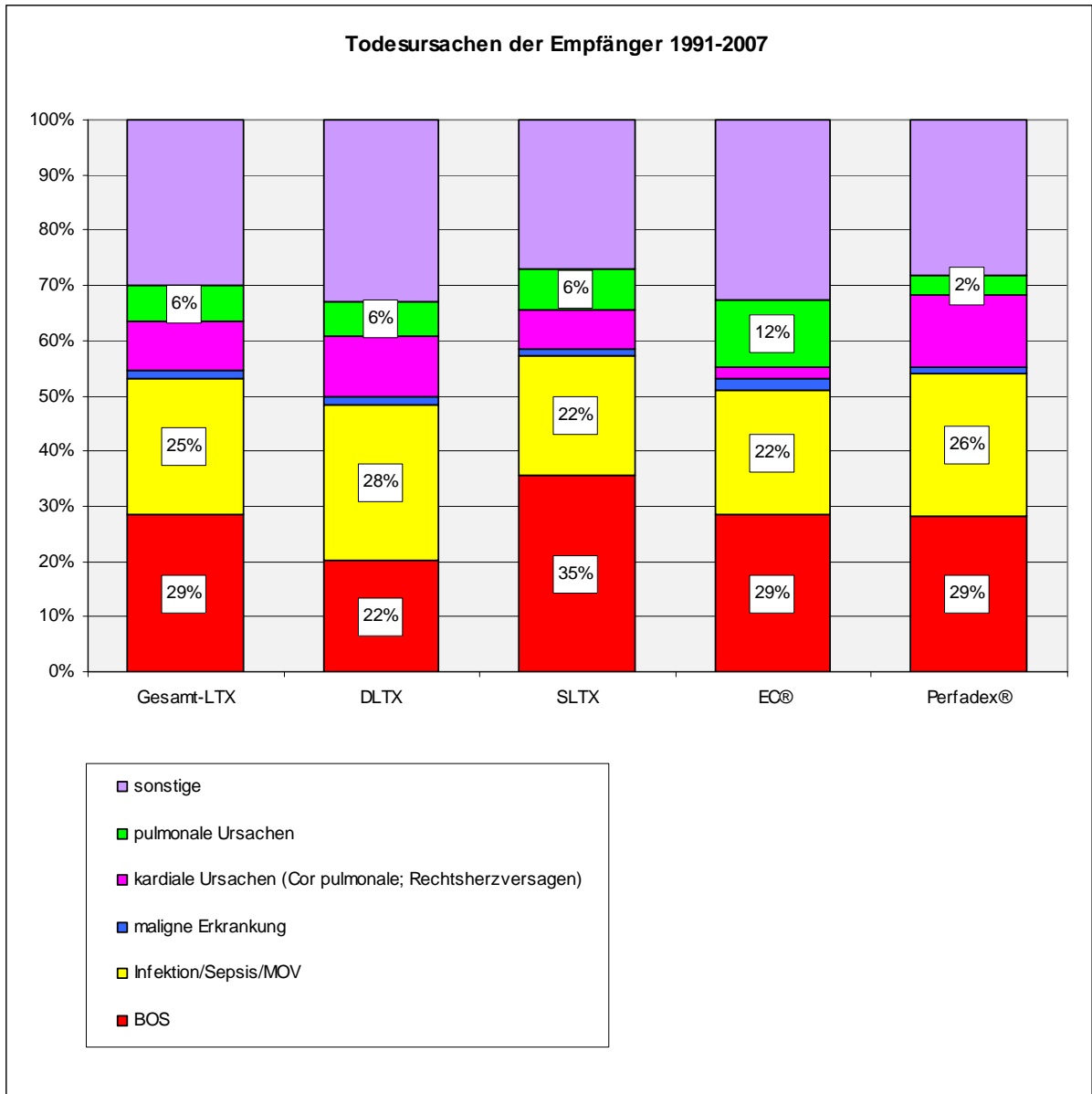


Abbildung 23: Todesursachen der Empfänger im Zeitraum von 1991 bis 2007 in Prozent

Abkürzungen: LTX: Lungentransplantation, DLTX: Doppellungentransplantation, SLTX: Einzellungentransplantation, EC®: Eurocollins®, MOV: Multiorganversagen, BOS: Bronchiolitis obliterans Syndrom

### 3. Ergebnisse

#### 3.1. Überleben nach Lungentransplantation

Im Zeitraum von 1991 bis 2007 wurden insgesamt 329 Lungentransplantationen an 322 Patienten durch die MLTG durchgeführt; darunter sieben Retransplantationen. Die Patienten, die zweifach transplantiert wurden, wurden innerhalb einer eigenen Gruppe berechnet. Die Gesamtüberlebensrate der nur einmal transplantierten Patienten im Zeitraum 1991 bis 2007 betrug nach drei, sechs und 12 Monaten 87,9%, 83,2% und 76,9%. Nach drei, fünf bzw. sieben Jahren lag die Überlebensrate bei 65,2%, 57,8% bzw. 48,7% (Abbildung 24). Die mittlere Überlebenszeit nach einer Lungentransplantation betrug 7,198 Jahre (95% CI: 6,420-7,976).

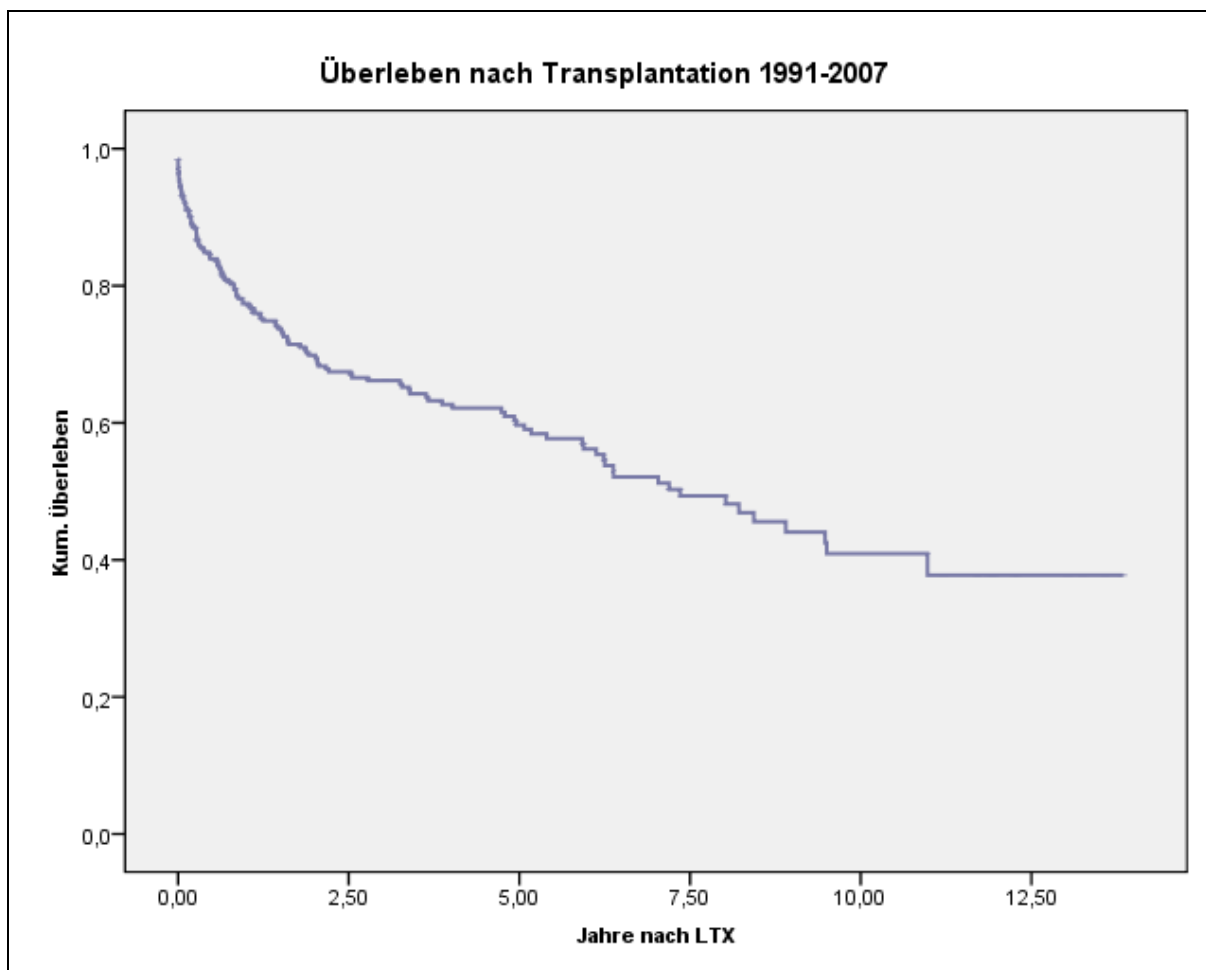


Abbildung 24: Überlebensanalyse nach Kaplan-Meier für Ersttransplantationen im Zeitraum von 1991 bis 2007

Abkürzungen: LTX: Lungentransplantation; n: Anzahl der Patienten, n=315

Die Überlebensrate zwischen 1998 bis 2007 zeigte im Vergleich zu 1991 und 1997 eine signifikante Verbesserung ( $p < 0,01$ , Abbildung 25). Die mittlere Überlebenszeit für die 73 Transplantationen im Zeitraum von 1991 bis 1997 lag bei 5,564 Jahren (95% CI 4,388-6,740) und für die 242 Lungenoperationen von 1998 bis 2007 bei 6,603 Jahren (95% CI 6,011-7,195). Die Drei-Monats-Überlebensrate zeigte keinen Unterschied (Überlebenswahrscheinlichkeit von 86% bzw. 88%), erst

sechs Monate nach der Transplantation erkennt man Veränderungen: die Sechs-Monats-Überlebensrate verbesserte sich von 77,9% auf 84,8 %, die 1-Jahres-Überlebensrate von 70,9% auf 78,6% und die 5-Jahres-Überlebensrate von 45,9% auf 63,4%. Am deutlichsten erkennt man eine Verbesserung der Überlebenswahrscheinlichkeit nach Lungentransplantation sieben Jahre nach Transplantation: die Überlebensrate in der Zeitperiode von 1998 bis 2007 verbesserte sich von 32,0% auf 61,6%.

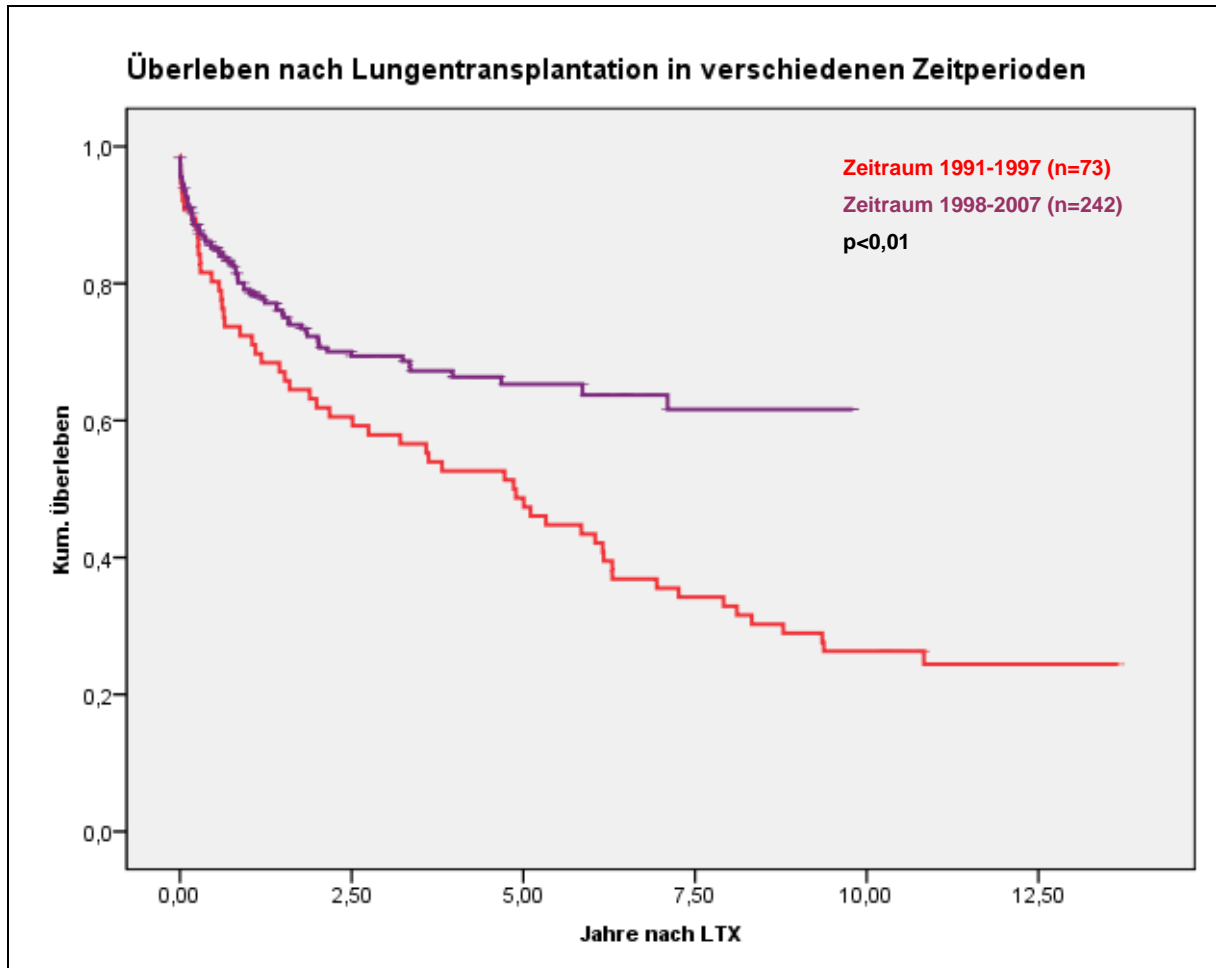


Abbildung 25: Überlebensanalyse nach Kaplan-Meier für die Zeiträume von 1991 bis 1997 und 1998 bis 2007

Abkürzungen: LTX: Lungentransplantation; n: Anzahl der Patienten;

### 3.2. Einfluss der Operationsverfahrens auf das Überleben

Nach SLTX überlebten die Patienten durchschnittlich 6,378 Jahre (95% CI: 5,374-7,381) und nach DLTX 7,937 Jahre (95% CI: 6,850-9,024) ( $p=0,297$ ). 46,9% der SLTX-Patienten und 35,8% der DLTX-Patienten waren bis zum Ende der Nachbeobachtungsperiode verstorben ( $p=0,051$ ). Die Überlebensraten nach SLTX betragen nach drei, sechs und zwölf Monaten 93,0%, 85,0% und 78,8% sowie nach drei, fünf und sieben Jahren 61,6%, 53,8% und 44,3%. Die Überlebensraten nach DLTX in den gleichen Zeiträumen beliefen sich auf 82,9%, 81,1%, 73,9%, 67,6%, 60,4% und 51,2% (Abbildung 26).

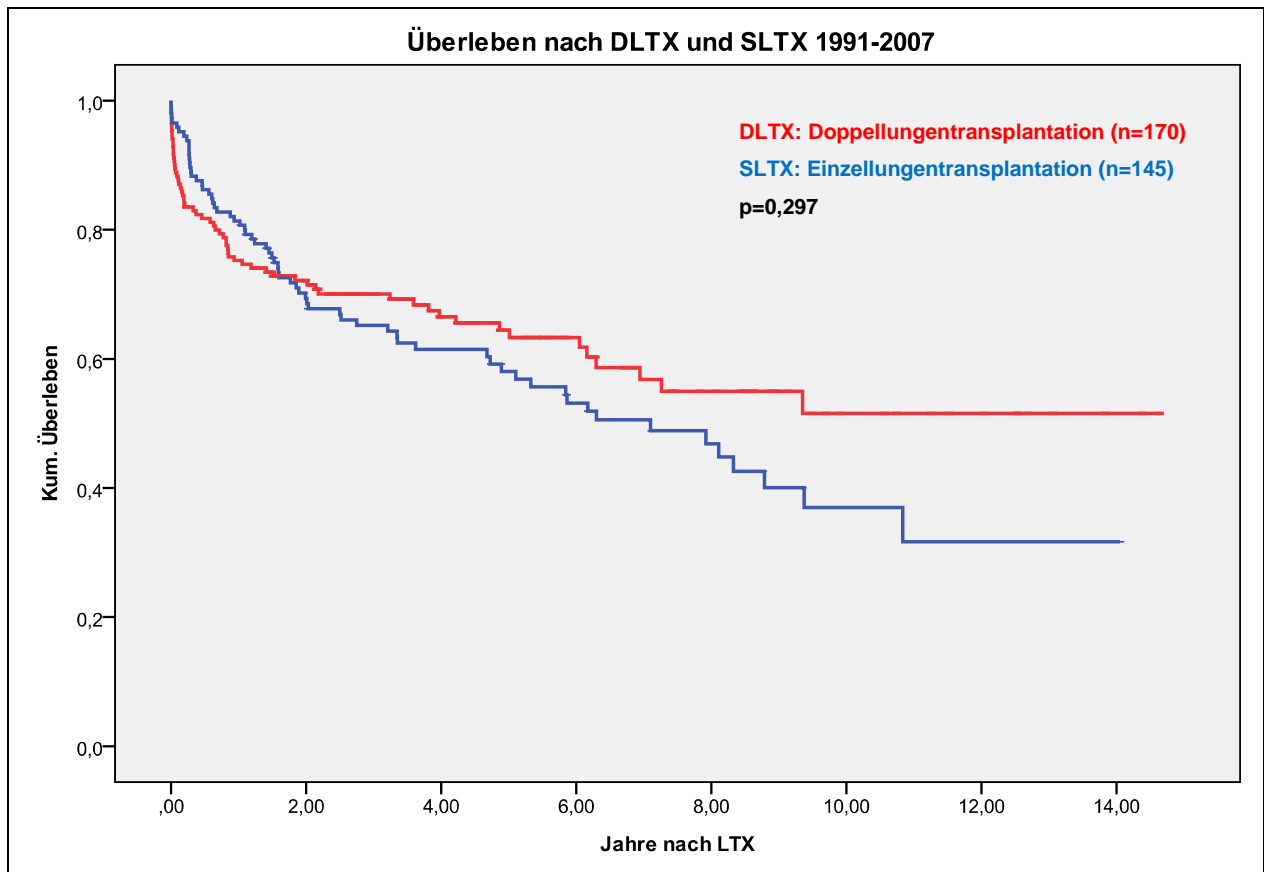


Abbildung 26: Überlebensanalyse nach Kaplan-Meier in Abhängigkeit des Operationsverfahrens (DLTX versus SLTX) im Zeitraum von 1991 bis 2007

Abkürzungen: DLTX: Doppellungentransplantation, SLTX: Einzellungentransplantation, LTX: Lungentransplantation; n: Anzahl der Patienten;

### 3.3. Einfluss der Konservierungslösungen auf das Überleben

Bei Vergleich der Konservierungslösungen auf das postoperative Überleben zeigte sich ein signifikanter Unterschied ( $p < 0,01$ ). Die durchschnittliche Lebenserwartung in der Eurocollins®-Gruppe lag bei 4,878 Jahren (95% CI: 3,622-6,134) im Vergleich zu 7,524 Jahren (95% CI: 6,791-8,257) in der Perfadex®-Gruppe (Abbildung 27).

Bis zum Endpunkt der Studie waren in der Eurocollins®-Gruppe 47 Patienten (81,0%) und in der Perfadex®-Gruppe 82 Patienten (31,9%) verstorben. Die Überlebensraten in der Eurocollins®-Gruppe lagen nach drei, sechs und zwölf Monaten bei 84,4%, 77,3% und 68,4% sowie nach drei, fünf und sieben Jahren bei 48,6%, 39,6% und 27,0%. In der Perfadex®-Gruppe lagen die Überlebensraten zu den entsprechenden Zeitpunkten bei 88,2%, 84,5%, 78,8% sowie 69,4%, 63,8% und 58,4%.

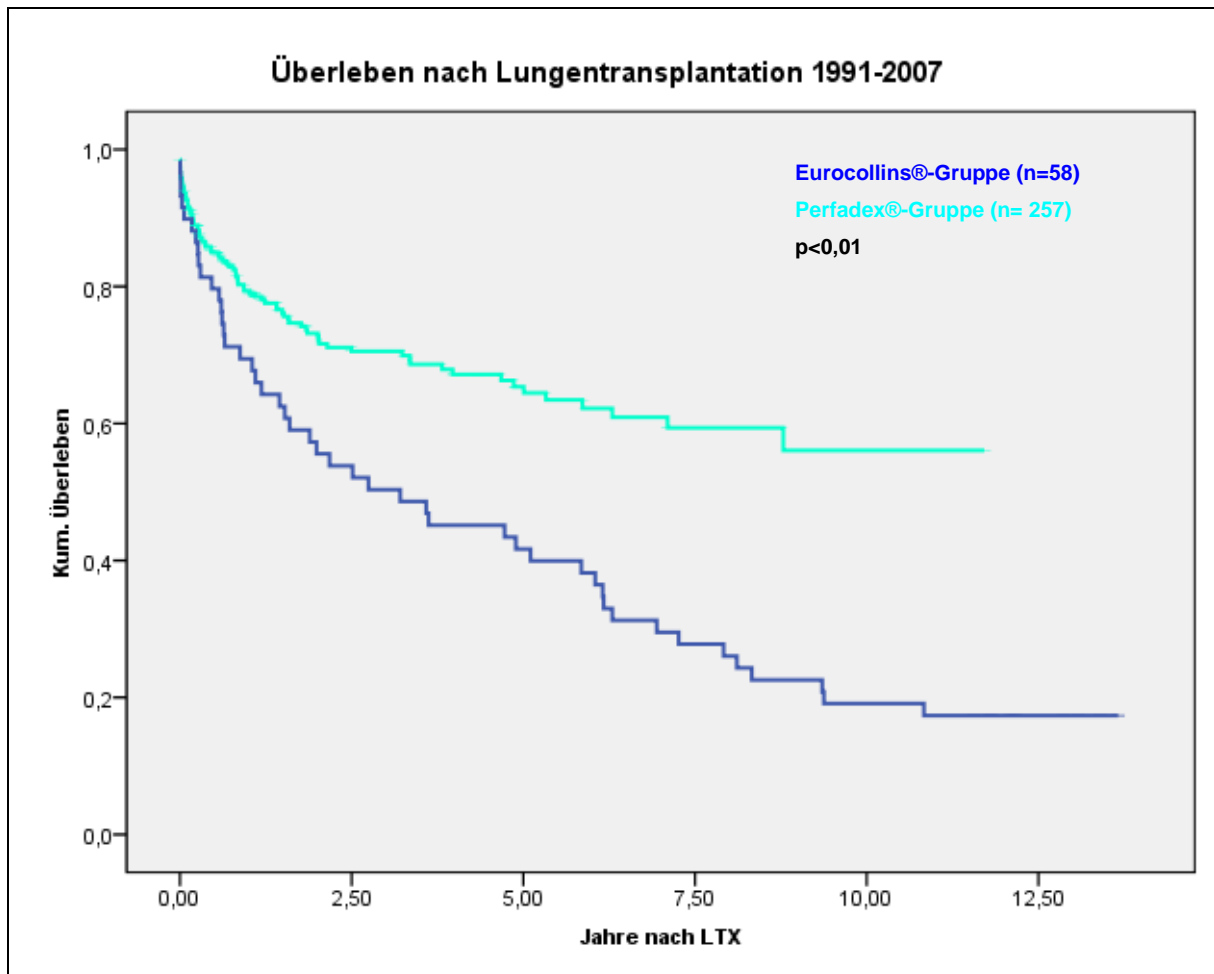


Abbildung 27: Überlebensanalyse nach Kaplan-Meier in Abhängigkeit der Verwendung unterschiedlicher Konservierungslösungen (Eurocollins® versus Perfadex®) im Zeitraum von 1991 bis 2007

Abkürzungen: LTX: Lungentransplantation; n: Anzahl der Patienten;

In den jeweiligen Konservierungsgruppen zeigte sich kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Operationsart (DLTX vs. SLTX). In der Eurocollins®-Gruppe lag die durchschnittliche Lebenserwartung nach DLTX bzw. SLTX bei 6,075 Jahre (95% CI: 3,690-8,460) bzw. 4,208 Jahren (95% CI: 2,7838-5,573) ( $p=0,195$ ). In der Perfadex®-Gruppe lag die durchschnittliche Lebenserwartung bei 7,704 Jahre (95% CI: 6,767-8,641) und 6,917 (95% CI: 5,916-7,917) ( $p=0,878$ ) (Abbildung 28).

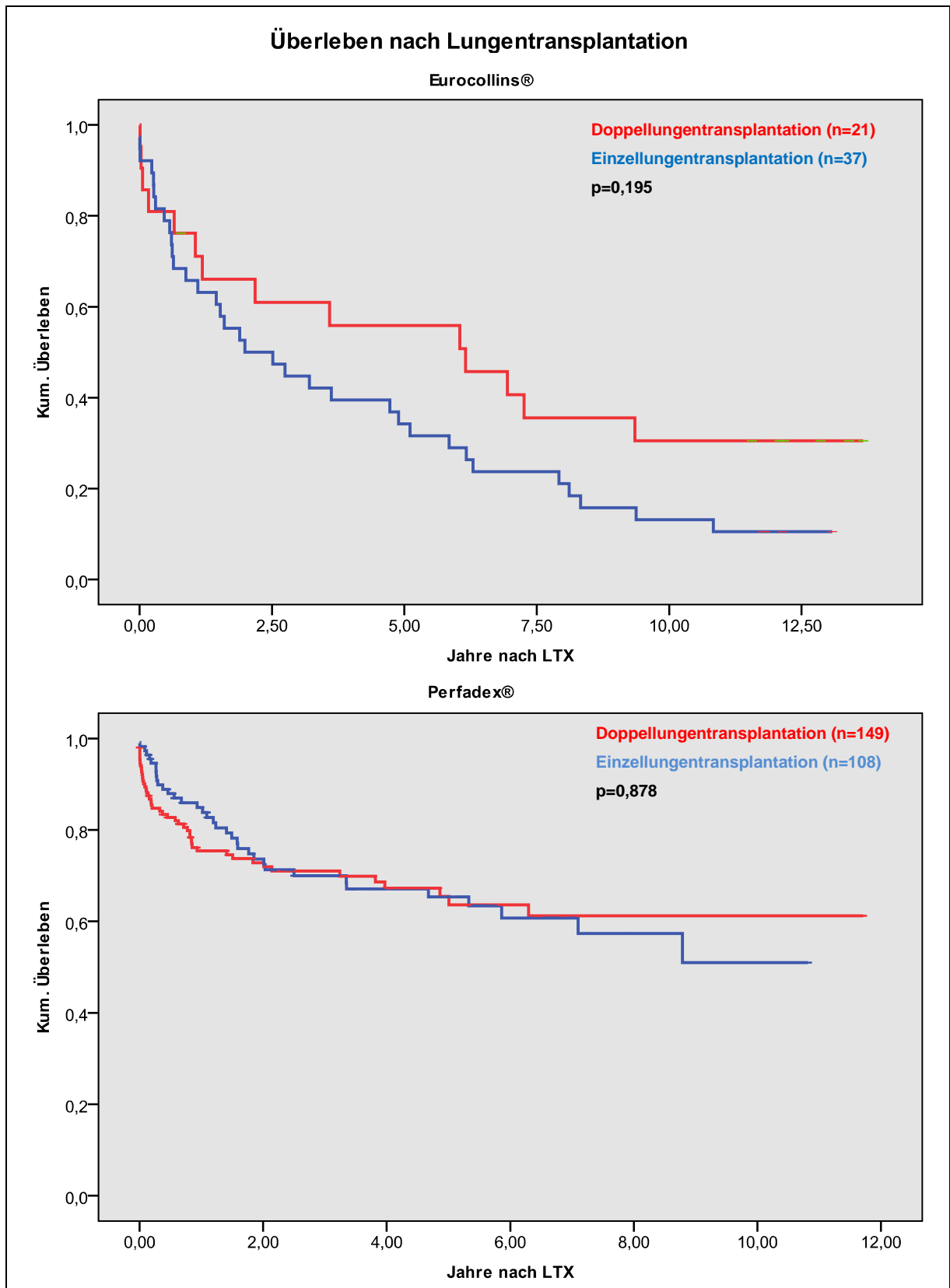


Abbildung 28: Überlebensanalyse nach Kaplan-Meier für Lungentransplantationen in Abhängigkeit unterschiedlicher Konservierungslösungen und der Operationsverfahren im Zeitraum von 1991 bis 2007

obere Darstellung: Eurocollins®-Gruppe unterteilt nach Operationsverfahren

untere Darstellung: Perfadex®-Gruppe unterteilt nach Operationsverfahren

Abkürzungen: LTX: Lungentransplantation, n: Anzahl der Patienten, DLTX: Doppellungentransplantation, SLTX: Einzellungentransplantation, EC®: Eurocollins®

### 3.4. Spenderkriterien und postoperatives Überleben

Das Alter des Spenders bei Transplantation war ein Risikofaktor für häufigeres Versterben der Transplantierten ( $p=0,047$ ), aber nicht für früheres Versterben ( $p=0,493$ ). Bei Spendern unter 40 Jahren lag die durchschnittliche Lebenserwartung eines transplantierten Patienten bei 7,193 Jahre (95% CI: 6,251-8,134) im Vergleich zu 7,056 Jahren (95% CI: 5,623-8,489) bei Patienten mit älteren Spendern.

Der Wert des präoperativen Horowitz-Index der Spenderlunge war kein signifikanter Risikofaktor für häufigeres ( $p=0,819$ ) bzw. früheres Versterben ( $p= 0,981$ ) nach einer Lungentransplantation. Bei einem präoperativen Horowitz-Index  $\geq 500$  mmHg lebten die Patienten nach der Transplantation durchschnittlich 7,237 Jahre (95% CI: 5,977-8,496), zwischen 300 und 500 mmHg durchschnittlich 7,058 Jahre (95% CI: 6,000-8,116) und bei  $< 300$  mmHg 7,372 Jahre (95% CI: 5,531-9,214) (Abbildung 29).

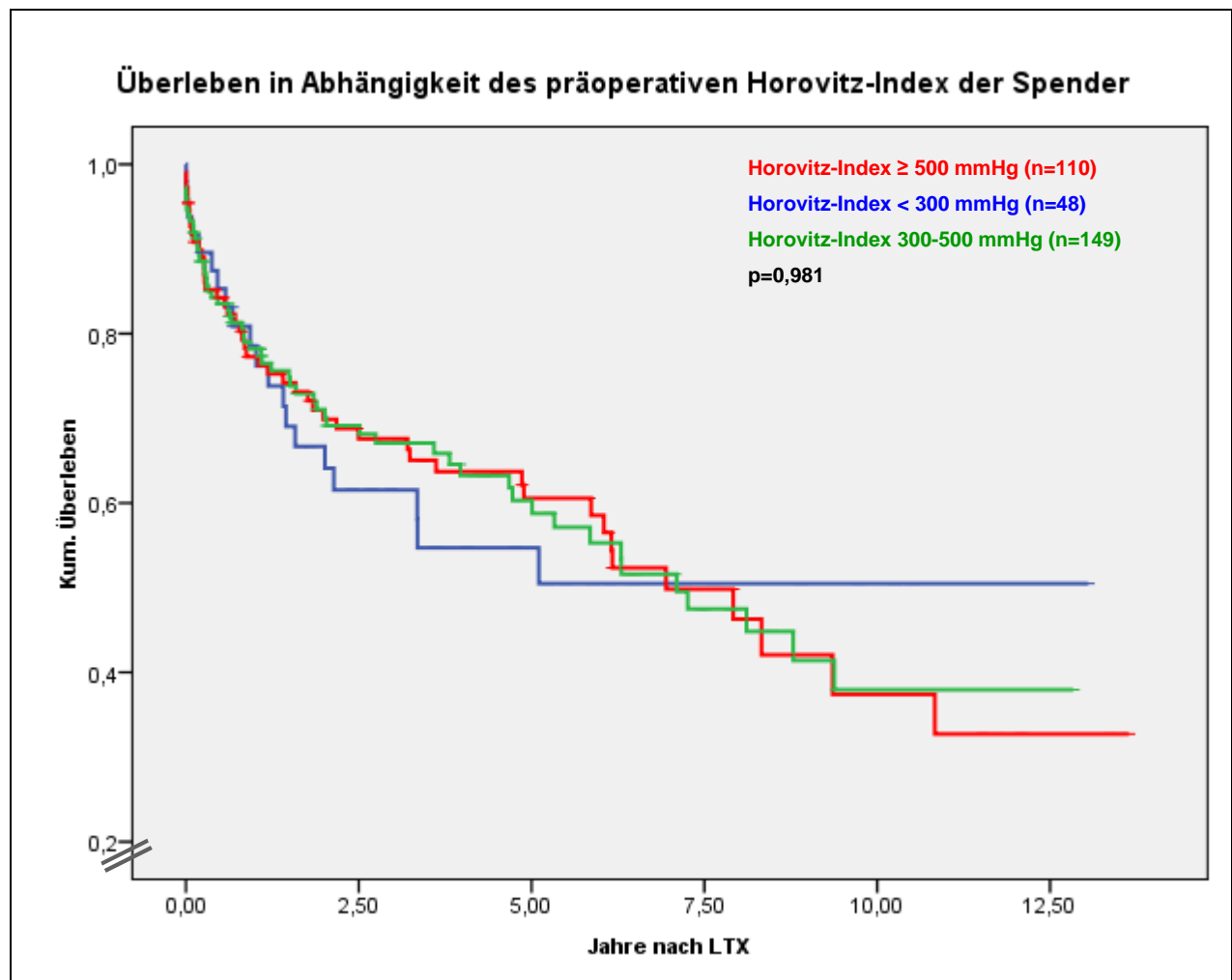


Abbildung 29: Überlebensanalyse nach Kaplan-Meier für Lungentransplantationen in Abhängigkeit des präoperativen Horowitz-Index der Spender im Zeitraum von 1991 bis 2007

Abkürzungen: LTX: Lungentransplantation, n: Anzahl der Patienten



Die Dauer der Beatmung der Organe vor der Transplantation zeigte keinen Einfluss auf das Langzeitüberleben. Lungentransplantierte mit Organen, die länger als 48 Stunden beatmet wurden, lebten nach der Transplantation durchschnittlich 7,793 Jahre (95% CI: 6,564-9,022). Patienten mit Organen, die maximal 48 Stunden beatmet wurden, lebten durchschnittlich 6,960 Jahre (95% CI: 5,999-7,920) ( $p=0,765$ ) (Abbildung 30).

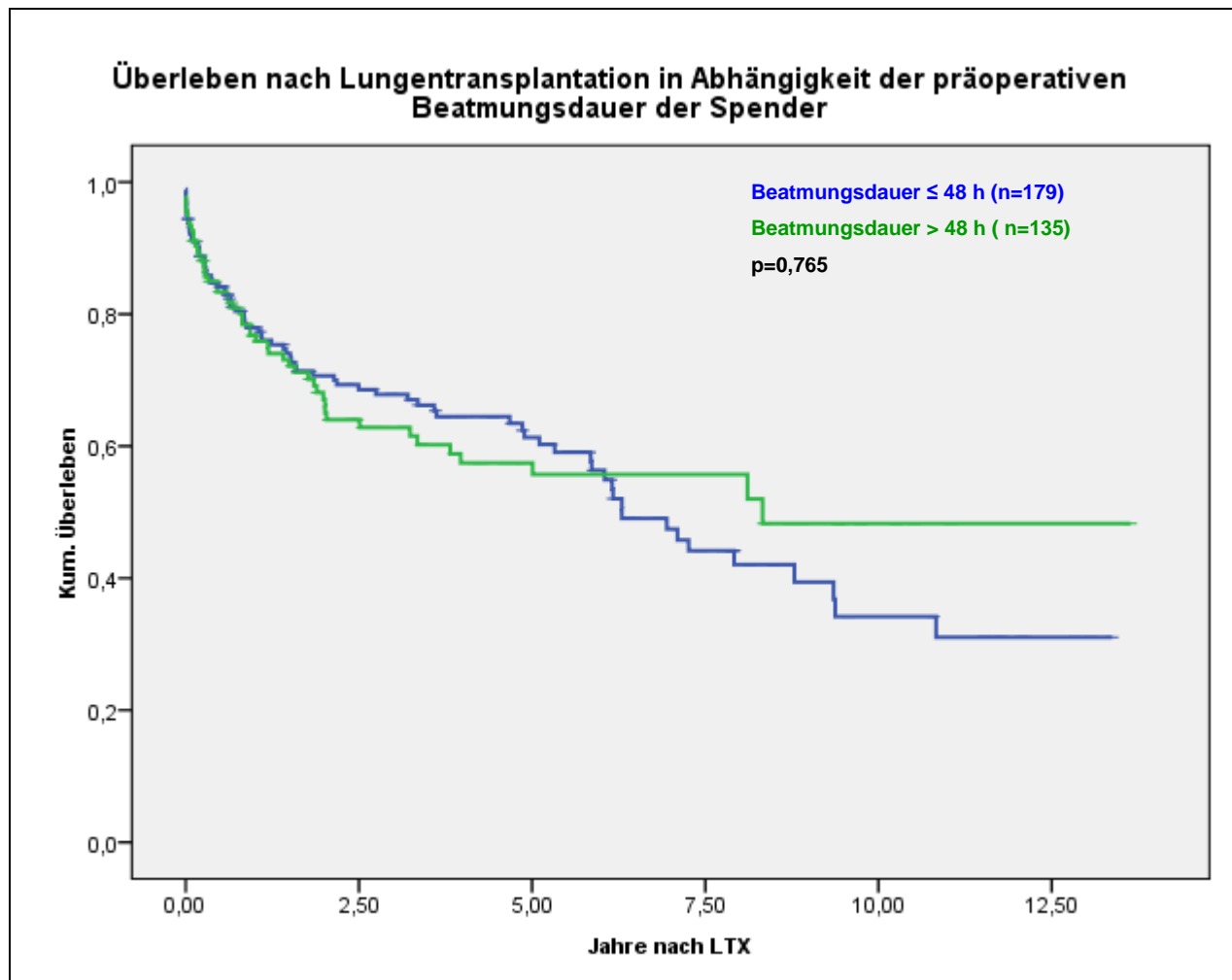


Abbildung 30: Überlebensanalyse nach Kaplan-Meier für Lungentransplantationen in Abhängigkeit der präoperativen Beatmungsdauer der Spender im Zeitraum von 1991 bis 2007

Abkürzungen: LTX: Lungentransplantation, n: Anzahl der Patienten, n=314, bei n = 1 keine Angabe

### 3.5. Empfängergeschlecht und postoperatives Überleben

Das Geschlecht der lungentransplantierten Patienten der MLTG war kein signifikanter Risikofaktor für häufigeres Versterben ( $p=0,371$ ). Von den 161 weiblichen Patienten waren bis zum Endpunkt der Erhebung am 31.12.2007 65 verstorben (40,4%), von den 154 männlichen Patienten ebenfalls 65 (42,2%). Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied bezüglich eines früheren Versterbens ( $p=0,391$ ) (Abbildung 31). Das mittlere Überleben betrug für die männlichen Patienten durchschnittlich 6,836 Jahre (95% CI: 5,765-7,908) und für die weiblichen 7,527 Jahre (95% CI: 6,462-8,593).

Die Überlebensrate der männlichen Patienten betrug zu den Zeitpunkten drei, sechs, zwölf Monate 86,3%, 80,3%, 73,8% sowie nach drei, fünf und sieben Jahren, 62,7%, 56,4%, 44,7%. Die

Überlebensraten der weiblichen Patienten betragen zu den entsprechenden Zeitpunkten 90,0%, 86,0%, 79,7% bzw. 67,2%, 59,4% und 51,7%.

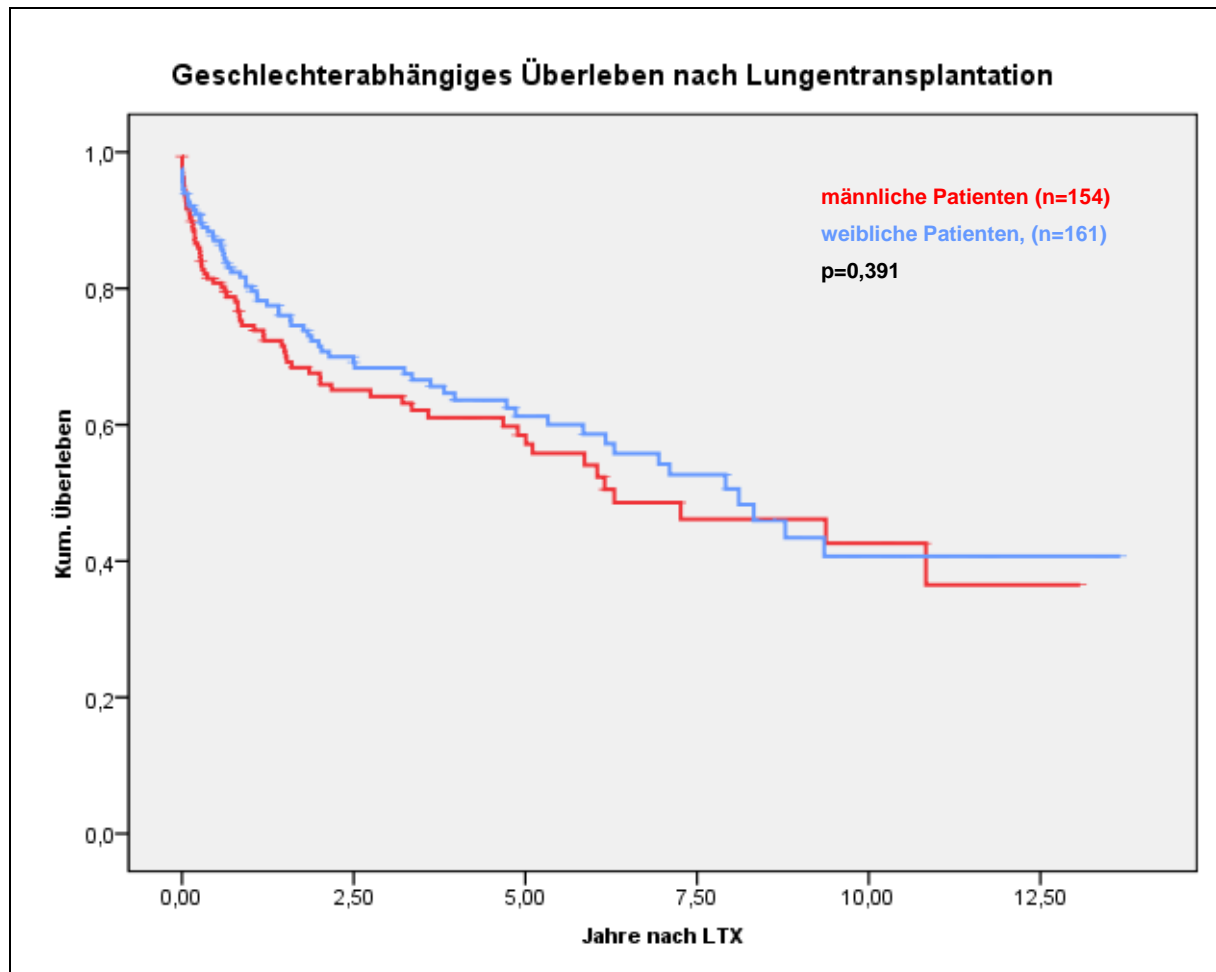


Abbildung 31: Überlebensanalyse nach Kaplan-Meier für Lungentransplantationen in Abhängigkeit des Empfängergeschlechts im Zeitraum von 1991 bis 2007

Abkürzungen: LTX: Lungentransplantation, n: Anzahl der Patienten

Im Vergleich für das geschlechterabhängige Überleben bezogen auf die verwendeten Konservierungslösungen Eurocollins® und Perfadex® ist kein signifikanter geschlechtsspezifischer Unterschied für das Überleben nachweisbar ( $p=0,781$  in der Eurocollins®-Gruppe und  $p=0,419$  in der Perfadex®-Gruppe). Die durchschnittliche Überlebenszeit für Männer und Frauen lag in der Eurocollins®-Gruppe bei 4,904 (95% CI: 3,213-6,594) bzw. 4,763 Jahren (95% CI: 2,969-6,556) und im Vergleich dazu in der Perfadex®-Gruppe bei 6,970 Jahren (95% CI: 6,019-7,922) bzw. 7,684 Jahren (95% CI: 6,703-8,666). Bei direktem geschlechtsspezifischen Vergleich im Hinblick auf die verwendete Perfusionslösung (EC® vs. Perfadex®) zeigen sich sowohl in der männlichen ( $p=0,014$ ) als auch in der weiblichen ( $p<0,01$ ) Patientengruppe signifikante Unterschiede.

Eine Nicht-Übereinstimmung zwischen dem Geschlecht des Spenders und Empfängers (sog. Geschlechts-Mismatch) zeigte keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf das postoperative Überleben nach einer Lungentransplantation ( $p=0,372$ ): Patienten mit Geschlechts-Mismatch

überlebten durchschnittlich 7,823 Jahre (95% CI: 6,442-9,203) und Patienten ohne Geschlechts-Mismatch durchschnittlich 6,490 Jahre (95% CI: 5,695-7,284).

### 3.6. Empfängeralter bei Transplantation und Überleben

Das Empfängeralter bei Transplantation zeigte keinen signifikanten Einfluss auf das Langzeitüberleben ( $p=0,223$ ) (Abbildung 32). Bei den unter 30-Jährigen ergab sich eine mittlere Überlebensdauer von 6,980 (95% CI: 5,104-8,857), bei den 31-50-Jährigen von 7,919 (95% CI: 6,605-9,233) und bei den über 50-Jährigen von 7,831 Jahren (95% CI: 6,743-8,919).

Die Überlebensraten in den einzelnen Altersgruppen ( $\leq 30$ , 30-50,  $\geq 51$  Jahre) lagen nach drei, sechs und zwölf Monaten bei 81,7%, 78,0%, 70,6%, bei 86,7%, 83,2%, 74,3% sowie 89,8%, 84,4%, 81,6% sowie nach drei Jahren, fünf und sieben Jahren bei 58,0%, 48,7%, 41,7%, bei 65,1%, 59,7%, 49,3% sowie bei 70,8%, 63,5%, 58,2%.

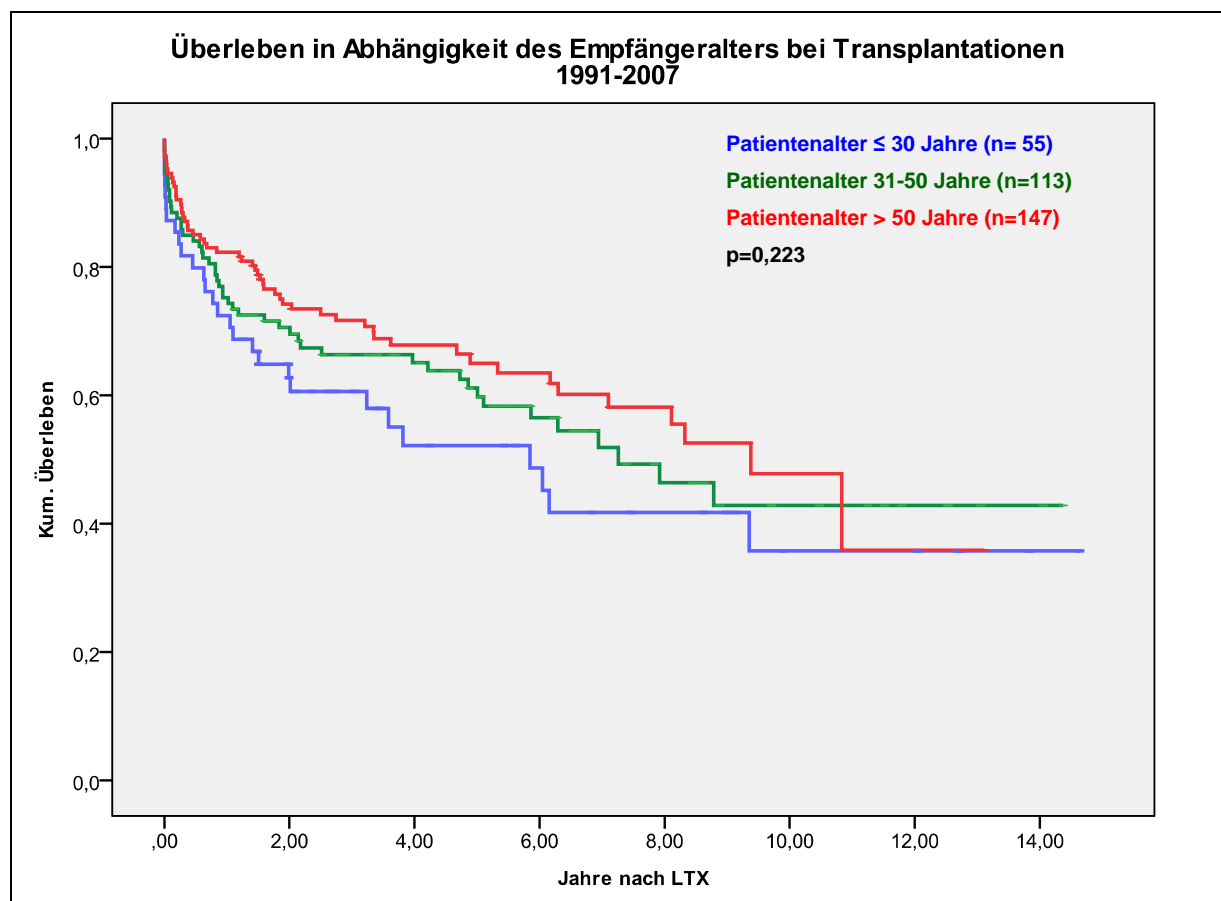


Abbildung 32: Überlebensanalyse nach Kaplan-Meier in Abhängigkeit des Empfängeralters zum Zeitpunkt der Lungentransplantation im Zeitraum von 1991 bis 2007

Abkürzungen: LTX: Lungentransplantation; n: Anzahl der Patienten, p: Signifikanzniveau

### 3.7. Operationsindikation und postoperatives Überleben

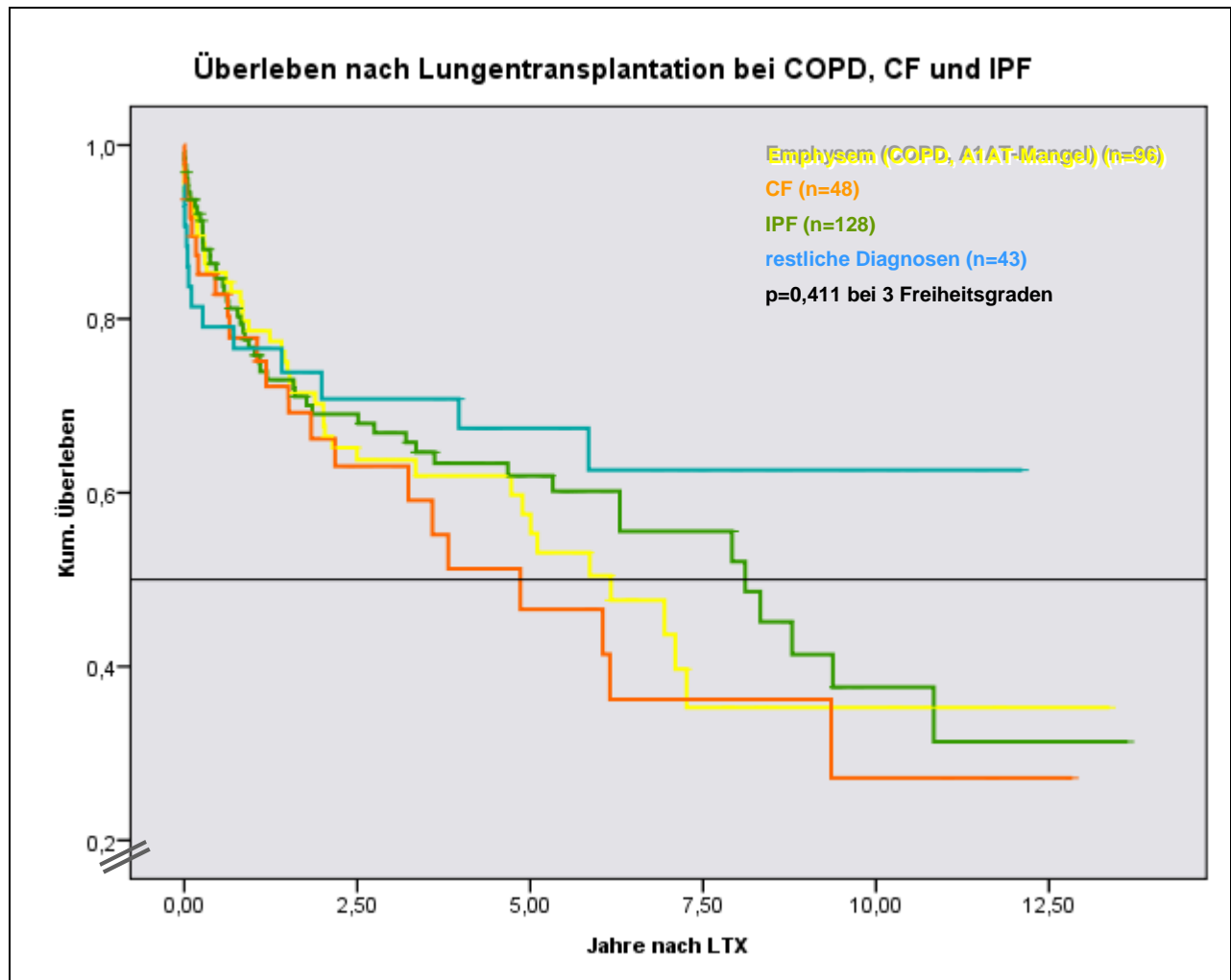


Abbildung 33: Überlebensanalyse nach Kaplan-Meier für die drei häufigsten Diagnosen CF, COPD, IPF und die restlichen Diagnosen im Zeitraum von 1991 bis 2007

Abkürzungen: CF: cystische Fibrose; COPD: chronisch obstruktive Lungenerkrankung; A1AT-Mangel: alpha1-Antitrypsin-Mangel, IPF: idiopathische Lungenfibrose; LTX: Lungentransplantation; n: Anzahl der Patienten

Die Überlebensraten für die drei häufigsten Transplantationsindikationen CF, COPD und IPF zeigten keine signifikanten Unterschiede im Hinblick auf das Langzeitüberleben ( $p=0,411$  für alle drei Indikationen, COPD versus CF:  $p=0,627$ ; COPD versus IPF:  $p=0,713$ ; CF versus IPF:  $p=0,426$ ) (Abbildung 44). Patienten mit der Diagnose CF überlebten die Transplantation in der Regel 5,899 Jahre (95% CI: 4,099-7,699), mit COPD 6,760 Jahre (95% CI: 5,378-8,141), mit IPF 7,308 Jahre (95% CI: 6,100-8,510). Im Vergleich dazu überlebten die Patienten mit den restlichen Diagnosen durchschnittlich 8,127 Jahre (95% CI: 6,429-9,825).

Bei Vergleich der Überlebensraten der verschiedenen Operationsindikationen in Bezug auf die verwendete Konservierungslösung zeigt sich, dass die Überlebensraten der Perfadex®-Patienten länger waren als der Eurocollins®-Patienten; die einzelnen Operationsindikationen zeigten in den jeweiligen Gruppen keine signifikanten Unterschiede.

### 3.8. CMV-Mismatch und postoperatives Überleben

Das Vorliegen der CMV-Risikokombination (E-/S+) auf häufigeres ( $p=0,487$ ) und/oder früheres Versterben ( $p=0,600$ ) nach Lungentransplantation konnte statistisch signifikant nicht belegt werden. Die Überlebensrate bei der Hochrisikokombination eines CMV-negativen Empfängers mit einem CMV-positiven Spender (S+/E-) betrug durchschnittlich 6,894 Jahre (95% CI: 5,295-8,492), bei allen anderen Kombinationen 7,295 Jahre (95% CI: 6,397-8,193).

Die längste Überlebenszeit konnte für die Kombination (S-/E+) mit 8,293 Jahren (95% CI: 6,575-10,012) bestimmt werden, gefolgt von den CMV-Kombinationen (S-/E-) [6,682 Jahre (95% CI: 5,253-8,111)], (S+/E+) [6,474 Jahre (95% CI: 5,143-7,805)] und den unbekanntem Kombinationen [5,609 Jahre (95% CI: 3,580-7,637)] (Abbildung 34).

Keine statistische Signifikanz erbrachte die Analyse des Einflusses des CMV-Status des Spenders auf häufigeres ( $p=0,152$ ) bzw. früheres ( $p=0,283$ ) Versterben. Lungentransplantierte mit CMV-positiven Spenderorganen lebten durchschnittlich 7,009 Jahre (95% CI: 5,946-8,071), Patienten mit CMV-negativen Spenderorganen durchschnittlich 7,202 Jahren (95% CI: 6,137-8,267).

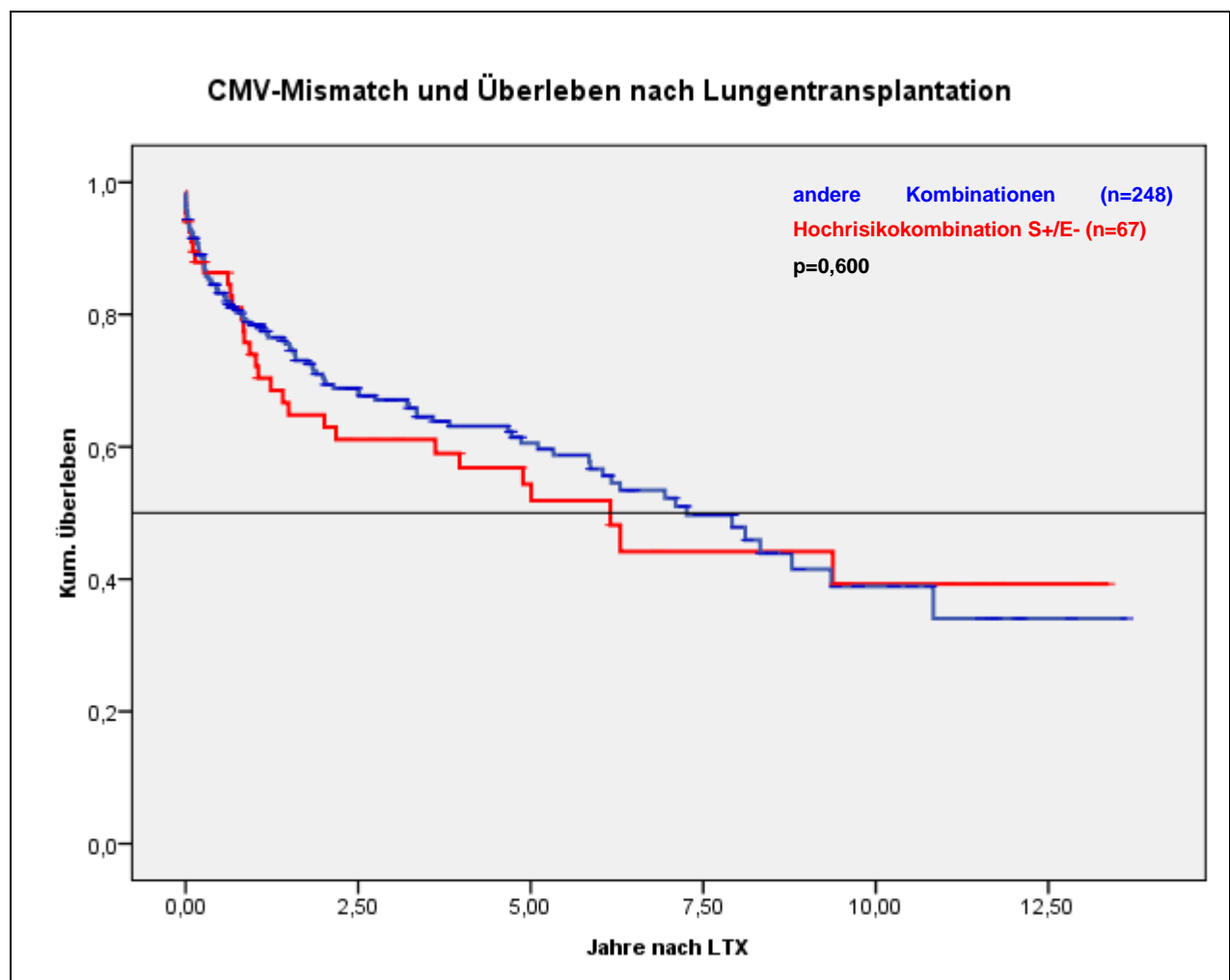


Abbildung 34: Überlebensanalyse nach Kaplan-Meier bei CMV-Hochrisikokombination im Vergleich zu anderen CMV-Matchingkombinationen im Zeitraum von 1991 bis 2007

Abkürzungen: CMV: Cytomegalievirus; LTX: Lungentransplantation, E: Empfänger; S: Spender; n: Anzahl der Patienten; +: positiv; - negativ;

Wird die Risikokonstellation im Hinblick auf die verwendeten Konservierungslösungen analysiert, so lag die Überlebenszeit in der Eurocollins®-Gruppe in der Hochrisikokonstellation sogar höher als bei den übrigen Kombinationen (Abbildung 35).

In der Eurocollins-Gruppe lag die durchschnittliche Lebenserwartung bei der CMV-Hochrisikokombination bei 5,765 Jahren (95%CI: 3,096-8,435), bei allen anderen Kombinationen bei 4,591 Jahre (95% CI: 3,189-5,994). Im Vergleich dazu betrug die durchschnittliche Lebenserwartung in der Perfadex®-Gruppe bei der CMV-Hochrisikokombination 6,863 Jahre (95% CI: 5,308-8,419) und bei allen anderen Kombinationen 7,645 Jahre (95%CI: 6,807-8,482).

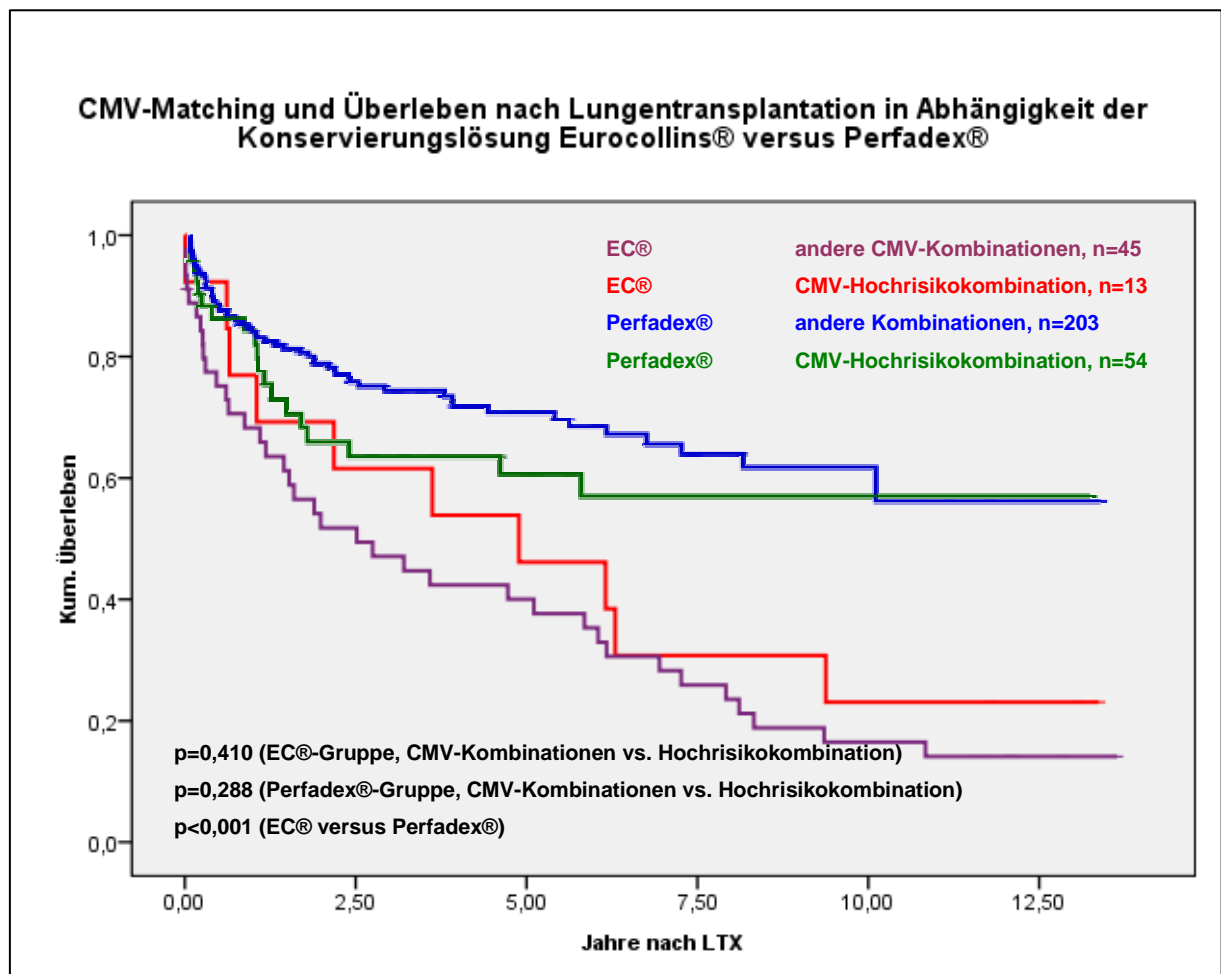


Abbildung 35: Überlebensanalyse nach Kaplan-Meier bei CMV-Hochrisikokombination im Vergleich zu anderen CMV-Matchingkombinationen in Abhängigkeit von der Konservierungslösung (Eurocollins® versus Perfadex®) im Zeitraum von 1991 bis 2007

Abkürzungen: CMV: Cytomegalievirus; LTX: Lungentransplantation, E: Empfänger; S: Spender; n: Anzahl der Patienten; +: positiv; - negativ;

### 3.9. Einfluss der Ischämiezeit auf das postoperative Überleben

Die Ischämiezeit als Risikofaktor zeigte keine statistische Signifikanz im Hinblick auf ein häufigeres ( $p=0,073$ ) bzw. früheres postoperatives Versterben ( $p=0,781$ ) (Abbildung 36). In der Gruppe mit Ischämiezeiten bis 240 Minuten lag die durchschnittliche postoperative Überlebenswahrscheinlichkeit bei 6,860 Jahren (95% CI: 5,264-8,456), bei Ischämiezeiten zwischen vier und sechs Stunden bei 7,146 Jahren (95% CI: 6,199-8,294) und bei Ischämiezeiten von mehr als sechs Stunden bei 6,842 Jahre (95% CI: 5,282-8,402).

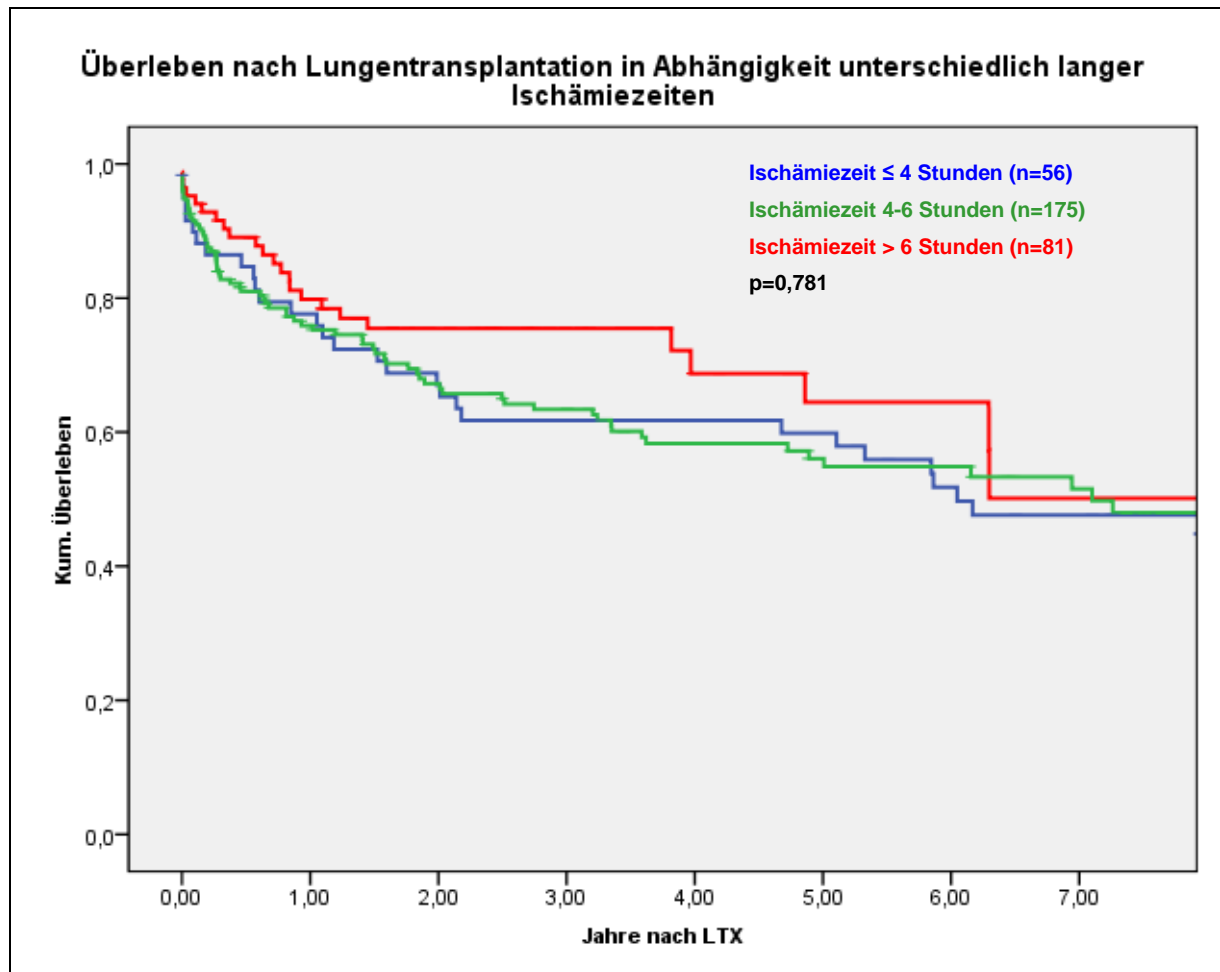


Abbildung 36: Überlebensanalyse nach Kaplan-Meier in Abhängigkeit unterschiedlicher Ischämiezeiten der Lungentransplantate im Zeitraum von 1991 bis 2007

Abkürzungen: LTX: Lungentransplantation; n: Anzahl der Patienten; p: Signifikanzniveau (bei  $n=3$  keine Angabe)

Werden die verschiedenen Ischämiezeiten im Hinblick auf die verwendete Konservierungslösung untersucht, konnte weder in der Eurocollins®- noch in der Perfadex®-Gruppe ein signifikanter Unterschied bezüglich eines häufigeren ( $p=0,152$  bzw.  $p=0,484$ ) oder früheren postoperativen Versterbens ( $p=0,203$  bzw.  $p=0,542$ ) dargestellt werden.

### 3.10. Intraoperativer EKZ-Einsatz und postoperatives Überleben

Der intraoperative Einsatz einer Herzlungenmaschine zeigte keinen signifikanten Einfluss auf ein häufigeres ( $p=0,318$ ) oder früheres postoperatives Versterben ( $p=0,062$ ). Patienten, bei denen während der Lungentransplantation die EKZ angewendet wurde, lebten durchschnittlich 5,991 Jahre (95% CI: 4,827-7,154) im Vergleich zu Patienten ohne EKZ mit einer durchschnittlichen postoperativen Überlebenszeit von 7,429 Jahren (95% CI: 6,484-8,374).

Der Einsatz der HLM zeigte auch in den jeweiligen Konservierungslösungen keine signifikanten Unterschiede bezüglich der postoperativen Überlebenszeit ( $p=0,053$  in der Eurocollins®-Gruppe,  $p=0,062$  in der Perfadex®-Gruppe) (Abbildung 37).

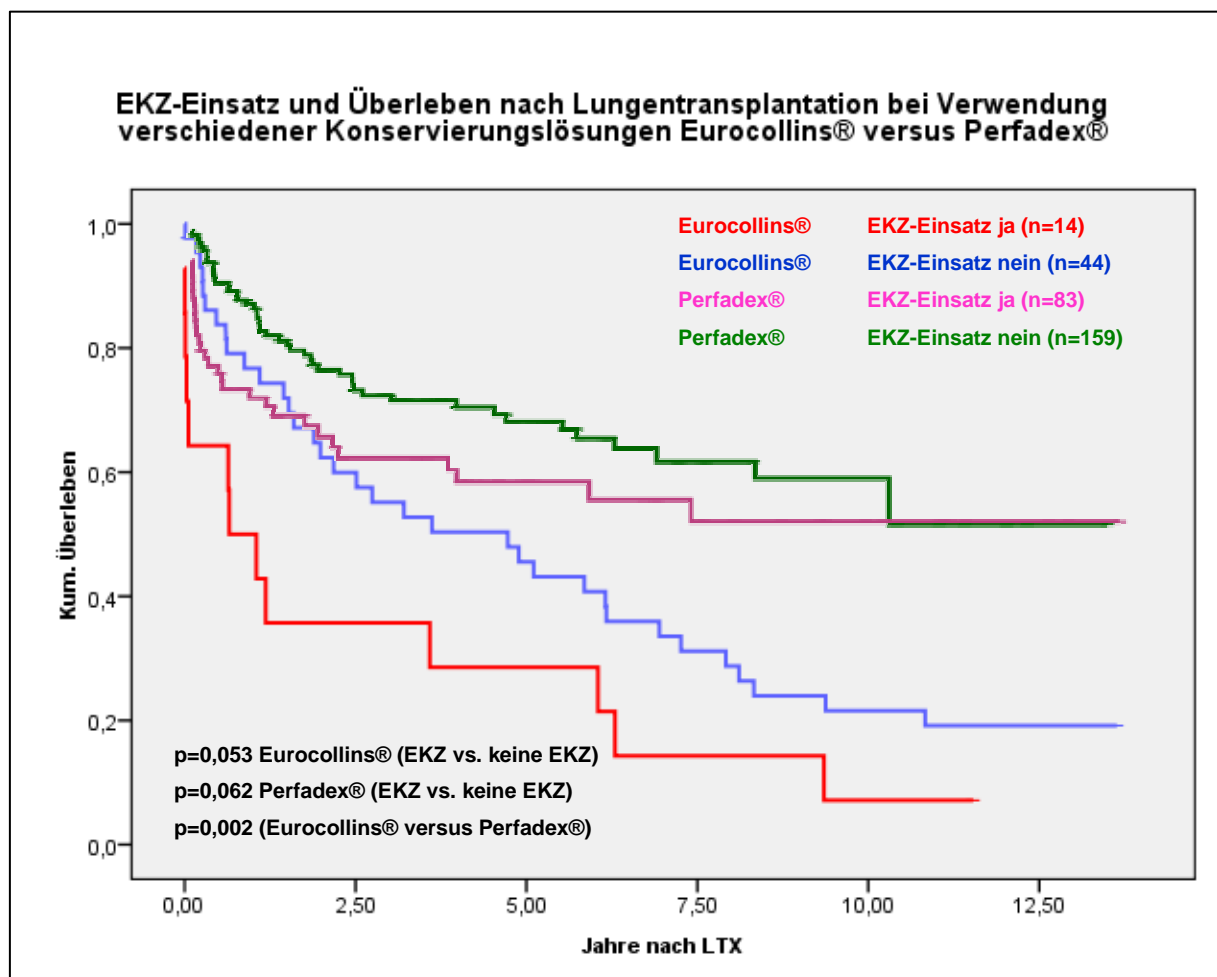


Abbildung 37: Überlebensanalyse nach Kaplan-Meier bei intraoperativer Verwendung einer extrakorporalen Zirkulation und im Vergleich der Konservierungslösungen Eurocollins® und Perfadex®

Abkürzungen: LTX: Lungentransplantation; EKZ: extrakorporale Zirkulation; n: Anzahl der Patienten; p: Signifikanzniveau



### 3.11. Beatmungsdauer und postoperatives Überleben

Die Dauer der postoperativen Beatmung der Transplantierten war signifikant bezüglich eines früheren Versterbens nach LTX ( $p=0,0031$ ). Kein signifikanter Unterschied zeigte sich hinsichtlich eines häufigeren Versterbens ( $p=0,434$ ) (Abbildung 38).

Die Überlebenschancen waren nicht an die Dauer der postoperativen Beatmung gebunden. So überlebten die Patienten mit einer Beatmungszeit zwischen fünf und zehn Tagen am längsten (durchschnittlich 8,590 Jahre (95% CI: 6,956-10,224)). Die schlechteste Prognose wies die Gruppe der Langzeitbeatmeten (> 30 Tage) auf mit 5,707 Jahren (95% CI: 4,147-7,266).

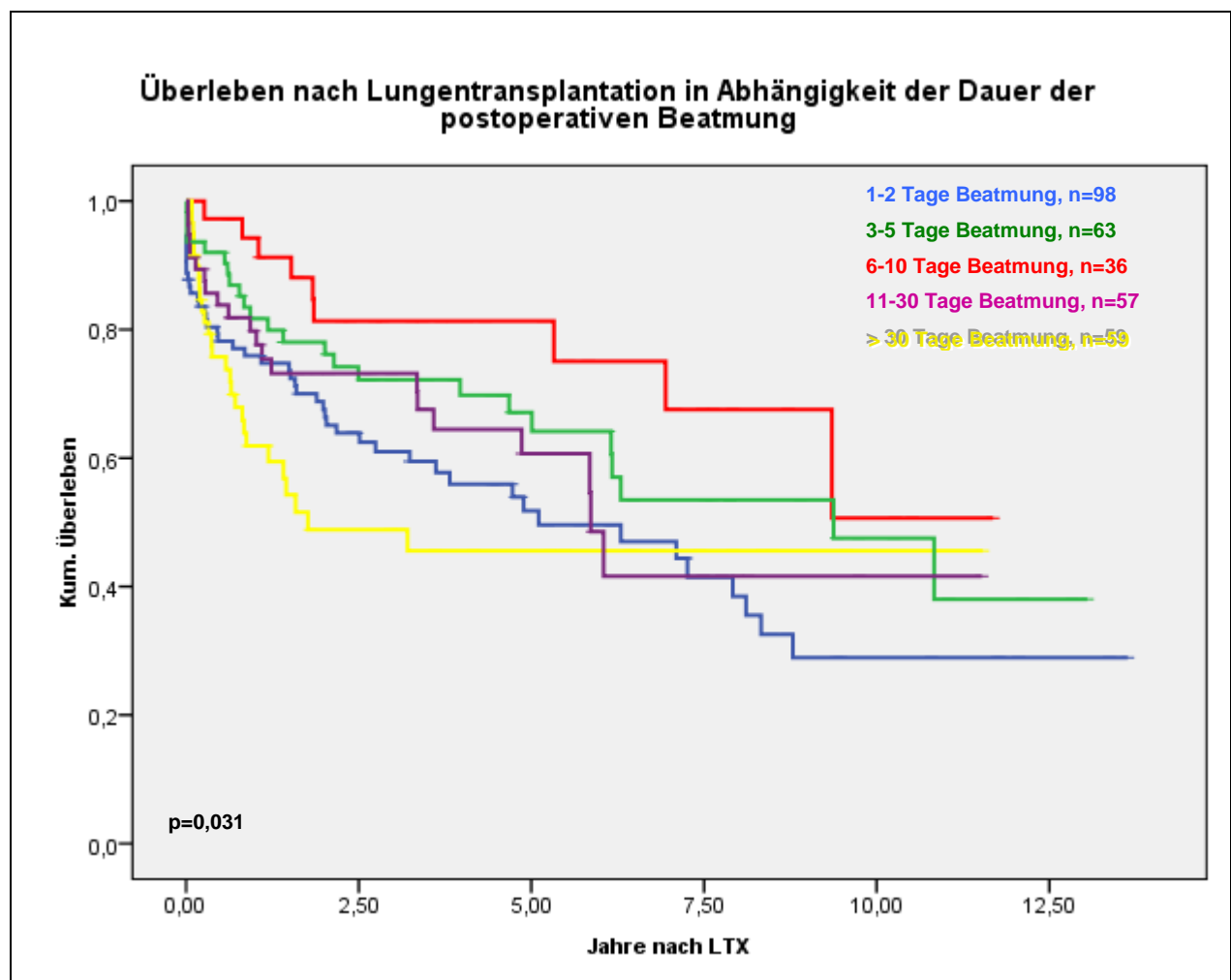


Abbildung 38: Überlebensanalyse nach Kaplan-Meier in Abhängigkeit der Dauer der postoperativen Beatmung

Abkürzungen: LTX: Lungentransplantation n: Anzahl der Patienten; p: Signifikanzniveau

Bei Vergleich der Ergebnisse bei DLTX beziehungsweise SLTX innerhalb der Beatmungsgruppen fand sich ein signifikanter Unterschied der postoperativen Überlebenschancen bei Patienten, die zwischen zehn und 30 Tagen beatmet wurden ( $p=0,037$ ): Patienten in dieser Beatmungsgruppe, die sich einer DLTX unterzogen, lebten durchschnittlich 7,985 Jahre (95% CI: 6,038-9,933) im Vergleich zu 3,612 Jahren (95% CI: 2,305-4,920) bei SLTX. Bei einer Beatmungsdauer von mehr als 30 Tagen lebten DLTX-Patienten durchschnittlich 6,798 Jahre (95% CI: 4,944-8,652) und SLTX-Patienten durchschnittlich 3,053 Jahre (95% CI: 1,397-4,709); dieser Unterschied zeigte keine

Signifikanz ( $p=0,282$ ). In den anderen Beatmungsgruppen war kein signifikanter Unterschied bei Vergleich DTLX und SLTX zu erkennen ( $p=0,686$  bei einer Beatmungsdauer bis zu 48 Stunden,  $p=0,566$  bei einer Beatmungsdauer von 48 Stunden bis fünf Tagen und  $p=0,599$  bei einer Beatmungsdauer von fünf bis zehn Tagen).

Beim Vergleich der postoperativen Überlebenswahrscheinlichkeiten der lungentransplantierten Patienten bei unterschiedlicher Dauer der postoperativen Beatmung im Vergleich der beiden Konservierungslösungen Eurocollins® und Perfadex® wurden keine signifikanten Unterschiede bei kürzeren Beatmungszeiten ersichtlich (Beatmungsdauer unter 48 Stunden und Beatmungsdauer zwischen zwei und fünf Tagen): Eurocollins®-Patienten lebten nach der Transplantation (Beatmungsdauer bis 48 Stunden) durchschnittlich 5,401 Jahre (95% CI: 3,565-7,237) und Perfadex®-Patienten durchschnittlich 6,272 Jahre (95% CI: 4,990-7,554) ( $p=0,216$ ). Bei einer Beatmungsdauer zwischen zwei und fünf Tagen lebten Eurocollins®-Patienten durchschnittlich 6,682 Jahre (95% CI: 3,580-9,783) und Perfadex®-Patienten 7,450 Jahre (95% CI: 6,047-8,852) ( $p=0,298$ ). Signifikante Unterschiede in der Überlebenswahrscheinlichkeit werden bei einer Beatmungsdauer zwischen fünf und zehn Tagen sowie einer Beatmungsdauer zwischen zehn und 30 Tagen deutlich: Eurocollins®-Patienten lebten durchschnittlich 3,827 Jahre (95% CI: 0,268-7,386) bzw. 2,875 Jahre (95% CI: 0,739-5,010) und Perfadex®-Patienten 10,007 Jahre (95% CI: 8,493-11,521) bzw. 7,597 Jahre (95% CI: 5,955-9,239) ( $p<0,001$  bzw.  $p=0,015$ ). Bei einer Beatmung von länger als 30 Tagen zeigte sich ein nicht signifikanter Unterschied: Eurocollins®-Patienten lebten durchschnittlich 2,356 Jahre (95% CI: 0-4,839) und Perfadex®-Patienten 5,434 Jahre (95% CI: 4,052-6,817) ( $p=0,063$ ).

### **3.12. PGD und postoperatives Überleben**

Bei insgesamt 199 Patienten ist im postoperativen Verlauf zu den Zeitpunkten d0, d1 bzw. d3 eine PGD aufgetreten. Diese Patienten überlebten ihre Lungentransplantation im Durchschnitt um 8,399 Jahren (95% CI: 7,138-9,660) im Vergleich zu Patienten ohne postoperative PGD mit einer durchschnittlichen Überlebenszeit von 6,752 Jahre (95% CI: 5,777-7,727) ( $p=0,092$ ). Die Überlebenszeiten von den Patienten ohne PGD lagen nach sechs Monaten bei 83,0%, nach einem Jahr bei 77,1%, nach drei Jahren bei 65,0%, nach fünf Jahren bei 55,8% und nach zehn Jahren bei 29,2% im Vergleich zu 87,9%, 79,6%, 67,4%, 61,9% und 58,6% bei Patienten mit einer PGD (Abbildung 39).

In der Eurocollins®-Gruppe überlebten Patienten mit einer postoperativen PGD durchschnittlich 4,619 Jahre (95% CI: 3,256-5,982) im Vergleich zu 6,214 Jahren (95% CI: 2,868-9,561) für Patienten ohne PGD ( $p=0,302$ ). In der Perfadex®-Gruppe lebten Patienten mit PGD nach der Lungentransplantation im Durchschnitt 7,360 Jahre (95% CI: 6,327-8,393) und ohne PGD 7,523 Jahre (95% CI: 6,506-8,540) ( $p=0,683$ ).

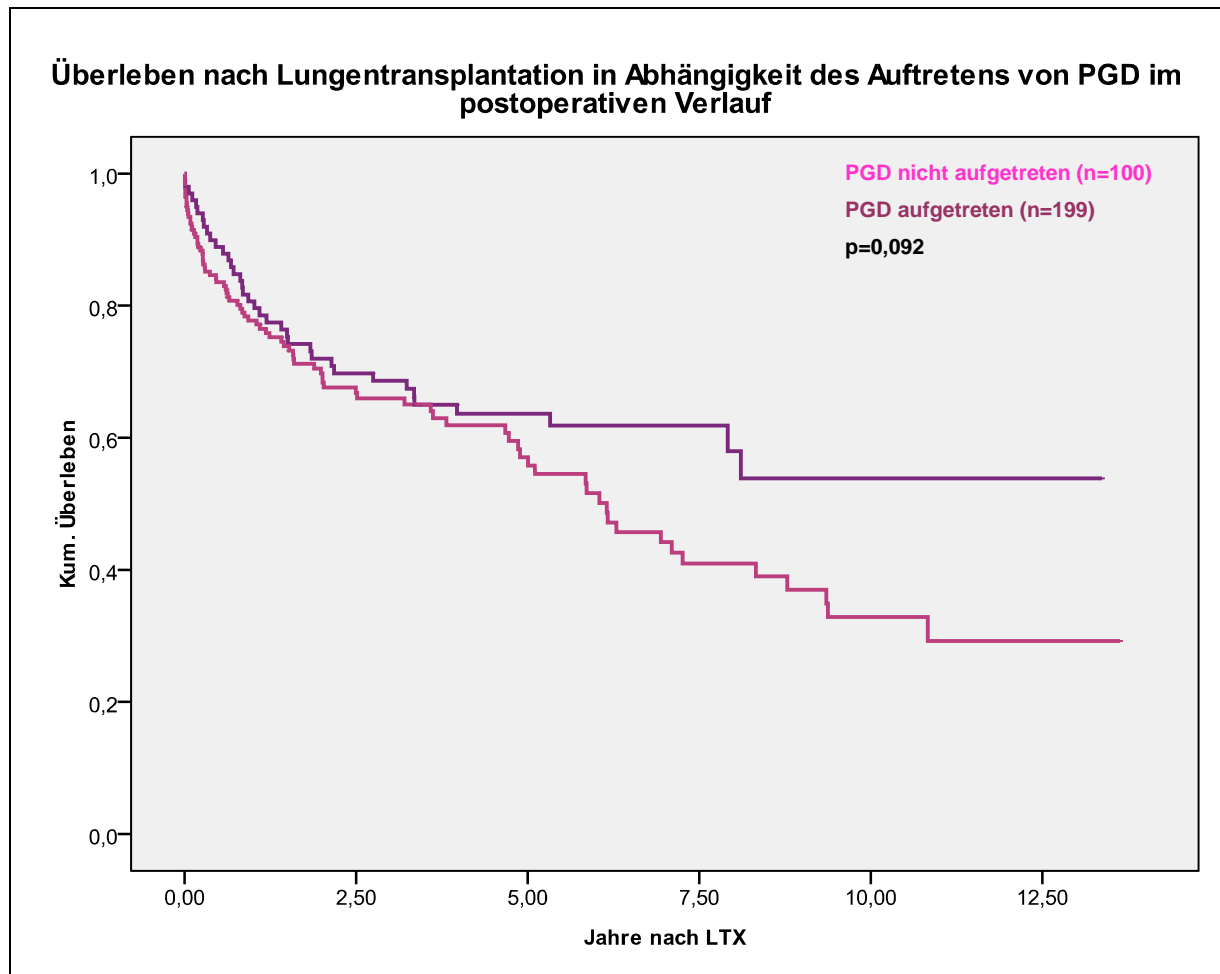


Abbildung 39: Überlebensanalyse nach Kaplan-Meier für Lungentransplantationen in Abhängigkeit des Auftretens von PGD im Zeitraum von 1991 bis 2007

Abkürzungen: LTX: Lungentransplantation, PGD: primary graft dysfunction, n: Anzahl der Patienten, p: Signifikanzniveau

### 3.13. Immunsuppressiva und postoperatives Überleben

Unterschiedliche postoperative Immunsuppressivakombinationen waren sowohl hinsichtlich der Mortalität ( $p < 0,001$ ) als auch hinsichtlich des Langzeitüberlebens nach Lungentransplantation ( $p < 0,001$ ) signifikante Faktoren (Abbildung 40). Patienten mit der Medikamentenkombination Tacrolimus, Mycophenolat-Mofetil und Prednisolon lebten nach einer Lungentransplantation durchschnittlich 8,076 Jahre (95% CI: 7,305-8,846). Bei der Kombination aus Tacrolimus, Azathioprin und Prednisolon überlebten die Transplantierten die Operation um durchschnittlich 8,307 Jahre (95% CI: 6,736-9,878) und bei der Kombination aus Cyclosporin, Azathioprin und Prednisolon 3,996 Jahre (95% CI: 2,64-5,347). Im Vergleich dazu überlebten Patienten mit anderen Kombinationen (u.a. Tacrolimus, Sirolimus, Prednisolon oder Zweifach-Kombinationen) nach der Operation durchschnittlich 4,432 Jahre (95% CI: 2,993-5,872). Am besten war somit das Überleben nach Lungentransplantation mit den Kombination aus Tacrolimus, Mycophenolat-Mofetil und Prednisolon sowie Tacrolimus, Azathioprin und Prednisolon, am schlechtesten in dem Patientenkollektiv mit der Immunsuppressivakombination bestehend aus Cyclosporin, Azathioprin und Prednisolon. Die Überlebensrate der Patienten mit der besten Kombination lag nach sechs Monaten bei 85,4%, nach

einem Jahr bei 80,5 % und nach drei Jahren bei 70,7% im Vergleich zu 74,4%, 64,1%, 41,0% bei der Kombination Cyclosporin, Azathioprin und Prednisolon.

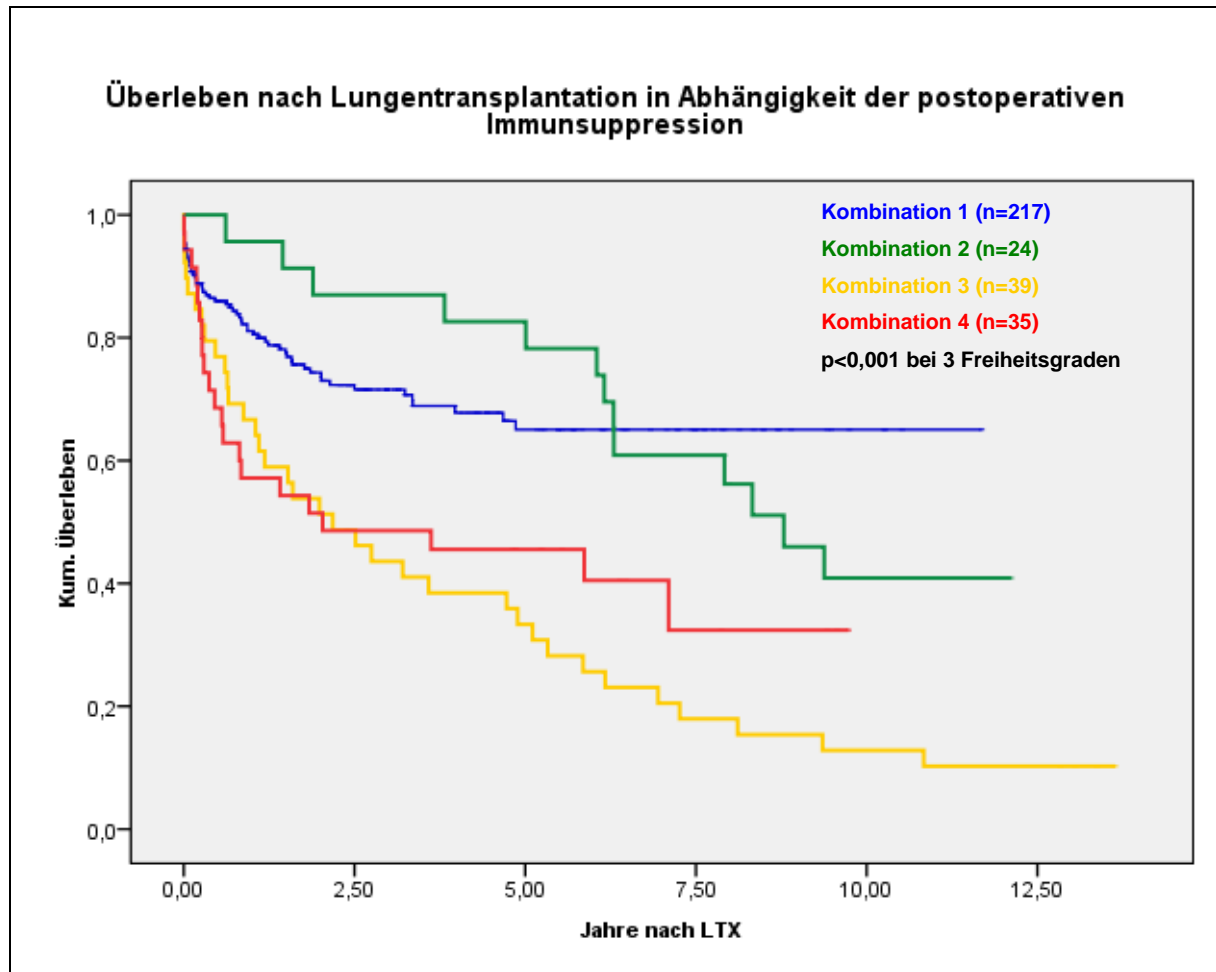


Abbildung 40: Überlebensanalyse nach Kaplan-Meier nach Lungentransplantation in Abhängigkeit der Immunsuppression

Abkürzungen: LTX: Lungentransplantation; n: Anzahl der Patienten; p: Signifikanzniveau

Kombinationen:

- 1 Tacrolimus, Mycophenolat-Mofetil, Prednisolon
- 2 Tacrolimus, Azathioprin, Prednisolon
- 3 Cyclosporin, Azathioprin, Prednisolon
- 4 sonstige Kombinationen (Cyclosporin, Mycophenolat-Mofetil, Prednisolon, Tacrolimus, Sirolimus, Prednisolon, übrige)

### 3.14. HLA-Mismatch und postoperatives Überleben

Der HLA-Mismatch war kein Risikofaktor für früheres Versterben ( $p = 0,262$ ). Weniger Mismatches korrelieren nicht mit zu allen genannten Zeitpunkten höheren Überlebensraten. Die mittlere Überlebensrate bei 3-4 Mismatches berechnete sich mit 8,303 Jahren (95% CI: 7,188-9,417), bei 5-6 Mismatches mit 6,305 Jahren (95% CI: 5,326-7,285). Nach einem Jahr lebten 93,4%, nach drei Jahren 85,3% und nach fünf Jahren noch 83,9% der Patienten mit 3 bis 4 HLA-Mismatches. Bei 5 bis 6 nicht übereinstimmenden HLA-Genen lebten nach einem Jahr 88,2%, nach drei Jahren 83,7% und nach fünf Jahren noch 80,7%. Bei Patienten mit  $\leq 2$  Mismatches zeigte sich eine mittlere Überlebenswahrscheinlichkeit 5,781 Jahren (95% CI: 3,525-8,036). Von diesen Patienten lebten nach einem Jahr 92,9%, nach drei Jahren 85,1% und nach fünf Jahren 60,9% (Abbildung 41).

Das HLA-Matching zeigte jeweils in der Eurocollins®- bzw. Perfadex®-Gruppe keine statistische Signifikanz für häufigeres bzw. früheres Versterben.

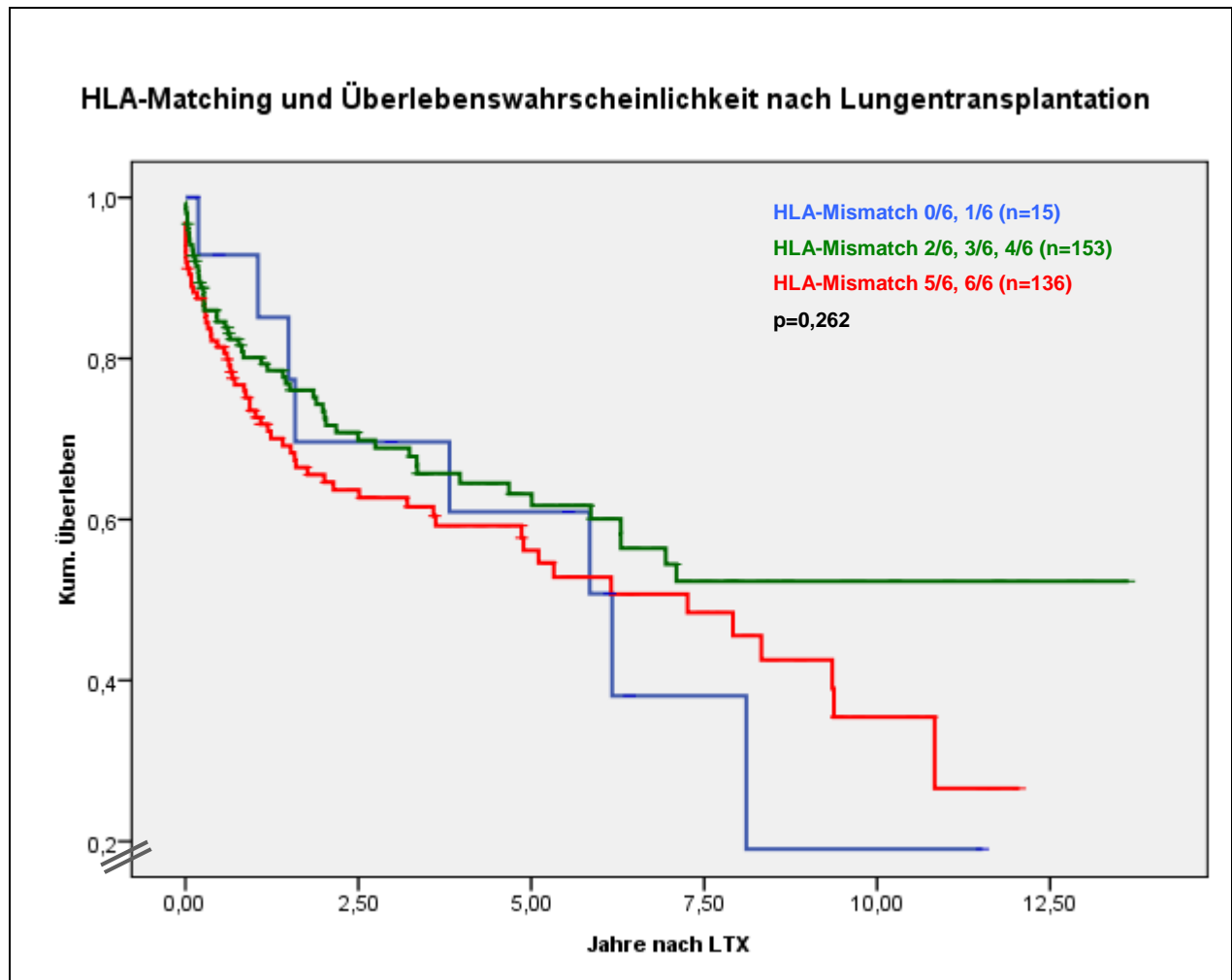


Abbildung 41 Überlebensanalyse nach Kaplan-Meier bei unterschiedlichen HLA-Matching-Gruppen im Vergleich  
 Abkürzungen: HLA: Histokompatibilitätsantikörper; LTX: Lungentransplantation; n: Anzahl der Patienten;  
 p: Signifikanzniveau

### 3.15. BOS und postoperatives Überleben

Patienten, die eine chronische Abstoßung im Sinne eines BOS entwickelten, verstarben signifikant häufiger ( $p < 0,001$ ) und früher ( $p = 0,007$ ) als Patienten, bei denen kein BOS im postoperativen Verlauf diagnostiziert wurde (Abbildung 42). Die durchschnittliche Überlebenszeit für Patienten ohne BOS betrug 9,335 Jahre (95% CI: 8,321-10,350), Patienten mit BOS überlebten die Transplantation im Durchschnitt um 6,446 Jahre (95% CI: 5,241-7,651). Die Unterschiede im Gesamtüberleben nach Lungentransplantation in Abhängigkeit von BOS werden erst im langfristigen postoperativen Verlauf deutlich. Von den Patienten ohne BOS lebten nach sechs Monaten 80,2%, nach einem Jahr 75,2%, nach drei Jahren 69,7%, nach fünf Jahren 68,0% und nach sieben Jahren 61,0%. Zu den gleichen Zeitpunkten lag die Überlebenswahrscheinlichkeit bei Patienten mit diagnostizierten BOS bei 90,2%, 83,7%, 61,6%, 47,2% sowie 37,6%.

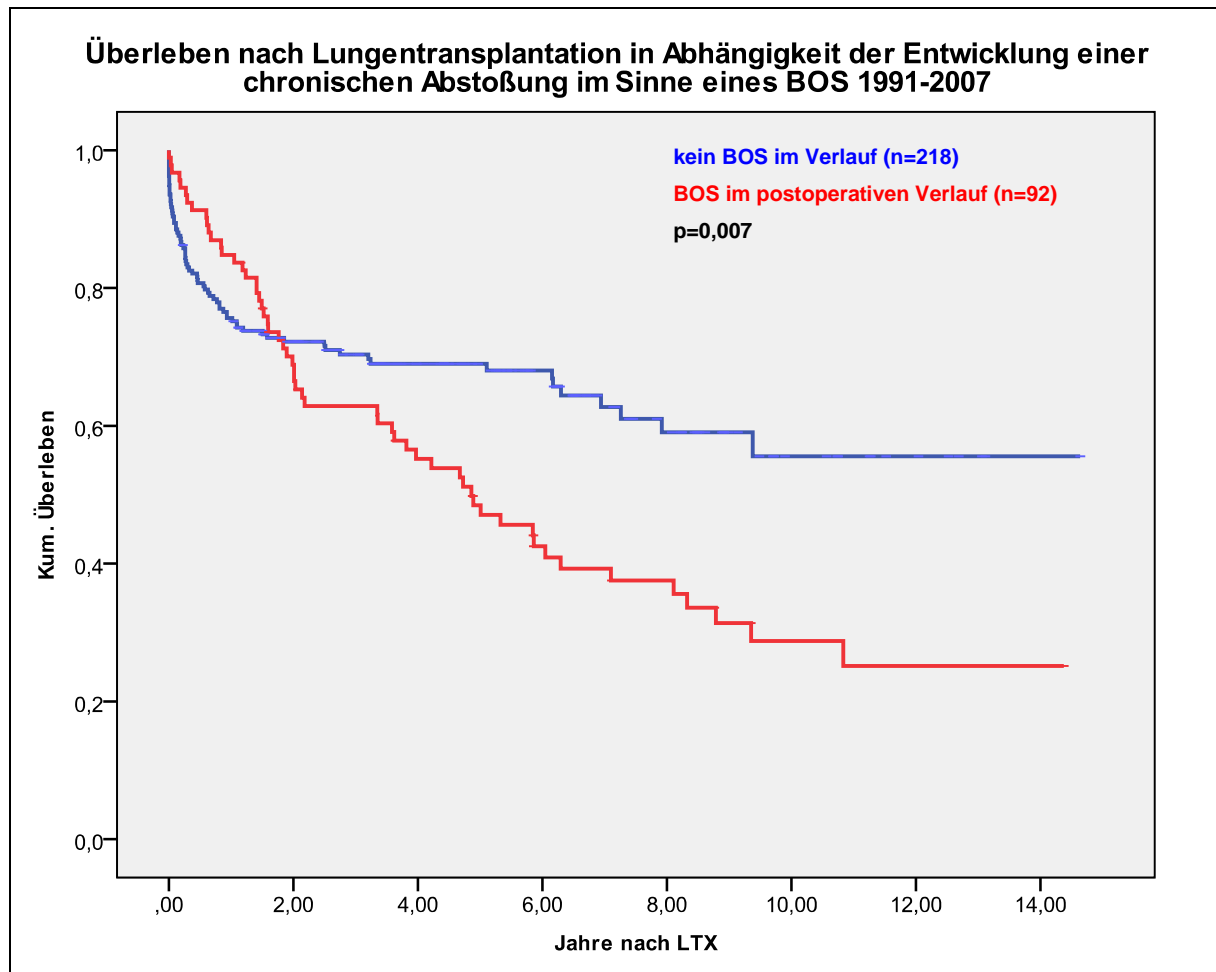


Abbildung 42: Überlebensanalyse nach Kaplan-Meier in Abhängigkeit der Entwicklung einer chronischen Abstoßung im Sinne eines BOS im Zeitraum von 1991 bis 2007

Abkürzungen: BOS: Bronchiolitis obliterans Syndrom, LTX: Lungentransplantation; n: Anzahl der Patienten; p: Signifikanzniveau

Der Einfluss des Auftretens von BOS auf das Überleben nach LTX wird vor allem bei DLTX deutlich. DLTX-Patienten mit BOS überlebten durchschnittlich 5,208 Jahre (95% CI: 3,477-6,939) im Vergleich zu 9,288 Jahren (95% CI: 8,110-10,466) ohne BOS. Bei SLTX zeigte sich kein derartiger Unterschied der Überlebenszeiten nach LTX: Patienten ohne BOS lebten nach SLTX durchschnittlich 6,829 (95% CI: 4,926-7,653) im Vergleich zu 6,204 (95% CI: 4,829-7,579) mit BOS ( $p=0,079$ ) (Abbildung 43).

Bei Vergleich des postoperativen Überlebens in Abhängigkeit von BOS und der verwendeten Konservierungslösung erkennt man, dass bei Perfadex® ein Auftreten von BOS im Langzeitverlauf einen limitierenden Faktor für das Gesamtüberleben nach Lungentransplantation darstellt ( $p=0,006$  in der Perfadex®-Gruppe). Unterschiede im Gesamtüberleben werden vor allem in der Perfadex®-Gruppe deutlich. Patienten in dieser Gruppe, die ein BOS entwickelten, lebten durchschnittlich 5,540 Jahre (95% CI: 4,407-6,673) im Vergleich zu 8,639 Jahren (95% CI: 7,863-9,416) bei Patienten ohne BOS im Verlauf. Dagegen lebten Patienten in der Eurocollins®-Gruppe mit BOS durchschnittlich 5,731 Jahre (95% CI: 3,933-7,528) und ohne BOS 3,649 Jahre (95% CI: 2,093-5,205) ( $p=0,064$ ).

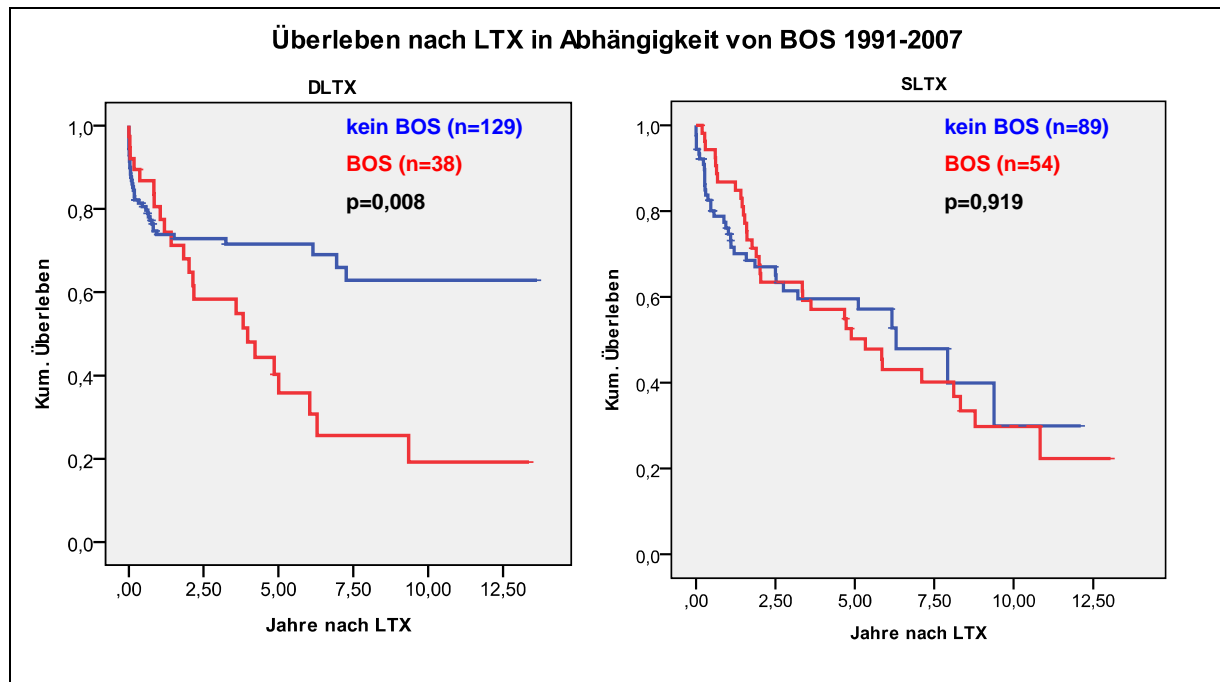


Abbildung 43: Überlebensanalyse nach Kaplan-Meier unterteilt nach Operationsverfahren in Abhängigkeit von BOS im Zeitraum von 1991 bis 2007

Abkürzungen: BOS: Bronchiolitis obliterans Syndrom, DLTX: Doppellungentransplantation, SLTX: Einzellungentransplantation; LTX: Lungentransplantation; n: Anzahl der Patienten; p: Signifikanzniveau

### 3.16. Auswertungen der Retransplantationen

Die Retransplantationen wurden in der Überlebensstatistik nicht mitberechnet. Im Zeitraum 1991 bis 2007 wurden insgesamt sieben Retransplantationen durchgeführt bei vier Frauen und drei Männern. Die Operationsindikation für die Erst-Transplantation war bei sechs Patienten Fibrose und bei einer Patientin CF. Das Durchschnittsalter bei Erst-Transplantation lag bei 39 Jahren, der jüngste Patient war 29 Jahre alt und der älteste Patient 44 Jahre alt zum Zeitpunkt der Transplantation. Bei diesen Patienten wurde bezüglich der Erst-Transplantation das Datum der Retransplantation als Endpunkt definiert. Vier Patienten wurden innerhalb von 60 Tagen nach der Erst-Transplantation erneut einer Lungentransplantation unterzogen. Bei diesen Patienten kam es nach der ersten Lungentransplantation zu einer akuten Transplantatdysfunktion, die innerhalb von wenigen Tagen zu einer Retransplantation führte. Zwei dieser Patienten sind trotz der Retransplantation wenige Tage nach der Operation an fulminanten Lungenversagen verstorben. Die verbliebenen drei Patienten lebten sieben, zwei und drei Jahre bis zur Retransplantation. Bei diesen Patienten führten wiederholte Abstoßungsepisoden zu einer chronischen Abstoßung mit Transplantatdysfunktion und wurden aus diesem Grund retransplantiert.

Das durchschnittliche Überleben nach Retransplantation lag bei 7,00 Jahren (95% CI: 3,56-10,44) (Abbildung 44).

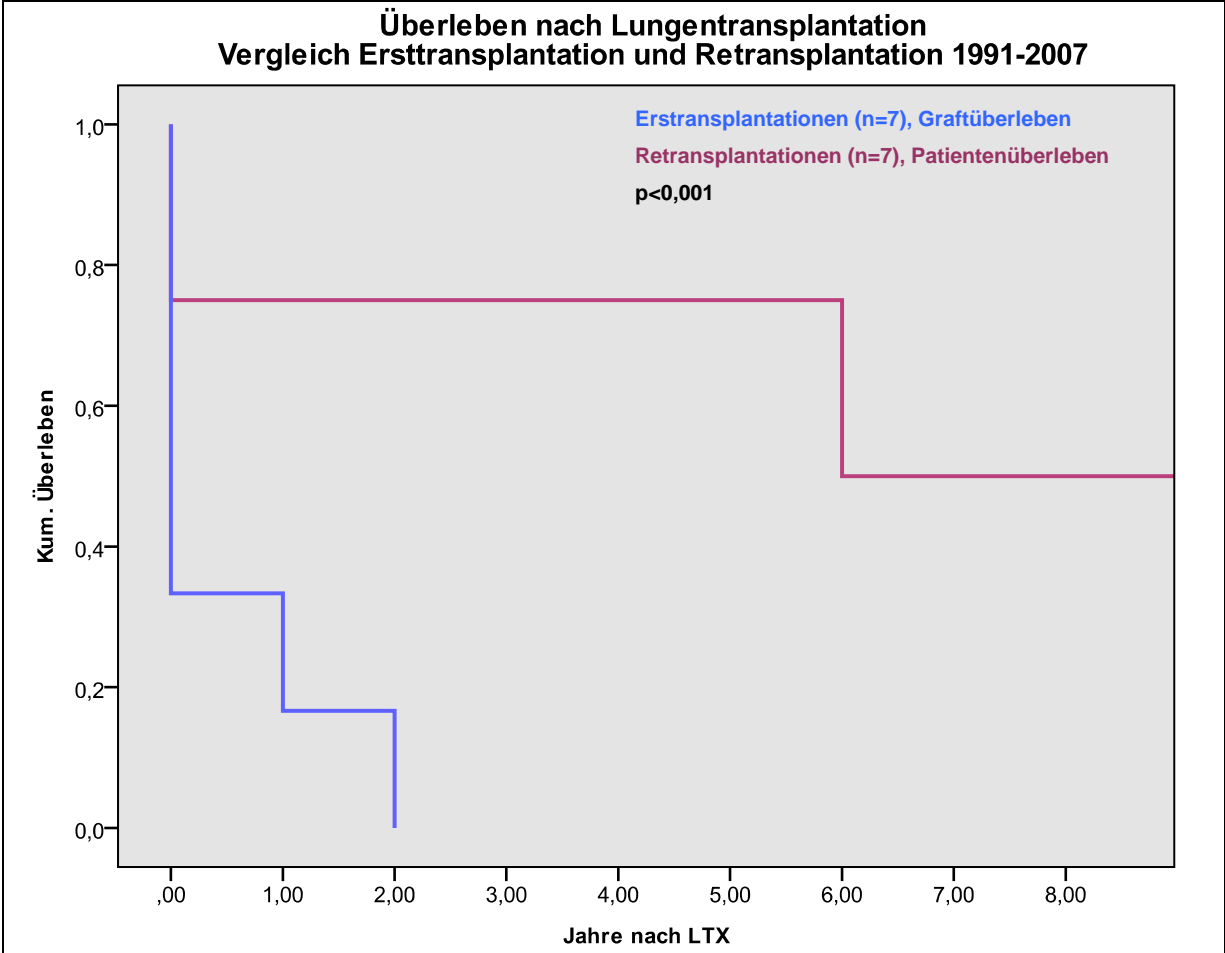


Abbildung 44: Überlebensanalyse nach Kaplan-Meier, Vergleich der Ersttransplantationen mit den Retransplantationen im Zeitraum von 1991 bis 2007



## **4. Diskussion**

Seit 1991 werden im Klinikum Großhadern der Universität München Lungentransplantationen vorgenommen. Die LTX ist ein interdisziplinäres Projekt der Munich Lung Transplant Group (MLTG). Die MLTG ist eine Zusammenarbeit der Thoraxchirurgie, Herzchirurgie, der Pulmonologie der Medizinischen Klinik I und der Klinik für Anästhesiologie. Unter der Leitung von Prof. Dr. med. Bruno Reichart wurde 1983 die erste erfolgreiche kombinierte Herz-Lungentransplantation in Deutschland durchgeführt. Jährlich werden in München über 40 Lungentransplantationen durchgeführt <sup>[85]</sup>. Am **01.10.1991** erfolgte die erste Lungentransplantation (SLTX links) bei einer 60-jährigen Patientin mit COPD. Der Organspender war eine 46-jährige an SAB verstorbene Frau. Die Ischämiezeit der Lunge lag bei 150 Minuten. Die 180 Minuten dauernde Operation verlief komplikationslos ohne HLM-Einsatz. Nach fünf Tagen wurde die Patientin extubiert und verließ nach 32 Tagen die Klinik. Die Immunsuppression bestand aus der Dreifachkombination von Cyclosporin A, Azathioprin und Urbason. Nach sechs komplikationslosen Jahren kam die Patientin 1997 bei einem Verkehrsunfall ums Leben. Die erste doppelseitige Lungentransplantation wurde am **22.10.1992** erfolgreich durchgeführt. Der 32-jährige männliche Patient litt an CF. Spender war eine 50-jährige Frau, die an einem SHT verstorben war. Der Patient verstarb nach knapp zwei Jahren an einer akuten gastrointestinalen Blutung und litt im postoperativen Verlauf an BOS.

Die Gesamtzahl der seit 1991 durchgeführten Lungentransplantationen beträgt 329 (31. Dezember 2007). Damit ist München das zweitgrößte deutsche Lungentransplantationszentrum nach Hannover. <sup>[136]</sup>

### **Langzeitüberleben nach Lungentransplantation**

Die Überlebensraten der MLTG im Zeitraum von 1991 bis 2007 sind vergleichbar mit den statistischen Erhebungen der International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). Die in dieser Arbeit erhobenen Überlebensraten liegen nach einem Jahr bei 76,9% (im Vergleich zu 78% in den ISHLT Daten), nach drei Jahren 65,2% (63%) nach fünf Jahren bei 57,8% (51%) und nach sieben Jahren bei 48,7% (28%) <sup>[1, 93]</sup>. In München sind die Überlebensraten vor allem im späteren postoperativen Verlauf deutlich besser als im internationalen Vergleich. Der Median des Überlebens nach LTX lag bei den MLTG-Transplantierten bei 7,2 Jahren im Vergleich zu 5,2 Jahren der ISHLT-Daten <sup>[93]</sup>. Transplantierte, die mindestens ein Jahr nach der Operation überlebten, hatten einen Median von 10,8 Jahren im Vergleich zu 7,3 Jahren der ISHLT-Daten <sup>[93]</sup>.

Es ist grundsätzlich festzustellen, dass sich das Überleben nach Lungentransplantation in ähnlichen Dimensionen bewegt: Meyers et al. berichten nach zehnjähriger Erfahrung mit insgesamt 450 Transplantationen bei 443 Patienten von einem 1-, 3-, 5- und 10-Jahres Gesamtüberleben von 83%, 70%, 54% und 30% <sup>[26]</sup>. Harringer et al. beschreiben Überlebensraten von 77%, 70% und 63% nach einem Jahr, drei und fünf Jahren (282 Lungen- und Herz-Lungentransplantationen bei 258 Patienten) <sup>[98]</sup>. De Perrot et al. geben die Überlebenszahlen bei über 20-jähriger Erfahrung mit insgesamt 521 Transplantationen an 501 Patienten mit 55,1% nach fünf, 35,3% nach zehn und 26,5% nach 15 Jahren an <sup>[23]</sup>. Die in München erhobenen Überlebensraten zwischen 1991 und 1997 im Vergleich zu

1998 bis 2007 zeigten eine signifikante Verbesserung ab sechs Monaten nach der Transplantation. Am deutlichsten erkennt man eine Verbesserung der Überlebenswahrscheinlichkeit nach Lungentransplantation sieben Jahre nach Transplantation: die Überlebensrate in der Zeitperiode von 1998 bis 2007 verbesserte sich von 32,0% in der vorhergehenden Zeitperiode (1991 bis 1997) auf 61,6%.

Der in München festzustellende Trend der gestiegenen Überlebensraten in Abhängigkeit von der Zeitperiode, in der die Transplantation stattfand, zeigt ebenfalls eine Übereinstimmung mit den Berichten der ISHLT <sup>[4]</sup>. Christie et al. beschreiben im ISHLT-Jahresbericht 2008, dass sich das postoperative Überleben im Vergleich der Zeitperiode von 1995 bis 1999 mit der von 2000 bis 2008 deutlich verbessert habe: das 1-Jahres-Überleben stieg von 74% auf 81% und das 5-Jahres-Überleben von 47% auf 54%. Diese Verbesserung des Gesamtüberlebens ist vor allem bedingt durch die verminderte postoperative Letalität im ersten Jahr nach Transplantation. Das Langzeitüberleben wird immer noch durch zahlreiche Faktoren limitiert, v.a. durch BOS, Nebenwirkungen der Immunsuppression und maligne Erkrankungen. Bei diesen statistischen Erhebungen sollten die Beobachtungen ein immer älteres und potentiell risikoreicheres Patientenkollektiv zu operieren ebenfalls gesehen werden <sup>[93]</sup>. Die Indikationsspektren zur Lungentransplantation, die Patientenselektion im Hinblick auf Hochrisikopatienten und begleitende chronische Grunderkrankungen und die obere Altersgrenze wurden in den vergangenen Jahren erweitert <sup>[23]</sup>. Statistische Erhebungen existierten darüber nicht und wurden auch nicht im Rahmen dieser Arbeit angefertigt.

### **Vergleich DLTX – SLTX**

In den hier erhobenen Daten verstarben nach einer einseitigen Lungentransplantation die Patienten früher als Patienten nach einer DLTX. In der vorliegenden Literatur wird dieses Ergebnis und damit die Bedeutung der Operationsart kontrovers diskutiert. Trulock et al. beschreiben im ISHLT-Bericht 2005 eine signifikant bessere Überlebensrate für Patienten mit DLTX <sup>[95]</sup>, allerdings nur bezogen auf die Indikationen COPD und A1AT-Mangel. Es wurde kein signifikanter Unterschied des Überlebens zwischen DLTX und SLTX bei den Diagnosen PPH oder IPF deutlich <sup>[95]</sup>. Trulock et al. zeigen auf, dass die Überlebenswahrscheinlichkeiten DLTX im Vergleich zu SLTX im ersten Jahr annähernd gleich waren und erst im späteren postoperativen Verlauf sich voneinander entfernten <sup>[95]</sup>. Diese Unterschiede wurden bereits im Jahresbericht der ISHLT 2003 beschrieben <sup>[96]</sup>, allerdings fallen die Unterschiede zwischen DLTX und SLTX im Vergleich zu früheren ISHLT-Berichten geringer aus. Christie et al. diskutiert im Jahresreport der ISHLT 2008, dass Unterschiede im Überleben zwischen DLTX und SLTX durch unterschiedlichste klinische Faktoren beeinflusst werden können, sodass diese klinischen Faktoren bereits zu einer Selektierung des Patientenguts führen in Form einer „indication bias“. Welcher Art diese klinischen Faktoren sein können, wird nicht erwähnt. Die Unterschiede der Operationsart auf das Langzeitüberleben nach Lungentransplantation sind somit seiner Meinung nach nicht belegt und entsprechende Daten sollten mit Vorsicht gewertet werden.<sup>[93]</sup> Über einen Überlebensvorteil zugunsten von DLTX-Patienten berichten auch de Perrot et al., allerdings mit der Einschränkung einer Patientenselektion: nur die Diagnosen Emphysem/ COPD, PAH und IPF wurden

analysiert.<sup>[23]</sup> Moffat et al. geben die 1-, 3-, und 5-Jahres Überlebensraten für SLTX-Patienten mit 81%, 69% und 45% und für DLTX-Patienten mit 88%, 66% und 55% an, jedoch ohne statistische Signifikanz.<sup>[97]</sup> Burton et al. beschreiben in ihrer Zusammenfassung von 13 Jahren klinischer Erfahrung in Kopenhagen an 362 Patienten (234 SLTX und 113 DLTX) keine signifikanten Unterschiede des Überlebens nach Lungentransplantation in Abhängigkeit der Operationsart: die 1-, 5- und 10-Jahresüberlebensraten lagen bei 81%, 61% und 37% für SLTX und 80%, 66% und 35% für DLTX.<sup>[30]</sup> Die Überlebensraten der MLTG betragen für SLTX-Operationen 79,6%, 61,6% und 53,8% sowie für DLTX-Operationen 74,4%, 68,1% und 62,0% jeweils nach einem, drei und fünf Jahren. Somit wird an diesen Ergebnissen ebenfalls deutlich, dass gerade im späteren postoperativen Verlauf die Überlebensraten sich deutlicher unterscheiden als im ersten postoperativen Jahr. Bezüglich der möglichen beeinflussenden Faktoren bei den Unterschieden DLTX und SLTX ist in den Daten aufgefallen, dass das Patientenkollektiv, das in München einer SLTX unterzogen wurde, älter war; auch wenn das Spenderalter wohl grundsätzlich keine signifikante Rolle auf die Überlebenswahrscheinlichkeiten gespielt hatte.

### **Indikation zur Transplantation**

Hinsichtlich der drei häufigsten Indikationen CF, COPD und IPF sind in der vorliegenden Arbeit im Hinblick auf das Gesamtüberleben jeder einzelnen Indikation nach Lungentransplantation keine wesentlichen signifikanten Unterschiede festzustellen. In den hier erhobenen Daten lagen die Überlebenszeiten für die Diagnosen CF, COPD, IPF sowie die restlichen Diagnosen bei 5,9, 6,8, 7,3 und 8,1 Jahren ( $p=0,411$ ).

In zahlreichen anderen Studien kann ebenfalls kein Einfluss der zur Transplantation führenden Erkrankung nachgewiesen werden. Christie et al. beschreiben die 3-Monats-Überlebensraten von IPF (84%) niedriger als für CF (90%) und COPD (91%). Für diese Unterschiede werden Unterschiede in der Häufigkeit und der Schwere von frühen postoperativen Komplikationen, z.B. der PGD, verantwortlich gemacht. Von allen Patienten, die mehr als ein Jahr überlebt haben, hatten Patienten mit COPD und IPF geringere Gesamtüberlebenszeiten, vermutlich durch das fortgeschrittene Alter bei Transplantation oder das Vorhandensein von Komorbiditäten. Grundsätzlich haben Patienten mit CF, Sarkoidose und A1AT-Mangel signifikant bessere Überlebenswahrscheinlichkeiten zehn Jahre nach der Lungentransplantation als Patienten mit COPD und IPF.<sup>[93]</sup> Trulock et al. beschreiben die mittlere Überlebenszeit für CF-Patienten mit 5,8 Jahren, für Patienten mit A1AT-Mangel mit 5,1 Jahren, für COPD-Patienten mit 4,8 Jahren und für Patienten mit PAH mit 4,3 Jahren. Die schlechteste Prognose haben Patienten mit der Diagnose IPF mit 3,7 Jahren.<sup>[95]</sup> Auch in der Studie von de Perrot et al. erreichen die Patienten mit PAH oder Mukoviszidose die besten Überlebensraten<sup>[23]</sup>. Charman et al. geben die Einjahresüberlebensrate für Patienten mit PAH mit 80% an, gefolgt von Patienten mit COPD (73%), mit CF (71%) und mit Bronchiektasien (71%). Die ungünstigste Prognose ist ihrer Studie nach mit 55% bei Patienten mit pulmonaler Fibrose zu erkennen.<sup>[115]</sup> Auch in der Studie von de Perrot et al. erreichen die Patienten mit PAH oder Mukoviszidose die besten Überlebensraten.<sup>[23]</sup> Dagegen beobachteten Speich et al. die schlechtesten Überlebensraten bei Patienten mit PAH, während es für andere Indikationen keine statistischen Unterschiede gab.<sup>[105]</sup> Ein zu beachtender

Aspekt im Hinblick auf unterschiedliche Berichte in der Fachliteratur bezüglich der Auswirkungen der Grunddiagnose auf das postoperative Langzeitüberleben sind verschieden hohe Fallzahlen in den einzelnen Studien. Die dargestellten Daten sind immer Ausdruck des Patientenmix. Studien mit hohen Fallzahlen erlauben noch am ehesten Aussagen im Hinblick von Unterschieden im Langzeitüberleben in Abhängigkeit von verschiedenen Grunderkrankungen. Die Diagnose CF schneidet vor allem deshalb besser ab, da überwiegend jüngere Patienten transplantiert werden.<sup>[95]</sup>

### **Empfängergeschlecht und Überleben**

Die Geschlechtszugehörigkeit der lungentransplantierten Patienten der MLTG war kein signifikanter Risikofaktor für häufigeres oder früheres Versterben nach Lungentransplantation. Frauen überlebten in der vorliegenden Studie durchschnittlich 7,5 Jahre und Männer 6,8 Jahre; dieser Unterschied im postoperativen Überleben war nicht signifikant. Dies steht in Übereinstimmung mit der vorliegenden Literatur. Die ISHLT kann weder das Geschlecht des Empfängers noch das Geschlecht des Spenders als Risikofaktoren für eine Veränderung des Gesamtüberlebens identifizieren.<sup>[95]</sup> Grundsätzlich ist ein Konsens der Literaturangaben festzustellen, dass das Geschlecht des Empfängers kein Risikofaktor für ein häufigeres oder früheres Versterben nach einer Lungentransplantation sei.<sup>[30, 96, 100, 101]</sup> Roberts et al. konnten in einer univariaten Cox-Analyse an 98 Patienten nachweisen, dass weibliche Empfänger eine längere Überlebenschance haben. In dieser Publikation schien eine Nicht-Übereinstimmung zwischen dem Geschlecht des Empfängers und des Spenders (Geschlechts-Mismatch) einen positiven Einfluss auf das postoperative Überleben zu haben. Die Kombination aus einem männlichen Empfänger und männlichen Spenderorgan zeigte Indizien für die schlechteste Überlebenschance nach einer Lungentransplantation.<sup>[103, 104]</sup> Der Großteil der oben genannten publizierten Studien zeigte jedoch bei keiner Konstellation Vor- bzw. Nachteile für das Überleben nach einer Lungentransplantation.<sup>[30, 95, 96, 100, 101]</sup>

### **Alter bei Transplantation**

Ein Einfluss des Alters auf den Verlauf nach Transplantation wäre in Anbetracht der mit zunehmendem Alter assoziierten Begleiterkrankungen und dem damit verbundenen schwereren Management nach Transplantation zu erwarten. Bei Auswertung der MLTG-Daten konnten keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Überlebenschance zwischen verschiedenen Altersgruppen festgestellt werden. In den Jahresberichten der ISHLT 2003 und 2005 beschreiben Trulock et al. ähnliche Überlebensraten für die 18- bis 34-Jährigen und 35- bis 49-jährigen. Sie können aber eine signifikant höhere Überlebenschance der unter 50-Jährigen im Vergleich zu den zum Zeitpunkt der Transplantation über 50-Jährigen nachweisen. Andere Faktoren in den untersuchten Gruppen wurden nicht berücksichtigt, sodass die Unterschiede nicht nur durch das Alter bedingt sein könnten.<sup>[93, 95]</sup> Perrot et al. können dagegen in ihrem Erfahrungsbericht über einen Zeitraum von 20 Jahren keinen Einfluss des Transplantationsalters auf das Langzeitüberleben feststellen.<sup>[23]</sup> Meyer et al. untersuchten 2260 Lungentransplantationen aus den Jahren 1991 bis 1997 mit der Indikation COPD (1835 SLTX und 425 DLTX) in einer Multi-Center-Studie mittels univariater Cox-Analyse auf Grundlage von ISHLT-Daten. Das Gesamtüberleben nach einem und nach fünf Jahren wurde für Patienten, die zum Zeitpunkt der Transplantation jünger als 50 Jahre alt waren, mit

80% und 44% für SLTX und 85% und 68% für DLTX angegeben. Im Vergleich dazu wurden die Überlebensraten nach einem bzw. fünf Jahren für Patienten im Alter zwischen 50 und 60 Jahren mit 79% und 40% für SLTX bzw. 80% und 61% für DLTX angegeben. Bei Patienten, die zum Transplantationszeitpunkt älter als 60 Jahre alt waren, lagen die 1-Jahres-Überlebensraten bei 73% für SLTX bzw. 66% für DLTX und die 5-Jahres-Überlebensraten bei 36% für SLTX. Eine 5-Jahres-Überlebensrate für DLTX konnte nicht berechnet werden. In multivariaten Cox-Regressionen konnten sowohl das höhere Lebensalter als auch die Kombination Alter-Operationsart als unabhängige Faktoren mit Beeinflussung des Gesamtüberlebens identifiziert werden.<sup>[99]</sup> Eine Erklärung für die Ergebnisse der MLTG könnte in den regelmäßigen Voruntersuchungen vor Lungentransplantation liegen: Begleiterkrankungen werden in den Untersuchungen vor Listung zur Lungentransplantation aufgedeckt und entsprechend behandelt, Patienten mit möglichen lebenslimitierenden Begleiterkrankungen werden nicht gelistet. Ein weiterer Grund könnte in der postoperativen Nachbetreuung der LTX-Patienten liegen: bei regelmäßigen Nachkontrolluntersuchungen können Begleiterkrankungen und Komplikationen früh diagnostiziert und entsprechend therapiert werden.

### **CMV-Status**

Das Vorliegen der CMV-Risikokombination E-/S+ war kein Risikofaktor für häufigeres und früheres Versterben nach Lungentransplantation. Bei den verschiedenen möglichen Kombinationen (Spender und Empfänger negativ, Spender und Empfänger positiv, Spender positiv/Empfänger negativ, Spender negativ/Empfänger positiv) konnten nahezu gleich lange Überlebensraten festgestellt werden. Speich et al. analysierten die Daten der Transplantationszentren in Zürich und Lausanne aus zehn Jahren (242 Transplantationen) und konnten ebenfalls keinen Unterschied in Abhängigkeit des CMV-Matching im Hinblick auf das Gesamtüberleben nachweisen.<sup>[105]</sup> Klinische Bedeutung wird einer CMV-Infektion bei Triggerung akuter Abstoßungsepisoden und bakterieller Infektionen sowie als Risikofaktor für die spätere Entwicklung eines Bronchiolitis obliterans Syndroms beigemessen.<sup>[18, 106, 108]</sup> Deshalb wird ein CMV-Mismatch als eines der größten Risiken nach einer Lungentransplantation angesehen, wie auch Lau und Patterson berichteten.<sup>[14, 109]</sup> Andere Studien konnten einen negativen Einfluss auf das Gesamtüberleben feststellen.<sup>[106, 107]</sup> Trulock et al. berichteten im ISHLT-Jahresreport 2007 von einer Abhängigkeit der Überlebenszeiten der Lungentransplantierten vom CMV-Status des Spenders- **unabhängig davon, welchen CMV-Status der Empfänger hatte** und somit auch unabhängig vom CMV-Matching. Diese Beobachtung wurde darauf zurückgeführt, dass eine de novo Infektion mit dem Cytomegalievirus des Spenders für den Empfänger weitaus gefährlicher sei als eine Reaktivierung des Virus bei einem bereits positiven Empfänger. Andere beeinflussende Faktoren, wie z.B. die Operationsart, die Indikation u.ä., wurden bei dieser Analyse nicht berücksichtigt.<sup>[4]</sup> Trulock et al. untersuchten im ISHLT-Jahresbericht 2005 ebenfalls den Einfluss des CMV-Status. Sie berichten, dass das Gesamtüberleben nach Lungentransplantation in den ersten drei postoperativen Jahren signifikant höher war bei der Kombination eines CMV-positiven Empfängers mit einem CMV-positiven Spender als bei allen anderen möglichen Kombinationen einschließlich der eigentlich favorisierten Kombination eines CMV-negativen Empfängers mit einem ebenfalls negativen Spender. Auch dabei wurden andere beeinflussende Faktoren nicht berücksichtigt.<sup>[95]</sup> Im ISHLT-Report 2008 berichten Christie et al. von einer Abhängigkeit des Gesamtüberlebens vom CMV-Status des Spenders. Das

Überleben in den ersten fünf postoperativen Jahren schien bei Transplantierten mit Organen von seronegativen Spender signifikant besser zu sein als bei Organen von seropositiven Spendern. Die Ursachen hierfür seien noch spekulativ, könnten jedoch zusammenhängen mit der immunologischen CMV-Aktivierung im Spenderorgan.<sup>[93]</sup>

### **Ischämiezeit**

Unterschiedliche Ischämiezeiten sind bei den eigenen Daten kein Risikofaktor für eine höhere Mortalität bzw. für eine geringere Überlebenschance nach Lungentransplantation. Thabut et al. konnten in einer Multi-Center-Analyse mit insgesamt 752 Patienten einen Zusammenhang zwischen längeren Ischämiezeiten und einem verringerten Gesamtüberleben nach Lungentransplantation herstellen. Das Risiko für früheres Versterben nehme nach 330 Minuten Ischämiezeit deutlich zu.<sup>[117]</sup> Die ISHLT sieht eine längere Ischämiezeit in ihrem Bericht 2003 ebenfalls als Risiko für eine geringere Überlebenszeit nach Transplantation an<sup>[96]</sup>, allerdings werden im Bericht 2005 unterschiedliche Ischämiezeiten nicht mehr als Risikofaktor für die postoperative Mortalität aufgeführt.<sup>[95]</sup> Ueno et al. konnten in ihrer Studie mit 75 Patienten bei Ischämiezeiten unter fünf Stunden, zwischen fünf und acht Stunden und bei Ischämiezeiten länger als acht Stunden weder in Bezug auf akute oder chronische Abstoßungsepisoden noch in Hinblick der Lungenfunktion und Überlebensraten Unterschiede beobachten<sup>[118]</sup>. Fiser et al. konnten sowohl bei Ischämiezeiten von unter sechs als auch von über sechs Stunden gleiche Mortalitätsraten nachweisen<sup>[119]</sup>. Auch bei längeren Ischämiezeiten von über acht Stunden kann in mehreren Studien kein Einfluss auf das Gesamtüberleben festgestellt werden.<sup>[119, 120]</sup> Im Gegensatz dazu konnten Ganesh et al. eine erhöhte Inzidenz von Abstoßungsepisoden nach der Transplantation bei einer erhöhten Ischämiezeit der Lungen feststellen.<sup>[66]</sup>

### **Konservierungslösung Eurocollins® und Perfadex®**

In den vorliegenden MLTG-Daten zeigen sich deutliche signifikante Unterschiede in Bezug auf das Langzeitüberleben nach Lungentransplantation in Abhängigkeit der Konservierungslösung. Die durchschnittliche Lebenserwartung nach einer Lungentransplantation in der Eurocollins®-Gruppe lag bei 4,9 im Vergleich zu 7,5 Jahre in der Perfadex®-Gruppe. Müller et al. aus der Münchener Gruppe stellten 1999 ihre Studie bezüglich der Effekte von verschiedenen Konservierungslösungen in der Lungentransplantation vor. Insgesamt 80 Patienten (46 SLTX, 34 DLTX) wurden untersucht, 48 Spenderlungen wurden mit Eurocollins® und 32 mit Perfadex® konserviert. Die Ergebnisse zeigten deutliche Vorteile von Perfadex® gegenüber Eurocollins®: Die Inzidenz und Schwere der frühen Reperfusionsschäden waren in der Eurocollins®-Gruppe deutlich höher. Bei 31 Patienten zeigten sich Infiltrate in den Röntgen-Thorax-Untersuchungen im Vergleich zu 17 Patienten in der Perfadex®-Gruppe. Die 1-Jahr-Überlebenschance lag in der Perfadex®-Gruppe bei 79% im Vergleich zu 62% in der Eurocollins®-Gruppe.<sup>[133]</sup> Strüber et al. stellten im Vergleich von Perfadex® zu Eurocollins® eine deutlich geringere perioperative Morbidität und Mortalität fest und schlossen damit auf die verbesserte Transplantatfunktion bei Verwendung von Perfadex® als Konservierungslösung.<sup>[134]</sup> Oto et al. zeigten in multivariaten Analysen von 157 LTX (113 DLTX, 44 SLTX) eine überlegene Funktion von Perfadex® im Vergleich zu den anderen

Konservierungslösungen Eurocollins® und Papworth®-Lösung.<sup>[131]</sup> Ingemansson et al. konnten präsentieren, dass Perfadex® zu einer verbesserten postoperativen Lungenfunktion im Vergleich zu Eurocollins® führt.<sup>[132]</sup> Dagegen konnten die Ergebnisse von Nath et al. keine signifikanten Verbesserungen bezüglich der Verwendung von Perfadex® im Vergleich zu Eurocollins® feststellen: Die 1-Monat-, 3-Monate- und 1-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeiten lagen für Eurocollins® bei 93%, 88,% und 79,9% im Vergleich zu 94,8%, 88,8% und 77,7% und die Unterschiede waren statistisch nicht signifikant. Auch der Vergleich in Bezug auf das Auftreten von PGD zeigte keine signifikanten Unterschiede: in der Eurocollins®-Gruppe hatten zum Zeitpunkt T0 26% eine PGD im Vergleich zu 17% in der Perfadex®-Gruppe, zum Zeitpunkt T48 25% im Vergleich zu 25%. Nur zum Zeitpunkt T24 war ein signifikanter Unterschied in Bezug auf das Auftreten von PGD Grad 3 deutlich: 20% Eurocollins®-Patienten gegenüber 8% Perfadex®-Patienten. Auch beim Intensivaufenthalt und gesamtstationären Aufenthalt zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf die Konservierungslösungen (16,4 Tage LPD versus 19,4 Tage Eurocollins®).<sup>[19]</sup> Ganesh et al. konnten ebenfalls keine signifikanten Vorteile von Perfadex® zu Eurocollins® feststellen. Sie untersuchten in ihrer Studie die Effekte von Eurocollins® im Vergleich zu Perfadex® an insgesamt 681 Transplantationen (345 SLTX und 336 DLTX) im Zeitraum von 1995 bis 2003. 284 Patientenlungen wurden mit Eurocollins® und 151 mit Perfadex® konserviert, 139 mit Blood Albumin und 107 Patienten wurden mit EKZ im Sinne von „donor core cooling“ behandelt. Die 3-Jahres-Überlebensraten waren ähnlich in den unterschiedlichen Gruppen, am höchsten in der LPD-Gruppe mit 62,9%, am geringsten in der Blood Albumin-Gruppe mit 49%; Eurocollins®-Patienten überlebten zu 60,7%. Dagegen war ein durch PGD verursachter Tod am höchsten in der LPD-Gruppe mit 9,3% im Vergleich zu 8,8% in der EC®-Gruppe. Keine Unterschiede fanden sich in Bezug auf die Dauer des Intensivaufenthalts.<sup>[66]</sup> Thabut et al. untersuchten ebenfalls das Outcome nach Lungentransplantation in Abhängigkeit der Konservierungslösung. 170 LTX (124 SLTX und 46 DLTX) zwischen 1988 und 1999 wurden eingeschlossen; als Konservierungslösungen wurden verwendet: Eurocollins® (61 Patienten), University of Wisconsin-Lösung (24 Patienten) Cambridge-Lösung (64 Patienten) und Celsior®-Lösung (21 Patienten). Bei 48% aller Patienten trat ein Reperfusionsödem auf, das 1-Monats-Überleben lag bei 84%. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf die Inzidenz von Reperfusionsödemem, der Dauer der Beatmung und der 1-Monats-Überlebensrate. Konservierungslösungen vom extrazellulären Typ waren mit einer besseren Lungenkonservierung assoziiert.<sup>[25]</sup>

Okada et al. verglichen insgesamt 5 Studien (vier retrospektive, eine prospektive nicht-randomisierte Studie) hinsichtlich eines Vorteils bei Einsatz von Perfadex®. In drei Studien stellten sich signifikante Verbesserungen der postoperativen Lungenfunktion dar. In zwei Studien konnte eine signifikant kürzere Beatmungsdauer in der Perfadex®-Gruppe bewiesen werden. Vier Studien zeigten eine Verbesserung hinsichtlich der frühen Graffunkiton.<sup>[2]</sup>

Rabanal et al. untersuchten ebenfalls die Unterschiede zwischen Eurocollins® und Perfadex®. Bei 25 Transplantation wurde Eurocollins® und bei 21 Transplantaten Perfadex® verwendet. Der postoperative Horowitz-Index war in der Perfadex®-Gruppe signifikant besser. Auch die Dauer der Beatmung und der intensivmedizinischen Überwachung waren signifikant länger in der Eurocollins®-

Gruppe.<sup>[137]</sup> Trotz der geringen Fallzahlen der Studie zeigte sich ein Trend hinsichtlich der verbesserten Ergebnisse in Abhängigkeit der Konservierungslösung.

In Anbetracht der großen Mengen an experimentellen Daten, die die Vorzüge von Konservierungslösungen vom extrazellulären Typ im Vergleich zu intrazellulären Lösungen darstellen <sup>[2, 139, 140]</sup>, wäre es ethisch nicht gerechtfertigt eine solche Studie durchzuführen. Okada et al. kommen ebenfalls zu dieser Schlussfolgerung<sup>[2]</sup>.

Die unterschiedlichen Ergebnisse in Bezug auf die Verwendung von Perfadex® als Konservierungslösung sind in zahlreichen Studien wie auch in der eigenen Datenlage erfassbar. Kritisch festzustellen bleibt, dass die meisten Erhebungen retrospektiv erfolgen und es keine randomisierten klinischen Studien gibt. Zusätzlich besteht eine gegenseitige Beeinflussung von zahlreichen Faktoren, die sich auf die postoperative Lungenfunktion, die Mortalität und Morbidität von lungentransplantierten Patienten auswirken. Diese Faktoren sollten in Zusammenhang mit der Konservierungslösung in weiteren Studien untersucht werden.

Oto et al. untersuchten in ihrer Studie die Unterschiede hinsichtlich einer PGD bei Verwendung von Perfadex® im Vergleich zu anderen Konservierungslösungen (Eurocollins® oder Papworth®). 157 LTX (113 DLTX; 44 SLTX) wurden dabei eingeschlossen. Die dargestellten besseren postoperativen Ergebnisse hinsichtlich des Auftretens von PGD, der Dauer des intensivmedizinischen Aufenthalts und der frühen postoperativen Mortalität waren statistisch nicht signifikant. In multivariaten Analysen hinsichtlich des Auftretens von PGD in Zusammenhang mit Empfänger-, Spenderkriterien und intraoperativen Einflussfaktoren zeigte sich, dass Perfadex® signifikant das Auftreten von PDG Grad 2 oder 3 zum Zeitpunkt T48 verhinderte im Vergleich zur Papworth®- und Eurocollins®-Lösung.<sup>[131]</sup>

Im Gegensatz dazu gibt es Forschungsgruppen, die in ihren klinischen Studien die Überlegenheit von Perfadex® nicht nachgewiesen haben.<sup>[19, 141]</sup>

Aziz et al. <sup>[141]</sup> untersuchten 69 Patienten und fanden keine Unterschiede auf den postoperativen Röntgen-Thorax-Aufnahmen zu den Zeitpunkten T0 und T48, der Sauerstoffsättigung zu den Zeitpunkten T12 und T48, der Beatmungsdauer, der Dauer auf der Intensivstation und der 30-Tages-Mortalität zwischen Perfadex® und Eurocollins®. Zusätzlich wiesen sie darauf hin, dass in vorangegangenen Studien Einschränkungen bestanden hinsichtlich der Gruppenzuordnung, der Art der Transplantation und dem Zeitpunkt der Transplantation.<sup>[141]</sup> Nath et al. <sup>[19]</sup> verglichen in einer Kohortenstudie mit 231 Patienten Peradex® und Eurocollins®. Die Ergebnisse zeigten keine statistischen Unterschiede zwischen den Konservierungslösungen.

Beim Vergleich der Ergebnisse von Eurocollins® und Perfadex® in der hier vorliegenden Studie besteht ebenfalls die Einschränkung, dass Eurocollins®-Lösung bis einschließlich 1998 verwendet wurde und somit diese Gruppe ein historisches Kollektiv darstellt. Die Perfadex®-Patienten wurden ab 1998 operiert. Im Zeitraum von 1991 bis 2007 haben die Transplantationsmedizin und die Möglichkeiten der intensivmedizinischen Behandlung deutliche Fortschritte gemacht. Somit ist eine klare Trennung und Zuordnung der besseren Ergebnisse nicht eindeutig möglich wegen anderer konkurrierender Faktoren (Zeitpunkt der Transplantation, postoperatives Management, veränderte immunsuppressive Therapie).



## **Immunsuppressiva**

Die verschiedenen verwendeten Immunsuppressiva-Kombinationen beeinflussen das Langzeitüberleben nach Lungentransplantation entscheidend. Die besten Ergebnisse erbrachten die Kombinationen aus Tacrolimus, Mycophenolat-Mofetil und Prednisolon sowie Tacrolimus, Azathioprin und Prednisolon. Eine deutlich schlechtere Überlebenswahrscheinlichkeit trat in der Immunsuppressiva-Kombination Cyclosporin, Azathioprin und Prednisolon auf.

Die Vergleichbarkeit des eigenen Patientenkollektivs mit anderen Publikationen wird durch die Einführung neuer Medikamente im untersuchten Zeitraum 1991 bis 2007 erschwert. Bis Mitte der 1990-er Jahre galt die Immunsuppressivakombination Cyclosporin, Azathioprin und Prednisolon als weltweiter Standard. Die Markteinführung neuer Immunsuppressiva führte dann zu veränderten Schemata. In der MLTG wurde die Kombination Cyclosporin, Azathioprin und Prednisolon hauptsächlich durch die Kombination Tacrolimus, Mycophenolat-Mofetil und Prednisolon abgelöst. Das „alte“ Immunsuppressivaschema (Cyclosporin, Azathioprin und Prednisolon) spielte ab 1996 nur noch eine untergeordnete Rolle. Somit ist bei den MLTG-Daten bis 1996 bei Patienten mit der „alten“ Kombination fast von einer „historischen“ Kontrollgruppe auszugehen.

Weitere Einflussfaktoren stellen die zunehmenden klinischen Erfahrungen mit den Lungentransplantierten, Verbesserungen der Operationsverfahren sowie des postoperativen Managements dar.

Insgesamt gibt es in der vorliegenden Fachliteratur nur wenige vergleichende Studien bezüglich des Outcomes nach Lungentransplantation im Vergleich zwischen verschiedenen Immunsuppressiva-Kombinationen. Webster et al. konnten bei Patienten nach Nierentransplantation in einer Metaanalyse mit 30 randomisierten Studien (4102 Patienten) beim Vergleich Tacrolimus versus Cyclosporin feststellen, dass eine Immunsuppression mit Tacrolimus der mit Cyclosporin deutlich überlegen ist, dies sowohl im Hinblick auf das Gesamtüberleben nach der Transplantation als auch den signifikanten Rückgang von akuten und chronischen Abstoßungsreaktionen.<sup>[121]</sup> Bei Herz-transplantierten Patienten dagegen konnten in Studien beim Vergleich zwischen Tacrolimus und Cyclosporin keine signifikanten Unterschiede für akute Abstoßungen oder ein verbessertes Langzeitüberleben gezeigt werden.<sup>[122, 123]</sup>

Agüero et al. stellten in ihrer Studie auf Basis der Überlebensstatistiken nach Herztransplantation fest, dass eine zum jetzigen Zeitpunkt optimale Immunsuppression aus einer Kombination von Cyclosporin, MMF und Steroiden bestehe.<sup>[124]</sup> Die Verwendung von Mycophenolat-Mofetil bei Patienten nach Nieren- oder Herztransplantation hat zu einer signifikanten Reduktion akuter Abstoßungen geführt.<sup>[47]</sup>

Für Patienten nach Lungentransplantation wurden in einigen Studien der Einfluss verschiedener Immunsuppressiva-Kombinationen auf das Langzeitüberleben nach Transplantation bzw. auf postoperative Komplikationen (akute und chronische Abstoßungen) untersucht: Hachem et al. stellten in ihrer randomisierten Studie 44 Patienten, die mit Tacrolimus und 46 Patienten, die mit Cyclosporin behandelt wurden, jeweils in Kombination mit Azathioprin und Prednisolon gegenüber. Tacrolimus-Patienten hatten dabei seltener akute Abstoßungsepisoden und Bronchitiden und länger BOS-freie Episoden als Cyclosporin-Patienten. Ein Effekt auf das Gesamtüberleben wurde nicht untersucht.<sup>[126]</sup>

Keenan et al. stellten ihre prospektive klinische Studie an 133 LTX im Zeitraum von 1991 bis 1994 vor und stellten dabei 67 Patienten, die Cyclosporin erhielten 66 Patienten mit Tacrolimus gegenüber. Die

Gruppen waren ähnlich in Bezug auf die Geschlechterverteilung, das Alter bei Transplantation und die zu Grunde liegenden Erkrankungen. Die 1- und 2-Jahresüberlebensraten zeigten mit 83% und 76% in der Tacrolimus-Gruppe und mit 71% und 66% in der Cyclosporin-Gruppe einen nicht signifikanten Trend zugunsten von Tacrolimus.<sup>[127]</sup> Zuckermann et al. untersuchten in einer randomisierten Studie die Ergebnisse der Immunsuppressiva-Kombinationen Cyclosporin, Mycophenolat-Mofetil und Prednisolon gegenüber der Kombination bestehend aus Tacrolimus, Mycophenolat-Mofetil und Prednisolon bei jeweils 37 Patienten nach Lungentransplantation zwischen 1997 und 1999. Sie stellten keine signifikanten Unterschiede bezüglich des Langzeitüberlebens in beiden Gruppen fest.<sup>[128]</sup> Auch Treede et al. fanden in ihrer randomisierten Studie mit 24 Patienten mit Cyclosporin und 26 Patienten mit Tacrolimus keine Unterschiede in der Überlebenswahrscheinlichkeit nach sechs Monaten und nach einem Jahr.<sup>[129]</sup> Palmer et al. konnten in ihrer prospektiv randomisierten Studie mit 81 LTX zwischen 1997 und 1999 für die Patientengruppe unter Immunsuppression mit Cyclosporin, Azathioprin und Kortikosteroiden oder Mycophenolat-Mofetil für die Patienten unter Mycophenolat-Mofetil-Therapie zwar eine Verringerung der akuten Abstoßung von 63% auf 58% feststellen, aber keinen Einfluss auf ein verbessertes Langzeitüberleben nach Lungentransplantation nachweisen.<sup>[130]</sup>

In Zusammenschau der aufgeführten Studien und der eigenen Daten ist das bessere Outcome der Patienten mit Tacrolimus gegenüber den Patienten, die mit Cyclosporin behandelt wurden, hauptsächlich auf die verschiedenen Zeiträume nach Transplantation zurückzuführen. Das Cyclosporin-basierte Immunsuppressionsmodell stammt aus den ersten Jahren der Transplantationserfahrung der MLTG und ist damit im Vergleich zu dem Immunsuppressionsmodell mit Tacrolimus als historisch einzustufen. In die verbesserten Überlebenszahlen der Patienten mit Tacrolimus und MycophenolatMofetil statt Cyclosporin und Azathioprin spiegeln sich somit auch Verbesserungen in der Diagnostik und Therapie von postoperativen Komplikationen sowie die deutlich gestiegene Erfahrung im Umgang mit Lungentransplantationspatienten wider. Es ist damit schwer beurteilbar, welcher der gezeigten Effekte nur auf die Kombination der verschiedenen Immunsuppressiva zurückzuführen ist. Um den Einfluss der unterschiedlichen Immunsuppressivakonzepte auf BOS und die postoperative Mortalität zu evaluieren, bedarf es weiterer Untersuchungen in prospektiven randomisierten Studien.

### **HLA-Matching**

Aus den Daten der eigenen Studie konnten HLA-Mismatches zwischen Empfänger und Spender nicht als limitierender Risikofaktor hinsichtlich des Gesamtüberlebens nach einer Lungentransplantation identifiziert werden. Zahlreiche Studien zeigten jedoch die Bedeutung der HLA-Matching-Ergebnisse im Hinblick auf ein postoperatives Organversagen und die Frequenz von akuten Abstoßungsepisoden bei Nierentransplantationen<sup>[111]</sup> sowie Herztransplantationen<sup>[112]</sup>. Die Bedeutung des HLA-Mismatches bei Lungentransplantation ist derzeit noch unklar und wird kontrovers diskutiert. Mackenzie et al. untersuchten in einem Patientenkollektiv von 3549 Lungentransplantierten in den Jahren 1987 bis 1997 den Einfluss der Gesamtzahl von HLA-Mismatches sowie die Folgen bei HLA-Mismatches in den jeweiligen Loci. Es zeigte sich ein deutlicher Unterschied hinsichtlich des Gesamtüberlebens nach einer Lungentransplantation in Abhängigkeit von der Gesamtanzahl der HLA-

Mismatches in multivariaten Analysen. Die Anzahl der HLA-A- und der HLA-DR-Mismatches schien Prädiktor für eine höhere Sterblichkeit innerhalb des ersten postoperativen Jahres zu sein, während die Anzahl der Gesamt-HLA-Mismatches in den A-, B- und DR-HLA-Loci eine Aussage über die Überlebensrate nach drei bzw. fünf postoperativen Jahren erlaubte.<sup>[63]</sup> Wisser et al. untersuchten retrospektiv 78 Lungentransplantationen zwischen 1989 und 1995 mit bekannter HLA-Typisierung von Spender und Empfänger. Die Nachbeobachtungszeit lag bei maximal 60 Monaten. Das Überleben nach Lungentransplantation war signifikant besser bei einer geringeren Anzahl der HLA-B-Mismatches sowie einer geringeren Anzahl der Gesamt-Mismatches. Die Anzahl der Abstoßungsepisoden zeigte einen deutlichen, aber nicht signifikanten Zusammenhang mit der Gesamtanzahl der HLA-Mismatches, d.h. je weniger Mismatches desto seltener traten Abstoßungsreaktionen auf. Ähnliches wurde für das Auftreten von BOS beschrieben.<sup>[113]</sup> Anderen Studien zufolge beeinflussen die HLA-Mismatches das Gesamtüberleben nicht <sup>[61, 114]</sup>. Nach ISHLT-Angaben sind HLA-Mismatches ein Risikofaktor sowohl für BOS als auch für eine geringere Überlebenswahrscheinlichkeit nach Lungentransplantationen.<sup>[95]</sup> Alle Studien einschließlich der vorliegenden weisen das entscheidende Problem der geringen Patientenzahlen auf. Desweiteren zeigt sich eine relative Häufigkeit mehrerer HLA-Mismatches zwischen Organ-Spender und Organ-Empfänger, während es nur wenige bis keine Transplantationen ohne Mismatches gibt. Dies macht statistische Berechnungen äußerst schwierig und könnte die widersprüchlichen Ergebnisse in der Fachliteratur bedingen. Zusätzlich erscheint es sinnvoll, die verschiedenen HLA-A, HLA-B und HLA-DR-Mismatches einzeln zu betrachten, da in vielen der oben aufgeführten Studien nur einzelne HLA-Genloci im Hinblick auf die Mortalität untersucht wurden, nicht aber die Gesamtzahl aller HLA-A-, HLA-B oder HLA-DR-Mismatches.

## **BOS**

Größter limitierender Faktor für das Langzeitüberleben nach einer Lungentransplantation ist die chronische Abstoßung im Sinne eines Bronchiolitis obliterans Syndrom (BOS). Bei den Daten der MLTG beträgt das BOS-freie Intervall durchschnittlich 5,930 Jahre. Nach einem Jahr hatten 21,8%, nach drei Jahren 28,9% nach fünf Jahren 33,2% der Patienten ein Bronchiolitis obliterans Syndrom  $BOS \geq 1$ . Damit liegt die Inzidenzrate bei den Lungentransplantationen an der Universität München im Rahmen der in anderen Arbeiten angegebenen Zahlen: Gottlieb et al. beschreiben die mediane Zeit bis zur Diagnose eines BOS mit circa 1,5 Jahren. Fünf Jahre nach Transplantation waren 50% bis 60% der Patienten von BOS betroffen<sup>[51]</sup>. Bei Meyers et al. lagen die BOS-Raten nach einem, drei und fünf Jahren bei 18%, 58% und 75% <sup>[26]</sup>. Der Studie von Moffatt et al. zufolge waren nach einem Jahr 84% der Patienten BOS-frei, nach drei Jahren 64% und nach fünf Jahren 40% <sup>[97]</sup>. Die ISHLT beschreibt im Jahresbericht 2005 bei 43% der Patienten fünf Jahre nach der Transplantation ein  $BOS \geq 1$ , wobei es bei 33% zu einer fortschreitenden Erkrankung kommt <sup>[95]</sup>. Zusammenfassend ist somit festzustellen, dass im Vergleich zur international publizierten Fachliteratur in der vorliegenden Studie weniger Patienten der MLTG ein BOS im Langzeitverlauf entwickelt haben.

Zum Vergleich der Konservierungslösungen im Hinblick auf die Entwicklung eines BOS nach der Lungentransplantation fand sich nur sehr wenig Literatur: Nath et al. konnten in ihrer Studie keinen

signifikanten Einfluss der Konservierungslösung auf das Auftreten von BOS feststellen: ein Jahr nach Transplantation waren 70,4% der Perfadex®- und 73,9% der Eurocollins®-Patienten BOS-frei.<sup>[19]</sup>

Bei den Untersuchungen von Nath et al. zeigten sich keine Unterschiede bezüglich der Verwendung unterschiedlicher Konservierungslösungen und dem Auftreten von BOS. Ein Jahr BOS-frei waren 74% der EC®- und 70% der LPD-Patienten.<sup>[19]</sup>

### **Weitere Risikofaktoren (Spenderkriterien, EKZ, Beatmungsdauer)**

Es ist sehr schwierig nachzuweisen, welche eindeutigen Spenderkriterien einen Einfluss auf das postoperative Überleben nach Lungentransplantation haben. Statistische Berechnungen sind erschwert durch die Kombination der verschiedenen untersuchten Kriterien. Auch können mögliche Interaktionen einzelner Parameter nicht ausgeschlossen werden. Dementsprechend beschäftigen sich in der Literatur nur wenige Studien mit präoperativen und intraoperativen Aspekten.

Sekine et al. untersuchten bei insgesamt 122 LTX-Patienten und 119 Spendern zwischen 1997 und 2000 verschiedene Aspekte im Hinblick auf das postoperative Outcome. Der BMI der Empfänger, der intraoperative Einsatz von HLM, der sofortige postoperative systolische Pulmonalarteriendruck, die Oxygenation nach der Transplantation sowie eine Bewertungsskala korrelierten dabei significant mit dem postoperativen Outcome.<sup>[102]</sup>

Ciccone et al. untersuchten in ihrer retrospektiven Studie den Einfluss der Todesursache des Spenders auf das Langzeitüberleben nach Lungentransplantation. 295 Spender nach SHT und 205 Spender nach nicht traumatisch bedingtem Tod wurden zwischen 1998 und 1999 untersucht. Es zeigte sich kein signifikanter Einfluss auf das postoperative Überleben. Nicht signifikante Unterschiede wurden in der Häufigkeit des Auftretens von akuten Abstoßungsreaktionen und der Entwicklung von BOS dargestellt. Nach fünf Jahren waren 34,5% der Empfänger bzw. 50,8% der Empfänger der "Traumaorgane" von einem BOS betroffen. Die Todesursache schien sich nicht auf den frühen postoperativen Zeitraum auszuwirken, jedoch auf die Langzeitergebnisse hinsichtlich der Entwicklung eines BOS.<sup>[38]</sup>

Pilcher et al. untersuchten ebenfalls verschiedene prä- und intraoperative Einflussfaktoren auf das spätere Outcome nach Lungentransplantation. Der untersuchte Parameter war dabei der postoperative Horowitz-Index. In ihrer Studie stellten sie fest, dass signifikante Zusammenhänge zwischen dem Alter des Spenders, dem präoperativen PaO<sub>2</sub> des Spenderorgans sowie der Notwendigkeit eines Einsatzes von inotropen Substanzen nach der Operation im Hinblick auf das spätere Outcome des Empfängers bestanden.<sup>[101]</sup>

## 5. Zusammenfassung

In den vergangenen 25 Jahren hat sich die Lungentransplantation von einem experimentellen Therapieansatz zur etablierten Behandlungsmöglichkeit schwerer fortgeschrittener Lungenerkrankungen und Erkrankungen des pulmonalen Kreislaufs weiterentwickelt.

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der Darstellung der Überlebenswahrscheinlichkeiten aller in München im Zeitraum von 1991 bis 2007 transplantierten Patienten in Abhängigkeit verschiedener prä-, intra- und postoperativer Aspekte sowie gezielt auf den Vergleich der Überlebensstatistiken bei Verwendung unterschiedlicher Konservierungslösungen (Eurocollins® versus Perfadex®).

Ziel der Forschung auf dem Gebiet der Lungentransplantation ist es, Risikofaktoren für das Langzeitüberleben zu identifizieren und dementsprechende diagnostische Kriterien zu etablieren, die insgesamt die Ergebnisse dieser operativen Technik verbessern. Zu diesem Zweck erfolgte die Erstellung einer Datenbank aller am Klinikum der LMU München seit Beginn des MLTG Lungentransplantationsprogramms 1991 transplantierten Patienten mit retrospektiver und prospektiver Erfassung aller relevanten Daten.

Von 1991 bis einschließlich 2007 wurden insgesamt 329 Lungentransplantationen durch die MLTG durchgeführt, darunter 7 Retransplantationen (6 DLTX und 1 SLTX). Insgesamt wurden 178 DLTX und 151 SLTX durchgeführt. Bei 61 der 329 LTX wurde Eurocollins® und bei 268 Perfadex® als Konservierungslösung verwendet, wobei ausschließlich Perfadex® als Konservierungslösung ab 1998 verwendet wurde.

171 der 329 Spender (52%) waren Männer und 157 (47,7%) Frauen (bei einem Spender unbekannt). Das durchschnittliche Alter der Spender lag bei 36 Jahren, der Großteil der Spender (30%) lag in der Altersgruppe von 41 bis 50 Jahren. Das durchschnittliche Spenderalter ist im Vergleich der Zeiträume von 1991 bis 1999 und 2000 bis 2007 um fast acht Jahre gestiegen ( $p < 0,001$ ). Die Spender wurden vor Explantation durchschnittlich 3,4 Tage beatmet, 56% wurden maximal 48 Stunden bis zur Explantation beatmet. Die durchschnittliche Beatmungsdauer ist in den Zeiträumen von 1991 bis 1999 und 2000 bis 2007 ebenfalls gestiegen von 63,6 Stunden auf 93,3 Stunden ( $p = 0,011$ ).

Die Empfänger waren zum Zeitpunkt der Transplantation durchschnittlich 45,9 Jahre alt, 36% lagen in der Altersgruppe von 51 bis 60 Jahren und 25% in der Altersgruppe von 41 bis 50 Jahren. Die männlichen Empfänger waren durchschnittlich 47,5 Jahre und die weiblichen Empfänger 44,4 Jahre alt ( $p = 0,038$ ). Das Durchschnittsalter bei DLTX lag bei 40,4 Jahren im Vergleich zu 52,4 Jahren bei SLTX ( $p < 0,001$ ) und bei EC® bei 41,4 Jahren im Vergleich zu 46,9 Jahren bei Perfadex® ( $p = 0,087$ ). Insgesamt zeigte sich eine ausgeglichene Geschlechterverteilung sowohl bezogen auf die gesamten LTX als auch im Vergleich DLTX und SLTX sowie EC® und Perfadex®:

Die durchschnittliche Wartezeit lag bei fast 9 Monaten, wobei die durchschnittliche Wartezeit auf eine DLTX länger war mit 9,4 Monaten im Vergleich zur SLTX mit 7,8 Monaten ( $p=0,077$ ). Im EC®-Kollektiv lag die durchschnittliche Wartezeit bis zur Operation bei 5,2 Monaten im Vergleich zu 9,4 Monaten in der Perfadex®-Gruppe ( $p<0,001$ ).

Die häufigsten Indikationen zur Lungentransplantation insgesamt waren IPF, COPD und CF. Bei DLTX waren die häufigsten Indikationen IPF und CF und bei SLTX IPF und COPD. In der EC®-Gruppe führten am häufigsten IPF und CF zur Transplantationsindikation und in der Perfadex®-Gruppe IPF und COPD.

Als intraoperative Aspekte einer Lungentransplantation wurden die Ischämiezeit, die Operationsdauer, der mögliche Einsatz einer HLM sowie die Verwendung von Blutkonserven untersucht. Die durchschnittliche Ischämiezeit lag bei SLTX bei 4,9 Stunden und bei DLTX bei 5,7 Stunden für die 1. Lunge und 7,1 Stunden für die 2. Lunge. Bei Eurocollins®-Patienten lag die durchschnittliche Ischämiezeit bei 5,3 Stunden im Vergleich zu 6,2 Stunden in der Perfadex®-Gruppe. Die durchschnittliche Operationsdauer aller Transplantationen lag bei 318 Minuten, bei DLTX mit 403 Minuten länger als bei SLTX mit 227 Minuten ( $p<0,01$ ). Thorakale Voroperationen führten zu einem durchschnittlich längerem operativen Eingriff ( $p=0,902$ ). Bezogen auf die Konservierungslösung lag in der Eurocollins®-Gruppe die durchschnittliche Operationszeit bei 268 Minuten im Vergleich zu 330 Minuten in der Perfadex®-Gruppe ( $p<0,001$ ), wobei in der Perfadex®-Gruppe prozentuell mehr DLTX durchgeführt wurden, die grundsätzlich länger dauerten. Die Herzlungenmaschine kam bei 31% der Transplantationen zum Einsatz, häufiger bei DLTX (44%) als bei SLTX (16%) ( $p<0,001$ ). In der EC®-Gruppe wurden 26% und in der Perfadex®-Gruppe 32% mit HLM operiert ( $p<0,001$ ). Durchschnittlich wurden pro Empfänger 5 Blutkonserven während der Transplantation verabreicht mit großer Variationsbreite, bei DLTX durchschnittlich 7,4 im Vergleich zu 2,0 bei SLTX ( $p<0,001$ ). Bei 14,6% der Operationen wurden zehn oder mehr EKs verwendet. Bei Patienten mit thorakalen Voroperationen wurden durchschnittlich mehr EKs verbraucht ( $p=0,5$ ). Der Verbrauch in EKs bei Vergleich von Eurocollins®- mit Perfadex®-Patienten war nicht signifikant unterschiedlich (3,5 EKs in EC® und 5,3 EKs in Perfadex®).

Die Hochrisikokombination eines CMV-negativen Empfängers und eines CMV-positiven Spenders lag bei 21,3% der Patienten vor. Am häufigsten war die Kombination eines CMV-negativen Spenders mit einem CMV-positiven Empfänger (26,1%).

Der durchschnittliche Mismatch des HLA-A-Lokus lag bei 1,27, des HLA-B-Lokus bei 1,564 und des HLA-DR Lokus bei 1,43. Insgesamt lag der durchschnittliche HLA-Mismatch bei 4,24. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede bei Vergleich der Mismatches bei DLTX und SLTX sowie bei EC® und Perfadex®.

Postoperativ erhielten 93% der Patienten nach Lungentransplantation eine Dreifachkombination als Standardimmunsuppression. Die am häufigsten verwendete primäre Immunsuppressivakombination bestand aus Tacrolimus, Mycophenolat-Mofetil und Prednisolon. Bezogen auf das

Operationsverfahren ergaben sich ähnliche Verteilungen. Während des untersuchten Zeitraums von 1991 bis 2007 kam es zu einem Wechsel der Standardimmunsuppression mit Verwendung von Tacrolimus ab 1996. Aktuell wird am häufigsten die Kombination Tacrolimus, MMF und Prednisolon verabreicht. In der Eurocollins®-Gruppe bestand die häufigste Dreifachkombination (66%) aus Cyclosporin, Azathioprin und Prednisolon, in der Perfadex®-Gruppe Tacrolimus, Mycophenolat-Mofetil und Prednisolon (84%). Bei Vergleich der beiden Gruppen wurde aufgrund der zeitlichen Zuordnung von Eurocollins® ebenfalls der Wechsel der Standard-Immunsuppression ersichtlich.

Die Dauer des postoperativen intensivmedizinischen Aufenthalts lag bei durchschnittlich 24,2 Tagen, bei DLTX mit 28,0 Tagen länger als bei SLTX mit 19,89 Tagen ( $p < 0,001$ ). Die verwendete Konservierungslösung zeigte keinen Einfluss auf die Dauer. Der gesamtstationäre Aufenthalt lag bei durchschnittlich 46,6 Tagen, bei Vergleich von DLTX mit SLTX zeigte sich kein signifikanter Unterschied ( $p = 0,251$ ). Eurocollins®-Patienten blieben nach der Transplantation durchschnittlich länger im Krankenhaus als Perfadex®-Patienten (62,5 Tage im Vergleich zu 42,8 Tagen,  $p = 0,011$ ).

Die durchschnittliche Beatmungsdauer nach Lungentransplantation lag bei 17,3 Tagen, bei DLTX mit 19,9 Tagen länger als nach SLTX mit 14,0 Tagen ( $p = 0,003$ ). Bei Vergleich der Konservierungslösungen zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen Eurocollins® und Perfadex®.

Die Lungenfunktion wurde postoperativ zu drei verschiedenen Zeitpunkten ( $d_0$ ,  $d_1$  und  $d_3$ ) bestimmt. Eine primäre postoperative Graftdysfunktion wurde bei 53,5% der Patienten zum Zeitpunkt  $d_0$ , bei 39,2% zum Zeitpunkt  $d_1$  und bei 34,0% zum Zeitpunkt  $d_3$  festgestellt. Bei SLTX wurde insgesamt signifikant häufiger eine primäre Graftdysfunktion festgestellt ( $p < 0,001$ ). Patienten in der Eurocollins®-Gruppe waren ebenfalls mit 78,7% signifikant häufiger von einer Transplantatdysfunktion betroffen als Perfadex®-Patienten mit 60,8% ( $p < 0,001$ ). Bei 33,9% der Patienten wurde ein Reperfusionsodem beschrieben. Dabei zeigte sich kein signifikanter Unterschied bei Vergleich des Operationsverfahrens und bei Vergleich der Konservierungslösung.

Ein Bronchiolitis obliterans Syndrom wurde bei einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 3,46 Jahren bei 29% der transplantierten Patienten beobachtet. Bei SLTX entwickelten die Patienten signifikant häufiger ein BOS als bei DLTX ( $p = 0,008$ ), ebenso in der Eurocollins®-Gruppe im Vergleich zur Perfadex®-Gruppe ( $p = 0,001$ ). Eine chronische Abstoßung trat durchschnittlich nach 5,930 Jahren auf.

Mit den vorliegenden Daten lassen sich folgende Ergebnisse zusammenfassend festhalten:

1. Das Langzeitüberleben nach Lungentransplantation ist in München vergleichbar mit den internationalen Ergebnissen anderer Zentren. Die Überlebensraten liegen nach einem, drei und fünf Jahren bei 76,9%, 65,2% und 57,8%. Die Überlebensraten haben sich seit Beginn stetig verbessert.
2. Die Operationsart (DLTX vs. SLTX) war kein Risikofaktor für eine verkürzte Lebenserwartung.

3. Keinen signifikanten Effekt auf das Überleben nach Lungentransplantation haben die Qualität des Spenderorgans gemessen am präoperativen Horovitz-Index sowie die Dauer der präoperativen Beatmung des Spenders. Das Alter des Spenders war ein Risikofaktor für häufigeres Versterben der Empfänger, nicht für früheres.
4. Empfängerspezifische Faktoren waren keine Risikofaktoren für eine verkürzte Lebenserwartung nach Transplantation. Dazu gehören das Geschlecht des Empfängers, ein Geschlechtermismatch (Spender-Empfänger), die zugrunde liegende Erkrankung des Empfängers, das Alter des Empfängers bei Transplantation.
5. Intraoperative Faktoren wie ein CMV-Mismatch, der CMV-Status des Spenders, HLA-Mismatch, Einsatz und Dauer von EKZ und die Ischämiezeit waren ebenfalls keine Risikofaktoren für eine Verkürzung der Lebenserwartung.
6. Die Dauer der postoperativen Beatmung war ein Risikofaktor für früheres Versterben nach Lungentransplantation.
7. Die verwendete Konservierungslösung EC® war ein signifikanter Risikofaktor für häufigeres und früheres Versterben im Vergleich zu Perfadex®.
8. Die verwendete immunsupprimierende Therapie mit Cyclosporin und Azathioprin war im Gegensatz zu Tacrolimus und Mycophenolat-Mofetil als Risikofaktor für das Überleben anzusehen.
9. BOS trat in den MLTG-Daten mit vergleichbarer Häufigkeit und zu einem vergleichbarem postoperativen Zeitpunkt auf, wie in der internationalen Literatur publiziert.
10. Die verwendete Konservierungslösung EC® war ein signifikanter Risikofaktor für häufigeres und früheres Auftreten von BOS im postoperativen Zeitraum im Vergleich zu Perfadex®.

Die vorliegenden Ergebnisse und Auswertungen liefern damit wertvolle Grundlagen und Ergebnisse für die erfolgreiche Weiterentwicklung des Lungentransplantationsprogramms im Rahmen der MLTG am Klinikum Großhadern der Ludwigs-Maximilians-Universität München.



## **6. Literaturverzeichnis und Quellen**

- 1 Cooper DKC, Review of Surgical Techniques: The Surgical Anatomy of Experimental and Clinical Thoracic Organ Transplantation, *Tex Heart Inst J* 2004; 31(1):61-8.
- 2 Okada Y, Kondo T et al., Impact of Lung Preservation Solutions, Euro-Collins vs. Low-potassium Dextran, on Early Graft Function: A Review of Five Clinical Studies, *Ann Thorac Cardiovasc Surg.* 2006 Feb;12(1):10-4.
- 3 Davis RD Jr., Pasque M et al., Pulmonary Transplantation, *Ann Surg.* 1995 Jan; 221(1):14-28.
- 4 Christie JD, Edwards LB et al., The Registry of the International International Society for Heart and Lung Transplantation: Twenty-sixth Official Adult Lung and Heart–Lung Transplantation Report—2009, *J Heart Lung Transplant*, 2009 Oct; 28(10):1031-49.
- 5 Orens JB, Estenne M et al., International Guidelines for the Selection of Lung Transplant Candidates: 2006 Update - A Consensus Report From the Pulmonary Scientific Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation, *J Heart Lung Transplant* 2006 Jul;25(7):745-55.
- 6 Estenne M, Maurer JL et al., Bronchiolitis Obliterans Syndrome 2001: An Update of the Diagnostic Criteria; *J Heart Lung Transplant.* 2002 Mar; 21(3):297-310.
- 7 Orens JB, Boehler A et al., A Review of Lung Transplant Donor Acceptability Criteria; *J Heart Lung Transplant.* 2003 Nov;22(11):1183-200.
- 8 Christie JD, Van Raemdonck D et al., Report of the ISHLT Working Group on Primary Lung Graft Dysfunction Part I: Introduction and Methods, *J Heart Lung Transplant.* 2005 Oct;24(10):1451-3.
- 9 Christie JD, Carby M et al., Report of the ISHLT Working Group on Primary Lung Graft Dysfunction Part II: Definition. A Consensus Statement of the International Society for Heart and Lung Transplantation, *J Heart Lung Transplant.* 2005 Oct;24(10):1454-9.
- 10 de Perrot M, Bonser RS et al., Report of the ISHLT Working Group on Primary Lung Graft Dysfunction Part III: Donor-Related Risk Factors and Markers, *J Heart Lung Transplant.* 2005 Oct;24(10):1460-7.
- 11 Barr ML, Kawut SM et al., Report of the ISHLT Working Group on Primary Lung Graft Dysfunction Part IV: Recipient-Related Risk Factors and Markers, *J Heart Lung Transplant.* 2005 Oct;24(10):1468-82.
- 12 Arcasoy SM, Fisher A et al., Report of the ISHLT Working Group on Primary Lung Graft Dysfunction Part V: Predictors and Outcomes, *J Heart Lung Transplant.* 2005 Oct;24(10):1483-8.
- 13 Shargall Y, Guenther G et al., Report of the ISHLT Working Group on Primary Lung Graft Dysfunction Part VI: Treatment, *J Heart Lung Transplant.* 2005 Oct;24(10):1489-500.

- 14 Lau CL, Patterson GA, Current status of lung transplantation, Eur Respir J Suppl. 2003 Nov;47:57s-64s.
- 15 Bruch HP, Trentz O, Berchtold Chirurgie; 2006, Verlag Urban & Fischer, München, 5. Auflage Kapitel 14 Transplantation
- 16 Organspende und Transplantation, Bayerisches Staatsministerium für Unterricht und Kultur, AGO ArbeitsGruppe Organspende e.V., 2004
- 17 McDyer JF, Human and Murine Obliterative Bronchiolitis in Transplant, Proc Am Thorac Soc. 2007 Jan;4(1):37-43.
- 18 Schirmer J, Treede H et al., Lungen- und Herz-Lungen-Transplantation; Ärzteblatt Online 10.11.2007, häb 11/07: 519-25.
- 19 Nath DS, Walther AR et al., Does Perfadex® Affect Outcomes In Clinical Lung Transplantation?, J Heart Lung Transplant. 2005 Dec;24(12):2243-8.
- 20 Oesterle A., Rahmel A, Eurotransplant International Foundation Annual Report 2007, CIP-Gegerens Koninklijke bibliotheek, Den Haag, 2008 (www.eurotransplant.nl)
- 21 Eurotransplant International Foundation, www.eurotransplant.nl
- 22 Bundesärztekammer, Bekanntmachungen: Richtlinien zur Organtransplantation gemäß § 16 TPG, Dtsch Arztebl 2005; 102(22): A-1615 / B-1355 / C-1279
- 23 De Perrot M, Chaparro C et al., Twenty-year experience of lung transplantation at a single center: Influence of recipient diagnosis on long-term survival, J Thorac Cardiovasc Surg. 2004 May;127(5):1493-501.
- 24 Chen F, Nakamura T et al., Development of New Organ Preservation Solutions in Kyoto University, Yonsei Med J. 2004 Dec 31;45(6):1107-14.
- 25 Thabut G, Vinatier I et al., Influence of Preservation Solution on Early Graft Failure in Clinical Lung Transplantation, Am J Respir Crit Care Med. 2001 Oct 1;164(7):1204-8.
- 26 Meyers BF, Lynch J et al., Lung Transplantation: A Decade of Experience, Ann Surg. 1999 Sep;230(3):362-70; discussion 370-1.
- 27 de Perrot M, Liu M et al., Ischemia–Reperfusion–induced Lung Injury, Am J Respir Crit Care Med. 2003 Feb 15;167(4):490-511.
- 28 Nicod LP, Mechanisms of Airway Obliteration after Lung Transplantation, Proc Am Thorac Soc. 2006 Jul;3(5):444-9.
- 29 Thabut G, Vinatier I et al., Primary Graft Failure Following Lung Transplantation: Predictive Factors of Mortality, Chest. 2002 Jun;121(6):1876-82.

- 30 Burton CM, Milman N et al., The Copenhagen National Lung Transplant Group: Survival after Single Lung, Double Lung, and Heart-Lung Transplantation; J Heart Lung Transplant. 2005 Nov;24(11):1834-43.
- 31 Reichenspurner H, Overview of Tacrolimus-based Immunosuppression After Heart or Lung Transplantation, J Heart Lung Transplant. 2005 Feb;24(2):119-30.
- 32 Biedermann A, Köhnlein T, Alpha-1-Antitrypsin-Mangel – eine versteckte Ursache der COPD: Überblick über Pathogenese, Diagnostik, Klinik und Therapie, Dtsch Arztebl 2006; 103(26): A-1828 / B-1569 / C-1518
- 33 Hirche TO, Smaczny C et al., Pulmonale Manifestation der Mukoviszidose im Erwachsenenalter, Dtsch Arztebl 2003; 100(5): A-264 / B-237 / C-226
- 34 acc, Lungentransplantation von herztoten Spendern, Dtsch Arztebl 2002; 99(10): A-655 / B-531 / C-502
- 35 Schlitt HJ, Jäger MD, Kongressbericht: Organmangel limitiert Erfolge der Transplantationsmedizin, Dtsch Arztebl 2001; 98(1-2): A-47 / B-43 / C-43
- 36 Niedermeyer J, Bewig B et al., Lungen- und Herz-Lungen-Transplantation, Pneumologie 2001; 55: 396-400.
- 37 Grover FL, Fullerton DA et al., The past, present, and future of lung transplantation, Am J Surg. 1997 Jun;173(6):523-33.
- 38 Ciccone AM, Stewart KC et al., Does donor cause of death affect the outcome of lung transplantation?, J Thorac Cardiovasc Surg. 2002 Mar;123(3):429-34.
- 39 Couraud L, Baudet E et al., Lung transplantation with bronchial revascularisation. Surgical anatomy, operative technique and early results, Eur J Cardiothorac Surg. 1992;6(9):490-5.
- 40 Müller C, Bittmann I et al., Improvement of lung preservation -- from experiment to clinical practice, Eur Surg Res. 2002 Jan-Apr;34(1-2):77-82.
- 41 Henne-Bruns D; Dürig M et al., Duale Reihe Chirurgie, Georg Thieme Verlag, 3. vollständig überarbeitete Auflage, 2007
- 42 Gamez P, Cordoba M et. al. Lung transplantation from out-of-hospital non-heart-beating lung donors. One-year experience and results. J Heart Lung Transplant 2005; 24: 1098-1102.
- 43 Aurora P, Boucek MM et al., Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Tenth Official Pediatric Lung and Heart/Lung Transplantation Report – 2007, J Heart Lung Transplant. 2007 Dec;26(12):1223-8.

- 44 Maurer JR, Frost AE et al., International guidelines for the selection of lung transplant candidates. The American Society for Transplant Physicians (ASTP)/American Thoracic Society(ATS)/European Respiratory Society(ERS)/International Society for Heart and Lung Transplantation(ISHLT), *Transplantation* 1998 Oct 15;66(7):951-6.
- 45 Goddard et al., Lung Transplantation: Postoperative Monitoring & Complications, *Chest* 1997;112;42-44
- 46 Fühner T, Gottlieb J, Probleme nach Lungentransplantation, *Intensivmedizin up2date* 2008, 4, 1, 49-60.
- 47 Knoop C, Haverich A et al., Immunosuppressive therapy after human lung transplantation. *Eur Respir J* 2004; 23: 159-171.
- 48 Karow T, *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*, Elsevier, Urban & Fischer, 15. Auflage 2007: 832-841.
- 49 Knoop C, Estenne M, Acute and Chronic Rejection after Lung Transplantation, *Semin Respir Crit Care Med*. 2006 Oct;27(5):521-33.
- 50 Schulman LL, Weinberg AD et al., Mismatches at the HLA-DR and HLA-B loci are risk factors for acute rejection after lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:1833–1837.
- 51 Gottlieb J, Welte T et al., Lungentransplantation Möglichkeiten und Grenzen, *Internist* 2004; 45:1246–1260.
- 52 Collins J, Kazerooni EA et al., Bronchogenic Carcinoma after Lung Transplantation: Frequency, Clinical Characteristics, and Imaging Findings, *Radiology*. 2002 Jul;224(1):131-8.
- 53 Schulman LL, Htun T et al., Pulmonary nodules and masses after lung and heart-lung transplantation, *J Thorac Imaging*. 2000 Jul;15(3):173-9.
- 54 Arcasoy SM, Hersh C et al., Bronchogenic carcinoma complicating lung transplantation, *J Heart Lung Transplant*. 2001 Oct;20(10):1044-53.
- 55 Lau CL, Patterson GA et al., Critical Care Aspects of Lung Transplantation, *J Intensive Care Med*. 2004 Mar-Apr;19(2):83-104.
- 56 Oto T, Griffiths A et al., Donor history of asthma is not a contraindication to lung transplantation: 12-year single-center experience, *J Heart Lung Transplant*. 2004 Mar;23(3):309-16.
- 57 Yousem SA, Berry G et al., A working formulation for the standardization of nomenclature in the diagnosis of heart and lung rejection. *J Heart Lung Transplant* 1990; 9: 593-601.
- 58 Yousem SA, Berry GJ et al., Revision of the 1990 working formulation for the classification of pulmonary allograft rejection: lung rejection study group. *J Heart Lung Transplant* 1996; 15: 1-15.

- 59 Stewart S, Fishbein MC et al., Revision of the 1996 Working Formulation for the Standardization of Nomenclature in the Diagnosis of Lung Rejection, *J Heart Lung Transplant* 2007 Dec;26(12):1229-42.
- 60 Oto T, Levvey BJ et al., Potential refinements of the International Society for Heart and Lung Transplantation primary graft dysfunction grading system, *J Heart Lung Transplant*. 2007 May;26(5):431-6.
- 61 Van den Berg JWK, Hepkema BG et al., Long-term outcome of lung transplantation is predicted by the number of HLA-DR mismatches, *Transplantation* 2001; 71: 368-373.
- 62 Sundaresan S, Mohanakumar T et al., HLA-A locus mismatches and development of antibodies to HLA after lung transplantation correlate with the development of bronchiolitis obliterans syndrome, *Transplantation*. 1998 Mar 15;65(5):648-53.
- 63 Quantz MA, Bennett LE et al., Does human leukocyte antigen matching influence the outcome of lung transplantation? An analysis of 3,549 lung transplantations, *J Heart Lung Transplant*. 2000 May;19(5):473-9.
- 64 Chalermkulrat W, Neuringer IP et al., Human leukocyte antigen mismatches predispose to the severity of bronchiolitis obliterans syndrome after lung transplantation, *Chest*. 2003 Jun;123(6):1825-31.
- 65 Marsh SG; Nomenclature for factors of the HLA system, update May 2008, *Tissue Antigens*. 2008 Sep;72(3):224-6.
- 66 Ganesh JS, Rogers CA et al., Does the method of lung preservation influence outcome after transplantation? An analysis of 681 consecutive procedures, *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2007 Nov;134(5):1313-21.
- 67 Riede UN, Werner M et al., *Allgemeine und spezielle Pathologie*, Georg Thieme Verlag Stuttgart, 2004, 5. Auflage
- 68 Novick RJ, Stitt LW et al. Pulmonary Retransplantation: Predictors of Graft Function and Survival in 230 patients. *Ann Thorac Surgery* 1998; 65: 227-234.
- 69 Reichenspurner H, Girgis RE et. al. Obliterative bronchiolitis after lung and heart-lung transplantation, *Ann Thorac Surg*. 1995 Dec;60(6):1845-53.
- 70 Brugière O, Thabut G et al., Lung Retransplantation for Bronchiolitis Obliterans Syndrome. *Chest* 2003; 123: 1832-1837.
- 71 Schütt C, Bröker B, *Grundwissen Immunologie*, Elsevier Verlag München, 1. Auflage 2006
- 72 Janeway CA, Travers P et al., *Immunologie*, Akademischer Verlag GmbH Heidelberg Berlin, 5. Auflage 2002
- 73 IMGT/HLA-Database, <http://www.ebi.ac.uk/>

- 74 Schreuder GM, Hurley CK et al., The HLA Dictionary 2004: a summary of HLA-A, -B, -C, -DRB1/3/4/5 and -DQB1 alleles and their association with serologically defined HLA-A, -B, -C, -DR and -DQ antigens, *Hum Immunol.* 2005 Feb;66(2):170-210.
- 75 Feindt P, Harig F et al., Empfehlungen zum Einsatz und zur Verwendung der Herz-Lungen-Maschine (Kapitel 23 Empfehlungen zur Lungenkonservierung), Verlag Steinkopff, Darmstadt, 2006
- 76 Kalinka A, Untersuchungen am Grosstiermodell zum Vergleich zweier Konservierungslösungen, Celsior® und Perfadex®, für den Einsatz in der Lungentransplantationschirurgie, Inaugural-Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin der Medizinischen Fakultät der Eberhard-Karls-Universität zu Tübingen, 2004
- 77 Land WG, Immunsuppressive Therapie, Thieme Verlag Stuttgart, 2006
- 78 Largiader F, Organkonservierung, *Langenbeck's Archives of Surgery*, Springer Berlin / Heidelberg, 1968; 322: 1435-2443.
- 79 Lehmkuhl H, Guenther G et al., Pulmonale Blutungen nach Lungentransplantation, *Dtsch. Med. Wochenschr* 2005; 130: 448-449.
- 80 Strauss T, Behr J et al, Behandlung bronchialer Anastomosenprobleme nach Lungentransplantation, *Pneumologie* 2007; 61.
- 81 Cremer J, Hirt SW et al., Surgical Technique and Complications in Lung Transplantation, *Acta Chir. Austriaca* 2001; 33:25-28.
- 82 Semik M, Wenzelburger F et al., Lungentransplantation im fortgeschrittenen Lebensalter: Indikation, Technik, Ergebnisse, *Herz- Thorax- Gefäßchir* 2004; 18 Supple 1: 28-39
- 83 Pfeifer F, Einfluss moderner Konservierungslösungen auf den Ischämie- und Reperfusionsschaden im Rahmen der experimentellen Lungentransplantation am Großtiermodell, Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin an der Friedrich-Schiller-Universität Jena, 2005
- 84 Waßmuth R, Einführung in das HLA-System, ecomed Medizin Verlagsgruppe Hüthig Jehle Rehm GmbH, 2. Auflage 2005
- 85 Internetpräsenz der herzchirurgischen Abteilung der Universität München, Klinikum Großhadern, <http://hch.klinikum.uni-muenchen.de/>
- 86 Reichart B(Herausgeber), Lungentransplantationen, Verlag Hans Huber Bern, 1995
- 87 Hetzer R (Editor), Lung transplantation, Steinkopff Verlag Darmstadt, 2003
- 88 Cooper DKC, Novitzky D, The Transplantation and Replacement of thoracic organs, Kluwer Academic Publishers, 1990: 357-409.
- 89 Banner NR, Polak JM et al., Lung Transplantation, Cambridge University Press, 2003

- 90 Shennib H, Medical Intelligence Unit, Immunology of the lung allograft, R. G. Landes Company, Austin/Texas, USA/Springer-Verlag Heidelberg, Deutschland, 1995
- 91 Fishman AP, Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders Volume 2, Third Edition, McGraw-Hill Company 1998, p. 1671-1692.
- 92 Martinu T, Howell DN et al., Pathologic Correlates of Bronchiolitis Obliterans Syndrome in Pulmonary Retransplant Recipients; Chest 2006;129:1016-1023.
- 93 Christie JD, Edwards LB et al., The registry of the international society for heart and lung transplantation: twenty-fifth annual report; J Heart Lung Transplant 2008;27: 937-983.
- 94 Diepeveen-Huijsman VC, Cranendonk C, Oosterlee A, Eurotransplant International Foundation Annual Report 2008, CIP-Gegerens Koninklijke bibliotheek, Den Haag, 2008 (www.eurotransplant.nl)
- 95 Trulock EP, Edwards LB et al., Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Twenty-second Official Adult Lung and Heart Lung Transplantation Report – 2005. J Heart Lung Transplant 2005; 24: 956-67.
- 96 Trulock EP, Edwards LB et al., The registry of the international society for heart and lung transplantation: twentieth official adult lung and heart-lung transplant report – 2003. J Heart Lung Transplant 2003; 22: 625-635.
- 97 Moffatt SD, Demers P et al., Lung transplantation: a decade of experience. J Heart Lung Transplant 2005; 24: 145-151.
- 98 Harringer W, Wiebe K, Haverich A, et. al. Lung transplantation – 10 year experience. Eur J Cardiothoracic Surg 1999; 16: 546-554.
- 99 Meyer DM, Bennett LE, Novick RJ et al., Single vs bilateral, sequential lung transplantation for end-stage emphysema: Influence of recipient age on survival and secondary endpoints. J Heart Lung Transplant 2001; 20: 935-941.
- 100 Lama R, Santos F, Alvarez A et al., Analysis of lung transplant recipients surviving beyond 5 years. Transplantation Proceedings 2005; 37: 1523-1525.
- 101 Pilcher DV, Snell GI, Scheinkestel CD et al., High donor age, low donor oxygenation, and high recipient inotrope requirements predict early graft dysfunction in lung transplant recipients. J Heart Lung Transplant 2005; 24: 1814-1820.
- 102 Sekine Y, Waddell TK, Matte-Martyn A et al., Risk quantification of early outcome after lung transplantation: donor, recipient, operative, and posttransplant parameters. J Heart Lung Transplant 2004; 23: 96-104.

- 103 Sato M, Gutierrez C, Waddell TK et al., Donor-recipient gender mismatch in lung transplantation: Impact on obliterative bronchiolitis and survival, *J Heart Lung Transplant*. 2005, 24:2000-1.
- 104 Roberts DH, Wain JC, Chang Y et al., Donor-recipient gender mismatch in lung transplantation: impact on obliterative bronchiolitis and survival. *J Heart Lung Transplant* 2004; 23: 1252-125.
- 105 Speich R, Nicod LP, Aubert JD et al., Ten years of lung transplantation in Switzerland: results of the Swiss lung transplant registry. *Swiss Med Wkly* 2004; 134: 18-24.
- 106 Ettinger NA, Bailey TC, Trulock EP, Cytomegalovirus infection and pneumonitis. Impact after isolated lung transplantation. Washington University Lung Transplant Group. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147: 1017.
- 107 Bonatti H, Tabarelli W, Ruttman E et al., Impact of cytomegalovirus match on survival after cardiac and lung transplantation. *Am Surg*. 2004 Aug;70(8):710-4.
- 108 Palmer SM, Grinnan DC, Reams BD et al., Delay of CMV infection in high-risk CMV mismatch lung transplant recipients due to prophylaxis with oral ganciclovir. *Clin Transplant* 2004; 18: 179-185.
- 109 Trulock EP, Lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 789- 818
- 110 Wreghitt T, Cytomegalovirus infections in heart and heart-lung transplant recipients. *J Antimicrob Chemother* 1989; 23: 49-60
- 111 Almenar L, Maeso ML, Martínez-Dolz L et al., Influence of HLA matching on survival in heart transplantation, *Transplant Proc*. 2005 Nov;37(9):4001-4005.
- 112 Martins L, Fonseca I, Sousa S et al., The influence of HLA mismatches and immunosuppression on kidney graft survival: an analysis of more than 1300 patients. *Transplant Proc*. 2007 Oct;39(8):2489-2493.
- 113 Wisser W, Wekerle T, Zablinger G et al., Influence of human leukocyte antigen matching on long-term outcome after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1996; 15: 1209-1216.
- 114 Koegh A, Kaan A, Doran T et al., HLA Mismatching and outcome in heart, heart-lung and single lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1995; 14: 444-451.
- 115 Charman SC, Sharples L, McNeil KD et al., Assessment of survival benefit after lung transplantation by patient diagnosis. *J Heart Lung Transplantation* 2002; 21: 226-232.
- 116 Snell GI, Rabinov M, Griffiths A et al., Pulmonary allograft ischemic time: An important predictor of survival after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1996; 15: 160-168.
- 117 Thabut G, Mal H, Cerrina J et al., Graft ischemic time and outcome of lung transplantation. *Am Respir Crit Care Med* 2005; 171: 786-791.



- 118 Ueno T, Snell GI, Williams TJ et al., Impact of graft ischemic time on outcome after bilateral sequential single lung transplantation. *Ann Thorac Surg* 1999; 67: 1522-1582.
- 119 Grammie JS, Dtukus DR, Pham SM, et. al. Effect of ischemic time on survival in clinical lung transplantation. *Ann Thoracic Surg* 1999; 68: 2015-20.
- 120 Fiser SM, Kron IL, Long SM et. al. Influence of graft ischemic time on outcome following lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2001; 20: 1291-6.
- 121 Webster A, Woodroffe RC, Taylor RS et al., Tacrolimus versus cyclosporin as primary immunosuppression for kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005 Oct 19;(4)
- 122 Reichart B, Meiser B, Vigano M. European Multicenter Tacrolimus FK506 Heart pilot Study: one year-results. European Tacrolimus Multicenter Heart Study Group. *J Heart Lung Transplant* 1998; 17: 775-781.
- 123 Taylor DO, Barr ML, Radovancevic B. A randomized multicenter comparison of tacrolimus and cyclosporine immunosuppressive regimens in cardiac transplantation: decreased hyperlipidaemia and hypertension with Tacrolimus. *J Heart Lung Transplant* 1999; 18: 336-345.
- 124 Agüero J, Almenar L, Martínez-Dolz L et al., Influence of immunosuppression regimen on heart transplantation survival, *Transplant Proc.* 2006 Oct; 38(8):2550-2.
- 125 Scott LJ, McKeage K, Keam SJ et al., Tacrolimus: a further update of its use in the management of organ transplantation, *Drugs.* 2003; 63(12):1247-97.
- 126 Hachem RR, Yusen RD, Chakinala MM et al., A randomized controlled trial of tacrolimus versus cyclosporine after lung transplantation; *J Heart Lung Transplant.* 2007 Oct; 26(10):1012-8.
- 127 Keenan RJ, Konishi H, Kawai A et al., Clinical trial of Tacrolimus versus Cyclosporine in lung transplantation. *Ann Thorac Surg* 1995; 60: 580-585.
- 128 Zuckermann A, Reichenspurner H, Birsan T et al., Cyclosporine A versus tacrolimus in combination with mycophenolatemofetil and steroids as primary immunosuppression after lung transplantation: one year results of a two center prospective randomized trial, *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 125: 891-900.
- 129 Treede H, Klepetko W, Reichenspurner H et al., Munich and Vienna Lung Transplant Group. Tacrolimus versus cyclosporine after lung transplantation: A prospective, open, randomized two-center trial comparing two different immunosuppressive protocols. *J Heart Lung Transplant* 2001; 20: 511-517.
- 130 Palmer SM, Baz MA, Sanders L. Results of a randomized, prospective, multicenter trial of mycophenolate mofetil versus azathioprine in the prevention of acute lung allograft rejection. *Transplantation* 2001; 71: 1772-1776.

- 131 Oto T, Griffiths AP, Rosenfeldt F et al., Early outcomes comparing Perfadex, Euro-Collins, and Papworth solutions in lung transplantation, *Ann Thorac Surg.* 2006 Nov;82(5):1842-1848.
- 132 Ingemansson R, Massa G, Pandita RK et al., Perfadex is superior to Euro-Collins solution regarding 24-hour preservation of vascular function, *Ann Thorac Surg.* 1995 Nov;60(5):1210-1214.
- 133 Müller C, Fürst H, Reichenspurner et al., Lung procurement by low-potassium dextran and the effect on preservation injury. Munich Lung Transplant Group. *Transplantation.* 1999 Oct 27;68(8):1139-1143.
- 134 Strüber M, Wilhelmi M, Harringer W et al., Flush perfusion with low potassium dextran solution improves early graft function in clinical lung transplantation; *Eur J Cardiothorac Surg.* 2001 Feb;19(2):190-194.
- 135 Christie et al.; The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Twenty-seventh official adult lung and heart-lung transplant report - 2010; *J Heart Lung Transplant,* Vol 29, No 10, October 2010: 1104-1118.
- 136 Deutsche Stiftung Organtransplantation; <http://dso.de/>, aufgerufen am 19.01.2011  
Deutsche Stiftung Organtransplantation; Ilja Stracke & Dr. Susanne Venhaus, *Organ Donation and Transplantation in Germany 2005; Neu-Isenburg, May 2006*
- 137 Rabanal JM, Ibañez AM, Mons R et al., Influence of preservation solution on early lung function (Euro-Collins vs Perfadex); *Transplant Proc.* 2003 Aug;35(5):1938-1939.
- 138 Sundaresan S, Semenkovich J et al., Successful outcome of lung transplantation is not compromised by the use of marginal donor lungs; *J Thorac Cardiovas Surg.* 1995; 109:1075-80.
- 139 Keshavjee SH, Yamazaki F, Yokomise H, et al. The Role of dextran 40 and potassium in extended hypothermic lung preservation for transplantation; *J Thorac Cardiovas Surg* 1992; 103: 314-325.
- 140 Yamazaki F., Yokomise H, Keshavjee SH, et al. The superiority of an extracellular fluid solute over Eurocollins solution for pulmonary preservation; *Transplantation* 1990; 49: 690-694.
- 141 Aziz TM, Pillay TM, Corris PA et al. Perfadex for clinical lung procurement: is it an advance? *Ann Thorac Surg* 2003;75:990 –5.
- 142 Christie J. D., Edwards L.B. et al., The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Twenty-eighth Adult Lung and Heart-Lung Transplant Report – 2011 *J Heart Lung Transplant,* Volume 30, Issue 10, Pages 1104-1122 (October 2011).
- 143 Largadier F., *Checkliste Organtransplantation; Georg Thieme Verlag 1996, Stuttgart*

## **Danksagung**

Ich danke Herrn Prof. Dr. med. B. Reichart für die Möglichkeit eine Doktorarbeit in der Herzchirurgischen Klinik der LMU München zu erstellen sowie Herrn Prof. Dr. med. P. Überfuhr und Herrn Prof. Dr. med. P. Brenner für die Überlassung des Themas und die wissenschaftliche Betreuung und Unterstützung.

Weiterhin danke ich allen Ärzten, Schwestern und vor allem den Sekretärinnen der an der Munich Lung Transplant Group beteiligten Kliniken (Chirurgische Klinik, Herzchirurgische Klinik, Klinik für Anästhesiologie und Medizinische Klinik I) der LMU, vor allem jedoch den Damen aus der Transplantationsambulanz Frau Geserick, Frau Strohmayer und Frau Sisic sowie Frau von der Recke für die gute Kooperation und umfassende Unterstützung. Weiterhin möchte ich mich bedanken für die gute interdisziplinäre Zusammenarbeit bei Herrn Prof. Dr. med. J. Behr sowie Herrn Dr. med. C. Neurohr (Medizinische Klinik und Poliklinik I, Schwerpunkt Pneumologie), Herrn Dr. med. M. Dolch (Klinik für Anästhesiologie), Frau Dr. med. T. Kauke (damals Labor für Immunologie) sowie Herrn Prof. Dr. med. J. Müller-Höcker (Klinik für Pathologie).