

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik V

Klinik der Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. Jürgen Behr

**Diagnostische und prognostische Bedeutung der Lungenfunktion nach Auftreten der
chronischen Abstoßung**

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin

an der Medizinischen Fakultät der

Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Zeliha Uçar (geb. Ceviz)

aus

Bad Friedrichshall

2020

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: PD Dr.med.univ. Dr.biol.hom. Nikolaus Kneidinger

Mitberichterstatter: Prof. Dr.med. Peter Überfuhr

PD Dr.med. Sandra Frank

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung: 12.03.2020

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis	5
Abbildungsverzeichnis	6
1 Einleitung	8
1.1 Die Geschichte der Lungentransplantation	8
1.2 Operationsverfahren	9
1.3 Indikationen der Lungentransplantation	9
1.4 Warteliste und Organverfügbarkeit	10
1.5 Spenderkriterien	11
1.6 Empfängerkriterien	11
1.7 Postoperatives Monitoring	12
1.8 Immunsuppressiva	14
1.8.1 Glucocorticoide	14
1.8.2 Calcineurinhhibitoren	15
1.8.3 Zellzyklusinhibitoren	16
1.8.4 Neue Immunsuppressiva	16
1.9 Komplikationen nach Lungentransplantation	17
1.9.1 Atemwegskomplikationen	17
1.9.2 Primary Graft Dysfunction (PGD)	18
1.9.3 Akute Abstoßung	19
1.9.4 Infektionen	19
1.9.5 Krebserkrankungen	21
1.9.6 Nebenwirkungen der Immunsuppression	22
1.9.7 Chronische Organdysfunktion (CLAD)	23
1.10 Lungentransplantationszentrum Großhadern	26
1.11 Prinzip der Ganzkörperplethysmographie	26
1.12 Zusammenfassung und Fragestellung	28
2 Methodik und Statistik	30
2.1 Studiendesign, Datenerfassung und Statistik	30
2.2 Definitionen	31
2.3 Transplantationen der MTLG (1991-2013)	33
2.4 Patientenspektrum 1991- 2013	34
2.4.1 Indikationsspektrum der 625 Lungentransplantationen	34
2.4.2 Altersspektrum der 625 Lungentransplantationen	35

2.4.3	Geschlecht der Patienten	38
2.5	Die Studiengruppe	40
2.5.1	Allgemeine Daten	40
2.5.2	Auftreten von chronischer Lungendysfunktion (CLAD) nach Transplantation	40
2.5.3	Auftreten der Phänotypen der CLAD: BOS versus RAS	41
3	Ergebnisse	43
3.1	Überleben nach Erstdiagnose CLAD für CLAD-, RAS-, und BOS- Patienten	43
3.2	Grunderkrankung und Überleben nach Erstdiagnose CLAD	44
3.3	Geschlecht und Überleben nach Erstdiagnose CLAD	46
3.4	Transplantationsalter des Empfängers und Überleben nach Erstdiagnose CLAD	46
3.5	Early-onset / Late-onset CLAD und post CLAD Überleben	47
3.6	FEV ₁ /FEV _{1best} zum Zeitpunkt CLAD und Überleben nach CLAD	48
3.7	Totale Lungkapazität (TLC/TLC _{best}) und Überleben nach CLAD	49
3.8	Tiffeneau Index zum Zeitpunkt CLAD und Überleben nach CLAD	50
3.9	FVC/FVC _{best} zum Zeitpunkt CLAD und Überleben nach CLAD	51
3.10	Spezifische Resistance zum Zeitpunkt CLAD und post CLAD Überleben	52
3.11	Residualvolumen im Vergleich zur totalen Lungkapazität (RV/TLC) und post CLAD Überleben	53
3.12	Multivariate Analysen	54
3.12.1	Multivariate Analysen für früheres Versterben nach Feststellung CLAD	55
3.13	Unterscheidungsfähigkeit der einzelnen Lungenfunktionsparameter zwischen BOS und RAS	57
4	Diskussion	60
5	Zusammenfassung der Ergebnisse	67
	Literaturverzeichnis	69
	Abkürzungsverzeichnis	75
	Eidesstattliche Versicherung	77

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Einteilung der BOS Stadien	24
Tabelle 2: Multiple Cox Regressionsmodelle mit Beurteilung des Effekts der einzelnen Lungenfunktionsparameter auf das Überleben	55
Tabelle 3: Area under Curve (AUC) der einzelnen Lungenfunktionsparameter	59

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Beschreibung der Studienkohorte; CLAD chronische Lungendysfunktion	30
Abbildung 2: Einzel- und Doppellungentransplantationen seit 1991 Abkürzungen: DLTX doppel­seitige Lungentransplantation; SLTX einseitige Lungentransplantation	33
Abbildung 3: Indikationsspektrum zur Transplantation 1991- 2013; Abkürzungen: CF zystische Fibrose; COPD chronisch obstruktive Lungenerkrankung; A1AT Alpha1-Antitrypsinmangel; ILD interstitielle Lungenerkrankung; PAH Pulmonalarterielle Hypertonie; LAM Lymphangi­leiomyomatose	34
Abbildung 4: Indikationsspektrum für SLTX und DLTX 1991- 2013; Abkürzungen: CF zystische Fibrose; COPD chronisch obstruktive Lungenerkrankung; A1AT Alpha1-Antitrypsinmangel; ILD interstitielle Lungenerkrankung; PAH Pulmonalarterielle Hypertonie; LAM Lymphangi­leiomyomatose	35
Abbildung 5: Altersspektrum der Empfänger in Prozent im Zeitraum von 1991 bis 2013	36
Abbildung 6: Altersspektrum der Transplantation im Zeitraum 1991-1999 und 2000-2013	37
Abbildung 7: Altersspektrum der Empfänger in Abhängigkeit der Operationstechnik (DLTX versus SLTX) im Zeitraum von 1991 bis 2013; DLTX Doppellungentransplantation, SLTX Einzellungentransplantation	38
Abbildung 8: Geschlechterverteilung bzgl. des Transplantationsalters im Zeitraum von 1991 bis 2013	39
Abbildung 9: Geschlechterverteilung bzgl. der Indikation; Abkürzungen: CF zystische Fibrose; COPD chronisch obstruktive Lungenerkrankung; ILD interstitielle Lungenerkrankung; PAH Pulmonalarterielle Hypertonie; LAM Lymphangi­leiomyomatose; A1AT Alpha1-Antitrypsinmangel	39
Abbildung 10: Indikationsspektrum der CLAD Patienten;; Abkürzungen: CF zystische Fibrose; COPD chronisch obstruktive Lungenerkrankung; ILD interstitielle Lungenerkrankung; PAH pulmonalarterielle Hypertonie; LAM Lymphangi­leiomyomatose; A1AT Alpha1-Antitrypsinmangel	40
Abbildung 11: Indikationsspektrum innerhalb der RAS- und der BOS- Gruppe; Abkürzungen: CF zystische Fibrose; COPD chronisch obstruktive Lungenerkrankung; A1AT Alpha1-Antitrypsinmangel; ILD interstitielle Lungenerkrankung	42
Abbildung 12: Altersspektrum der Patienten, welche eine CLAD entwickelt haben und Altersspektrum der beiden Phänotypen (RAS und BOS); Abkürzungen: CLAD chronische Lungendysfunktion, RAS Restriktives Allograft Syndrom, BOS Bronchiolitis obliterans Syndrom	42
Abbildung 13: Post CLAD Überleben der CLAD- Patienten; Abkürzungen: CLAD Chronische Lungendysfunktion	43

Abbildung 14: Post CLAD Überleben der RAS-/ BOS- Patienten in Jahren; Abkürzungen: CLAD Chronische Lungendysfunktion, RAS Restriktives Allograft Syndrom, BOS Bronchiolitis obliterans Syndrom	44
Abbildung 15: Post CLAD Überleben in Jahren für die Grunderkrankungen CF, COPD/A1AT, ILD und Sonstiges (PAH, LAM, usw.); Abkürzungen: CF Zystische Fibrose, COPD Chronische Lungenerkrankung, A1AT Alpha1-Antitrypsinmangel, ILD Interstitielle Lungenerkrankung	45
Abbildung 16: Überlebenswahrscheinlichkeit für beide Geschlechter nach Diagnose von CLAD; Abkürzungen: CLAD Chronische Lungendysfunktion	46
Abbildung 17: Überlebenswahrscheinlichkeit nach Diagnose von CLAD bei unterschiedlichem Transplantationsalter; Abkürzungen: CLAD Chronische Lungendysfunktion	47
Abbildung 18: Überlebenswahrscheinlichkeit der Patienten mit Early-onset/ Late-onset CLAD; Abkürzungen: Early-onset CLAD Erstdiagnose CLAD innerhalb von 2 Jahren nach Transplantation; Late-onset CLAD Erstdiagnose CLAD nach 2 Jahren nach Transplantation	48
Abbildung 19: Überlebenskurve von Patienten mit einem FEV1/FEV1 _{best} - Wert von 66%-80% , 50%-65% und unter 50% zum Zeitpunkt der CLAD; Abkürzungen: CLAD Chronische Lungendysfunktion; FEV1 forcierte Einsekundenkapazität	49
Abbildung 20: Überlebenskurve von Patienten mit einem TLC/TLC _{best} - Wert <90% und >90%; Abkürzungen: CLAD Chronische Lungendysfunktion, TLC Totale Lungenkapazität	50
Abbildung 21: Überlebenskurve von Patienten mit einem FEV1/FVC <70% und >70% zum Zeitpunkt CLAD. Abkürzungen: CLAD Chronische Lungendysfunktion; FEV1/ FVC Tiffeneau Index, FEV1 Forcierte Einsekundenkapazität, FVC Forcierte Vitalkapazität	51
Abbildung 22: Überlebenskurve von Patienten mit einem FVC/FVC _{best} <80% und >80% zum Zeitpunkt CLAD; Abkürzungen: CLAD Chronische Lungendysfunktion, FVC Forcierte Vitalkapazität	52
Abbildung 23: Überlebenskurve von Patienten mit unterschiedlicher spezifischer Resistance zum Zeitpunkt CLAD; Abkürzungen: CLAD Chronische Lungendysfunktion; Spez R spezifische Resistance	53
Abbildung 24: Überlebenskurve von Patienten, welche zum Zeitpunkt CLAD entweder RV/TLC <50% oder RV/TLC >50% hatten; Abkürzungen: CLAD Chronische Lungendysfunktion, RV Residualvolumen, TLC Totale Lungenkapazität	54
Abbildung 25: ROC- Kurven der einzelnen Lungenfunktionsparametern, welche zum Zeitpunkt CLAD gemessen worden sind. Abkürzungen: RV Residualvolumen; TLC Totale Lungenkapazität; FVC Forcierte Vitalkapazität; Spez R Spezifische Resistance;	58

1 Einleitung

1.1 Die Geschichte der Lungentransplantation

Die Geschichte der Lungentransplantation begann in den 50er Jahren mit den ersten Versuchen an Hunden. Insbesondere die Transplantatabstoßung stellte jedoch eine große Herausforderung dar. James D. Hardy erkannte schon damals die Schwierigkeiten der Lungentransplantation und behandelte in seinen Versuchen Hunde mit Azathioprin, welche dadurch eine längere Überlebenszeit hatten [1-3]. 1963 gelang ihm die erste Lungentransplantation am Menschen, welcher jedoch am 18. postoperativen Tag trotz medikamentöser Behandlung (Azathioprin und Prednison) und Strahlentherapie an Nierenversagen verstarb. In der Autopsie konnten keine Anzeichen einer Abstoßung festgestellt werden [1]. Bis 1983 wurden 40 weitere Lungentransplantationen durchgeführt, von denen allerdings nur zwei den ersten Monat überlebten [4][5]. Haupttodesursachen waren Sepsis, respiratorische Insuffizienz, Transplantatabstoßung oder Anastomosenkomplikationen [6].

Erst 1983 gelang es Dr. Cooper von der University of Toronto mit der ersten dauerhaft erfolgreichen einseitigen Lungentransplantation und einem postoperativen Überleben von 7 Jahren den Meilenstein der Lungentransplantation zu legen [3, 4, 6]. Ausschlaggebend für dieses Ergebnis waren die Erkenntnisse aus den Studien, die die Gruppe aus Toronto davor gemacht hatte [3, 7-9]. Die Patientin wurde postoperativ mit Cyclosporin und Azathioprin behandelt, eine Prednisontherapie wurde 3 Wochen später eingeleitet. 1985 führte die gleiche Gruppe die erste Doppellungentransplantation durch [4].

Die Anzahl an Lungentransplantationen ist mit den Jahren so stark angestiegen, dass im Jahre 2013 in 136 Transplantationszentren 2930 Doppellungen- und 963 Einzellungentransplantationen erfolgten [10]. Dieser Verlauf verdeutlicht, dass sich die Lungentransplantation als eine Behandlungsmöglichkeit für Patienten mit terminalen Lungenerkrankungen wie z.B. der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD), der idiopathischen Lungenfibrose und der zystischen Fibrose (CF) usw. etabliert hat. Die Überlebensrate hat sich im Laufe der Jahre verbessert, sodass die Lungentransplantation mittlerweile eine wichtige Option nach Ausschöpfung aller anderen Behandlungsmöglichkeiten ist [10, 11]. Vergleicht man allerdings die Überlebensrate mit anderen Organtransplantationen, so schneidet die Lungentransplantation deutlich schlechter ab [11]. Nach den Angaben der International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT) leben mittlerweile nach einem Jahr 83% bzw. 80%, nach drei Jahren 68% bzw.

60% und nach 5 Jahren 58% bzw. 46% der Doppellungen- bzw. Einzellungentransplantierten [10].

1.2 Operationsverfahren

Je nach Erkrankung des Empfängers stehen derzeit drei verschiedene Operationsverfahren zur Verfügung. Bei der einseitigen Lungentransplantation (single lung transplantation, SLTX) wird nur ein Lungenflügel transplantiert. Nach Angaben der ISHLT bekamen zwischen 1995 und 2014 vor allem Patienten mit COPD und diffusen Lungenparenchymerkrankungen (ILD) eine SLTX [10]. Bei der beidseitigen Lungentransplantation (double lung transplantation, DLTX) führt man i.d.R. eine sequentielle Lungentransplantation durch, der Empfänger erhält zwei neue Lungenflügel. Laut ISHLT bilden Patienten mit COPD, CF und ILD die Mehrheit bei der DLTX [10]. Bei der Herz- Lungentransplantation (HLTX) werden das Herz und beide Lungenflügel des Spenders en bloc übertragen [12]. Nach ISHLT hatten von 1982 bis 2014 ca. 66% der Patienten mit HLTX entweder eine kongenitale Herzerkrankung oder eine idiopathische pulmonal-arterielle Hypertonie als Grunderkrankung [10].

1.3 Indikationen der Lungentransplantation

Allgemein für die Aufnahme in die Transplantationsliste gilt: Eine Organtransplantation kann medizinisch indiziert sein, wenn Erkrankungen unheilbar sind und fortschreiten oder durch einen genetischen Defekt bedingt sind und das Leben gefährden oder die Lebensqualität hochgradig einschränken [13]. Das heißt, dass die Lungentransplantation nur bei Patienten in Frage kommt, welche eine sich im Endstadium befindende chronische Lungenerkrankung haben und alle möglichen medikamentösen Therapien und chirurgischen Maßnahmen ausgeschöpft sind [14, 15]. Ziel der Lungentransplantation ist es, die Überlebenszeit zu verlängern und die Lebensqualität zu verbessern [13, 16].

Die häufigsten Indikationen zur Lungentransplantation sind nach den Daten der ISHLT die COPD (ca. 36%), die ILD (ca. 28%), die CF (ca.16%), Alpha1-Antitrypsinmangel-emphysem (A1AT) (ca. 5%) und die pulmonalarterielle Hypertonie (PAH) (ca. 4%) [10]. Seltene Grunderkrankungen, die zur Lungentransplantation führen, sind Sarkoidose, Bronchiektasien, Bronchiolitis obliterans Syndrom und maligne Erkrankungen [10].

1.4 Warteliste und Organverfügbarkeit

Für die Vermittlung zwischen Spender und Empfänger ist die im Jahre 1967 von Prof. Dr. Jon J. Van Rood gegründete Stiftung Eurotransplant zuständig [17]. Der Sitz der Stiftung befindet sich in Leiden, Niederlande und ist für ein Einzugsgebiet von ca. 124 Millionen Menschen verantwortlich. Belgien, die Niederlande, Luxemburg, Kroatien, Deutschland, Österreich und Slowenien arbeiten mit ihren Transplantationszentren, Gewebetypisierungslaboren und Spenderkrankenhäuser über diese Stiftung zusammen. Zu ihren Aufgaben gehören die Registrierung der Spender und Empfänger, das Erstellen der Warteliste, das Verteilen der Transplantate und die Koordination des internationalen Austausches von Spenderorganen [17].

Bis 2011 waren die Auswahlkriterien für ein Organ neben Blutgruppe, Größe und Gewicht, zusätzlich noch die Wartezeit und die Dringlichkeit. Die Patienten wurden in 3 Gruppen untergliedert: Transplantierbar T, dringliche Listung U und hoch dringliche Listung HU [18]. Patienten der letzten zwei Gruppen waren bereits so krank, dass sie bis zur Transplantation das Krankenhaus nicht verlassen konnten. Die Listung in HU oder U erfolgte über ein externes Evaluationsverfahren, das mehrmals reevaluiert werden musste. Durch die Einführung dieses Verfahrens konnte die Sterblichkeit auf der Warteliste in Deutschland reduziert werden [12].

Ab dem 10.12.2011 gelten neue „Richtlinien für die Wartelistenführung und die Organvermittlung zur Lungentransplantation“; die Wartezeit ist in den Hintergrund getreten und neben der Dringlichkeit einer Transplantation sind die Erfolgsaussichten nun ein entscheidendes Auswahlkriterium [19, 20]. Ausschlaggebend für diese Änderung war der immense Mangel an Spenderorganen und die hohe Sterblichkeit auf der Warteliste, die dazu geführt haben, ein neues Lungenallokationssystem, basierend auf das „Lung Allocation Score“ (LAS), zu erstellen. Ziel war es einen optimalen Einsatz der verfügbaren Organe zu gewährleisten, indem diejenigen Patienten Vorrang erhalten, die das Transplantat am dringendsten benötigen und den besten Überlebensvorteil haben. Die Einführung der LAS in Deutschland hat zur Kürzung der Warteliste und auch zum Sinken der Sterberate während der Wartezeit geführt [18].

1.5 Spenderkriterien

Nach Angaben des Eurotransplants gab es im Jahre 2014 1097 angemeldete Spenderlungen, von denen nur 641 genutzt wurden [21]. Auch ist bekannt, dass nur bei 15-25% aller Multiorganspender die Lunge zur Transplantation entnommen wird. Diese Ergebnisse zeigen, dass eine Vielzahl an Spender nicht die Standardkriterien für eine Lungenorganspende erfüllen. Für eine ideale Lungentransplantation gelten folgende Kriterien [22, 23] [24]:

- Alter <55 Jahre
- Keine nachweisbaren Infiltrate in der Röntgenaufnahme des Thorax
- Oxygenierung der Lunge $\text{PaO}_2 > 300$ mmHg (bei FIO_2 1.0, PEEP 5 mmHg)
- Nikotinabusus von weniger als 20 pack-years
- Kein Thoraxtrauma
- Keine Krebserkrankung
- Keine Aspiration
- Keine Sepsis
- Keine Viren und grampositiven Bakterien im Sputum
- Kein Nachweis von HIV, Hepatitis B und C
- Keine vorangegangene kardiopulmonale Operation

Aufgrund des herrschenden Organmangels haben erfahrene Zentren ihre Spenderkriterien in den letzten 10 Jahren liberalisiert. Ziel ist es den Pool an Spenderlungen zu vergrößern. Verschiedene kleine, zentrenspezifische Studien haben gezeigt, dass der Gebrauch von „marginalen“ (nicht so idealen) Spenderlungen ein ähnliches Outcome aufweist wie die Transplantation von „idealen“ Spenderlungen [23,25-27]. Es werden Spender mit Infiltrationen im Röntgenthorax, mit maligner Vorerkrankung und mit eingeschränkter Oxygenierung zugelassen. Auch Spenderlungen mit Nikotinabusus, leichten thorakalen Verletzungen und einem Alter von > 55 Jahren werden genutzt [22,26-28]. Des Weiteren werden auch Non-Heart-Beating-Donors, d.h. Patienten, die vor der Organentnahme einen Herz-Kreislauf Stillstand erlitten hatten, verwendet [29, 30].

1.6 Empfängerkriterien

1998 wurden erste international gültige Richtlinien für die Auswahl von Patienten zur Lungentransplantation erstellt, welche 2006 und zuletzt 2014 aktualisiert wurden. Nach der

ISHLT sollte eine Lungentransplantation in Erwägung gezogen werden, wenn allgemeine Kriterien wie z.B. eine sehr starke Einschränkung der 2-Jahresüberlebenschance ohne Transplantation erfüllt sind [31].

Die Lungentransplantation stellt eine komplexe Behandlungsmöglichkeit dar, welche mit einem hohen perioperativen Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko begleitet ist. Aus diesem Grund ist eine Beachtung der Kontraindikationen und Komorbiditäten in ihrer Gesamtheit unerlässlich. Es dürfen keine therapierefraktären Funktionsstörungen anderer Organe wie zum Beispiel Herz, Leber, Niere oder Gehirn vorliegen. Des Weiteren gelten nicht beherrschbare extrapulmonale Infektionen, chronische Infektionskrankheiten wie z.B. HIV, Hepatitis B oder C und Krebserkrankungen, einschließlich Lungenkrebs als absolute Kontraindikationen für eine Transplantation [31]. Osteoporose und ein BMI von $>35 \text{ kg/m}^2$ sind weitere absolute Kontraindikationen. Auch sollte eine Zuverlässigkeit bezüglich der Medikamenteneinnahme und Befolgung von ärztlichen Anweisungen garantiert sein [31]. Drogenabhängigkeit wie z.B. Alkohol, Tabak, Marihuana usw. sollten im Falle einer Lungentransplantation ausgeschlossen sein. Relative Kontraindikationen sind dagegen: Alter > 65 Jahre, BMI zwischen 30 und $34,9 \text{ kg/m}^2$, Unterernährung, invasive Beatmung, Diabetes mellitus, Bluthochdruck, Epilepsie, Magengeschwür und die Besiedlung mit hoch resistenten oder virulenten Mikroorganismen [31]. Vor einer Listung müssen folgende diagnostische und prognostische Untersuchungen gemacht werden: Eine komplette Lungenfunktionsdiagnostik (Blutgasanalyse, Spirometrie, Bodyplethysmographie), ein Leistungstest (6 min- Gehstrecke), Elektrokardiogramm, Echokardiogramm, ein HR-CT des Thorax, Ergometrie, 24 h- Kreatinin-Clearance, Rechtsherz- und Linksherzkatheter, Magenspiegelung und Leberfunktionstest [15].

1.7 Postoperatives Monitoring

Das Monitoring in der postoperativen Phase ist für den Erfolg der Lungentransplantation von großer Bedeutung.

Dies beginnt schon auf der Intensivstation. Es erfolgt die Gabe der Immunsuppressiva sowie einer antimikrobiellen Prophylaxe. Vor allem in den ersten Wochen und Monaten besteht die Gefahr der akuten Abstoßung. Bakterielle, virale und pilzartige Infektionen können bei Transplantatempfängern zu einer starken Beeinträchtigung der neuen Lunge führen und das Risiko der chronischen Abstoßung erhöhen [32, 33].

Die Immunsuppression besteht aus der Dreifachkombination Calcineurininhibitor (Cyclosporin A, Tacrolimus), Zellzyklusinhibitor (Azathioprin, Mycophenolat Mofetil) und Prednisolon [34, 35]. In den letzten Jahren wurden neue Medikamente entwickelt, sodass es weitere Kombinationsmöglichkeiten gibt. Dazu gehören die „mammalian target of rapamycin“(mTOR)–Inhibitoren (Sirolimus, Everolimus). Allerdings haben in den durchgeführten randomisierten Studien keines dieser Medikamente bezüglich der Inzidenz der chronischen Abstoßung einen Vorteil zeigen können [36]. Die Kombination von Tacrolimus und Mycophenolat Mofetil zeigte eine geringere Inzidenz an akuter Abstoßung [37].

Aufgrund der Immunsuppressiva kommt es vor allem im ersten Monat nach Transplantation häufig zu bakteriellen Infektionen. Aus diesem Grund werden allen Lungentransplantierten Antibiotika verordnet; die Gabe beginnt schon intraoperativ mit einem Breitbandantibiotikum wie z. B. Piperacillin-Tazobactam oder Meropenem. Im Falle einer Pseudomonas aeruginosa-Infektion wird eine Zweifachkombination aus Piperacillin-Tazobactam und Ciprofloxacin oder Meropenem und Ciprofloxacin bevorzugt [32]. Eine Prophylaxe gegen die Pneumocystis jirovecii-Pneumonie wird sofort nach Transplantation begonnen. Patienten bekommen zweimal die Woche Trimethoprim-Cotrimoxazol. Auf eine CMV-Prophylaxe wird verzichtet, eher wird eine präemptive Therapie bei positivem CMV-DNA Nachweis mit Ganciclovir i.v. oder Valganciclovir p.o. empfohlen [37, 38].

In den folgenden Tagen und Wochen werden die Immunsuppressiva eingestellt und regelmäßig der Spiegel kontrolliert, der Wasserhaushalt in Gleichgewicht gehalten, die Patienten so früh wie möglich mobilisiert und mit der Physiotherapie begonnen [32].

In den Lungentransplantation-Nachsorgeuntersuchungen wird anhand einer ausführlichen Anamnese, einer klinischen Untersuchung und Laborkontrollen (Immunsuppressiva-Spiegel, Kreatinin, Leberenzyme, Blutbild und CMV-PCR zur Früherkennung einer CMV-Infektion) die Transplantatfunktion regelmäßig überprüft [39]. Des Weiteren erfolgen regelmäßig Lungenfunktionsuntersuchungen und Belastungstests wie z.B. der 6 min- Gehstrecke und der Spiroergometrie. Auch werden regelmäßig Bronchoskopien mit Lavage und transbronchialer Biopsie sowie auch Röntgen- Thorax-Aufnahmen und CT-Aufnahmen durchgeführt [39].

Die aktive Mitarbeit des Patienten ist in der postoperativen Phase sehr gefragt. Dieser führt lebenslang täglich eine ambulante Heimplungenfunktionsmessung durch und meldet sich bei einer Verschlechterung der Lungenfunktion, Husten, Fieber, Auswurf oder Luftnot beim Transplantationszentrum [36].

1.8 Immunsuppressiva

Eine intensive Immunsuppression ist bei der Lungentransplantation von großer Bedeutung, denn die Lunge besitzt nicht nur eine eigene immunologische Kompetenz, sondern transportiert auch das gesamte Herz-Zeit-Volumen und besitzt somit eine große immunologische Interaktionsfläche. Die Transplantatempfänger sterben vor allem an folgenden zwei Ursachen: Bronchiolitis obliterans (BO), welches ein Zeichen der chronischen Abstoßung ist, und Infektionen [36]. Aus diesem Grund ist die immunsuppressive Therapie eine Gratwanderung. Auf der einen Seite muss das Immunsystem bekämpft werden, sodass es nicht zu einer Abstoßung kommt, auf der anderen Seite müssen die Nebenwirkungen der Immunsuppression, wie z.B. Infektionen, so gering wie nur möglich gehalten werden [12].

Die immunsuppressive Behandlung kann aus zwei Säulen bestehen. Schon während des Eingriffs und in den folgenden Tagen kann eine sogenannte Induktionstherapie begonnen werden. Ziel der Induktionstherapie ist es in den ersten, kritischen Stunden die akute Abstoßung zu verhindern. Allerdings wird die Induktionstherapie nicht in allen Zentren angewandt, da sie viel häufiger zu viralen Infektionen geführt hat und das Risiko, an lymphoproliferativen Erkrankungen zu leiden, erhöht hat [35].

Die zweite Säule besteht aus der Immunsuppression, meist aus einer Kombination aus drei Medikamenten, welche die Patienten lebenslang nehmen müssen. Der Großteil der immunsuppressiven Therapie besteht aus einem Calcineurininhibitor, einem Zellzyklusinhibitor und einem Steroid [36]. Die Kombination aus drei verschiedenen Medikamenten hat sich als effektiver bezüglich der Unterdrückung der akuten Abstoßung erwiesen. Dennoch sind die erzielten Ergebnisse bezüglich der akuten Abstoßung im Vergleich zu anderen Organtransplantationen wie z.B. der Niere schlechter [12, 34, 35].

1.8.1 Glucocorticoide

Prednisolon, Methylprednisolon

Schon immer haben Glukokortikoide wie z.B. Prednisolon und Methylprednisolon aufgrund ihrer immunsuppressiven Wirkung eine zentrale Rolle bei Organtransplantationen gespielt [34]. Heute bilden sie eines der drei Säulen der Immunsuppression nach Lungentransplantation. Initial werden hohe Dosen von Methylprednisolon (0,75-1,5 mg/kgKG pro Tag) verabreicht, jedoch werden diese im Verlauf auf eine niedrige Erhaltungsdosis, welche unterhalb der Cushing- Schwelle liegt (0,1 bis 0,125 mg/kgKG pro

Tag), reduziert [40]. Besonders zur Therapie der akuten Abstoßung greift man auf die Glukokortikoide zurück. Die Patienten erhalten intravenös eine hochdosierte Methylprednisolon-Therapie für mehrere Tage und anschließend für zwei bis drei Wochen eine orale Therapie [35].

Die Glukokortikoide hemmen den NF- κ B und damit die Synthese zahlreicher Mediatoren wie IL-1, IL-2, TNF α und damit besonders die Aktivierung der T-Lymphozyten. Sowohl die zelluläre als auch die humorale Immunantwort wird inhibiert [41].

Glukokortikoide werden hepatisch durch die Glukuronidierung metabolisiert und renal ausgeschieden [41]. Die Nebenwirkungen sind sowohl von der Dosis als auch von der Dauer abhängig. Es können folgende Nebenwirkungen auftreten: Gastrointestinale Beschwerden bis hin zu Blutungen, Ulcera und Perforationen, Diabetes mellitus, Dyslipidämie, Hypertonie, Osteoporose, Natrium- und Wasserretention, Wundheilungsstörungen und Akne [34, 41].

1.8.2 Calcineurininhibitoren

Tacrolimus

Tacrolimus (FK 506) wurde 1984 entdeckt. Ziel der Forschergruppe war es ein Alternativmittel zu Cyclosporin zu entwickeln. Es gehört zur Gruppe der Makrolide, welches aus dem zur Gruppe der Aktinomyzeten gehörenden *Streptomyces tsukubaensis* gewonnen wird [41].

Tacrolimus bindet im Zytoplasma an das FK-binding protein (Tacrolimusbindungsprotein), welches wiederum ähnlich wie das Cyclophilin Calcineurin und somit die IL-2 Produktion hemmt [41]. Es kommt zu einer Unterdrückung der T-Zell-Aktivierung. Eine Antikörpersynthese wird nicht gehemmt. Die immunsuppressive Potenz ist stärker als die von Cyclosporin [41]. Tacrolimus besitzt ebenfalls wie Cyclosporin eine variable Bioverfügbarkeit und Pharmakokinetik, so dass der Therapieerfolg anhand von Spiegelkontrollen überprüft werden muss. Auch kommt es zu komplexen Interaktionen aufgrund der Cytochrom-P450 abhängigen Metabolisierung in der Leber, die Ausscheidung erfolgt über die Galle. Die therapeutische Breite liegt zwischen 3 und 15 μ g/l [42]. Tacrolimus ist nephrotoxisch und neurotoxisch. Weitere Nebenwirkungen sind Dyslipidämie, Hypertension, Elektrolytstörungen und Insulin-abhängiger Diabetes mellitus [34, 35, 41, 43].

1.8.3 Zellzyklusinhibitoren

Mycophenolat Mofetil

Der Antimetabolit Mycophenolat Mofetil ist ein inaktiver Prodrug, welcher hepatisch in Mycophenolsäure umgewandelt wird. Diese wurde erstmals 1896 aus den Kulturen des *Penicilium brevicompactum* gewonnen [34, 35]. 1980 zog P. Nelson in Erwägung, Mycophenolsäure als ein Immunsuppressivum zu gebrauchen. 1987 entschloss sich RE Morris von der Stanford Universität, den Gebrauch von Mycophenolsäure bei Transplantationen zu evaluieren [44]. Mycophenolsäure hemmt die Inosinmonophosphat-Dehydrogenase. Dies führt dazu, dass Adenosin-Phosphate den Guanodin-Phosphaten überwiegen und damit die De- Novo- Purin- Synthese hemmen. Auf diese Weise wird die DNA- Synthese selektiv in B- und T- Lymphozyten gestoppt, denn diese können ihre Purine über den salvage pathway nicht wiederverwenden [34, 41].

Mycophenolat Mofetil hat eine orale Bioverfügbarkeit von ca. 100%, wird hepatisch metabolisiert und mit einer Halbwertszeit von 16-18 Stunden renal eliminiert. Die mittlere Tagesdosis beträgt 20-40 mg/kg KG pro Tag, maximal zwei mal 1 g [41]. Diarrhoe und Magen- Darm- Beschwerden sind die häufigsten Nebenwirkungen. Des Weiteren wurde die Knochenmarksuppression mit Leukopenie, Thrombozytopenie und Anämie als Nebenwirkung beobachtet [34, 41].

1.8.4 Neue Immunsuppressiva

Sirolimus

Sirolimus ist ein makrozyklisches Lakton, welches aus dem Pilz *Streptomyces hygroscopicus* gewonnen wird [34]. Obwohl Sirolimus eine ähnliche Molekülstruktur wie Tacrolimus aufweist und auch an das Protein FKBP12 bindet, hemmt der Sirolimus- FKBP12 Komplex weder Calcineurin noch die IL-2 Produktion. Er inhibiert mTOR (mammalian Target of Rapamycin) und somit die T-Zell-Aktivierung. Des Weiteren wird das Voranschreiten der T-Zellen von der G1-Phase in die S-Phase des Zellzyklus gehindert und somit auch das Wachstum von T- Zellen gehemmt. Auch B-Zellen und damit auch die Antikörperproduktion werden inhibiert [34, 44]. Die glatten Muskelzellen benutzen das gleiche Enzym, sodass auch das Wachstum dieser Zellen gestoppt wird [42].

Sirolimus hat bei oraler Gabe eine Bioverfügbarkeit von 15% und eine Halbwertszeit von ca. 60 Stunden [34]. Genauso wie Tacrolimus wird auch Sirolimus hepatisch über die Cytochrom P450- Enzyme abgebaut, deswegen gibt es eine Vielzahl an Wechselwirkungen (Interaktionen über das Enzymsystem P4503A4 in der Leber) mit anderen Medikamenten. Der Medikamentenspiegel wird regelmäßig kontrolliert, die therapeutische Breite liegt zwischen 10 und 20 ng/ml [34]. Als häufige Nebenwirkungen werden Dyslipidämie, Hypertension, thrombotische Mikroangiopathie und Wundheilungsstörungen beschrieben. Eine spezielle Form der Lungengerüsterkrankung („interstitielle Pneumonitis“) wird als seltene Nebenwirkung angegeben. Die Langzeitanwendung von Sirolimus zeigte, dass das Risiko für das Auftreten bösartiger Tumore (z.B. Lymphome) erhöht ist [34, 44].

Everolimus

Everolimus ist ein Rapamycin- Derivat, welches hergestellt wurde, um die Bioverfügbarkeit im Vergleich zu Sirolimus zu steigern [34]. Der Wirkmechanismus und auch die Interaktion mit anderen Medikamenten entsprechen denen von Sirolimus. Die therapeutische Breite liegt zwischen 3 und 12 ng/ml [34]. Es wird eine gute Verträglichkeit von Everolimus beschrieben. Es kann zu einer Stomatitis/ Mucositis und seltener zu einer Pneumonitis und Blutzuckerentgleisung kommen. Genauso wie Sirolimus ist auch Everolimus nicht nephrotoxisch, verstärkt allerdings die Nephrotoxizität von Cyclosporin [34].

1.9 Komplikationen nach Lungentransplantation

1.9.1 Atemwegskomplikationen

Atemwegskomplikationen haben eine Prävalenz von 10- 20% und können entsprechend ihres Entstehungszeitpunktes in 2 Gruppen eingeteilt werden [36, 46]. Die ersten Probleme entwickeln sich schon in den ersten zwei Monaten nach Transplantation; hier treten vor allem Infektionen und Anastomosendehiszenz auf. Zu den Atemwegskomplikationen, die später auftreten, zählen Strikturen und/oder Bronchomalazie, welche die Funktion der transplantierten Lunge sehr beeinträchtigen [12, 36, 46, 47]. Die Pathogenese ist nicht sicher geklärt, jedoch wird vermutet, dass die Unterbindung der bronchialarteriellen Versorgung der Spenderlunge, welche zu ischämisch bedingten Nekrosen an der Bronchusanastomose führt, ein Grund für diese Komplikation sein könnte. Des Weiteren sind das Größenmissverhältnis

zwischen Spender und Empfänger sowie Kolonisation der Anastomose mit Aspergillen weitere Risikofaktoren für die Entwicklung von Atemwegskomplikationen [36, 46, 47].

Klinisch präsentiert sich die Bronchusstenose mit Husten, Kurzatmigkeit, Dyspnoe und steigender Obstruktion in der Spirometrie. Endgültige Diagnosen von Anastomosenkomplikationen können mithilfe der Bronchoskopie gestellt werden [46]. Infektionen der Anastomose mit Staphylokokkus aureus, Pseudomonas aeruginosa oder Aspergillen werden medikamentös behandelt. Anastomosenkomplikationen können mit bronchoskopischer Ballondilatation, Bronchialstentimplantation, intrabronchialer Desobliterationstechnik (Argonplasmakoagulation, Laser- und Kryotherapie) oder mit operativer Revision behandelt werden [12, 36, 46, 47].

1.9.2 Primary Graft Dysfunction (PGD)

PGD ist eine häufige Ursache der steigenden Morbidität und Mortalität in der frühen postoperativen Phase und entsteht unmittelbar nach der Transplantation innerhalb den ersten 72 Stunden [46]. Es betrifft 10-25 % der Lungentransplantatempfänger und hat eine Mortalität von über 50% in den ersten 30 Tagen [48, 49]. Charakteristisch für PGD sind die frühe Entwicklung von diffusen parenchymalen Infiltraten und ein reduzierter $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2$ -Quotient. Folgende Erkrankungen müssen jedoch ausgeschlossen sein: das kardiale Lungenödem, die hyperakute Abstoßung, eine Obstruktion der Pulmonalvenen oder eine Infektion. PGD ist dem ARDS (acute respiratory distress syndrom) ähnlich und zeigt histologisch mit diffusem Schaden von Alveolen ein ähnliches Muster. Es wird vermutet, dass PGD aufgrund eines Ischämie-Reperfusionsschadens entsteht, der das Lungenendothel und -epithel zerstört [47, 49].

Die Risikofaktoren sind sowohl vom Spender als auch vom Empfänger abhängig. Alter, Nikotinabusus, lange Beatmungszeit, Aspirationspneumonie, Trauma und Kreislaufinstabilität des Spenders erhöhen das Risiko für PGD. Empfängerabhängige Risikofaktoren sind die pulmonale Hypertonie (vor der Transplantation), die diffuse parenchymale Lungenerkrankung und die Transfusion von Blutprodukten [46, 47, 50].

Nach der ISHLT wird PGD anhand des $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2$ - Quotienten zu den Zeitpunkten 0, 24, 48 und 72 h nach Transplantation unterteilt [48]. Studien haben gezeigt: Je schlimmer die PGD, desto größer der Einfluss auf das Gesamtüberleben [48]. Aus diesem Grund versucht man, Barotraumen der Spenderlunge zu verhindern, die Konservierungstechnik zu verbessern, die

Konservierungslösung zu modifizieren und die Ischämie- Zeit zu verkürzen [47]. Die Therapie ist wie beim akuten Lungenversagen supportiv. Es erfolgt eine lungenprotektive Beatmung mit niedrigem Tidalvolumen, eine negative Flüssigkeitsbilanz wird angestrebt und Surfactant wird gegeben. Inhalatives Stickstoffmonoxid (NO) und die extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO) werden bei schweren Fällen genutzt [49, 51].

1.9.3 Akute Abstoßung

Die akute Abstoßung kann ab der zweiten Woche zu jedem Zeitpunkt auftreten. Bereits innerhalb des ersten Jahres nach Transplantation haben mehr als 50% der Transplantatempfänger mindestens eine akute Abstoßung durchgemacht [47, 49]. Klinische Zeichen sind Husten, Dyspnoe, Hypoxämie, Fieber, vermehrter Auswurf oder Abfall der Lungenfunktion. Auch können unspezifische Veränderungen in der Thoraxübersichtsaufnahme wie z.B. septale Verdickungen, interstitielle Infiltrate und Pleuraergüsse auf eine akute Abstoßung hindeuten. Allerdings sind diese Zeichen sehr unspezifisch, daher wird immer eine Bronchoskopie mit transbronchialer Biopsie und BAL durchgeführt [28, 46, 47, 49]. Histologisch ist die akute Abstoßung durch eine lymphozytäre Infiltration von Arteriolen und Bronchiolen gekennzeichnet. 1990 wurde die akute Abstoßung zum ersten Mal definiert und 1996 überarbeitet [46]. Dadurch, dass die asymptomatische akute Abstoßung vor allem im ersten Jahr auftritt (6,1-39%), sind im ersten Jahr nach Transplantation Kontrollbiopsien indiziert.

Die Behandlung der akuten Abstoßung besteht aus einer Glukokortikoid- Stoßtherapie von ca. 500 - 1000 mg Methylprednisolon (15 mg/kg/ KG/ Tag i.v.) an drei aufeinanderfolgenden Tagen und der Anpassung der immunsuppressiven Erhaltungstherapie wie z.B. Wechsel innerhalb der Calcineurininhibitoren, Austausch von Calcineurininhibitoren gegen mTOR-Inhibitoren oder Ersetzen des Azathioprin durch Mycophenolat mofetil. Aggressive Therapien beinhalten den Gebrauch von zytolytischen Medikamenten wie z.B. polyklonale Antithymozytenglobuline oder Anti- IL2 Rezeptor- Antagonisten [12, 28, 46, 47, 49].

1.9.4 Infektionen

Infektionen stellen die häufigste Todesursache innerhalb des ersten Jahres nach Transplantation dar [46, 49]. Es gibt viele Gründe, die das erhöhte Infektionsrisiko der Patienten erklären. Ein erhöhtes Infektionsrisiko besteht aufgrund dessen, dass die Lunge eine

eigene immunologische Kompetenz besitzt und Lungentransplantierte höhere Spiegel an Immunsuppressiva benötigen als es bei anderen soliden Organtransplantationen der Fall ist. Auch sind die Lungen permanent Umweltexpositionen ausgesetzt, der Hustenreflex ist aufgrund der Denervierung des Transplantats vermindert, die mukoziliäre Clearance im Allograft ist reduziert und die Lymphbahnen sind unterbrochen [18, 46, 49, 52]. Andere Komplikationen wie z. B. Strikturen, Infektion der Anastomose und postoperative Ischämien vor allem im Anastomosenbereich aufgrund von Epithelschäden erhöhen das Infektionsrisiko [18, 49, 52].

Die Infektionen können trotz Fehlen von klinischen Symptomen wie z. B. Husten fulminant verlaufen. Sie treten hauptsächlich in den ersten 6 Monaten nach Transplantation auf [49]. Patienten mit unklarer respiratorischer Verschlechterung müssen immer umgehend bronchoskopisch mit bronchoalveolärer Lavage (BAL) und ggfs. auch mit transbronchialen Biopsien (TBB) abgeklärt werden [49].

75% aller Infektionen nach Lungentransplantation sind im Atemtrakt lokalisiert, bakterielle Atemwegsinfektionen kommen am häufigsten vor. Spätmanifeste bakterielle Pneumonien können mit BOS assoziiert sein, welches häufig das zum Tod führende Ereignis ist [18, 47, 49]. Patienten mit zystischer Fibrose haben ein höheres Risiko, an Atemwegsinfektionen zu erkranken, die durch *Pseudomonas aeruginosa* verursacht sind. In der postoperativen stationären Phase dominieren gramnegative Erreger. Bei den ambulant erworbenen Infektionen spielen Pneumokokken, *Hämophilus* und atypische Erreger eine wichtige Rolle [36]. Die häufige Behandlung mit Antibiotika und die zahlreichen Krankenhausaufenthalte verursachen nosokomiale Infektionen mit multiresistenten Keimen wie z. B. *Staphylococcus aureus* und *Pseudomonas aeruginosa* [46].

Der zweithäufigste Erreger ist das Cytomegalievirus. Alle seropositiven Empfänger haben die Gefahr an einer Cytomegalievirus- Infektion zu erkranken. Für die seronegativen Empfänger mit seropositiven Spendern ist die Gefahr besonders sehr groß [28, 46, 47]. Des Weiteren ist das Cytomegalievirus sowohl für die akute, als auch für die chronische Abstoßung ein Risikofaktor [52]. Die meisten CMV- Infektionen werden in den postoperativen Monaten 3 bis 6 beobachtet, behandelt werden diese mit Ganciclovir und Valganciclovir p.o. Bei Ganciclovir-resistenten Virusstämmen werden Foscarnat und Cidofovir genutzt [49, 52]. Andere Viren wie z.B. das Herpes simplex Virus oder das Varizellen-Zoster Virus kommen selten vor.

Pilzinfektionen kommen bei 15% bis 35 % aller Transplantatempfänger insbesondere in den ersten 6 Monaten vor [46, 47]. Hier sind vor allem Erreger aus der Gruppe der Aspergillen und der Candida vertreten. In den meisten Fällen ist die Lunge involviert: Die pulmonale Manifestation reicht von der asymptomatischen Kolonisation über Aspergillome bis zur invasiven Aspergillose [49]. Auch disseminierte Infektionen (z.B. ZNS) können entstehen [47]. Zur Therapie und Prophylaxe von invasiven und disseminierten Pilzinfektionen werden Voriconazol, Posaconazol oder das Echinocandin Caspofungin gegeben [49] [46].

Die Prophylaxe mit Sulfamethoxazol und Trimethoprim wirkt effektiv gegen die Pneumocystis-jirovecii- Pneumonie, zusätzlich werden auch Infektionen mit Toxoplasma gondii, Nokardien und Listerien verhindert [49] [47].

1.9.5 Krebserkrankungen

Studien zeigen, dass Transplantatempfänger von soliden Organen im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung ein drei- bis vierfach höheres Risiko haben, an Krebs zu erkranken [53]. Die Inzidenz von Hautkrebs, Lymphom, Kaposi Sarkom, Zervixkarzinom, Nierenkarzinom und hepatozellulärem Karzinom ist erhöht [53]. In den Studien wird auch beschrieben, dass Transplantierte ein höheres Risiko haben, an Lungen-, Brust-, Prostata- und Darmkrebs zu erkranken. Bösartige Tumore entstehen bei Transplantierten in einem früheren Alter [53]. Nach den aktuellen Zahlen der ISHLT beträgt die Prävalenz von bösartigen Tumoren nach einem Jahr 3,7%, nach fünf Jahren 12,4% und nach 10 Jahren 25% [54]. Es gibt viele Gründe für die hohe Inzidenzrate der Malignome bei Transplantatempfängern. Immunsuppressive Medikamente fördern die Krebsentwicklung, indem sie die durch T-Zellen vermittelte Immunantwort schwächen und die Funktion der Lymphozyten, vor allem mit Beteiligung von Onkoviren wie z.B. Epstein- Barr- Virus oder humanes Herpesvirus 8, stark beeinträchtigen. Lungentransplantierte leiden am häufigsten unter Hauttumoren, insbesondere das Plattenepithelkarzinom, und Lymphomen. Diese sogenannten „posttransplant lymphoproliferative disorder“ (PTLD) entstehen vor allem innerhalb der ersten 2 Jahren nach Transplantation, Hauttumore dagegen nach 2 Jahren [54]. Die Behandlung der Hauttumoren besteht aus Lokalexzision, Lasertherapie, Imiquimodlokaltherapie und bei multiplen und rezidivierenden Tumoren aus Reduktion der immunsuppressiven Therapie [12]. Auch werden Transplantatempfänger gebeten, sich jährlich beim Dermatologen vorzustellen [53]. Die Lymphome entstehen oft aufgrund einer starken Proliferation von B-Lymphozyten und sind mit einer Epstein-Barr-Virus-Infektion assoziiert. Das Risiko für Lungentransplantierte an

Lymphomen zu erkranken, ist gegenüber der Normalbevölkerung 58fach erhöht. Verantwortlich sind sowohl die gehäuften Virusinfektionen, als auch die Menge des übertragenen Lymphgewebes [36]. Des Weiteren konnte in einer Studie gezeigt werden, dass eine Induktionstherapie mit den Lymphozytenantikörpern OKT3 und ATG das Lymphomrisiko innerhalb des ersten Jahres verdoppelt [52]. Zur Behandlung der PTLD wird die Dosierung der Immunsuppressiva angepasst, eine medikamentöse Behandlung mit dem Antikörper Rituximab begonnen, solide Tumore evtl. chirurgisch entfernt und eine Chemo- bzw. Strahlentherapie gestartet [52, 54].

1.9.6 Nebenwirkungen der Immunsuppression

Da die Patienten nach Lungentransplantation eine besonders intensive immunsuppressive Therapie erhalten, entstehen Komplikationen, welche langfristig die Morbidität und Mortalität erhöhen [54]. Die Inzidenz einer Nierenfunktionsstörung beträgt 25,5% nach einem Jahr und 37,8% nach 5 Jahren. Chronische Niereninsuffizienz mit einem Kreatinin größer als 2,5 mg/dl kommt mit einer Inzidenz von 6,8% im ersten Jahr und 11% nach 5 Jahren nach Transplantation vor [52, 54]. Chronische Niereninsuffizienz erhöht das Sterberisiko der Lungentransplantierten um vier- bis fünffach. Vor allem Calcineurininhibitoren besitzen eine starke Nephrotoxizität. Des Weiteren begünstigen Calcineurininhibitoren und Glukokortikoide die Entwicklung von Diabetes mellitus. Die Inzidenz beträgt im ersten Jahr 24,3% und 33,5% nach 5 Jahren nach Transplantation [54]. Patienten mit Diabetes mellitus haben nicht nur ein erhöhtes Infektionsrisiko, sondern auch kardiovaskuläre Erkrankungen kommen gegenüber anderen Organtransplantierten häufiger vor. Die immunsuppressive Therapie begünstigt die Entstehung weiterer kardiovaskulären Risikofaktoren wie z.B. Hypertonie und Hyperlipidämie [52, 54]. Fünf Jahre nach Transplantation leiden 82% der Patienten an arterieller Hypertonie und 58% der Patienten an Hyperlipoproteinämie. Auch verursacht der lange Gebrauch von Steroiden die Entstehung von Osteopenie und Osteoporose. Zytopenie ist einer der häufigsten hämatologischen Komplikationen und entsteht aufgrund von Knochenmarksuppression durch Immunsuppressiva wie z.B. Azathioprin und Mycophenolat mofetil [54]. Cyclosporin und Tacrolimus sind mit Neurotoxizität assoziiert und zeigen sich meist in Form einer Enzephalopathie oder Vaskulitis mit Kopfschmerzen, Verwirrheitszuständen, Sehstörungen und Schlaganfällen [36, 52, 55]. Aber auch periphere Neuropathien und Parästhesien, sowie gastroenterologische Komplikationen wie z.B. chronische Diarrhoe und gastroösophagealer Reflux werden als Nebenwirkungen der Immunsuppressiva beschrieben [52, 55].

1.9.7 Chronische Organdysfunktion (CLAD)

Die Hauptursache für das schlechte Outcome der Lungentransplantation liegt an der chronischen Organdysfunktion, welche eine 5 Jahres-Mortalität von 30% und eine Inzidenz von 45% hat [56-59, 61, 65].

Der Begriff Chronische Organdysfunktion (chronic lung allograft dysfunction, CLAD) in Verbindung mit Lungentransplantation kam das erste Mal 2010 auf. Im Verlauf der Jahre hat sich die Definition der CLAD verändert. Nach der ISHLT und der Gruppe von Prof. Geert Verleden beschreibt die CLAD eher einen progredienten, irreversiblen Abfall der Lungenfunktionsparameter, welche mindestens 3 Wochen bestehen müssen, im Vergleich zu den besten postoperativen Lungenfunktionswerten [56-59]. Des Weiteren müssen alle möglichen Ursachen wie z.B. Infektion, Anastomoseninsuffizienz und die akute Abstoßung für die progrediente Verschlechterung der Lungenfunktionsparameter ausgeschlossen sein. Erst dann kann dieser Befund als CLAD bezeichnet werden [56-59,61].

Studien haben gezeigt, dass sich die Lungenfunktion mancher Patienten nach progredienter Verschlechterung im Verlauf wieder gebessert hat. Diese wurden entweder mit Azathioprin behandelt oder hatten eine Gastroösophageale Refluxkrankheit, welche mit Fundoplicatio behoben wurde. Diese Fälle werden von der CLAD ausgeschlossen [56, 57].

Die CLAD wird nach den neuen Untersuchungen in verschiedene Subgruppen unterteilt. Zum einen gibt es das Bronchiolitis obliterans syndrom (BOS), das eher einen obstruktiven Charakter hat, zum anderen gibt es das Restrictive allograft syndrom (RAS), welches erst in den letzten Jahren entdeckt wurde und eher einen restriktiven Charakter aufweist [56-59, 61-65].

Bronchiolitis obliterans und Bronchiolitis obliterans syndrom (BOS)

Die obliterative Bronchiolitis (BO) ist ein pathologisches Korrelat der chronischen Abstoßung. Pathophysiologisch entsteht die obliterative Bronchiolitis folgendermaßen [58-59]:

Wiederholte Verletzungen des Lungenepithels führen zu Schäden, welche die Produktion von Zytokinen, Chemokinen und Wachstumsfaktoren steigern. Des Weiteren werden zusätzlich Entzündungsmediatoren, Fibrozyten und aktivierte Fibroblasten angezogen. Diese akkumulieren auf der Seite der Läsion, infiltrieren das Lumen und bilden eine extrazelluläre

Matrix, welche zum Umbau und schließlich zur Obstruktion und Obliteration der Atemwege führt [58] [59]. In den letzten Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass diese Obliterationen nur segmental auftreten. Erst im Endstadium der BOS sind 40-60% der peripheren Atemwege von der obliterativen Bronchiolitis betroffen, eine histologische Sicherung kann leichter erfolgen. Aufgrund dessen, dass die Bronchiolitis obliterans (BO) über transbronchiale Biopsien schwierig nachzuweisen ist [60], führte eine Expertengruppe der ISHLT den Begriff des „Bronchiolitis obliterans Syndrom“, als ein klinisches Korrelat zur Bronchiolitis obliterans (BO), ein [58]. Anhand einfacher Lungenfunktionsuntersuchungen ist es möglich, das BOS sensitiv und spezifisch zu klassifizieren. Entsprechend des Abfalls der Einsekundenkapazität im Vergleich zum Mittelwert der beiden besten postoperativen Einsekundenkapazitäten, welche im Abstand von mindestens drei Wochen gemessen wurden, wird das BOS in verschiedene Stadien eingeteilt [56, 59]:

BOS 0	FEV1 > 90% des Best FEV1-Wertes und MMEF > 75% des Best MMEF-Wertes
BOS 0-p	FEV1 81% - 90% des Best FEV1-Wertes und MMEF ≤ 75% des Best MMEF-Wertes
BOS 1	FEV1 66% - 80% des Best FEV1-Wertes
BOS 2	FEV1 51% - 65% des Best FEV1-Wertes
BOS 3	FEV1 ≤ 50% des Best FEV1-Wertes

Tabelle 1: Einteilung der BOS Stadien [56, 59]; Abkürzungen: BOS Bronchiolitis obliterans Syndrom; FEV1 forcierte Einsekundenkapazität; BEST FEV1 Mittelwert der beiden besten postoperativen FEV1

Für die Einteilung in die BOS- Stadien müssen andere Faktoren, welche auch Auswirkung auf die Lungenfunktion haben können, wie z.B. Infektionen, die akute Abstoßung und Anastomosenstenosen ausgeschlossen sein [57].

Sobald BOS diagnostiziert ist, beträgt die mediane Überlebenszeit ca. 2,5 Jahre. Zudem ist bekannt, dass Patienten mit Early onset BOS (BOS innerhalb von 2 Jahren nach Transplantation) oder High- grade onset (BOS 2 oder 3 bei Erstdiagnose) eine signifikant höhere Mortalität aufweisen [56, 57].

Des Weiteren zeigen Patienten mit BOS im HR-CT typischerweise Air trapping und ein Mosaik- Muster auf [57, 61].

Restriktives Allograft Syndrom (RAS)

In den letzten Berichten wurden immer mehr Lungentransplantierte beschrieben, deren Verlauf für das BOS atypisch waren [61,62]. Jedoch wurden diese nicht weiter charakterisiert. Sie zeigten neben einem Abfall der Lungenfunktion, Zeichen einer interstitiellen Fibrose in Biopsien, persistierende Lungeninfiltrate in der Computertomographie und eine Lungenfunktionsstörung mit restriktivem Charakter auf [61,62].

Sato et al beschrieb diese Gruppe, welche einen neuen Phänotyp der CLAD aufzeigte, zum ersten Mal [62] und gab diesem Phänotyp den Namen „Restriktives Allograft Syndrom (RAS)“. Diese Patienten zeigten einen chronischen Abfall von FEV1 von mindestens 20% auf. Zusätzlich zeigte die totale Lungenkapazität (TLC) einen Abfall von mindestens 10% im Vergleich zum Mittelwert der beiden postoperativen TLC- Werten, welche zum Zeitpunkt der beiden besten postoperativen FEV1- Werten gemessen wurden [57, 61, 62].

Diese Gruppe machte ca. 30% aller Patienten mit CLAD aus und hatte eine durchschnittliche Überlebenszeit nach Diagnosestellung von nur ca. 1,5 Jahren. Im Gegensatz dazu betrug die durchschnittliche Überlebenszeit der Patienten mit BOS ca. 4 Jahre [57].

Jedoch brachte diese Definition des RAS Probleme mit sich, denn in vielen Zentren wird TLC nicht routinemäßig gemessen und ist damit nicht vorhanden. Des Weiteren ist diese Definition an Patienten mit Einzellungentransplantation schwierig anzuwenden.

Daraufhin wurde von der Leuven Gruppe der Tiffeneau Index als ein Indikator für das „Restriktive Allograft Syndrom“ eingeführt. Der Quotient aus FEV1 und der forcierten Vitalkapazität (FVC) wird als Tiffeneau Index bezeichnet. Patienten, deren FEV1 abfällt, der Tiffeneau Index jedoch steigt, besitzen eine restriktive Veränderung der Lungenfunktion. Auch in der Gruppe von Leuven entwickelten 28% der CLAD Patienten RAS, hatten persistierende Infiltrate in der Computertomographie und zeigten eine geringere Überlebensrate als Patienten mit BOS [57, 63].

Die Gruppe von Duke beschrieb einen Abfall von über 20% der forcierten Vitalkapazität (FVC) im Vergleich zum Mittelwert der postoperativen FVC- Werten (zum Zeitpunkt der

beiden besten FEV1- Werten gemessen) als RAS. Auch in dieser Gruppe wurde RAS bei 30% der Patienten diagnostiziert. Diese hatten eine Überlebenszeit von 0,8 Jahren, Patienten mit BOS lebten durchschnittlich 3 Jahre [57, 64, 69, 71].

1.10 Lungentransplantationszentrum Großhadern

Die erste Lungentransplantation am Klinikum Großhadern der Universität München erfolgte am 01.Oktober 1991. Die Anzahl der jährlichen Lungentransplantationen hat seit 1991 kontinuierlich zugenommen, bis 15.11.2013 wurden 625 Lungentransplantationen (siehe Abbildung 2: Transplantationen seit 1991) durchgeführt.

Am Universitätsklinikum Großhadern der Universität München bekommen alle Lungentransplantierte als ein Bestandteil der Nachsorgeuntersuchungen regelmäßig eine Lungenfunktionsuntersuchung mithilfe der Bodyplethysmographie. Dadurch sind Werte wie z.B. die totale Lungenkapazität (TLC), Residualvolumen (RV) und die spezifische Resistance zum Entstehungszeitpunkt der CLAD vorhanden. Auch besteht die Möglichkeit die Entwicklung der verschiedenen Lungenfunktionsparameter bei den verschiedenen Phänotypen der CLAD zu beobachten. Ziel war es, die verschiedenen Phänotypen früh zu erkennen, damit Therapien früher gestartet werden können.

1.11 Prinzip der Ganzkörperplethysmographie

Aus den Arbeiten von Du Bois aus dem Jahre 1956 entwickelte sich die Methode der Ganzkörperplethysmographie (Synonym: Bodyplethysmographie) [66,67]. Es besteht aus einer Kabine, welche ca. 700 bis 1000 Liter fasst und von der Form und Größe her Ähnlichkeiten mit einer Telefonzelle hat. Die Kabine ist dicht verschlossen und beinhaltet einen Sensor für den Kabinendruck sowie einen Messkopf mit Atemrohr und Mundstück. Das Letztere enthält wiederum einen Strömungssensor, eine Verschlussklappe zur Blockierung des Atemstroms und einen Munddrucksensor [66,67].

Je nach Messprinzip gibt es unterschiedliche Ganzkörperplethysmographen. Wenn das Kabinenvolumen konstant gehalten und die bei der Atmung entstehenden Druckschwankungen registriert werden, handelt es sich um ein volumenkonstantes Messprinzip. Wenn jedoch der Druck in der Kabine konstant bleibt und die atemabhängigen

Volumenschwankungen mittels Strömungssensor registriert werden, spricht man von einem druckkonstanten Messprinzip [66,67].

Mithilfe der Bodyplethysmographie lassen sich folgende Kenngrößen ermitteln: Zum einen das intrathorakale Gasvolumen und zum anderen der spezifische Atemwegswiderstand. Wird das intrathorakale Gasvolumen bzw. die funktionelle Residualkapazität (FRC) ermittelt, können mithilfe einer Spirometrie Lungenvolumina wie Residualvolumen (RV) und totale Lungkapazität (TLC) ermittelt werden. Zudem kann mit geringem Aufwand die Messung der CO-Diffusionskapazität erfolgen [66,67].

Die Bodyplethysmographie beruht darauf, dass das Verschiebevolumen in der Lunge außerhalb des Thorax gemessen werden kann. Die Zunahme des Thorax während einer Inspiration in einer luftdicht abgeschlossenen Kabine verursacht gleichzeitig die Verkleinerung des Kammervolumens. Es gibt in der Kammer ebenfalls ein Verschiebevolumen, welches genauso groß wie das Verschiebevolumen in der Lunge ist. In einer volumenkonstanten Bodyplethysmographie wird das Verschiebevolumen als Änderung des Kammerdrucks gemessen. Lässt man nun für einen Atemzyklus den Atemstrom gegen den Kammerdruck (= Verschiebevolumen) aufzeichnen, so erhält man die Atemschleife [66].

Aus dieser kann man den spezifischen Widerstand ablesen, welcher Ausdruck der Atemarbeit ist. Je flacher die Atemschleife ist, desto größere Drücke sind für den Atemfluss erforderlich und desto größer ist der spezifische Atemwegswiderstand (Resistance). Der Wert der spezifischen Resistance (spez. R) ist reziprok zur Steilheit der Atemschleife [66,67].

Zur Bestimmung statischer Lungenvolumina verwendet man das Verschlussdruckmanöver. Mithilfe dieses Manövers wird zunächst das intrathorakale Gasvolumen (ITG bzw. FRC) ermittelt, d.h. das Volumen, das die Lunge am Ende einer normalen Ausatmung einnimmt, wird bestimmt. Dabei spielt das physikalische Gesetz nach Boyle und Mariott eine wichtige Rolle, nach dem das Produkt aus Druck und Volumen konstant ist. Es gilt, dass ein bestimmtes Verschiebevolumen in einer großen Lunge eine geringere Alveolardruckänderung bewirkt als in einer kleineren Lunge [66,67].

Da das Kammervolumen bekannt ist, der Druck in der Kammer und am Mund des Patienten gemessen werden kann, kann man das thorakale Gasvolumen (TGV) am Ende der normalen Expiration berechnen. Dazu wird am Ende der Expiration kurz automatisch ein Verschluss (Shutter) vorgeschaltet [67]. Während der Patient versucht weiter ein- und auszuatmen, werden die Druckverhältnisse gemessen. Beim Verschluss sind Alveolardruck und

Munddruck gleichzusetzen, d.h. bei einer großen Lunge ändert sich der Munddruck geringer als bei einer kleinen Lunge. Damit verläuft die Verschlussdruckkurve (Munddruck gg. Verschiebevolumen bzw. Kammerdruck) bei größeren Lungen flacher als bei einer kleinen Lunge. Da das bis zum Verschluss geatmete Volumen bekannt ist, kann das intrathorakale Gasvolumen (auch als FRC bekannt) ermittelt werden [66,67].

Mithilfe der Spirometrie können das expiratorische Reservevolumen (ERV) durch langsames, maximales Ausatmen und die Vitalkapazität (VC) durch eine nicht forcierte maximale Einatmung nach der maximalen Ausatmung bestimmt werden. Daraufhin kann das Residualvolumen (RV) folgendermaßen berechnet werden: $RV = FRC - ERV$ [66,67]

Die totale Lungenkapazität (TLC) ist die Summe aus dem Residualvolumen (RV) und der maximal inspiratorischen Vitalkapazität (VC). $TLC = RV + VC$ [67]

Die inspiratorische Kapazität ist die Differenz aus der totalen Lungenkapazität (TLC) und dem intrathorakalen Gasvolumen (ITG bzw. FRC). $IC = TLC - FRC$ [66,67]

1.12 Zusammenfassung und Fragestellung

Die Lungentransplantation ist mittlerweile ein etabliertes Therapieverfahren für Patienten mit terminalen Lungenerkrankungen wie z.B. der COPD, des Alpha1-Antitrypsinmangel-Emphysems, der idiopathischen pulmonalen Fibrose und der CF. Trotz Fortschritte sind die Langzeitüberlebensraten, verglichen mit anderen Organtransplantationen, sehr niedrig [10, 11]. Die Hauptursache dafür ist die chronische Lungendysfunktion (CLAD), welche in verschiedene Phänotypen unterteilt wird. Zum einen gibt es das Bronchiolitis obliterans Syndrom (BOS), welches einen obstruktiven Charakter aufweist, zum anderen das Restriktive Allograft Syndrom (RAS), welches sich durch restriktive Veränderungen der Lungenfunktion kennzeichnet [61-63]. Die Pathogenese von CLAD ist bis jetzt ungeklärt. Auch die Frage, ob Lungenvolumina und Lungenkapazitäten, welche anhand der Bodyplethysmographie zusätzlich zu der Spirometrie gemessen werden, diagnostische und prognostische Bedeutungen haben, wurde noch nicht untersucht.

Fragestellung:

Diese Promotionsarbeit beabsichtigte zunächst die Fortführung einer Datenbank, in der alle Patienten erfasst werden, welche am Universitätsklinikum Großhadern der Universität München eine Lungentransplantation bekommen haben.

Anschließend sollte die Auswertung der Daten folgende Fragen beantworten:

- 1) Können Lungenfunktionsparametern verschiedene CLAD Phänotypen früher identifizieren?
- 2) Können die einzelnen Lungenfunktionsparametern bei Auftreten einer chronischen Abstoßung das Überleben voraussagen?

2 Methodik und Statistik

2.1 Studiendesign, Datenerfassung und Statistik

Im Zeitraum vom 01.10.1991 bis einschließlich 15.11.2013 wurden am Universitätsklinikum München Großhadern von der Munich Lung Transplant Group (MLTG) 625 Lungentransplantationen durchgeführt. Diese wurden retrospektiv bzw. prospektiv mit prä- und postoperativen Daten in einer Excel- Datenbank erfasst. Follow- up Daten wurden bis einschließlich 25.10.2014 gesammelt. In die Studie wurden nur Patienten eingeschlossen und retrospektiv analysiert, welche eine Doppellungentransplantation erhalten haben (n=390). Weitere 94 Patienten mit Doppellungentransplantation wurden von den Analysen ausgeschlossen, weil die Nachbetreuung nicht am Klinikum Großhadern stattfand, die Patienten nicht länger als 90 Tage postoperativ überlebt hatten oder weniger als 5 Lungenfunktionsuntersuchungen nach Transplantation vorhanden waren. Von den 296 Patienten entwickelten 94 CLAD.

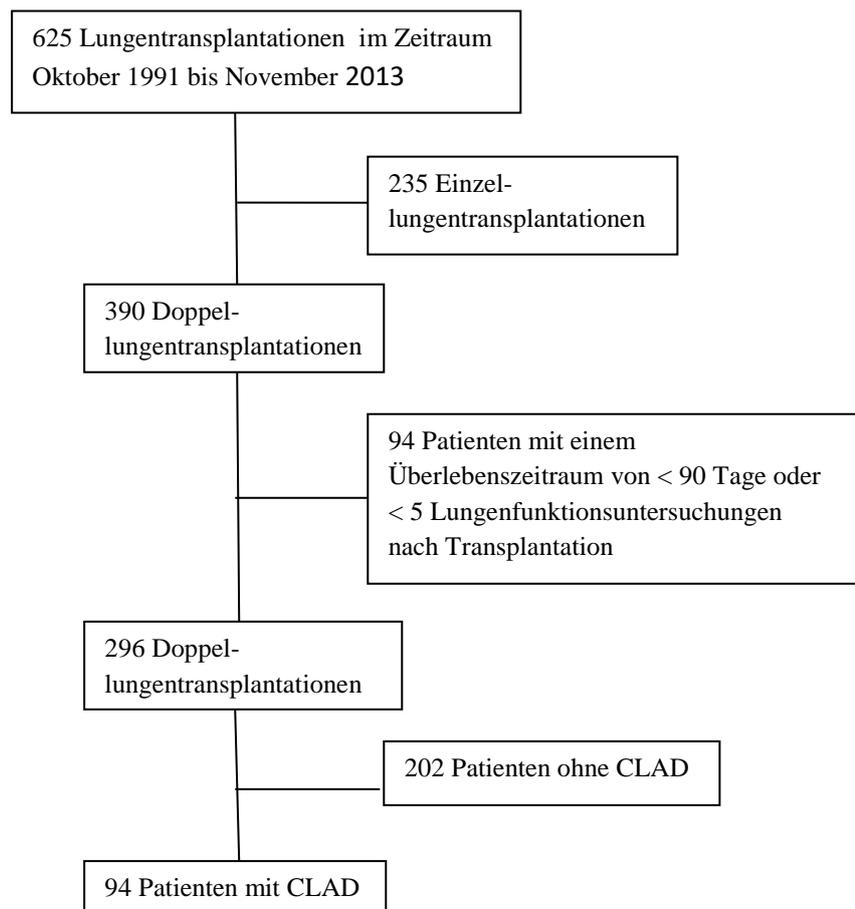


Abbildung 1: Beschreibung der Studienkohorte; CLAD chronische Lungendysfunktion

Folgende Parameter der verbliebenen 94 Patienten wurden erfasst: Geschlecht, Transplantationsindikation, Alter zum Zeitpunkt der Transplantation, Überleben nach Transplantation, Zeitpunkt der CLAD, Überleben nach CLAD, Daten der Lungenfunktion zum Zeitpunkt der CLAD und im Vergleich zum Mittelwert der besten beiden entsprechenden Lungenfunktionswerten. Zusätzlich wurde anhand der Daten der Lungenfunktion und der Bildgebung der Phänotyp (BOS oder RAS) der CLAD bestimmt.

Statistische Berechnungen wurden mit SPSS- Software, Version 23.0, für Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) durchgeführt.

In den Tabellen und Abbildungen werden alle Ergebnisse als Absolutwerte bzw. als Mittelwerte \pm SEM (Standard-error of the mean= Standardabweichung) angegeben. 95%-Konfidenzintervalle (95%CI) wurden aufgeführt.

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

Für Überlebensanalysen bzw. zur Berechnung von Intervallen wurde die Kaplan-Meier-Methode angewandt. Die Gruppen wurden mit dem log-rank- Test verglichen. Bei Werten von $p < 0,05$ wurde eine Signifikanz angenommen.

Zur Überprüfung der Vorhersagekraft der einzelnen Lungenfunktionsparameter bezüglich BOS beziehungsweise RAS und der Überlebenschancen wurde die ROC Kurve und die COX- Regressionsanalyse verwendet. Als statistisch signifikant wurden Werte mit einem $p < 0,05$ gewertet.

2.2 Definitionen

Die chronische Lungendysfunktion (CLAD) ist ein Überbegriff für alle Phänotypen der chronischen Lungendysfunktion. Nach den Richtlinien der ISHLT ist sie als signifikanter Abfall (mindestens 3 Wochen) der Einsekundenkapazität (FEV1) und/oder der forcierten Vitalkapazität (FVC) in Bezug auf den Mittelwert der beiden besten FEV1- Werten bzw. FVC- Werten nach Transplantation, die im Abstand von mindestens drei Wochen gemessen wurden, definiert ($FEV1/FEV1_{best}$). Mögliche Ursachen für den Abfall der

Lungenfunktionsparameter wie z.B. Infektionen, Anastomoseninsuffizienz oder akute Abstoßung müssen ausgeschlossen sein [57, 65].

Die Werte für $FEV1_{best}$, FVC_{best} , RV_{best} , TLC_{best} bzw. spez R_{best} berechneten sich aus dem Mittelwert der beiden $FEV1$, FVC , RV , TLC bzw. spez. R , welche zum Zeitpunkt der zwei besten $FEV1$ gemessen wurden. Die Quotienten $FEV1/FVC$ und RV/TLC berechneten sich aus den jeweiligen Lungenfunktionsparametern, welche zum Zeitpunkt CLAD gemessen wurden. Die entsprechenden Veränderungen dieser Quotienten über die Jahre wurden folgendermaßen berechnet: es wurde der Quotient aus dem Lungenfunktionsparameter, welcher zum Zeitpunkt CLAD gemessen wurde, und dem Mittelwert des entsprechenden Lungenfunktionsparameters, zum Zeitpunkt der zwei besten $FEV1$ gemessen, gebildet. ($FEV1/FVC_{best}$ (in %) und RV/TLC_{best} (in %) und spez R /spez R_{best} (in %)).

Die Grenze mit $RV/TLC > 50\%$ basiert auf Post-hoc Analysen, welche zur Bestimmung des Schweregrades der Lungenüberblähung bei Patienten mit COPD [79] durchgeführt wurden.

Die Diagnose des BOS wurde nach den Richtlinien der ISHLT folgendermaßen festgelegt: Die BOS ist eine Subgruppe der CLAD und ist definiert als signifikante persistierende Verringerung der $FEV1$ im Vergleich zum Mittelwert der beiden besten $FEV1$ Werten nach Transplantation, welche im Abstand von 3 Wochen gemessen wurden ($FEV1/FEV1_{best}$). Zusätzlich zeigen diese Patienten in der Lungenfunktionsuntersuchung auf Basis des Tiffeneau Index ($FEV1/FVC$) eine Obstruktion auf. Des Weiteren müssen die Patienten frustriert mit Azithromycin behandelt worden sein, um die Diagnose BOS zu bekommen [63, 65].

Als Restriktives Allograft Syndrom (RAS) wurde folgendes bezeichnet: Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose der CLAD besteht eine restriktive Ventilationsstörung, d.h. entweder die TLC ist im Vergleich zum Mittelwert der beiden TLC - Werten (zum Zeitpunkt Best- $FEV1$ und Best- $FEV2$ gemessen) kleiner als 90% oder die FVC beträgt im Vergleich zum Mittelwert der beiden FVC - Werten (zum Zeitpunkt Best- $FEV1$ und Best- $FEV2$ gemessen) kleiner als 80% oder die $FEV1$ ist im Vergleich zur FVC größer als 80%. Zusätzlich zu der restriktiven Ventilationsstörung müssen in der Computertomographie (HRCT) persistierende Infiltrate und/ oder (sub)pleurale Verdickungen vorhanden sein [61, 65].

Der Parameter Time to CLAD beschreibt den Zeitraum zwischen dem Transplantationsdatum und dem Entstehungsdatum der CLAD.

Als Early-onset CLAD wurde das Entstehen von CLAD innerhalb von 2 Jahren nach Transplantation definiert.

2.3 Transplantationen der MTLG (1991-2013)

Im Zeitraum von 01.10.1991 bis 15.11.2013 wurden durch die MTLG 20 Retransplantationen durchgeführt, davon waren 5 Einzellungentransplantationen und 15 Doppellungentransplantationen. Insgesamt erfolgten im angegebenen Zeitraum 235 Einzellungentransplantationen und 390 Doppellungentransplantationen. In den Anfangsjahren der Lungentransplantation wurden überwiegend Einzellungentransplantationen durchgeführt. 1992 erfolgten erstmals 2 Doppellungentransplantationen. Im Laufe der Jahre nahm der Anteil an Doppellungentransplantationen zu. Von 1991 bis einschließlich 2000 betrug der Anteil an Einzellungentransplantationen 56% versus Doppellungentransplantationen 44%, von 2001 bis einschließlich 2010 waren es 35% versus 65%. Im Zeitraum von 2011 bis 15. November 2013 waren 29% aller Transplantationen Einzellungentransplantationen und 71% Doppellungentransplantationen.

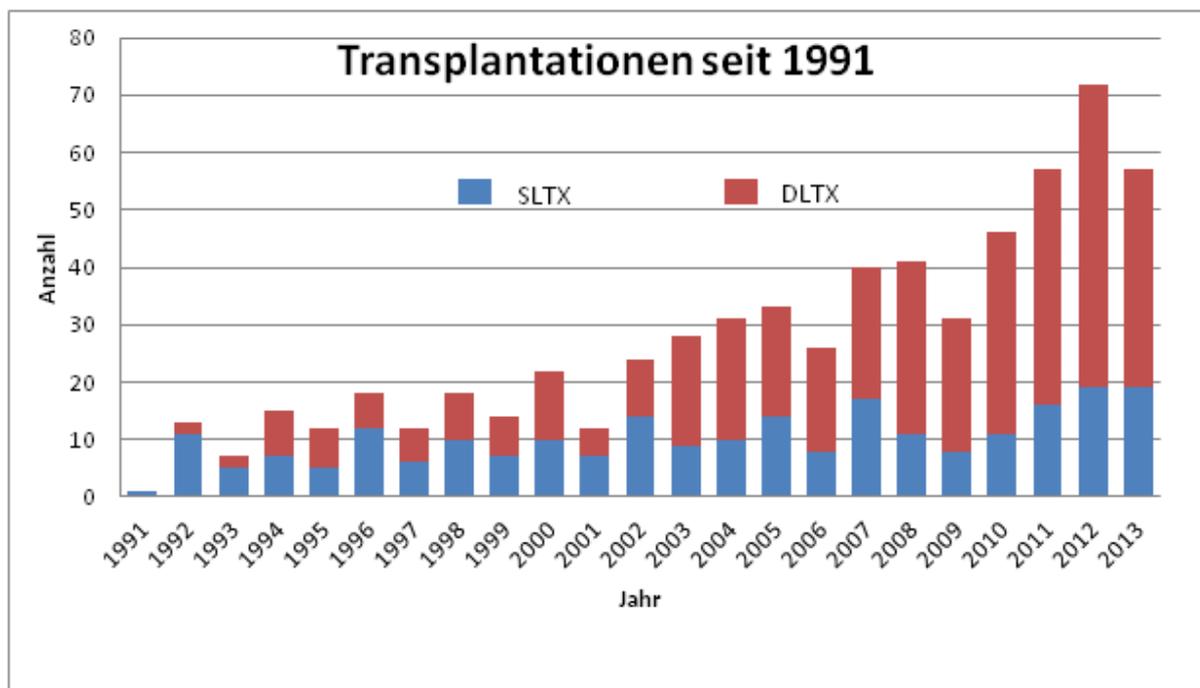


Abbildung 2: Einzel- und Doppellungentransplantationen seit 1991 Abkürzungen: DLTX doppelseitige Lungentransplantation; SLTX einseitige Lungentransplantation, Anzahl der durchgeführten Lungentransplantationen von 1991 bis 2013 n= 625, Anzahl der Einzellungentransplantationen von 1991 bis 2013 n= 235, Anzahl der Doppellungentransplantationen von 1991 bis 2013 n=390

2.4 Patientenspektrum 1991- 2013

2.4.1 Indikationsspektrum der 625 Lungentransplantationen

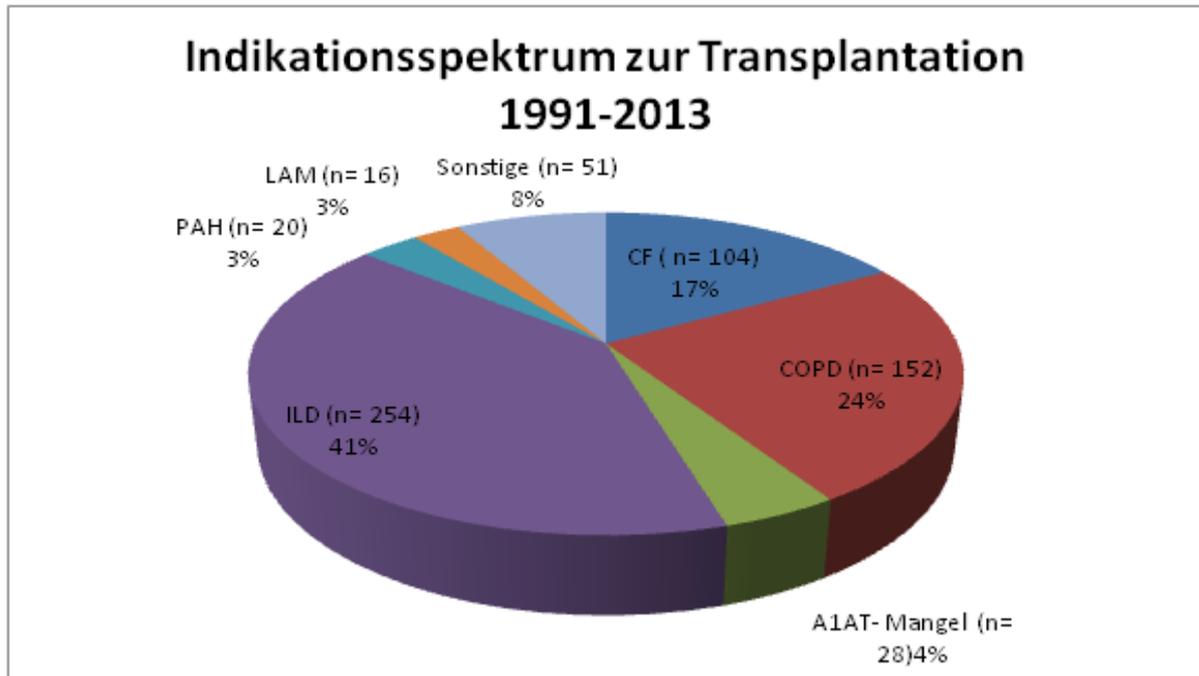


Abbildung 3: Indikationsspektrum von 625 Transplantationen 1991- 2013; Abkürzungen: CF zystische Fibrose; COPD chronisch obstruktive Lungenerkrankung; A1AT Alpha1- Antitrypsinmangel; ILD interstitielle Lungenerkrankung; PAH Pulmonalarterielle Hypertonie; LAM Lymphangioleiomyomatose

Im Zeitraum zwischen 1991 und November 2013 war die häufigste Indikation zur Lungentransplantation mit 41% die ILD mit z.B. der idiopathisch pulmonalen Fibrose (IPF), der „usual interstitial pneumonia“ (UIP) oder der Exogen-allergischen Alveolitis (EAA), gefolgt von der COPD mit 24% und der CF mit 17%. Seltene Indikationen waren mit 4% der Alpha1-Antitrypsinmangel, die pulmonalarterielle Hypertonie und die Lymphangioleiomyomatose mit jeweils 3%.

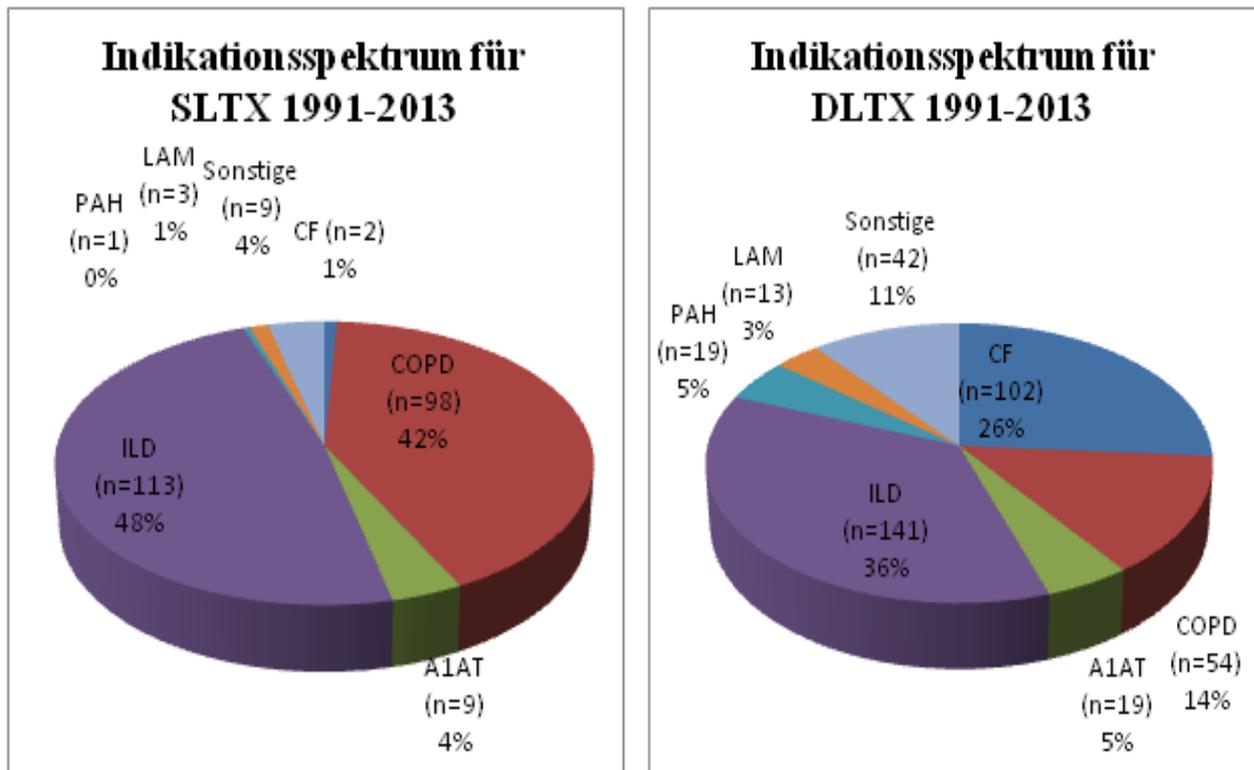


Abbildung 4: Indikationsspektrum für 235 SLTX und 390 DLTX im Zeitraum 1991- 2013; Abkürzungen: CF zystische Fibrose; COPD chronisch obstruktive Lungenerkrankung; A1AT Alpha1- Antitrypsinmangel; ILD interstitielle Lungenerkrankung; PAH Pulmonalarterielle Hypertonie; LAM Lymphangiomeiomyomatose

Bei der Einzellungentransplantation war die ILD mit 48% die häufigste Diagnose, gefolgt von der COPD mit 42%, dem A1AT- Mangel mit 4% und der pulmonalarteriellen Hypertonie und Lymphangiomeiomyomatose mit weniger als 1% jeweils.

Die ILD war auch bei der DLTX mit 36% die häufigste Indikation, gefolgt von der CF mit 26%. Während die COPD mit 14% bei der DLTX eine geringere Rolle spielte, waren die pulmonalarterielle Hypertonie mit 5% und die Lymphangiomeiomyomatose mit 3% häufigere Indikationen für DLTX als bei der SLTX. Die Indikation Alpha1- Antitrypsinmangel kam prozentual sowohl bei der DLTX als auch bei der SLTX ungefähr gleich häufig vor.

2.4.2 Altersspektrum der 625 Lungentransplantationen

Zum Zeitpunkt der Transplantation betrug das Durchschnittsalter der 625 Patienten 47,76 (\pm 12,81) Jahre. Während die Männer durchschnittlich 49,29 (\pm 12,22) Jahre alt waren, hatten die Frauen ein Durchschnittsalter von 46,25 (\pm 13,21) Jahren. Die größte Altersgruppe stellten die Patienten im Alter von 51 bis 60 Jahren mit 37% (n= 231) dar, gefolgt von der Gruppe der

41- bis 50- Jährigen mit 24% (n=152). Über 60 Jahre alte Patienten kamen mit 14% (n= 86) an dritter Stelle. Annähernd gleich groß waren die Altersgruppen der 21- bis 30- Jährigen (n=70) und der 31- bis 40- Jährigen (n= 67) mit jeweils ca. 11%. Unter 20 Jahre alte Patienten machten nur 3% (n= 19) aus.

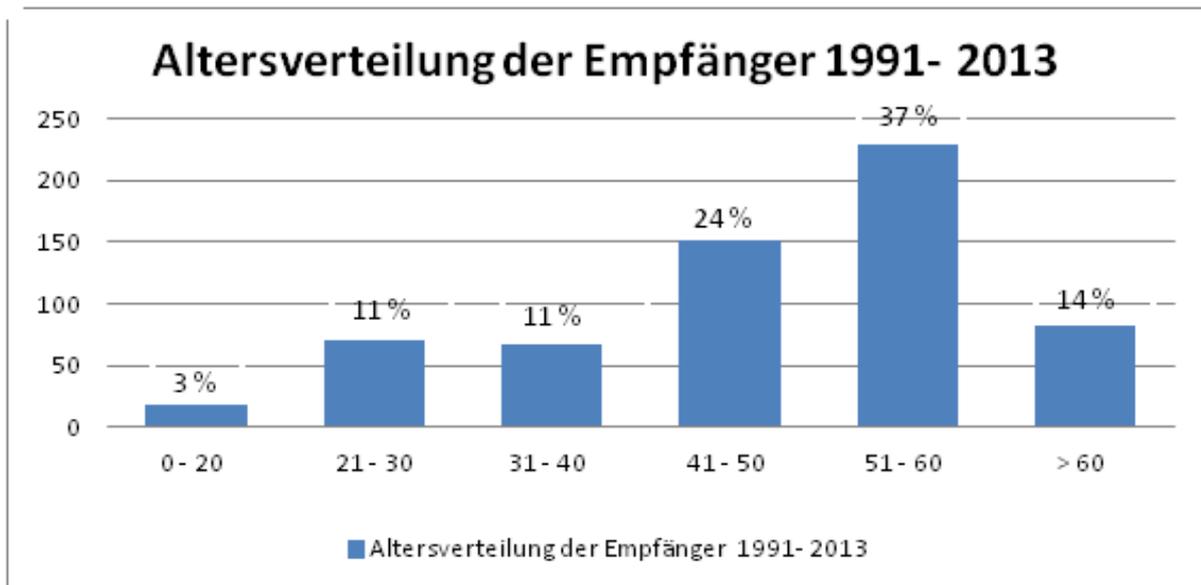


Abbildung 5: Altersspektrum der Empfänger in Prozent im Zeitraum von 1991 bis 2013; Anzahl der Lungentransplantationen im Zeitraum 1991- 2013 n= 625.

In Bezug auf das Transplantationsalter kam es im Laufe der Jahre zu Änderungen. Im Zeitraum von 1991 bis einschließlich 1999 wurde bei insgesamt 110 Patienten eine Lungentransplantation durchgeführt. 42% der Patienten waren in diesem Zeitraum unter 40 Jahre alt, während im Zeitraum von 2000 bis November 2013 nur noch 21% der Patienten unter 40 Jahre alt waren. Der prozentuale Anteil sowohl der 41- bis 50 Jährigen, als auch der 51- bis 60 Jährigen stieg im Zeitraum von 2000 bis 2013 im Verhältnis zum Zeitraum von 1991 bis 1999 deutlich an. Vor allem der Anteil der über 60 Jährigen, welcher im Zeitraum 1991 bis 1999 nur 4% ausmachte, betrug im Zeitraum 2000 bis 2013 16% aller Transplantationen. Dementsprechend waren im Zeitraum 2000 bis 2013 54% aller Transplantatempfänger über 50 Jahre alt.

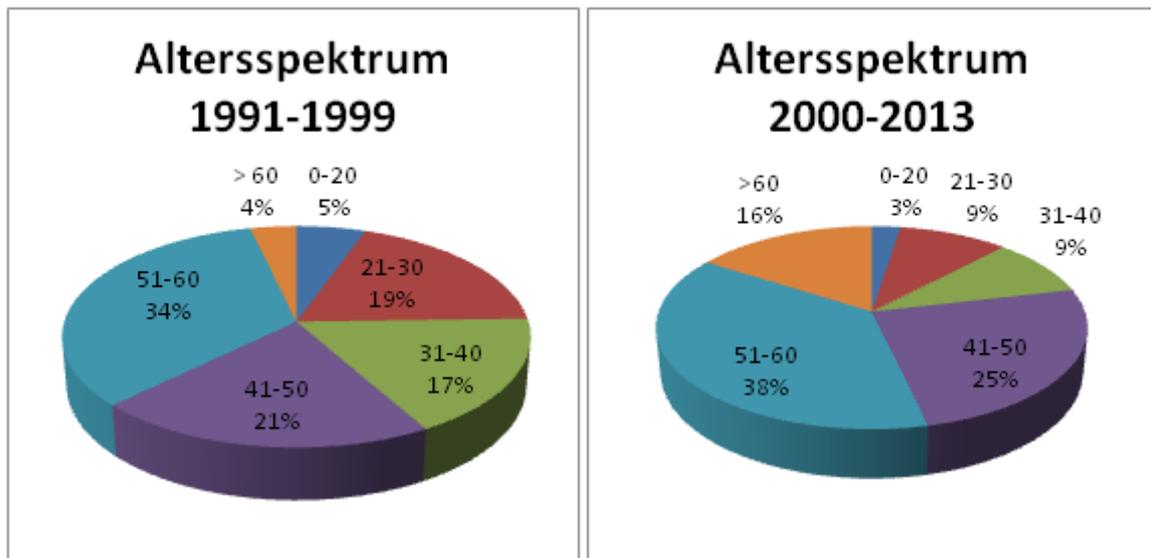


Abbildung 6: Altersspektrum der Transplantation im Zeitraum 1991-1999 und 2000-2013; Anzahl der Lungentransplantationen im Zeitraum 1991- 1999 n= 110; Anzahl der Lungentransplantationen im Zeitraum 2000-2013 n= 515

Die Altersverteilung der Empfänger in Abhängigkeit der Operationstechnik (DLTX versus SLTX) zeigte im Zeitraum von 1991 bis 2013 Unterschiede auf. Das Durchschnittsalter der Patienten, bei denen eine Doppellungentransplantation durchgeführt wurde, betrug 43,70 (\pm 12,76) Jahre und war damit durchschnittlich ca. 11 Jahre jünger als die Einzellungentransplantierten ($p < 0.05$). Damit war das Durchschnittsalter beider Gruppen signifikant unterschiedlich.

Die größte Altersgruppe bei der SLTX stellte die Gruppe der 51- bis 60- Jährigen mit 48% Prozent dar, gefolgt von den über 60- Jährigen mit 28%. Folglich waren über 75% der Patienten, die eine SLTX bekommen haben, über 50 Jahre alt. Der Anteil an unter 40-Jährigen für die SLTX lag bei 9%. Bei der DLTX gab es mit 31% und 30 % zwei ähnlich große Gruppen, die 41- bis 50- Jährigen und die 51- bis 60- Jährigen. Gefolgt wurden diese von den 21- bis 30- Jährigen mit 16% und den 31- bis 40 Jährigen mit 14%. Unter 20- Jährige (mit 4%) und über 60- Jährige (mit 5%) stellten bei der DLTX die Minderheit dar.

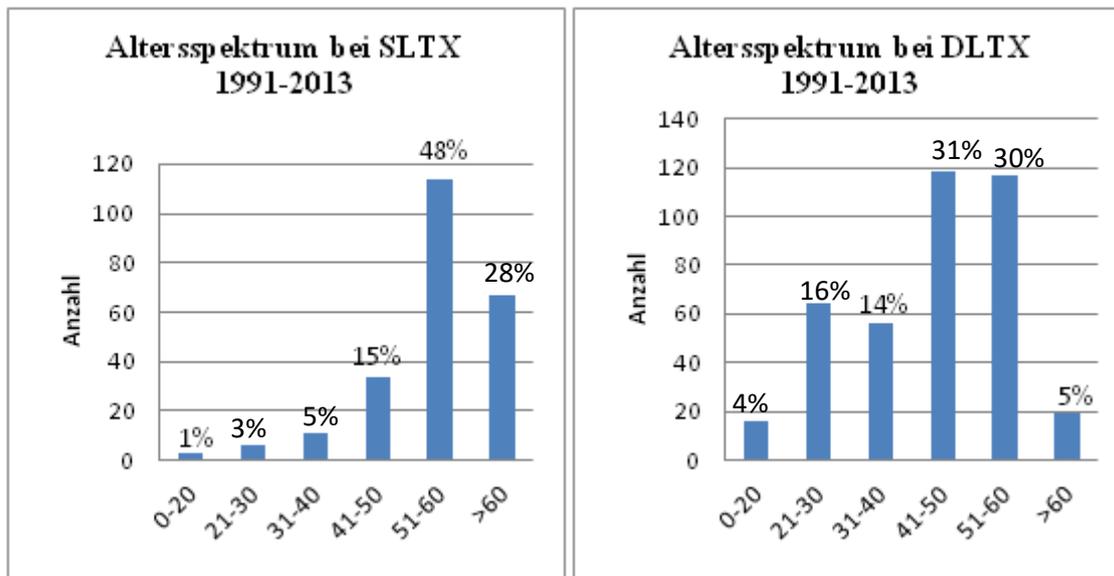


Abbildung 7: Altersspektrum der Empfänger in Abhängigkeit der Operationstechnik (DLTX versus SLTX) im Zeitraum von 1991 bis 2013; DLTX Doppellungentransplantation, SLTX Einzellungentransplantation; Anzahl der Doppellungentransplantationen im Zeitraum 1991- 2013 n=390; Anzahl der Einzellungentransplantationen im Zeitraum 1991-2013 n=235

2.4.3 Geschlecht der Patienten

314 (50,2%) der Patienten waren weiblich und 311 (49,8%) der Patienten waren männlich. Sowohl bei der DLTX als auch bei der SLTX waren die prozentualen Anteile der beiden Geschlechter ähnlich groß. Während bei der DLTX der Anteil der weiblichen Patienten mit 50,5% etwas größer war, waren die männlichen Patienten bei der SLTX mit 50,2% knapp die führende Gruppe. In den einzelnen Altersgruppen gab es zwischen den beiden Geschlechtern Unterschiede. Bei den unter 40- Jährigen (n=156) bildeten die weiblichen Transplantierten mit 60,9% die Mehrheit. Bei den 41- bis 50- Jährigen (n=152) war das Geschlechterverhältnis gleich groß (50%). Männer bildeten bei den 51- bis 60- Jährigen (n=231) mit 52,8% die Mehrheit. Vor allem bei den über 60- Jährigen (n=86) wurden mit einem Anteil von 60,5% mehr Männer als Frauen operiert.

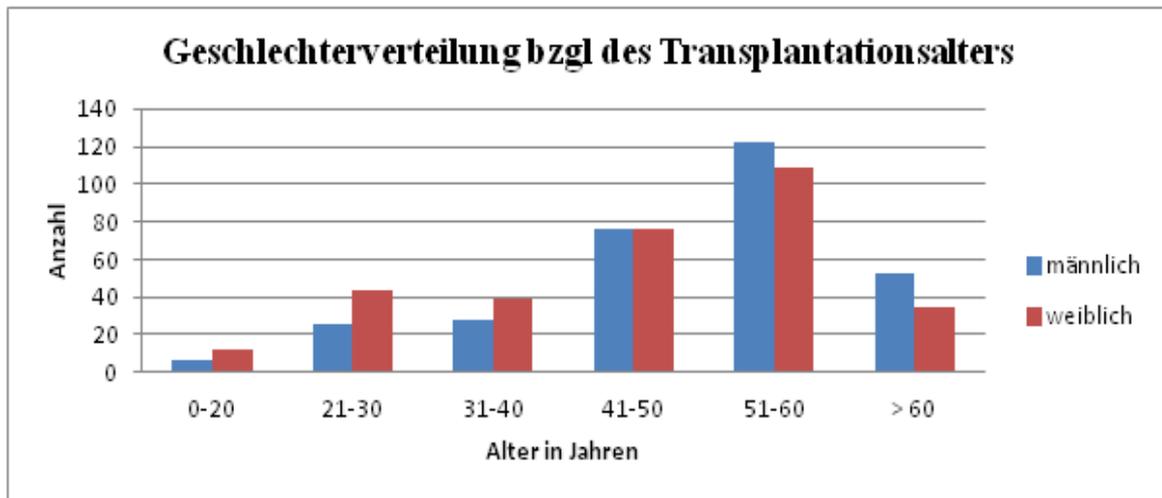


Abbildung 8: Geschlechterverteilung bzgl. des Transplantationsalters der 625 Lungentransplantationen im Zeitraum von 1991 bis 2013;

Auch zeigten sich bei den Geschlechtern hinsichtlich der Indikation Unterschiede auf. Der Anteil an Frauen war bei der CF (n= 104) mit 53% und bei der COPD (n= 152) mit 54% etwas größer als der Anteil der Männer. Besonders mit der Grunderkrankung pulmonalarterielle Hypertonie (n=20) bzw. der Lymphangioliomyomatose (n=16) war der Anteil der weiblichen Transplantierten mit 75% bzw. 100% dominierend. Mehr Männer als Frauen haben mit der Grunderkrankung interstitielle Lungenerkrankung oder Alpha1-Antitrypsinmangel eine Lungentransplantation bekommen.

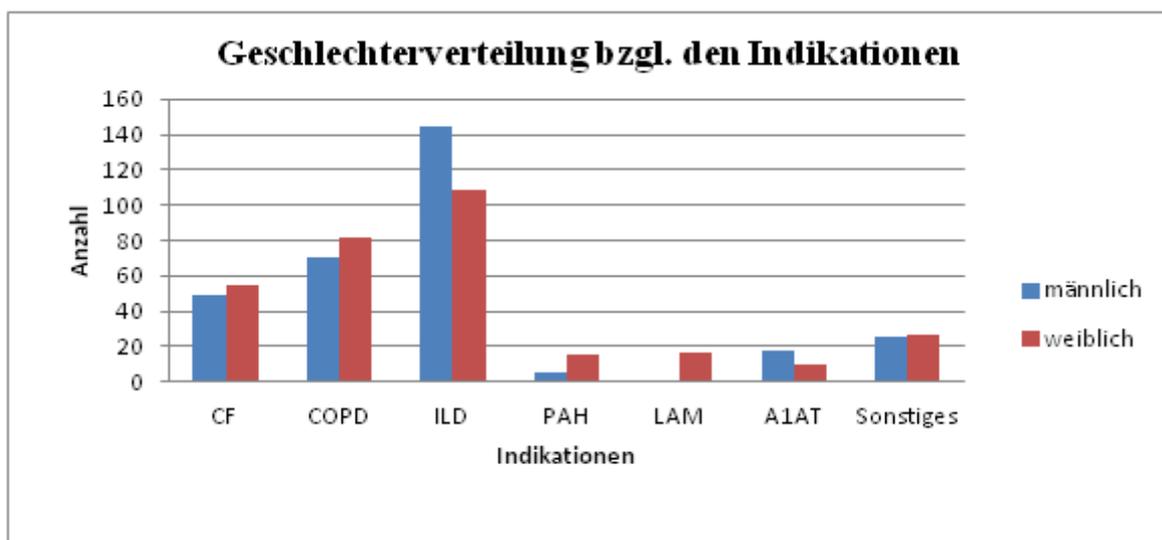


Abbildung 9: Geschlechterverteilung bzgl. den Indikationen der 625 Lungentransplantationen; Abkürzungen: CF zystische Fibrose; COPD chronisch obstruktive Lungenerkrankung; ILD interstitielle Lungenerkrankung; PAH Pulmonalarterielle Hypertonie; LAM Lymphangioliomyomatose; A1AT Alpha1-Antitrypsinmangel

2.5 Die Studiengruppe

2.5.1 Allgemeine Daten

In die Studie wurden initial 390 Doppellungentransplantationen eingeschlossen, welche von Oktober 1999 bis November 2013 durchgeführt wurden. Hiervon wurden 94 Lungentransplantationen aufgrund von mangelnden Informationen oder frühzeitigem Versterben ausgeschlossen, sodass die Studiengruppe aus 296 Patienten bestand (siehe Abbildung 1). Das durchschnittliche Transplantationsalters der 296 Patienten betrug 42,70 ($\pm 12,60$) Jahre. 160 Patienten waren weiblich (54,1%). Die mittlere Nachbeobachtungszeit betrug 5,96 ($\pm 4,40$) Jahre.

2.5.2 Auftreten von chronischer Lungendysfunktion (CLAD) nach Transplantation

Die chronische Lungendysfunktion trat durchschnittlich nach 4,08 ($\pm 3,73$) Jahren bei 94 Patienten auf. Davon waren 45% Männer und 55% Frauen. Patienten, welche aufgrund der ILD transplantiert wurden, bildeten mit 37% die größte Gruppe innerhalb der CLAD, gefolgt von Patienten, welche aufgrund der CF transplantiert wurden (30%). Patienten mit COPD (ca.11%), Alpha1-Antitrypsinmangel (6,4%), pulmonalerterieller Hypertonie (6,4%) und Lymphangiomyomatose (2,1 %) machten gemeinsam, prozentual gesehen, ca. 26% aller CLAD-Patienten aus.

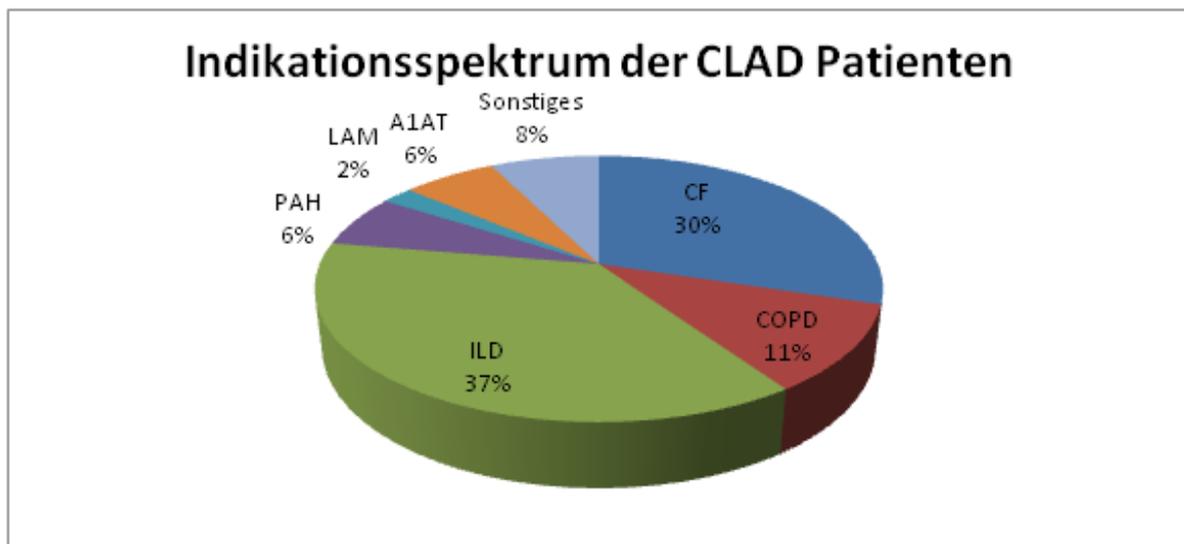


Abbildung10: Indikationsspektrum der 94 CLAD Patienten;; Abkürzungen: CF zystische Fibrose; COPD chronisch obstruktive Lungenerkrankung; ILD interstitielle Lungenerkrankung; PAH pulmonalerterielle Hypertonie; LAM Lymphangiomyomatose; A1AT Alpha1- Antitrypsinmangel

Damit entwickelte jeder 3. Patient mit pulmonaler arterieller Hypertonie, jeder 3. Patient mit CF und jeder 6. Patient mit Lymphangiomyomatose CLAD.

Während Patienten mit CLAD durchschnittlich ein Transplantationsalter von 41,69 ($\pm 12,73$) Jahren hatten, waren Patienten, welche keine CLAD ($n=202$) entwickelt hatten, durchschnittlich 43,30 ($\pm 12,41$) Jahre alt. Patienten, welche zwischen 41 und 50 Jahren transplantiert wurden, bildeten mit ca. 32% zusammen mit den Gruppen der 31- bis 40-Jährigen und der 51- bis 60-Jährigen mit jeweils ca. 20% die größten Gruppen innerhalb den Patienten mit CLAD. Von den Patienten, die keine CLAD entwickelten, waren zum Transplantationszeitpunkt 32% über 50 Jahre alt und 34% unter 40 Jahre alt. Die 41- bis 50-Jährigen bildeten mit 34% die größte Gruppe.

2.5.3 Auftreten der Phänotypen der CLAD: BOS versus RAS

Während 80% der CLAD Patienten als Phänotyp das BOS ($n=75$) zeigten, hatten die restlichen 20% das RAS als Phänotyp ($n=19$). Innerhalb der BOS-Gruppe waren 44% männlich und 56% weiblich. Die Geschlechterverteilung in der RAS-Gruppe war prozentual ähnlich, 47% waren männlich und 53% waren weiblich. Das CLAD freie Intervall der BOS-Patienten betrug durchschnittlich 4,36 ($\pm 0,45$) Jahre, RAS Patienten entwickelten durchschnittlich nach 2,96 ($\pm 0,67$) Jahren CLAD ($p=0,15$).

Bezüglich der Grunderkrankung zeigten beide Gruppen Unterschiede auf. In der BOS-Gruppe bildete die ILD mit 43% den größten Anteil, gefolgt von der CF mit 29%. Die COPD und der Alpha1-Antitrypsinmangel machten gemeinsam 12% aus. In der RAS-Gruppe jedoch bildete die COPD zusammen mit dem Alpha1-Antitrypsinmangel, mit 37% den größten Anteil. Dieser folgte mit 26% die CF. Die ILD machte in der RAS-Gruppe nur 16% aus (siehe Abbildung 11).

Patienten, die später ein BOS entwickelten, waren bei Transplantation mit 40,73 ($\pm 1,5$) Jahren jünger als Patienten, die später RAS bekamen. Diese hatten durchschnittlich ein Transplantationsalter von 42,9 ($\pm 3,2$) Jahren. Über die Hälfte der RAS-Patienten war bei Transplantation zwischen 40 und 60 Jahre alt (ca. 53%). Des Weiteren waren ca. 37% unter 40 Jahre alt. In der BOS-Gruppe bildete die Gruppe der 40- bis 50-Jährigen mit 32% den größten Anteil, gefolgt von den 31- bis 40-Jährigen mit 20% und den 51- bis 60-Jährigen mit 19% (siehe Abbildung 12).

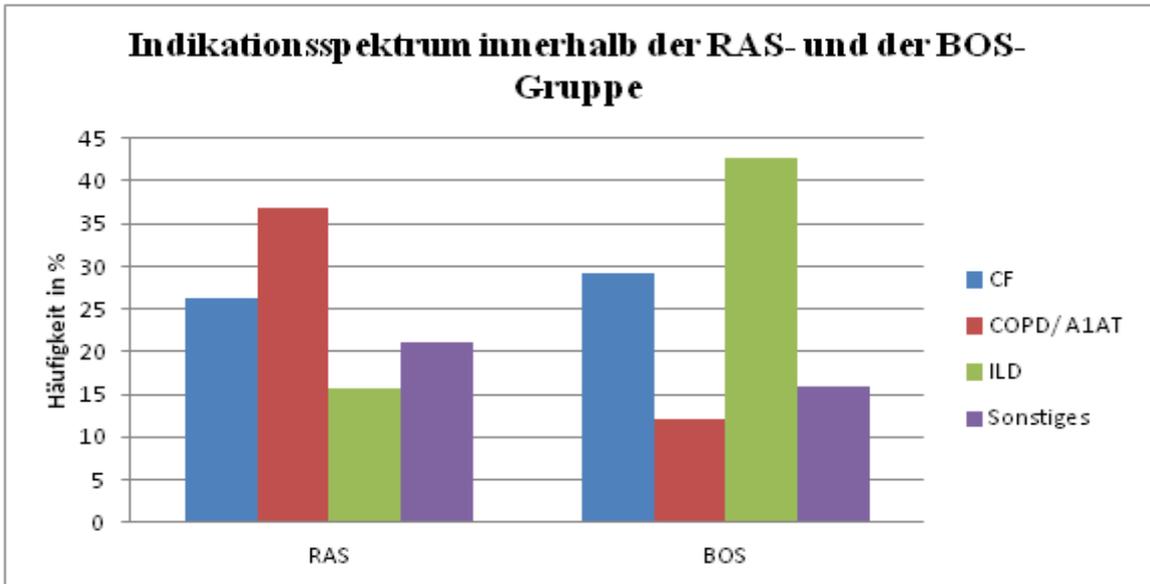


Abbildung 11: Indikationsspektrum innerhalb der RAS- und der BOS- Gruppe; Abkürzungen: CF zystische Fibrose; COPD chronisch obstruktive Lungenerkrankung; A1AT Alpha1- Antitrypsinmangel; ILD interstitielle Lungenerkrankung; Anzahl der RAS- Patienten n= 19, Anzahl der BOS- Patienten n= 75

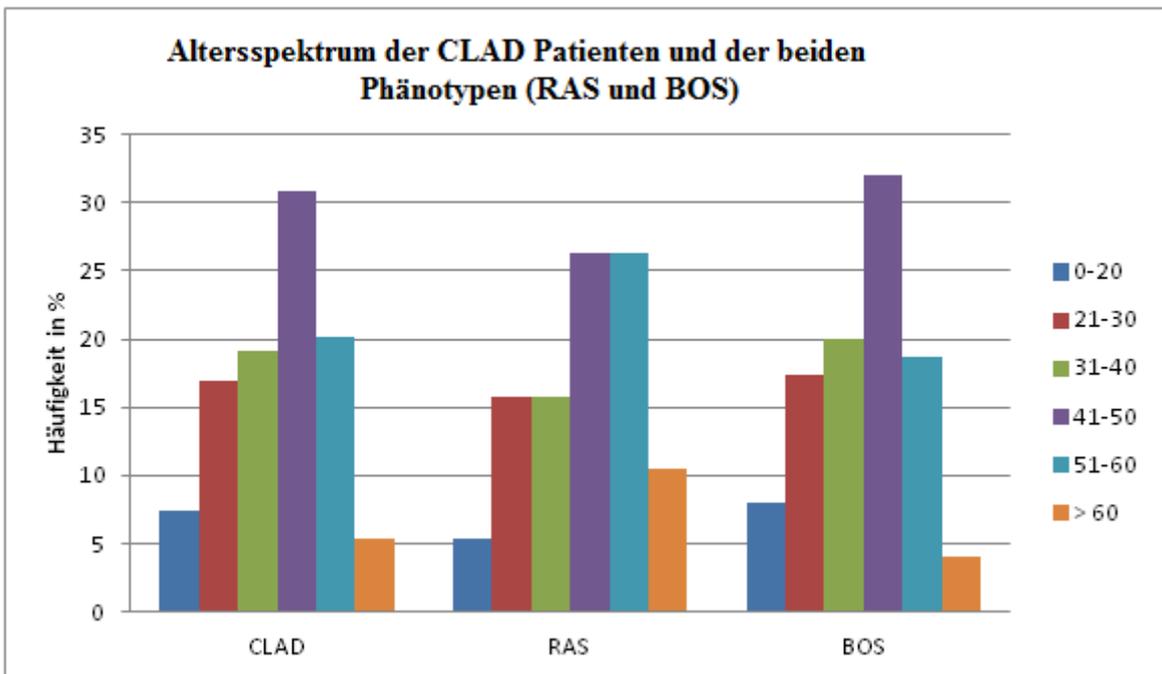


Abbildung 12: Altersspektrum der 94 Patienten, welche eine CLAD entwickelt haben und Altersspektrum der beiden Phänotypen (RAS und BOS); Abkürzungen: CLAD chronische Lungendysfunktion, RAS Restriktives Allograft Syndrom, BOS Bronchiolitis obliterans Syndrom; Anzahl der RAS Patienten n=19; Anzahl der BOS Patienten n=75

3 Ergebnisse

3.1 Überleben nach Erstdiagnose CLAD für CLAD-, RAS-, und BOS- Patienten

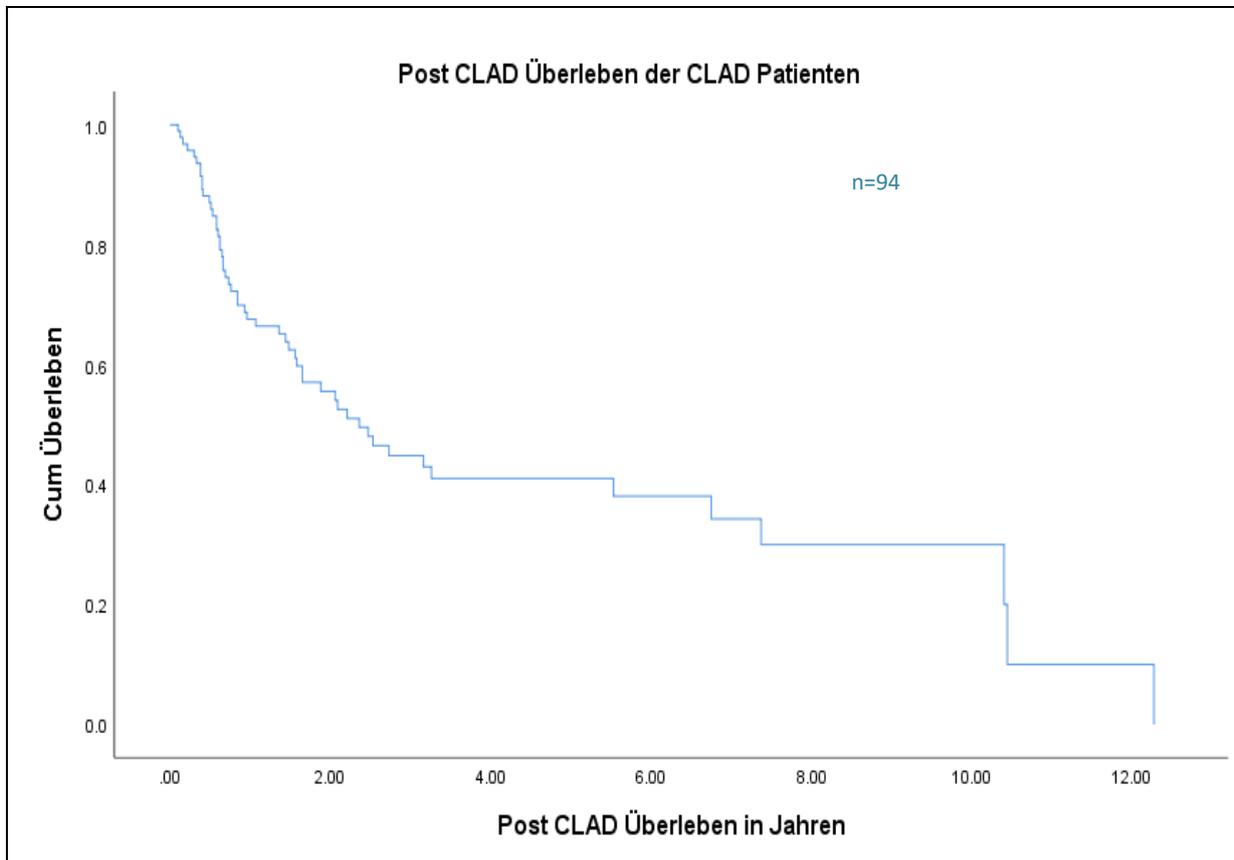


Abbildung 13: Post CLAD Überleben der CLAD- Patienten; Abkürzungen: CLAD Chronische Lungendysfunktion;

Die durchschnittliche Überlebensdauer der Patienten nach Entwicklung von CLAD betrug 2,49 Jahre (95% CI: 1,99- 3,05). Nach 6 Monaten betrug die Überlebensrate 87%, nach einem Jahr 67,6% und nach 3 Jahren 44,8%. Nach 5 Jahren lag die Überlebensrate bei 41%.

Patienten, die im Verlauf RAS entwickelten, lebten durchschnittlich nach der Diagnose von CLAD 1,9 Jahre (95% CI:0,9-3,21). Die Überlebensrate betrug nach 6 Monaten nur 73,7%. Nach einem Jahr lag die Überlebensrate mit 42,1% unter 50% und nach 3 Jahren lag sie bei 24%.

Patienten, welche an BOS erkrankten, lebten durchschnittlich 2,63 Jahre (95% CI: 2,06-3,30) nach Diagnose der CLAD. Die Überlebensrate lag nach 6 Monaten bei 90%. Nach einem Jahr

betrug die Überlebensrate 74,5% und nach 3 Jahren 50,4%. Nach 5 Jahren war sie bei 47,9% und nach 10 Jahren nur noch bei 36,5%.

Unter den Phänotypen der CLAD zeigten Patienten mit RAS eine signifikant höhere Sterberate als Patienten mit BOS ($p=0,001$) (siehe Abbildung 14).

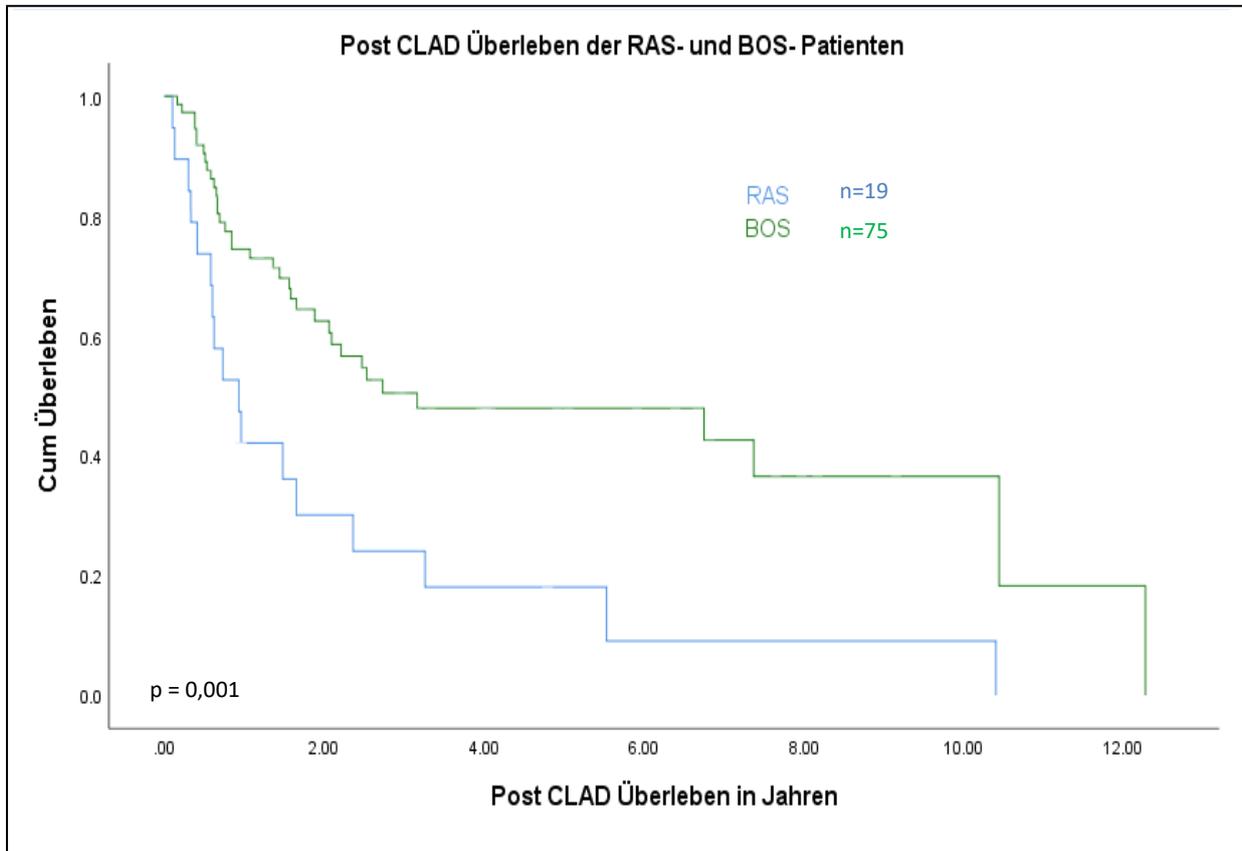


Abbildung 14: Post CLAD Überleben der RAS-/ BOS- Patienten in Jahren; Abkürzungen: CLAD Chronische Lungendysfunktion, RAS Restriktives Allograft Syndrom, BOS Bronchiolitis obliterans Syndrom

3.2 Grunderkrankung und Überleben nach Erstdiagnose CLAD

Die Grunderkrankungen CF, COPD zusammen mit A1AT, ILD und Sonstiges (PAH, LAM, usw.) zeigten keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Überlebensrate, nachdem CLAD diagnostiziert wurde ($p=0,103$). Patienten mit der Grunderkrankung CF lebten durchschnittlich 3,78 Jahre (95% CI: 1,85-5,71), nachdem sie an CLAD erkrankt waren; Patienten mit COPD bzw. A1AT hatten eine mittlere Überlebenszeit von 3,19 Jahren (95% CI: 1,17-5,22). Patienten mit ILD als Grunderkrankung lebten durchschnittlich 4,83 Jahre (95% CI: 2,77- 6,85) und Patienten mit sonstigen Grunderkrankungen (wie z.B. PAH, LAM, usw.) zeigten eine mittlere Überlebenszeit von 4,81 Jahren (95% CI: 2,77-6,85). Nach 6

Monaten betrug die Überlebensrate der CF- Patienten, nachdem CLAD festgestellt wurde, 85%, für COPD bzw. A1AT- Patienten 75%, für ILD- Patienten 94,1% und für die Patienten mit sonstiger Grunderkrankung 87,5%.

Nach einem Jahr lag die Überlebensrate der CF- Patienten bei 56,8%, der COPD- bzw. A1AT- Patienten bei 43,8%, der ILD- Patienten bei 81,1% und der Patienten mit sonstigen Erkrankungen bei 81,3%. Nach 3 Jahren war die Überlebensrate für CF- Patienten bei 36%, für COPD- bzw. A1AT- Patienten bei 36,5%, für ILD- Patienten bei 51,4% und für Patienten mit sonstiger Grunderkrankung bei 52,5%. Die 5- Jahresüberlebensrate betrug bei CF- Patienten 30,1% und bei COPD- bzw. A1AT- Patienten 27,3%.

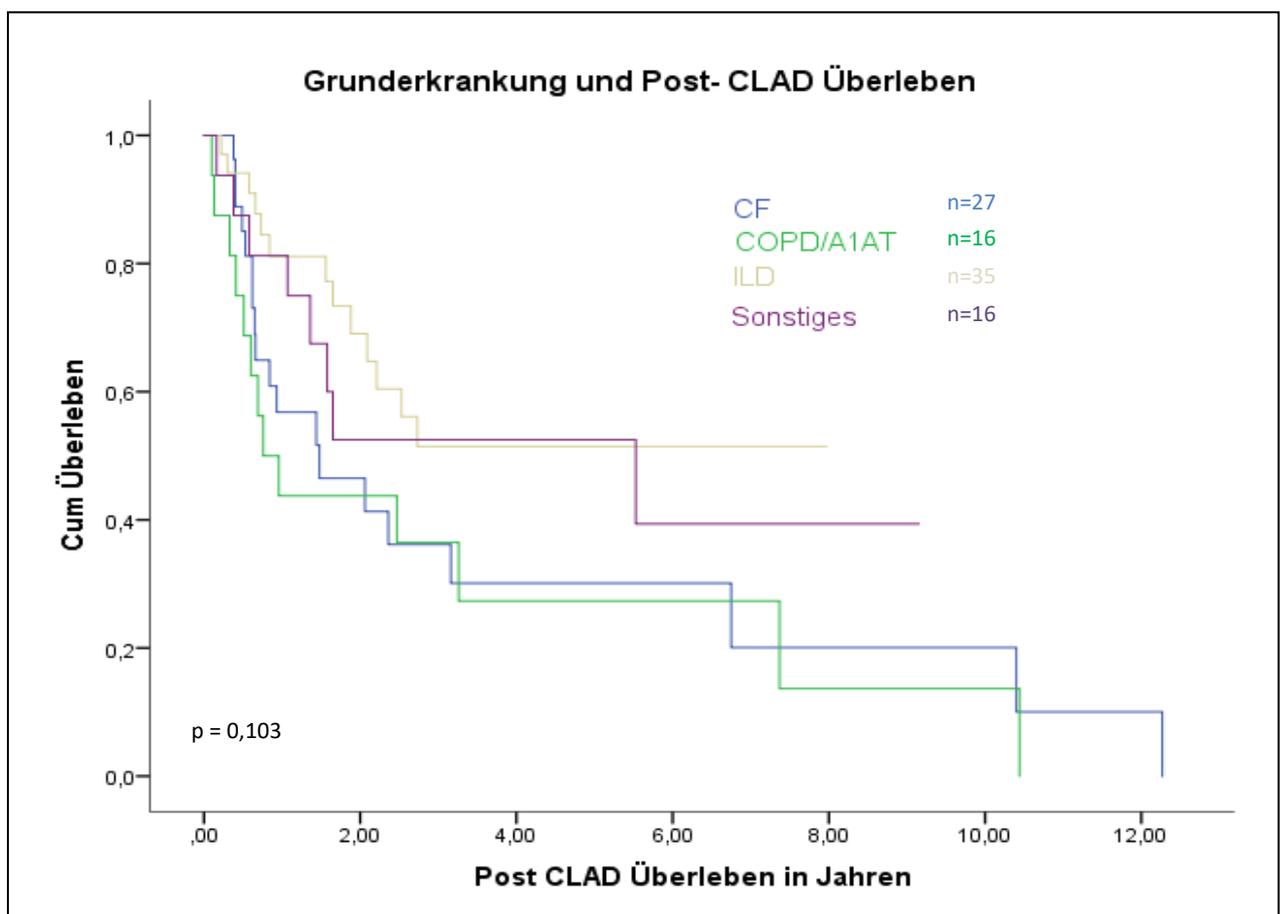


Abbildung 15: Post CLAD Überleben in Jahren für die Grunderkrankungen CF, COPD/A1AT, ILD und Sonstiges (PAH, LAM, usw.); Abkürzungen: CF Zystische Fibrose, COPD Chronische Lungenerkrankung, A1AT Alpha1-Antitrypsinmangel, ILD Interstitielle Lungenerkrankung

3.3 Geschlecht und Überleben nach Erstdiagnose CLAD

Die Geschlechtszugehörigkeit der CLAD-Patienten war kein Risikofaktor für häufigeres Versterben ($p=0,391$) (siehe Abbildung 16). Durchschnittlich lebten die männliche Patienten nach Diagnose der CLAD 4,46 Jahre (95% CI: 2,73- 6,20), die weiblichen Patienten 5,0 Jahre (95% CI: 3,63- 6,38).

Nach 6 Monaten betrug die Überlebensrate der männlichen Patienten 80,8%, der weiblichen Patienten 92,2%. Nach einem Jahr lag die Überlebensrate der Männer bei 65%, der Frauen bei 69,5%. Nach 3 Jahren war sie bei den Männern bei 40,8%, bei den Frauen bei 48%. Die 5 Jahres-Überlebensrate der Männer betragen 36% und der Frauen 45%.

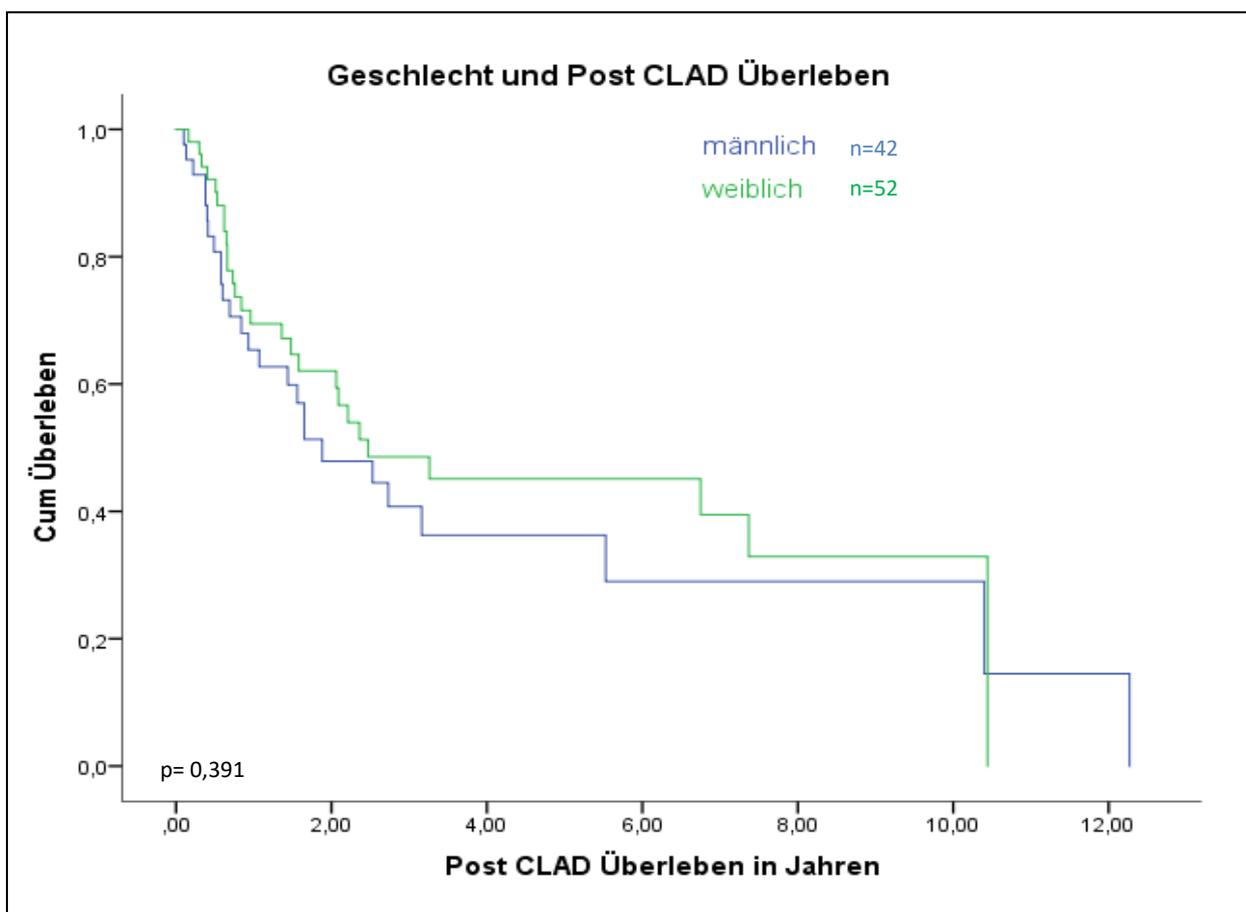


Abbildung 16: Überlebenswahrscheinlichkeit für beide Geschlechter nach Diagnose von CLAD; Abkürzungen: CLAD Chronische Lungendysfunktion

3.4 Transplantationsalter des Empfängers und Überleben nach Erstdiagnose CLAD

Das Transplantationsalter der CLAD-Patienten hatte keinen Einfluss auf das Überleben, nachdem CLAD diagnostiziert wurde ($p=0,549$) (siehe Abbildung 17). Die mittlere Überlebensdauer betrug bei den unter 30- Jährigen 4,18 Jahren (95% CI: 2,33-6,04). Für die

Gruppe der 31- bis 50-Jährigen ergab sich eine mittlere Überlebensdauer von 4,85 Jahren (95% CI: 3,18-6,52). Über 50- Jährige hatten eine mittlere Überlebensdauer von 3,83 Jahren (95% CI: 2,65- 5,01). Die Überlebensrate betrug nach 6 Monaten 95,7% für unter 30- Jährige, 82,6% für 31- bis 50- Jährige und 87,3% für über 50- Jährige. Nach einem Jahr lag die Überlebensrate bei 62,3% für unter 30-Jährige, bei 64,5% für 31- bis 50- Jährige und bei 78,3% für über 50- Jährige. Nach 3 Jahren lebten 45,3% der unter 30- Jährigen, 36,2% der 31- bis 50- Jährigen und 59,8% der über 50- Jährigen. Die 5 Jahres-Überlebensrate betragen 39,7% für unter 30- Jährige, 36,2% für 31- bis 50-Jährige und 49,8% für über 50-Jährige.

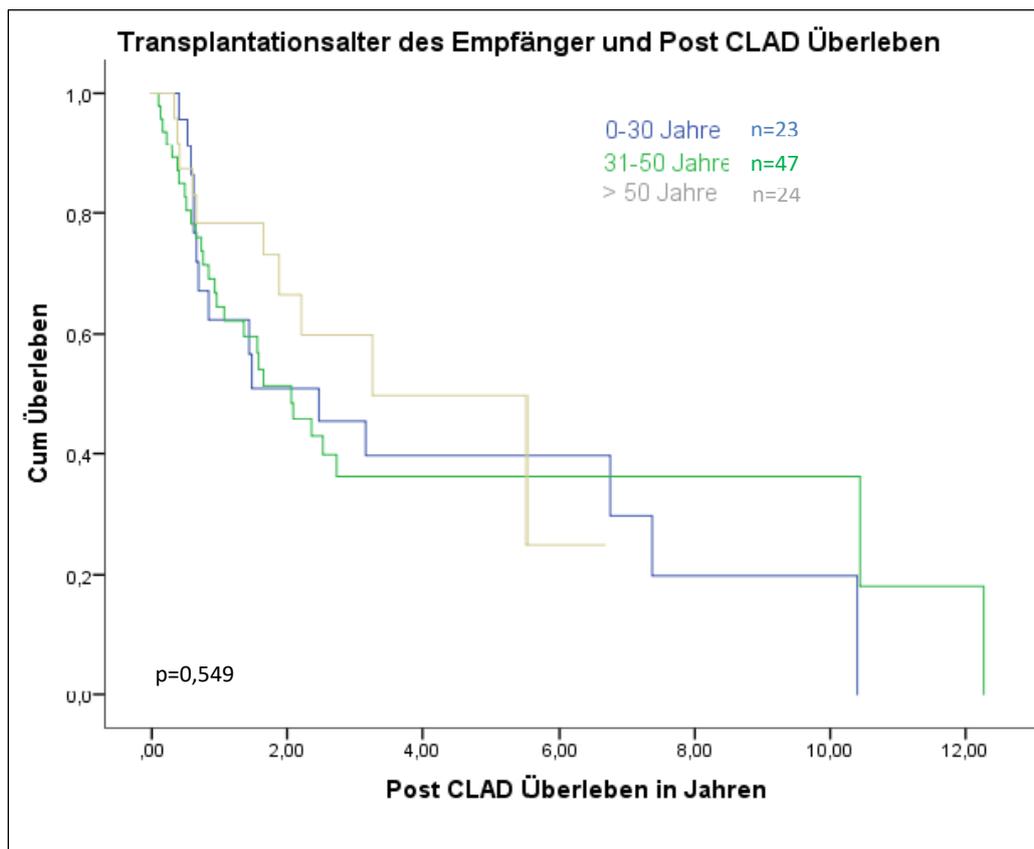


Abbildung 17: Überlebenswahrscheinlichkeit nach Diagnose von CLAD bei unterschiedlichem Transplantationsalter; Abkürzungen: CLAD Chronische Lungendysfunktion

3.5 Early-onset / Late-onset CLAD und Post CLAD Überleben

Patienten mit Early-onset CLAD (Entwicklung von CLAD innerhalb von 2 Jahren) haben im Vergleich zu den Patienten mit Late-onset CLAD (Entwicklung von CLAD nach 2 Jahren) eine signifikant geringere mittlere Überlebensdauer ($p=0,001$) (siehe Abbildung 18). Die mittlere Überlebensdauer betrug bei Patienten mit Early-onset CLAD 2,83 Jahre (95% CI: 1,43-4,24) und bei Patienten mit Late-onset CLAD 5,96 Jahre (95% CI: 4,41-7,51). Nach 6 Monaten betrug die Überlebensrate bei Patienten mit Early-onset CLAD 81,8% und bei

Patienten mit Late-onset CLAD 89,9%. Nach einem Jahr lebten 44,8% der Patienten mit Early-onset CLAD und 80,8% der Patienten mit Late-onset CLAD. Die Early-onset CLAD Patienten hatten eine 3 Jahres-Überlebensrate von 23,3%, die Late-onset CLAD Patienten von 57,7%. Nach 5 Jahren betrug die Überlebensrate bei Early-onset CLAD Patienten 19,4%, bei Late-onset CLAD Patienten 54,5%.

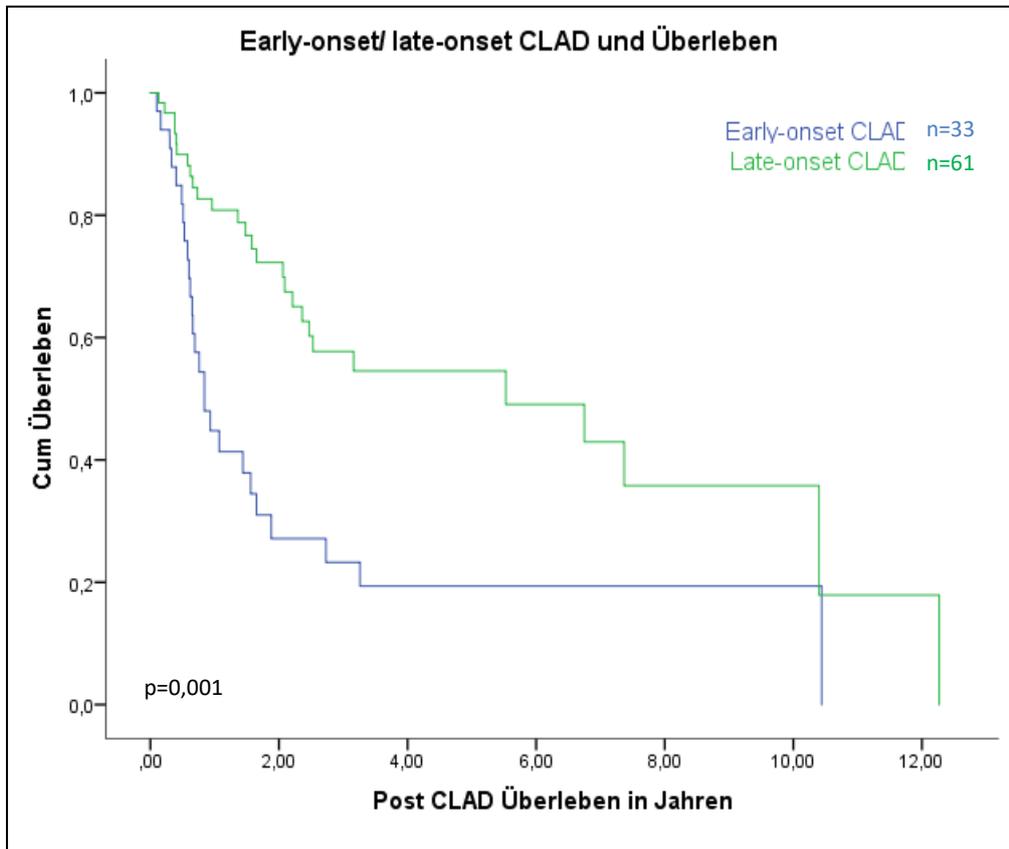


Abbildung 18: Überlebenswahrscheinlichkeit der Patienten mit Early-onset/ Late-onset CLAD. Abkürzungen: Early-onset CLAD Erstdiagnose CLAD innerhalb von 2 Jahren nach Transplantation; Late-onset CLAD Erstdiagnose CLAD nach 2 Jahren nach Transplantation

3.6 FEV1/FEV1_{best} zum Zeitpunkt CLAD und Überleben nach CLAD

Die mittlere Überlebensdauer war bei der Gruppe, deren FEV1/FEV1_{best} zum Zeitpunkt CLAD zwischen 66% und 80% betrug, bei 5,60 Jahren (95% CI: 4,26-6,95). Die Gruppe, deren FEV1/FEV1_{best} zum Zeitpunkt CLAD zwischen 50% und 65% war, hatte eine mittlere Überlebensdauer von 1,12 Jahren (95% CI: 0,53-1,72). Die Patienten, deren FEV1/FEV1_{best} zum Zeitpunkt CLAD unter 50% lag, hatten eine mittlere Überlebensdauer von 3,02 Jahren (95% CI: 0,97-5,06). Der Wert FEV1/FEV1_{best} zum Zeitpunkt CLAD hat einen signifikanten Einfluss auf das Überleben, nachdem CLAD diagnostiziert wurde (p=0,001) (siehe Abbildung 19). Nach 6 Monaten betrug die Überlebensrate der Patienten, deren FEV1/FEV1_{best}-Wert

zum Zeitpunkt der CLAD zwischen 66% und 80% lag, 90,2%. Die Patienten, deren FEV1/FEV1_{best}- Wert zwischen 50% und 65% war, hatten eine Überlebensrate von 72,7%. Bei den Patienten, welche einen FEV1/FEV1_{best}- Wert von unter 50% hatten, war die Überlebensrate bei 80%. Nach einem Jahr betrug die Überlebensrate der Patienten, welche ein FEV1/FEV1_{best}- Wert zwischen 66% und 80% hatten, 76,6%, bei den Patienten mit einem FEV1/FEV1_{best}- Wert zwischen 50% und 65% 36,4% und bei den Patienten mit einem FEV1/FEV1_{best}- Wert von unter 50% 40%. Nach 3 Jahren lag die Überlebensrate der Patienten mit einem FEV1/FEV1_{best}- Wert zwischen 66% und 80% bei 50%; bei den Patienten mit einem FEV1/FEV1_{best}- Wert von 50% bis 65% war die Überlebensrate bei 12,1%, bei den Patienten mit einem FEV1/FEV1_{best}- Wert von unter 50% bei 40%.

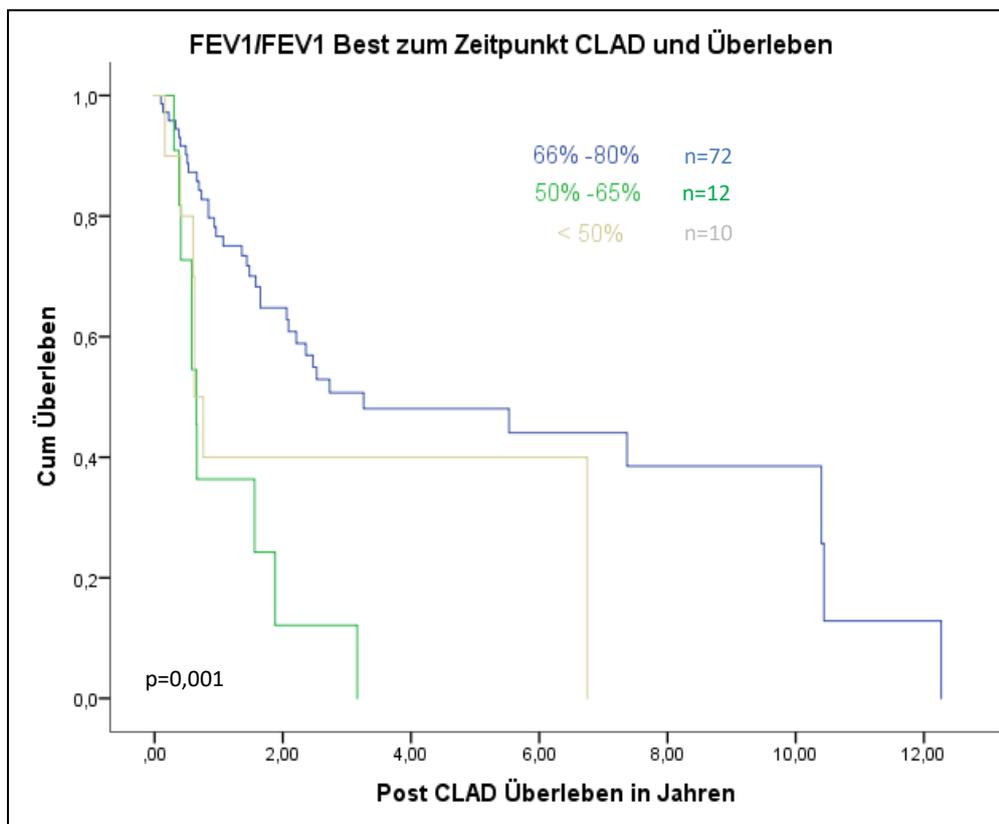


Abbildung 19: Überlebenskurve von Patienten mit einem FEV1/FEV1_{best}- Wert von 66%-80% , 50%-65% und unter 50% zum Zeitpunkt der CLAD; Abkürzungen: CLAD Chronische Lungendysfunktion; FEV1: forcierte Einsekundenkapazität

3.7 Totale Lungenkapazität (TLC/TLC_{best}) und Überleben nach CLAD

Die mittlere Überlebensdauer betrug für die Patienten, deren totale Lungenkapazität zum Zeitpunkt CLAD im Verhältnis zum Mittelwert der beiden besten Werten nach Transplantation über 90% (TLC/TLC_{best}>90%) war, 5,69 Jahre (95% CI: 4,35-7,02). Die

Überlebensrate betrug nach einem Jahr 75,6%. Nach 3 Jahren lag die Überlebensrate bei 51,6% und nach 5 Jahren bei 49,2%. Die Überlebensrate war nach 10 Jahren unter 25%.

Die Patienten, deren totale Lungenkapazität zum Zeitpunkt CLAD im Verhältnis zum Mittelwert der beiden besten Werten nach Transplantation unter 90% ($TLC/TLC_{best} < 90\%$) betrug, hatten eine mittlere Überlebensdauer von 1,69 Jahren (95% CI: 0,85-2,53). Nach einem Jahr betrug die Überlebensrate 40%. Nach 3 Jahren lag die Überlebensrate bereits unter 25%. Die totale Lungenkapazität zum Zeitpunkt CLAD im Verhältnis zum Mittelwert der beiden besten totalen Lungenkapazitäten hatte einen signifikanten Einfluss auf das Überleben ($p < 0,001$) (siehe Abbildung 20).

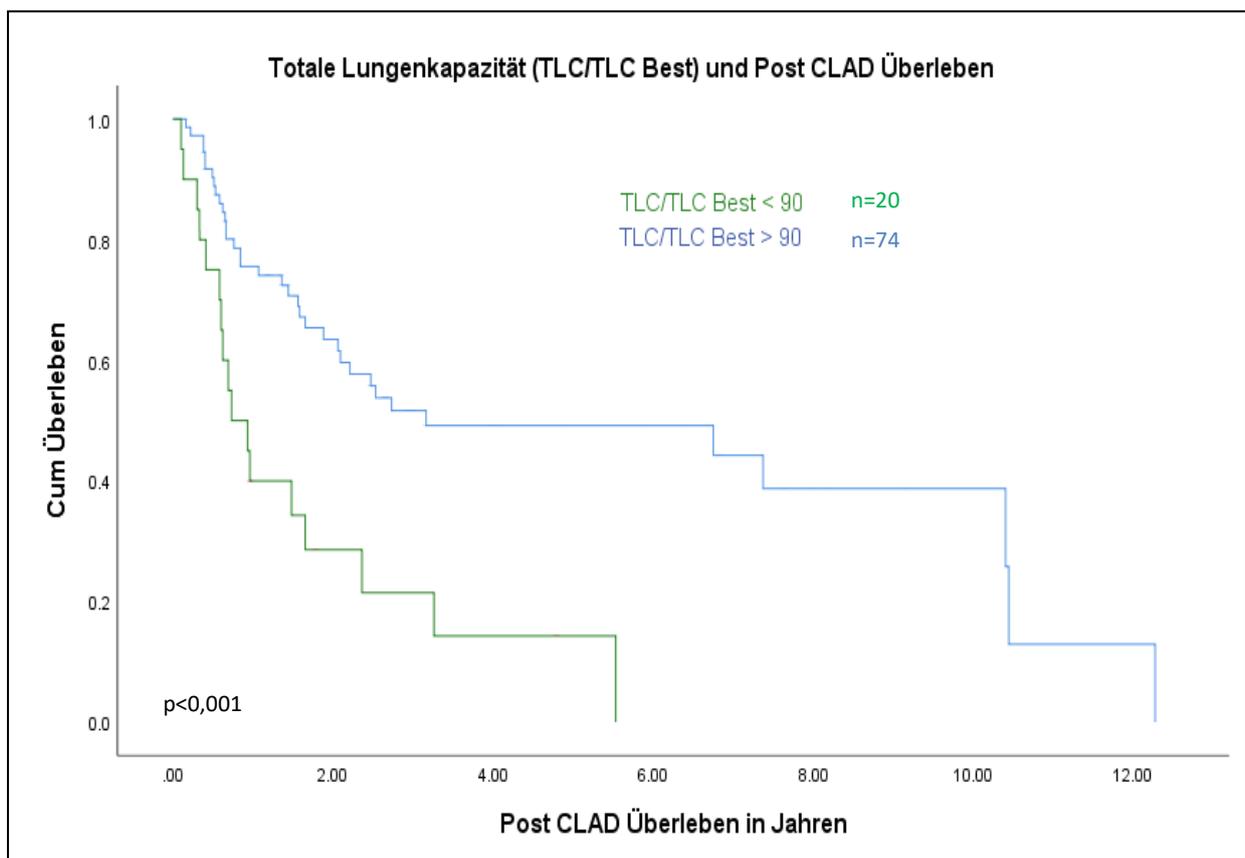


Abbildung 20: Überlebenskurve von Patienten mit einem TLC/TLCbest- Wert<90% und >90%;
Abkürzungen: CLAD: Chronische Lungendysfunktion, TLC: Totale Lungenkapazität

3.8 Tiffeneau Index zum Zeitpunkt CLAD und Überleben nach CLAD

Die mittlere Überlebensdauer der Patienten mit Tiffeneau- Index<70% zum Zeitpunkt CLAD betrug 5,09 Jahre (95% CI:3,55-6,64), die der Patienten mit Tiffeneau- Index>70% lag bei 4,18 Jahren (95% CI:2,58-5,78). Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den

beiden Gruppen bezüglich des post CLAD Überlebens ($p=0,414$). Patienten mit einem Tiffeneau Index $<70\%$ zum Zeitpunkt CLAD hatten eine Überlebenswahrscheinlichkeit von 67,7% nach einem Jahr, von 43,6% nach 3 Jahren und von 15% nach 10 Jahren. Bei den Patienten mit einem Tiffeneau Index $>70\%$ zum Zeitpunkt CLAD betrug die Überlebenswahrscheinlichkeit 61,5% nach einem Jahr, 37,3% nach 3 Jahren und 28,0% nach 5 Jahren.

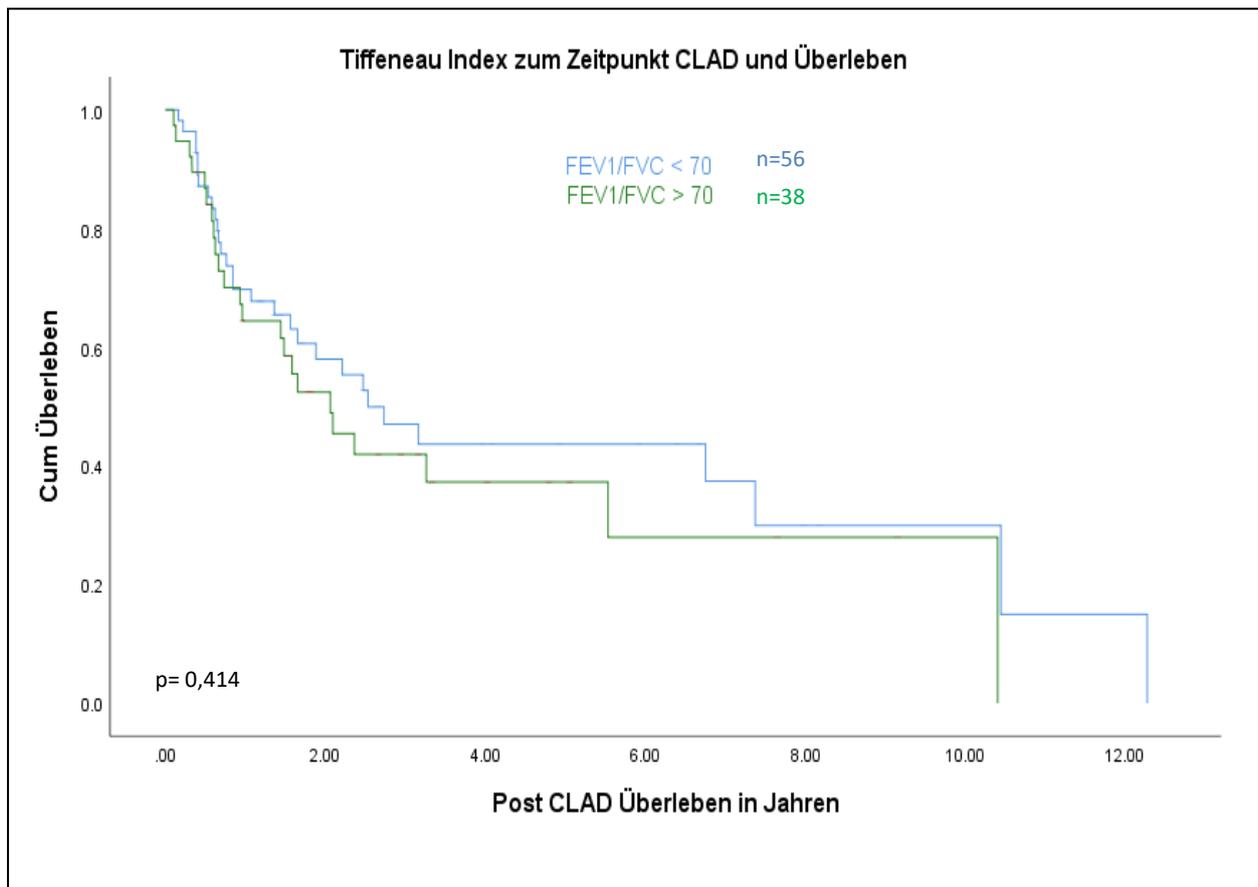


Abbildung 21: Überlebenskurve von Patienten mit einem FEV1/FVC $<70\%$ und $>70\%$ zum Zeitpunkt CLAD. Abkürzungen: CLAD Chronische Lungendysfunktion; FEV1/ FVC: Tiffeneau Index, FEV1: Forcierte Einsekundenkapazität, FVC: Forcierte Vitalkapazität

3.9 FVC/FVC_{best} zum Zeitpunkt CLAD und Überleben nach CLAD

Patienten, welche eine FVC/FVC_{best} $>80\%$ zum Zeitpunkt CLAD hatten, hatten eine mittlere Überlebensrate von 5,84 Jahren (95% CI: 4,46- 7,22). Die Überlebensrate nach einem Jahr lag bei dieser Gruppe bei 76,6%. Die Überlebensrate betrug nach 3 Jahren 48,2%, nach 5 Jahren 42,2% und nach 10 Jahren 28,1%. Patienten mit FVC/FVC_{best} $<80\%$ zum Zeitpunkt CLAD hatten eine mittlere Überlebensdauer von 1,80 Jahren (95% CI: 0,83- 2,76). Es zeigte sich nach einem Jahr eine Überlebenswahrscheinlichkeit von 28,6%. Nach 3 Jahren betrug diese

17,9% und nach 5 Jahren 8,9%. Zum Zeitpunkt CLAD hat $FVC/FVC_{best} < 80\%$ einen signifikanten Einfluss auf das post CLAD Überleben ($p < 0,001$).

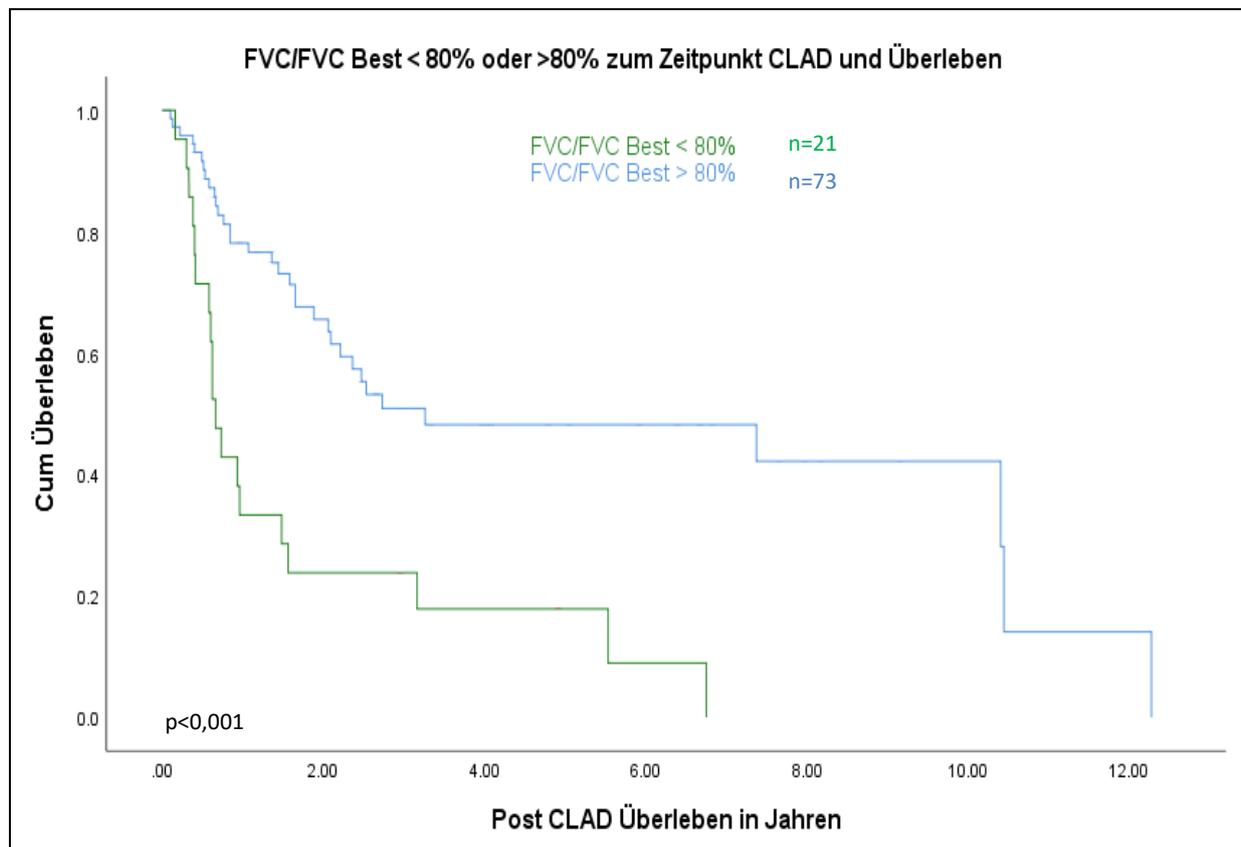


Abbildung 22: Überlebenskurve von Patienten mit einem $FVC/FVC_{best} < 80\%$ und $> 80\%$ zum Zeitpunkt CLAD; Abkürzungen: CLAD: Chronische Lungendysfunktion, FVC: Forcierte Vitalkapazität

3.10 Spezifische Resistance zum Zeitpunkt CLAD und post CLAD Überleben

Die Patienten, welche eine spezifische Resistance von unter 1 zum Zeitpunkt CLAD hatten, hatten eine mittlere Überlebensdauer von 6,22 Jahren (95% CI: 4,57-7,87). Patienten mit einer spezifischen Resistance zwischen 1 und 2 zum Zeitpunkt CLAD zeigten eine mittlere Überlebensdauer von 2,90 Jahren (95% CI: 1,70-4,09). Bei den Patienten, die zum Zeitpunkt von CLAD eine spezifische Resistance von über 2 hatten, betrug die mittlere Überlebensdauer 1,22 Jahren (95% CI: 0,40-2,02). Die spezifische Resistance zum Zeitpunkt CLAD hatte einen signifikanten Einfluss auf das post CLAD Überleben ($p < 0,001$). Bei 6 Patienten war ein spezifischer Resistance-Wert nicht vorhanden.

Die Gruppe, welche eine spezifische Resistance von unter 1 zum Zeitpunkt CLAD hatte, hatte eine Überlebensrate von 75,9% nach einem Jahr, von 51,2% nach 5 Jahren und von 29.9% nach 10 Jahren.

Patienten mit einer spezifischen Resistance zwischen 1 und 2 zum Zeitpunkt CLAD zeigten eine Überlebensrate von 60,2% nach einem Jahr und von 35,1% nach 3 Jahren. Bei den Patienten, deren spezifische Resistance zum Zeitpunkt CLAD mehr als 2 betrug, lag die Überlebensrate nach einem Jahr nur noch bei 23,1% und nach 3 Jahren bei 7,7%.

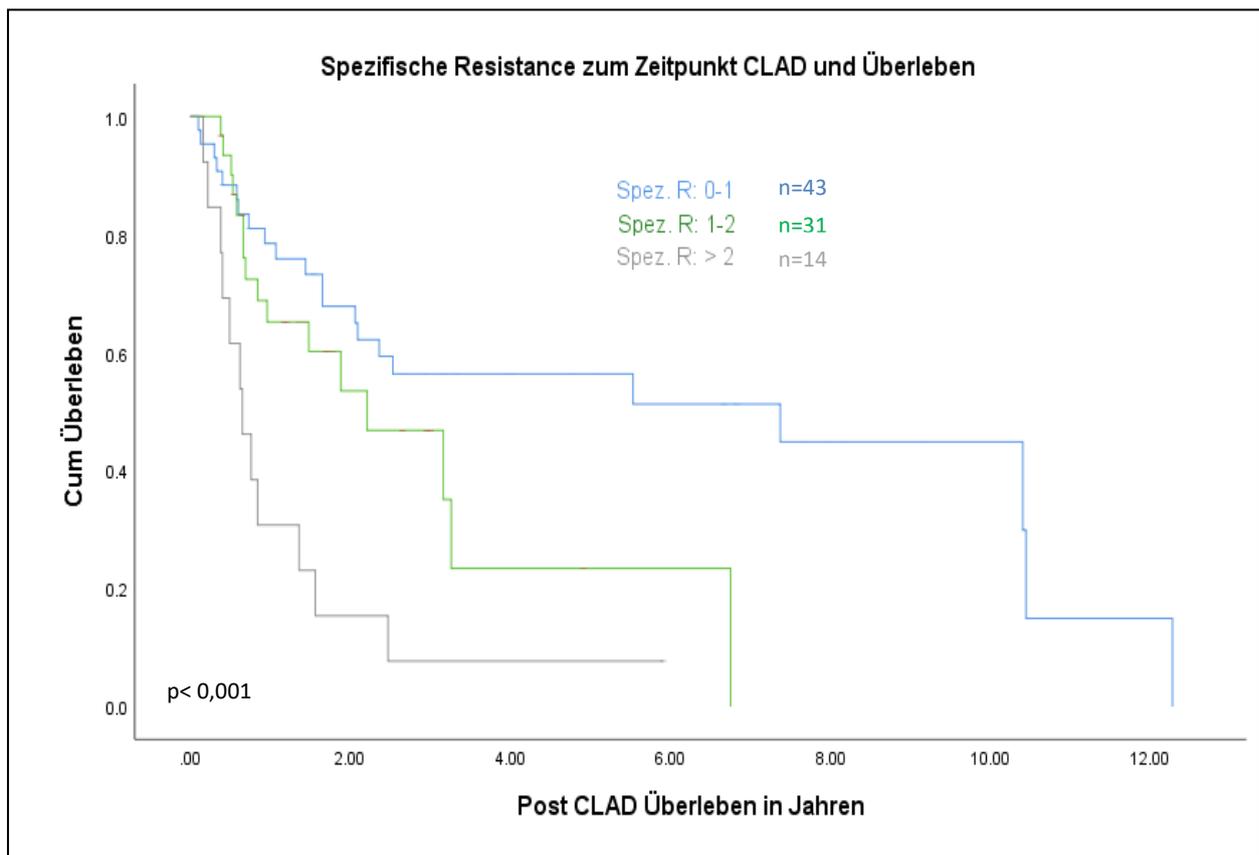


Abbildung 23: Überlebenskurve von Patienten mit unterschiedlicher spezifischer Resistance zum Zeitpunkt CLAD; Abkürzungen: CLAD Chronische Lungendysfunktion; Spez R: spezifische Resistance

3.11 Residualvolumen im Vergleich zur totalen Lungkapazität (RV/TLC) und post CLAD Überleben

Während die Patienten mit einem Residualvolumen/ totale Lungkapazität (RV/TLC)>50% zum Zeitpunkt CLAD eine mittlere Überlebensdauer von 1,31 Jahren (95% CI: 0,65- 1,97) hatten, betrug die mittlere Überlebensrate bei den Patienten mit einem RV/TLC<50% zum

Zeitpunkt CLAD 5,62 Jahren (95% CI: 4,31- 6,94). Damit hat das RV/TLC>50% zum Zeitpunkt CLAD einen signifikanten Einfluss auf das post CLAD Überleben ($p<0,001$).

Die Überlebensrate nach einem Jahr betrug für die Patienten, welche zum Zeitpunkt CLAD ein RV/TLC<50% aufzeigten, 78,4%. Nach drei Jahren lag die Überlebensrate bei 49,7%, nach 5 Jahren bei 46,2% und nach 10 Jahren bei 24,2%. Dagegen betrug die Überlebensrate nach einem Jahr bei den Patienten, welche zum Zeitpunkt CLAD ein RV/TLC>50% hatten, unter 25% (siehe Abbildung 24).

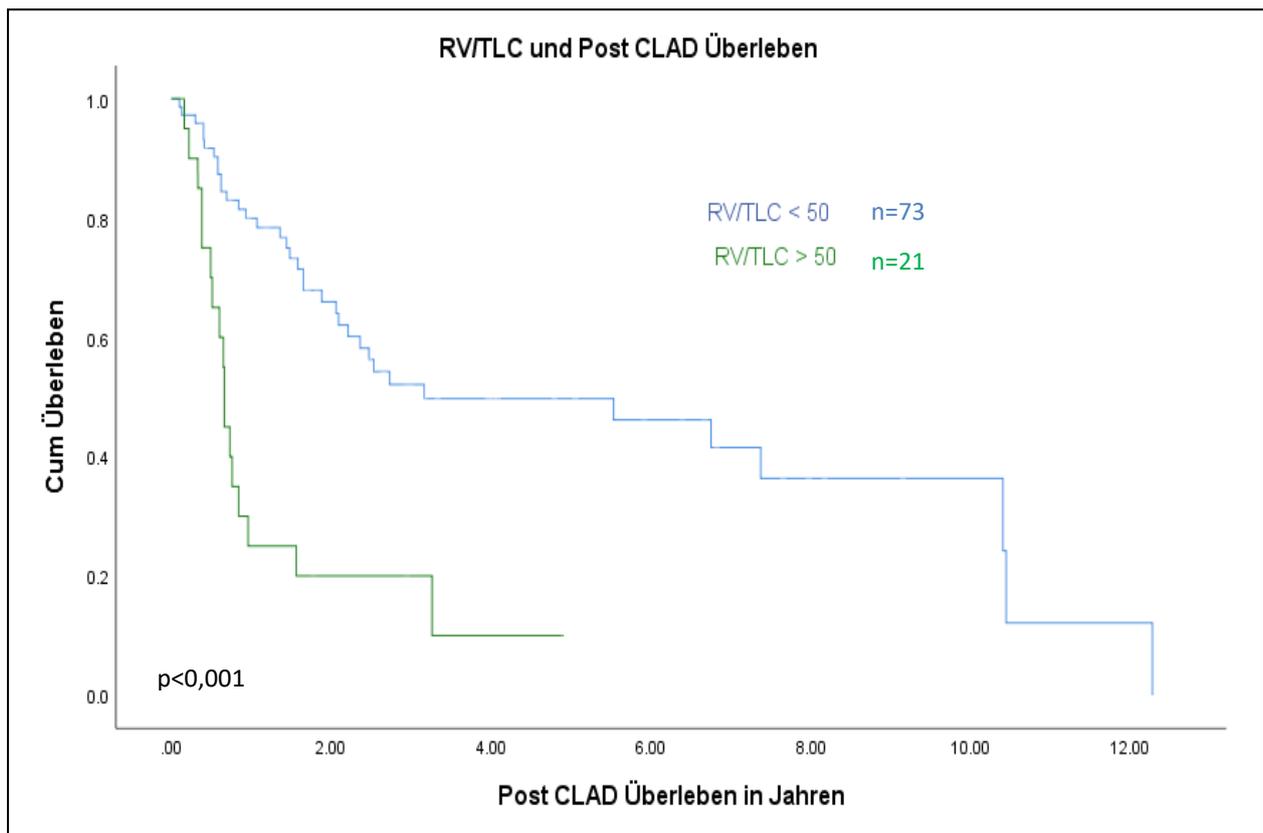


Abbildung 24: Überlebenskurve von Patienten, welche zum Zeitpunkt CLAD entweder RV/TLC<50% oder RV/TLC>50% hatten; Abkürzungen: CLAD: Chronische Lungendysfunktion, RV: Residualvolumen, TLC: Totale Lungkapazität

3.12 Multivariate Analysen

Die als Risikofaktoren für früheres Versterben identifizierten Parameter wurden in multivariaten Cox-Regressionen auf ihre Unabhängigkeit überprüft, da man eine gegenseitige Beeinflussung der einzelnen Risikofaktoren, welche anhand der Kaplan-Meier-Analysen gefunden wurden, nicht ausschließen kann.

3.12.1 Multivariate Analysen für früheres Versterben nach Feststellung CLAD

In das multivariate Cox- Regressionsmodell wurden folgende Covariablen mit eingeführt: Geschlecht, Grunderkrankung, Transplantationsalter, der zeitliche Abstand bis CLAD und Ausmaß der CLAD. In der multivariaten Analyse zeigten sich die Parametern RV/TLC $>$ 50% zum Zeitpunkt CLAD (p=0,009; HR=2,80; 95% CI:1,30- 6,03), FVC/FVC_{best} $<$ 80% zum Zeitpunkt CLAD (p= 0,012; HR= 2,53; 95% CI: 1,22-5,24) und TLC/TLC_{best} $<$ 90% zum Zeitpunkt CLAD (p= 0,02; HR= 2,36; 95% CI: 1,15- 4,85) als Risikofaktoren für einen früheren Tod nach Auftreten von CLAD (siehe Tabelle 2). Die spezifische Resistance zum Zeitpunkt CLAD sowie die spezifische Resistance im Vergleich zu den beiden Werten postoperativ, zum Zeitpunkt der beiden besten FEV1 Werten gemessen, gaben in den multiplen COX Modellen keine prognostisch signifikanten Informationen bezüglich des Überlebens nach CLAD. Zudem hatte auch die Abweichung von RV/TLC (zum Zeitpunkt CLAD gemessen) zum RV/TLC_{best} (in %) keinen prognostischen Wert bezüglich des Überlebens nach CLAD (siehe Tabelle 2).

Covariate	HR (95% CI)	p- value
RV/TLC > 50%	2,80 (1,30- 6,03)	0,009
Alter	0,99 (0,96- 1,02)	0,538
Geschlecht (ref.: männlich)	1,53 (0,84- 2,80)	0,168
Grunderkrankung (ref.: CF)		
COPD & Alpha1-Antitrypsinmangel	0,84 (0,30- 2,34)	0,74
ILD	0,88 (0,33- 2,39)	0,8
Sonstiges	0,45 (0,18- 1,14)	0,093
CLAD Severity, FEV1/FEV1 best %	0,98 (0,96- 1,00)	0,09
Zeitintervall bis CLAD in Jahren	0,99 (0,99- 1,00)	0,002
RV/TLC best (in %)	1,00 (0,99- 1,00)	0,73
Alter	1,01 (0,98- 1,04)	0,52
Geschlecht (ref.: männlich)	1,45 (0,80- 2,63)	0,226
Grunderkrankung (ref.: CF)		
COPD & Alpha1-Antitrypsinmangel	1,07 (0,40- 2,87)	0,23
ILD	1,09 (0,42- 2,87)	0,86
Sonstiges	0,41 (0,16- 1,04)	0,06
CLAD Severity, FEV1/FEV1 best %	0,98 (0,96- 1,00)	0,06
Zeitintervall bis CLAD in Jahren	0,99 (0,99- 1,00)	0,001
TLC/TLC best (in %)	0,99 (0,97- 1,01)	0,46
Alter	1,01 (0,98- 1,04)	0,6
Geschlecht (ref.: männlich)	1,44 (0,79- 2,61)	0,24
Grunderkrankung (ref.: CF)		
COPD & Alpha1-Antitrypsinmangel	1,09 (0,41- 2,87)	0,87
ILD	1,07 (0,40- 2,80)	0,9
Sonstiges	0,43 (0,17- 1,12)	0,09

CLAD Severity, FEV1/FEV1 best%	0,98 (0,96- 1,00)	0,02
Zeitintervall bis CLAD in Jahren	0,99 (0,99- 1,00)	0,001
FVC/FVC best (in %)	0,97 (0,95-0,99)	0,01
Alter	1,00 (0,98- 1,04)	0,68
Geschlecht (ref.: männlich)	1,37 (0,76- 2,46)	0,3
Grunderkrankung (ref.: CF)		
COPD & Alpha1-Antitrypsinmangel	0,93 (0,35- 2,48)	0,88
ILD	0,98 (0,36- 2,63)	0,96
Sonstiges	0,45 (0,18- 1,16)	0,1
CLAD Severity, FEV1/FEV1 best%	0,99 (0,97- 1,03)	0,97
Zeitintervall bis CLAD in Jahren	0,99 (0,99- 1,00)	< 0,001
Spezifische Resistance zum Zeitpunkt CLAD	1,20 (0,93- 1,56)	0,17
Alter	1,01 (0,99- 1,04)	0,5
Geschlecht (ref.: männlich)	1,52 (0,82- 2,81)	0,19
Grunderkrankung (ref.: CF)		
COPD & Alpha1-Antitrypsinmangel	1,14 (0,42- 3,04)	0,8
ILD	0,99 (0,37- 2,70)	0,99
Sonstiges	0,40 (0,16- 1,01)	0,05
CLAD Severity, FEV1/FEV1 best%	0,99 (0,96- 1,02)	0,38
Zeitintervall bis CLAD in Jahren	0,99 (0,99- 1,00)	0,001
Spez. R/ Spez. R best (in %)	1,00 (0,99- 1,00)	0,42
Alter	1,01 (0,98- 1,04)	0,47
Geschlecht (ref.: männlich)	1,45 (0,79- 2,66)	0,24
Grunderkrankung (ref.: CF)		
COPD & Alpha1-Antitrypsinmangel	1,05 (0,40- 2,83)	0,92
ILD	1,09 (0,42- 2,88)	0,86
Sonstiges	0,40 (0,15- 1,01)	0,05
CLAD Severity, FEV1/FEV1 best%	0,98 (0,96- 1,00)	0,07
Zeitintervall bis CLAD in Jahren	0,99 (0,99- 1,00)	0,001
TLC/TLC best< 90 % zum Zeitpunkt CLAD	2,36 (1,15- 4,85)	0,02
Alter	0,99 (0,97- 1,03)	0,84
Geschlecht (ref.: männlich)	1,43 (0,80- 2,57)	0,23
Grunderkrankung (ref.: CF)		
COPD & Alpha1-Antitrypsinmangel	1,07 (0,40- 2,86)	0,89
ILD	1,12 (0,42- 2,97)	0,82
Sonstiges	0,61 (0,22- 1,68)	0,34
CLAD Severity, FEV1/FEV1 best%	0,97 (0,96- 0,99)	0,01
Zeitintervall bis CLAD in Jahren	2,36 (1,15- 4,85)	0,02
FEV1/ FVC > 70 % zum Zeitpunkt CLAD	1,71 (0,89- 3,30)	0,1
Alter	1,00 (0,97- 1,03)	0,94
Geschlecht (ref.: männlich)	1,54 (0,85- 2,80)	0,16
Grunderkrankung (ref.: CF)		
COPD & Alpha1-Antitrypsinmangel	1,10 (0,42- 2,92)	0,85

ILD	1,23 (0,46- 3,29)	0,68
Sonstiges	0,55 (0,20- 1,50)	0,24
CLAD Severity, FEV1/FEV1 best%	0,97 (0,96- 0,99)	0,007
Zeitintervall bis CLAD in Jahren	0,99 (0,99- 1,00)	<0,001
FVC/FVC best< 80 % zum Zeitpunkt CLAD	2,53 (1,22- 5,24)	0,01
Alter	1,01 (0,98- 1,04)	0,47
Geschlecht (ref.: männlich)	1,39 (0,76- 2,50)	0,28
Grunderkrankung (ref.: CF)		
COPD & Alpha1-Antitrypsinmangel	0,97 (0,35- 2,64)	0,95
ILD	1,13 (0,43- 2,96)	0,81
Sonstiges	0,44 (0,17- 1,12)	0,09
CLAD Severity, FEV1/FEV1 best %	0,99 (0,97- 1,01)	0,41
Zeitintervall bis CLAD in Jahren	0,99 (0,99- 1,00)	<0,001
RV/TLC (in %) zum Zeitpunkt CLAD	1,04 (1,00- 1,08)	0,02
Alter	1,00 (0,97- 1,03)	0,98
Geschlecht (ref.: männlich)	1,36 (0,75- 2,49)	0,32
Grunderkrankung (ref.: CF)		
COPD & Alpha1-Antitrypsinmangel	0,96 (0,36-2,56)	0,93
ILD	0,93 (0,35- 2,47)	0,88
Sonstiges	0,41 (0,16- 1,04)	0,06
CLAD Severity, FEV1/FEV1 best %	0,99 (0,97- 1,01)	0,24
Zeitintervall bis CLAD in Jahren	1,04 (1,01- 1,08)	0,02

Tabelle 2: Multiple Cox Regressionsmodelle mit Beurteilung des Effekts der einzelnen Lungenfunktionsparametern auf das Überleben; Abkürzungen: CLAD chronische Lungendysfunktion, RV Residualvolumen, FVC forcierte Vitalkapazität, TLC totale Lungenkapazität. spez R spezifische Resistance, FEV1 forcierte Einsekundenkapazität, CF zystische Fibrose, COPD chronisch obstruktive Lungenerkrankung, ILD interstitielle Lungenerkrankung;

3.13 Unterscheidungsfähigkeit der einzelnen Lungenfunktionsparametern zwischen BOS und RAS

Die Verläufe der ROC- Kurven zeigen, dass die einzelnen Lungenfunktionsparametern eine unterschiedliche Aussagekraft über BOS/RAS haben. Die Kurve von TLC/TLC_{best} verläuft am Kurvenanfang sehr steil und nähert sich früh einer Sensitivität von 1,0 im Koordinatensystem an. Das zeigt, dass der Lungenfunktionsparameter TLC/TLC_{best} zum Zeitpunkt CLAD sowohl eine hohe Spezifität (Erkennen von RAS), als auch einen hohen Anteil richtig erkannter BOS, also eine hohe Sensitivität besitzt. Die Kurven der Lungenfunktionsparametern FVC/FVC_{best}, spezifische Resistance und spez.R/spez.R_{best} (in %) positionierten sich weiter rechts von der Kurve des Lungenfunktionsparameters TLC/TLC_{best}, weshalb ihre AUC, Spezifität und Sensitivität niedriger als die des

Lungenfunktionsparameters TLC/TLC_{best} sind. Die ROC-Kurve des Lungenfunktionsparameters RV/TLC verlief entlang der Diagonalen, hatte damit eine gleiche Anzahl an richtig positiven und falsch positiven Ergebnissen und damit die schlechteste Aussagekraft. Die ROC-Kurve des Lungenfunktionsparameters $FEV1/FVC$ verlief im gesamten Bereich unterhalb der Diagonale, d.h. das Ergebnis muss umgekehrt interpretiert werden. Die Kurve im Spiegelbild verläuft rechts von der AUC Kurve des Lungenfunktionsparameters TLC/TLC_{best} . Allerdings bezieht sich ihre Sensitivität auf das richtige Erkennen von RAS und ihre Spezifität auf das richtige Erkennen von BOS.

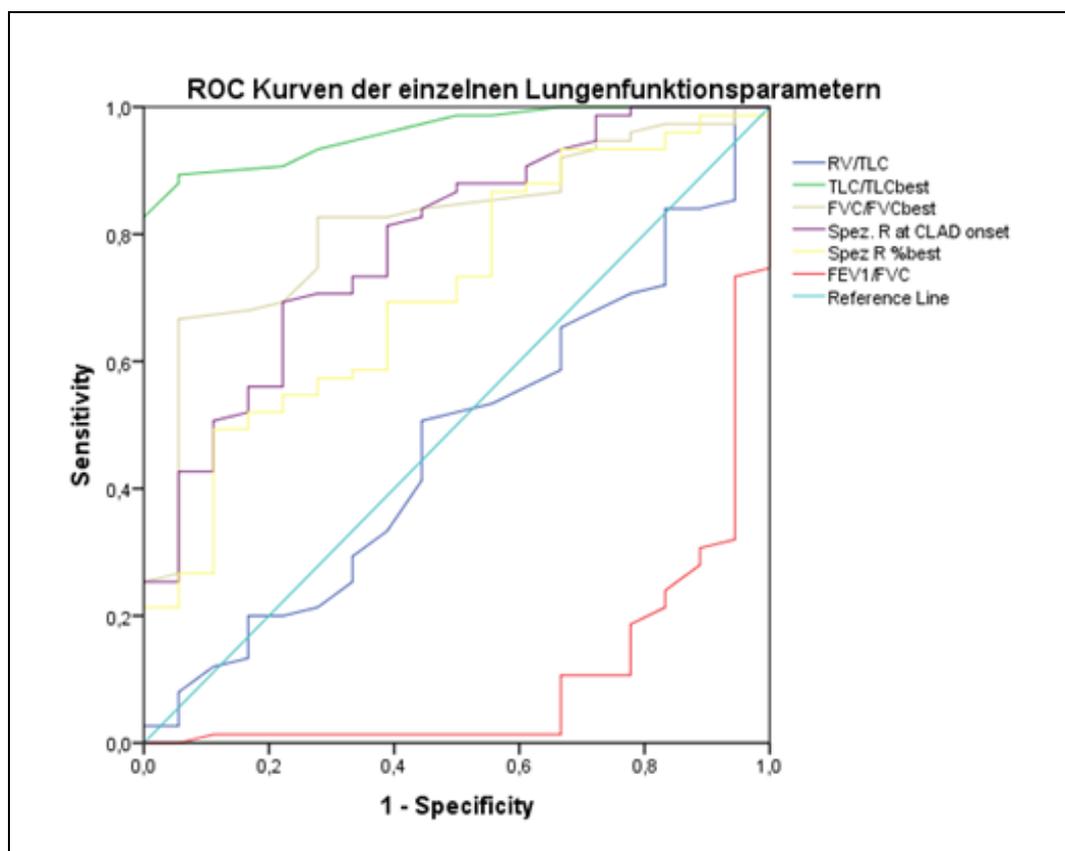


Abbildung 25: ROC- Kurven der einzelnen Lungenfunktionsparametern, welche zum Zeitpunkt CLAD gemessen worden sind. Abkürzungen: RV: Residualvolumen; TLC: Totale Lungenkapazität; FVC: Forcierte Vitalkapazität; Spez R: Spezifische Resistance; CLAD: Chronische Lungendysfunktion

Anhand der Tabelle 3 und der Abbildung 25 ist nachzuweisen, dass der Lungenfunktionsparameter TLC/TLC_{best} am besten zwischen BOS und RAS unterscheiden kann. Dem folgt der Lungenfunktionsparameter $FEV1/FVC$. Der Lungenfunktionsparameter FVC/FVC_{best} hat anschließend die größte AUC, dicht gefolgt von der spezifischen Resistance. Mithilfe der Abbildung 25 ist zu erkennen, dass sich die ROC- Kurve von FVC/FVC_{best} und

die der spezifischen Resistance im Verlauf schneiden. Dies weist daraufhin, dass bis zum Schnittpunkt die FVC/FVC_{best} die höhere Sensitivität und Spezifität aufweist, ab dem Schnittpunkt besitzt die spezifische Resistance die höhere Sensitivität und Spezifität.

Die ROC- Kurve vom Lungenfunktionsparameter spez R/spez R_{best} verläuft sehr nah an der Diagonalen, besitzt noch eine AUC von 0,7. Anhand der Abbildung 25 und der Tabelle 3 ist zu erkennen, dass der Lungenfunktionsparameter RV/TLC am schlechtesten zwischen BOS/RAS unterscheiden kann.

Lungenfunktionsparameter	AUC	Standardfehler	95%- Konfidenzintervall
RV/TLC	0,472	0,075	0,325-0,619
TLC/TLC _{best}	0,960	0,018	0,926-0,995
FVC/FVC _{best}	0,817	0,050	0,718- 0,915
Spez. R (zum Zeitpunkt CLAD)	0,787	0,058	0,674- 0,901
Spez R/spez R_{best} (in%)	0,711	0,064	0,585- 0,837
FEV1/ FVC	0,104	0,046	0,014- 0,193

Tabelle 3: Area under Curve (AUC) der einzelnen Lungenfunktionsparametern; Abkürzungen: RV Residualvolumen, TLC totale Lungenkapazität, FVC forcierte Vitalkapazität, spez R spezifische Resistance, FEV1 forcierte Einsekundenkapazität

4 Diskussion

Mit 390 Doppellungentransplantationen, welche im Zeitraum von Oktober 1991 bis November 2013 durchgeführt worden sind, ist das Münchner Lungentransplantationszentrum eines der größten Transplantationszentren in Europa. 94 Patienten verstarben innerhalb von 90 Tagen oder besaßen weniger als 5 Lungenfunktionsuntersuchungen.

Von den 296 Patienten, welche sowohl retrospektiv als auch prospektiv beobachtet wurden, bildeten 31,8% (n=94) CLAD. Davon wiederum entwickelten 80% BOS und 20% RAS. BOS wurde als signifikante persistierende Verringerung der FEV1 im Vergleich zum Mittelwert der beiden besten FEV1 Werten nach Transplantation, welche im Abstand von 3 Wochen gemessen wurden ($FEV1/FEV1_{best}$), definiert. Patienten mit RAS wurden folgendermaßen festgelegt: Es besteht eine restriktive Ventilationsstörung, d.h. entweder die TLC ist im Vergleich zum Mittelwert der beiden TLC- Werten (zum Zeitpunkt Best- FEV1 und Best- FEV2 gemessen) kleiner als 90% oder die FVC beträgt im Vergleich zum Mittelwert der beiden FVC- Werten (zum Zeitpunkt Best- FEV1 und Best- FEV2 gemessen) kleiner als 80% oder die FEV1 ist im Vergleich zur FVC größer als 80%. Zusätzlich zu der restriktiven Ventilationsstörung müssen in der Computertomographie (HRCT) persistierende Infiltrate und/ oder (sub)pleurale Verdickungen vorhanden sein.

Verleden et al beschreibt, dass 26,8 % (159 von 593) der Lungentransplantierten in Leuven, welche auch mindestens 1 Jahr (bis Juli 2015) beobachtet wurden, CLAD entwickelt haben [68], bei 25% dieser Patienten wiederum war RAS beschrieben. RAS war in dieser Studie folgendermaßen definiert: Die Patienten zeigten einen Abfall des TLC- Wertes von mindestens 10% im Vergleich zum Mittelwert der beiden postoperativen TLC- Werten, welche zum Zeitpunkt der beiden besten postoperativen FEV1- Werten gemessen wurden, und hatten in der Computertomographie persistierende Lungeninfiltrate. Waren TLC- Werte nicht vorhanden, wurde der Lungenfunktionsparameter FVC in Anspruch genommen. Ein Abfall von mindestens 20% der FVC im Vergleich zum Mittelwert der beiden besten postoperativen FVC- Werten wurde als RAS definiert [68].

Sato und Kollegen berichten in ihrer Studie, dass 156 von 468 Patienten CLAD entwickelten, wovon wiederum 47 (30,1 %) RAS hatten [63]. Auch in dieser Studie wurden Patienten, die einen Abfall der totalen Lungenkapazität (mindestens 10% im Vergleich zum Mittelwert der beiden postoperativen TLC- Werten) und persistierende Lungeninfiltraten im CT hatten, RAS zugeordnet [58, 62, 63].

Demgegenüber definierte die Gruppe von Duke Patienten mit einem Abfall von über 20% der FVC im Vergleich zum Mittelwert der postoperativen FVC- Werten (zum Zeitpunkt der beiden besten FEV1- Werten) als RAS [69]. Hier bildeten 38,1 % der Patienten (216 von 566) CLAD, von denen wiederum 151 (69,9%) BOS und 65 (30,1%) RAS hatten [69]. Im Vergleich zur international publizierten Literatur haben in unserer Studie weniger Patienten RAS entwickelt.

Das CLAD- freie Intervall der in München transplantierten Patienten betrug durchschnittlich 4,08 Jahre. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied hinsichtlich CLAD- freiem Intervall zwischen BOS- und RAS- Patienten ($p= 0,15$). BOS- Patienten entwickelten durchschnittlich nach 4,36 Jahren CLAD, RAS- Patienten durchschnittlich nach 2,96 Jahren. Auch Todd et al beschreibt, dass sich das CLAD- freie Intervall der BOS- und RAS- Patienten nicht signifikant unterscheidet. BOS- Patienten entwickelten durchschnittlich nach 3,26 Jahren, RAS- Patienten durchschnittlich nach 2,82 Jahren CLAD [69]. Demgegenüber berichtet Verleden et al von einem CLAD- freien Intervall, das durchschnittlich 2,58 Jahre betrug [69].

Die mittlere Überlebenszeit der in München transplantierten Patienten betrug durchschnittlich 2,49 Jahre, nachdem sie CLAD entwickelt hatten. Die Überlebensrate lag nach einem Jahr bei 67,6%, nach 3 Jahren bei 44,8% und nach 5 Jahren bei 41% (siehe Abbildung 13). Die Patienten, welche BOS entwickelten, hatten eine mittlere Überlebensdauer von durchschnittlich 2,63 Jahren nach Diagnose der CLAD. Nach einem Jahr betrug die Überlebensrate 74,5% und nach 3 Jahren 50,4%. Nach 5 Jahren war sie bei 47,9% und nach 10 Jahren nur noch bei 36,5%. Die Patienten, welche RAS entwickelten, lebten durchschnittlich nach der Diagnose von CLAD 1,9 Jahre. Die Überlebensrate betrug nach 6 Monaten nur 73,7%. Nach einem Jahr lag die Überlebensrate bei 42,1% und nach 3 Jahren bei 24%. Die Überlebensrate von RAS-Patienten wurde auch bereits in vielen anderen Studien untersucht. Jedoch wurde RAS unterschiedlich definiert (siehe S.60). In der Studie von Verleden et al betrug die mittlere Überlebensdauer der Patienten mit RAS, nachdem CLAD diagnostiziert war, 1,1 Jahre [68]. Die Überlebensrate nach einem Jahr, nach drei Jahren und nach 5 Jahren betrug 55%, 24% und 6%. Vergleicht man die Ergebnisse dieser Studie mit unseren Ergebnissen, so erkennt man, dass die Patienten mit RAS trotz unterschiedlicher Definition ein ähnliches Outcome aufweisen. Sato et al beschrieb bereits 2011, dass Patienten mit RAS im Vergleich zu den Patienten mit BOS ein schlechteres Outcome haben, nachdem CLAD aufgetreten war [63]. Während die mittlere Überlebensrate der Patienten mit RAS 541 Tage betrug, lag sie bei den BOS- Patienten bei 1421 Tage [63]. In dieser Studie scheinen die

BOS Patienten ein besseres Outcome zu haben als die BOS Patienten in unserer Studie. Das Outcome der RAS Patienten ähnelt unserem Ergebnis. Todd et al beschreibt eine mittlere Überlebensdauer, nachdem CLAD aufgetreten war, von 309 Tagen versus 1070 Tagen für RAS versus BOS [69]. Zudem betrug die Überlebensrate nach einem Jahr und nach 3 Jahren für die RAS- Patienten 40% und 9%, im Gegensatz dazu betrug die Überlebensrate bei den BOS- Patienten nach einem Jahr 73% und nach drei Jahren 48% [69]. In der Studie von Todd schneiden die RAS Patienten verglichen mit allen anderen Studien mit einer mittleren Überlebensdauer von nur 309 Tagen am schlechtesten ab. Die Ergebnisse der BOS Patienten unterscheiden sich kaum von unseren Ergebnissen. Zusammenfassend können wir sagen, dass Patienten mit RAS insgesamt ein schlechteres Outcome aufweisen als Patienten mit BOS.

Es wurde schon vor vielen Jahren beobachtet, dass es im Laufe der Jahre zu einer fibrotischen Umwandlung des Transplantats als Zeichen der chronischen Abstoßung kommt [72]. Zeichen einer interstitiellen Fibrose in Biopsien, persistierende Lungeninfiltrate in der Computertomographie und eine Lungenfunktionsstörung mit restriktiven Charakter kennzeichnen das Bild von RAS [62,64,69,71], welches zudem innerhalb den CLAD-Patienten einen progressiven Verlauf aufweist [62,64,69,71].

In den letzten Studien konnten erfolgreiche Behandlungen des fibrotischen Umbaus, welcher sich im Rahmen der RAS entwickelt, gezeigt werden [77, 78]. Nintedanib inhibiert intrazellulär Tyrosinkinase und laut der Studie von Suhling et al verbesserten sich in den ersten 6 Monaten der Therapie nicht nur die Lungenfunktionsparameter, sondern auch die CT- Befunde der Patienten [78]. Zudem besserte sich der 6- Minuten Gehstest und der Sauerstoffverbrauch konnte reduziert werden [78]. Daher ist es von großer klinischer Bedeutung, die Patienten, welche nach der Transplantation im Verlauf RAS bilden, so schnell wie möglich zu erkennen.

Kontinuierliche TLC Messungen werden in vielen Transplantationszentren nicht routinemäßig durchgeführt. In den letzten Studien wurde gezeigt, dass ein Abfall von FVC zum Zeitpunkt CLAD sowohl einen prognostischen, als auch einen diagnostischen Wert für RAS hat [69, 70].

Belloli et al zeigte 2015, dass ein gleichzeitiger signifikanter Abfall von $FEV1/FEV1_{best}$ und FVC/FVC_{best} (d.h. $FEV1/FEV1_{best} < 0,8$, $FVC/FVC_{best} < 0,8$) ein schlechteres Outcome zur Folge hat, als wenn nur $FEV1/FEV1_{best}$ alleine signifikant abgefallen wäre [70]. Damit wurde gezeigt, dass ein Abfall von FVC/FVC_{best} wertvolle prognostische Information liefert. Ein

gemeinsamer Abfall von FVC/FVC_{best} und $FEV1/FEV1_{best}$ ist ein Prädiktor für ein schlechteres Überleben nach CLAD [70]. Todd et al zeigte 2016, dass sowohl BOS- Patienten als auch RAS- Patienten eine schlechte 1 Jahres - Überlebensrate haben, wenn es innerhalb des ersten Jahres, nachdem CLAD aufgetreten war, zu einem weiteren Abfall von FVC/FVC_{best} kommt [71].

Patienten mit einem signifikanten Abfall von $FEV1/FEV1_{best}$ und FVC/FVC_{best} (d.h. $FEV1/FEV1_{best} < 0,8$, $FVC/FVC_{best} < 0,8$) zum Zeitpunkt CLAD hatten auch in unserer Studie eine signifikant schlechtere Überlebenswahrscheinlichkeit als Patienten, die nur einen signifikanten Abfall von $FEV1/FEV1_{best}$ aufzeigten. Die mittlere Überlebenszeit jener Patienten lag bei 1,8 Jahren. Die Überlebenswahrscheinlichkeit betrug nach einem Jahr 28,6%, nach 3 Jahren 17,9% und nach 5 Jahren 8,9%. Patienten, bei denen es nur zu einem Abfall von $FEV/FEV1_{best}$ kam, hatten eine mittlere Überlebenszeit von 5,8 Jahren. Die Überlebensrate nach einem Jahr lag bei dieser Gruppe bei 76,6%, nach 3 Jahren bei 48,2% und nach 5 Jahren bei 42,2%.

Mithilfe unserer Ergebnisse konnten wir die RAS-Definition von Sato et al bestärken. Dieser ordnete CLAD- Patienten mit einem Abfall der TLC (mindestens 10% im Vergleich zum Mittelwert der beiden postoperativen TLC- Werten) und mit persistierenden Lungeninfiltraten im CT RAS zu. Diese Definition zeigte die höchste Sensitivität und Spezifität (siehe Abbildung 25/ Tabelle 3), wenn es um die Diagnose von RAS ging.

Zur weiteren Klärung der Überlegenheit von TLC Messungen im Vergleich zu FVC Messungen werden Studien mit größeren Kohorten von Patienten mit CLAD benötigt.

Zusätzlich untersuchten wir die diagnostische und prognostische Bedeutung von Lungenvolumina und Lungenkapazitäten, welche anhand der Bodyplethysmographie zusätzlich zu der Spirometrie gemessen wurden. Neben dem Parameter $FVC/FVC_{best} < 80\%$ zum Zeitpunkt CLAD zeigten sich in unserer Studie die Parameter $RV/TLC > 50\%$ zum Zeitpunkt CLAD und $TLC/TLC_{best} < 90\%$ zum Zeitpunkt CLAD als Risikofaktoren für einen früheren Tod nach Auftreten von CLAD (siehe Tabelle 2). Des Weiteren erfolgten auch Analysen bezüglich des Lungenfunktionsparameters "spezifische Resistance". Wir konnten nachweisen, dass sowohl die spezifische Resistance (zum Zeitpunkt von CLAD gemessen), als auch der Parameter spezifische Resistance/ spezifische Resistance_{best} (spez R/spez R_{best}) keinen prognostischen Wert haben. Zudem sind beide Parametern laut unseren Analysen den

Lungenfunktionsparametern TLC/TLC_{best} und FVC/FVC_{best} zum Zeitpunkt CLAD bezüglich der Unterscheidungsfähigkeit zwischen RAS und BOS unterlegen.

Wir konnten zeigen, dass umfassende Lungenfunktionsuntersuchungen uns ermöglichen, zwischen RAS und BOS zu unterscheiden (Abbildung 25). Zudem konnten wir zeigen, dass Transplantatempfänger, welche mit der Zeit eine Restriktion aufweisen, ein schlechteres Outcome haben und deshalb engmaschiger untersucht werden müssen.

Patienten mit RAS hatten in unserer Studie häufiger COPD und weniger ILD als Grunderkrankung. Diese Assoziation zeigte sich jedoch in den früheren Studien nicht [62, 69, 74, 75]. Unter den RAS Patienten machte die COPD zusammen mit Alpha1-Antitrypsinmangel als Grunderkrankung mit 37% den größten Anteil aus. Dieser folgte mit 26% die CF. Die ILD machte in der RAS- Gruppe nur 16% aus. Dagegen bildete in der BOS- Gruppe die ILD mit 43% den größten Anteil, gefolgt von der CF mit 29%. Die COPD und Alpha1-Antitrypsinmangel machten gemeinsam nur 12 % aus. In der Studie von Sato et al zeigte sich in Bezug auf die Grunderkrankung kein Unterschied zwischen den BOS- und den RAS- Patienten [62]. Die COPD zusammen mit Alpha1-Antitrypsinmangel bildeten in beiden Gruppen mit 32% den größten Anteil bezüglich Grunderkrankung [62]. In beiden Gruppen stand die CF mit 28% auf Rang 2 [62]. Der Anteil an ILD als Grunderkrankung betrug sowohl bei den RAS- Patienten als auch bei den BOS Patienten 17% und war somit auf Platz 3 [62]. Auch in der Studie von Todd et al zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Patienten mit RAS und den Patienten mit BOS bezüglich der Grunderkrankung [69, 71]. Die ILD stellte mit 45% den größten Anteil bei den RAS- Patienten dar [69]. Die COPD als Grunderkrankung war mit 34% auf Rang 2 und die CF mit 20% auf Platz 3 [69]. Bei den BOS Patienten war die COPD mit 39% auf Platz 1, dicht gefolgt von der ILD mit 37% und die CF bildete mit 20% den Rang 3 [69]. Auch in der Studie von Verleden et al zeigte sich in Bezug auf die Grunderkrankung kein Unterschied zwischen den BOS- Patienten und den RAS- Patienten [74]. Daher muss diese Assoziation in größeren Kohorten von CLAD- Patienten weiter untersucht werden.

Durch die Berechnung des Quotienten aus Residualvolumen und der totalen Lungenkapazität kann der Schweregrad der Lungenüberblähung festgelegt werden. Unsere Analysen zeigen, dass der Lungenfunktionsparameter RV/TLC von prognostischer Bedeutung ist. Patienten mit $RV/TLC > 50\%$ zum Zeitpunkt CLAD stellten ein besonderes Risiko für früheres Versterben dar ($p < 0,001$). Während Patienten mit $RV/TLC > 50\%$ in der vorliegenden Studie eine mittlere Überlebensdauer von 1,31 Jahren hatten, hatten Patienten mit $RV/TLC < 50\%$ zum Zeitpunkt

CLAD eine durchschnittliche Überlebenszeit von 5,62 Jahren. Die Überlebensrate betrug für die Patienten, welche zum Zeitpunkt CLAD ein $RV/TLC < 50\%$ aufzeigten, nach einem Jahr 78,4%, nach drei Jahren 49,7% und nach 5 Jahren 46,2%. Dagegen lag die Überlebensrate nach einem Jahr für Patienten mit $RV/TLC > 50\%$ zum Zeitpunkt CLAD bei 20%. In der multiplen Cox- Regressionsanalyse konnte nachgewiesen werden, dass der Schweregrad der Lungenüberblähung zum Zeitpunkt CLAD mit der Überlebensrate eng verknüpft ist. Nach Kneidinger et al erlauben uns diese Ergebnisse, indem Messungen von Lungenvolumina gemacht wurden, einen neuen Phänotyp von CLAD zu identifizieren [76].

Die Grenze mit $RV/TLC > 50\%$ basiert auf Post-hoc Analysen zum Thema Schweregrad der Lungenüberblähung bei einer großen Kohorte von Patienten mit COPD [79]. Diese Grenze muss jedoch in verschiedenen Kohorten von CLAD- Patienten weiter untersucht werden.

Zur Beurteilung der Lungenüberblähung betrachteten wir zwei Parameter: Zum einen RV/TLC zum Zeitpunkt CLAD gemessen und zum anderen die Veränderung von RV/TLC im Verlauf. Es konnte gezeigt werden, dass RV/TLC zum Zeitpunkt CLAD einen prognostischen Wert hat (siehe Tabelle 2, $p=0,009$; $HR=2,80$; 95% $CI:1,30- 6,03$). Dagegen hatte die Veränderung von RV/TLC , welche im Zeitraum nach der Transplantation bis CLAD aufgetreten war, keinen prognostischen Wert (siehe Tabelle 2, $p=0,73$; $HR=1,00$; 95% $CI: 0,99-1,00$). Damit scheint das Vorhandensein von Lungenüberblähung zum Zeitpunkt CLAD prognostisch relevanter zu sein als die dynamische Veränderung der Lungenüberblähung im Zeitraum zwischen Transplantation und CLAD.

Einschluss von eingatmeter Luft während der Expiration ist als Lungenüberblähung definiert, diese ist entweder Folge eines kompletten oder partiellen Verschluss der Bronchien. Lungenüberblähung ist mit verschiedenen Erkrankungen assoziiert [79, 80, 81, 82] und tritt gemeinsam mit Veränderungen der Bronchien und des Lungenparenchyms auf [83]. Daher muss das schlechte Outcome von Patienten mit CLAD und Lungenüberblähung weiter untersucht werden. Die Folge von Lungenüberblähung ist eine Schwellung der Schleimhaut, vermehrte Sekretion, Veränderungen in der Funktion der Atemhilfsmuskulatur und Veränderungen im Gasaustausch. Damit kommt es zur Dyspnoe und vermehrter Atemarbeit [84]. Ähnliche Effekte können den frühen Tod der Patienten mit CLAD und Lungenüberblähung erklären, jedoch wird diesbezüglich mehr Forschung gebraucht.

Bei der Interpretation der Ergebnisse unserer Studie müssen wir einige Limitationen im Hinterkopf behalten. Zunächst einmal, handelt es sich bei der Studie um eine Single- Center

Studie. Die Kohorte besteht damit nur aus Mitteleuropäer und kann wahrscheinlich nicht auf andere Populationen angewandt werden. Zum anderen ist es eine retrospektive Studie, welche über zwei Jahrzehnte andauert hat. Dabei können sich verschiedene Parameter, welche über viele Jahre analysiert wurden, verändert haben. Die Behandlung von Transplantationsempfängern hat sich im Laufe der Jahre verändert, dies kann den Verlauf von CLAD zusätzlich verändert haben. Des Weiteren handelt es sich bei den Transplantationen nur um Doppellungentransplantationen. Ob diese Erkenntnisse auch auf die Patienten mit Einzellungentransplantationen angewandt werden können, müssen in weiteren Studien erforscht werden.

Dennoch bieten wir Daten, welche von einer sehr großen Patientenkohorte bezüglich CLAD stammen. Des Weiteren fand die Nachsorge aller 296 Patienten, unabhängig davon wann die Transplantation stattfand, in unserem Zentrum statt. Auch wurden nur Doppellungentransplantationen in die Studie eingeschlossen, sodass wir von einer gut-beschriebenen Kohorte ausgehen können. Zudem hatten wir Zugriff auf einen großen und detaillierten Datensatz, welcher aus 9000 Lungenfunktionen herausgenommen wurde.

Zusammenfassend haben die Lungenfunktionsparameter, welche im Rahmen der Nachsorge durchgeführt wurden, uns ermöglicht, verschiedene Phänotypen von CLAD, welche auch unterschiedliche Prognosen besitzen, zu erkennen. Dies bietet die Möglichkeit, Patienten mit schlechterem Outcome früher und gezielter zu behandeln.

5 Zusammenfassung der Ergebnisse

Die Lungentransplantation hat sich in den letzten Jahren durch Verbesserung der Transplantationsnachsorge, der immunsupprimierenden Behandlung und der Therapie von Abstoßungsreaktionen und Infektionen zu einem etablierten Therapieverfahren für Lungenerkrankungen im Endstadium entwickelt.

Verglichen mit anderen Organtransplantationen sind die Ergebnisse der Lungentransplantation nicht zufriedenstellend. Nach Angaben der ISHLT beträgt die Überlebensrate nach einem Jahr 83% bzw. 80%, nach drei Jahren 68% bzw. 60% und nach 5 Jahren 58% bzw. 46% für Doppellungen- bzw. Einzellungentransplantierten [10]. Die CLAD ist für das Langzeitüberleben der am stärksten limitierende Faktor. Sie beschreibt einen progredienten, irreversiblen Abfall der FEV1 im Vergleich zum Mittelwert der beiden besten postoperativen FEV1- Werten, welche im Abstand von mindestens 3 Wochen gemessen wurden. Andere Ursachen wie z.B. Infektionen und Anastomosenkomplikationen müssen ausgeschlossen sein.

In früheren Studien konnte gezeigt werden, dass CLAD unterschiedliche Phänotypen mit unterschiedlichen Überlebensraten besitzt. Um diese frühzeitig zu erkennen, werden regelmäßig Lungenfunktionsuntersuchungen anhand der Bodyplethysmographie nach der Transplantation durchgeführt.

Ziel der Doktorarbeit war es, die diagnostische und prognostische Bedeutung von Lungenvolumina und Lungkapazitäten, welche anhand der Bodyplethysmographie zusätzlich zu der Spirometrie gemessen wurden, zu untersuchen. Zu diesem Zweck erfolgte die Erstellung einer Datenbank aller seit Oktober 1991 transplantierten Patienten mit retrospektiver und prospektiver Datenerfassung. Analysen und Berechnungen erfolgten anhand der Kaplan-Meier Methode und Cox- Regressionsanalyse.

Folgende Ergebnisse lassen sich festhalten:

Sowohl anhand der Kaplan- Meier Methode, als auch in den Cox- Regressionsanalysen konnte gezeigt werden, dass ein Abfall von TLC und ein Abfall von FVC zum Zeitpunkt CLAD Risikofaktoren für einen früheren Tod nach Auftreten von CLAD sind.

Sato et al beschrieb, dass Patienten mit RAS zum Zeitpunkt CLAD einen Abfall von mindestens 10% von TLC im Vergleich zum Mittelwert der beiden TLC- Werten, welche

zum Zeitpunkt der beiden besten FEV1- Werten gemessen wurden, aufgezeigt haben. Anhand unserer Ergebnisse konnten wir die Definition von Sato et al bestärken. Diese zeigte die höchste Sensitivität und Spezifität auf (siehe Abbildung 25/ Tabelle 3), wenn es um die Diagnose von RAS ging.

Wir haben nachgewiesen, dass Patienten mit RAS häufiger COPD und weniger ILD als Grunderkrankung haben. Diese Assoziation zeigte sich jedoch in den früheren Studien nicht [62, 69, 74, 75].

Zusätzlich zu den beiden Phänotypen konnte ein dritter Phänotyp festgestellt werden. Der Quotient aus Residualvolumen und der totalen Lungenkapazität bestimmt den Schweregrad der Lungenüberblähung. In unseren Analysen konnte nachgewiesen werden, dass Patienten mit $RV/TLC > 50\%$ zum Zeitpunkt CLAD ein besonders hohes Risiko für frühes Versterben haben. In der multiplen Cox- Regressionsanalyse konnte gezeigt werden, dass der Schweregrad der Lungenüberblähung zum Zeitpunkt CLAD mit der Überlebensrate verknüpft ist.

Die vorliegenden Ergebnisse und Auswertungen zeigen, dass Lungenfunktionsparameter, gemessen anhand der Bodyplethysmographie, sowohl diagnostische, als auch prognostische Bedeutung nach Auftreten von CLAD haben.

Literaturverzeichnis

1. Hardy, J.D., et al., Lung homotransplantation in man: Report of the initial case. JAMA, 1963. 186(12): p. 1065-1074.
2. Hardy JD, E.S., Webb WR., Transplantation of the Lung. Vol. 160(3) 1964;, Annals of Surgery. 440-448.
3. Grover, F.L., et al., The past, present, and future of lung transplantation. The American Journal of Surgery, 1997. 173(6): p. 523-533.
4. Fischer, S., M. Strüber, and A.H. (A1), Aktuelles bei der Lungentransplantation Patienten, Indikationen, Techniken und Ergebnisse. Medizinische Klinik 2002-03. Volume 97(Issue 3): p. 137-143.
5. Derom, F., et al., Ten-month survival after lung homotransplantation in man. J Thorac Cardiovasc Surg, 1971. 61(6): p. 835-46.
6. Unilateral lung transplantation for pulmonary fibrosis. Toronto Lung Transplant Group. N Engl J Med, 1986. 314(18): p. 1140-5.
7. Goldberg, M., et al., A comparison between cyclosporin A and methylprednisolone plus azathioprine on bronchial healing following canine lung autotransplantation. J Thorac Cardiovasc Surg, 1983. 85(6): p. 821-6.
8. Morgan, E., et al., Improved bronchial healing in canine left lung reimplantation using omental pedicle wrap. J Thorac Cardiovasc Surg, 1983. 85(1): p. 134-9.
9. Lima, O., et al., Effects of methylprednisolone and azathioprine on bronchial healing following lung autotransplantation. J Thorac Cardiovasc Surg, 1981. 82(2): p. 211-5.
10. Yusen, R.D., et al., The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-second Official Adult Lung and Heart-Lung Transplantation Report—2015; Focus Theme: Early Graft Failure. The Journal of Heart and Lung Transplantation, 2015. 34(10): p. 1264-1277.
11. Sommerwerck, D.U., et al., Lungentransplantation. Herz, 2014-02. Volume 39(1): p. 74-83.
12. J. Gottlieb , T.W., M. M. Höper, M. Strüber, J. Niedermeyer, Lungentransplantation Möglichkeiten und Grenzen. Der Internist, November 2004. 45(11): p. 1246-1260.
13. Richtlinien zur Organtransplantation gem. § 16 Abs. 1 S. 1 Nrn. 2 u. 5 TPG. Dtsch Arztebl International, 2012. 109(45): p. 2267-8.
14. Orens, J.B., 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. The Journal of Heart and Lung Transplantation, 2006. 25(7): p. 745-755.
15. International Guidelines for the Selection of Lung Transplant Candidates. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 1998. 158(1): p. 335-339.

16. De Meester, J., et al., Listing for lung transplantation: life expectancy and transplant effect, stratified by type of end-stage lung disease, the Eurotransplant experience. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, 2001. 20(5): p. 518-524.
17. Eurotransplant. 14.03.2016.
18. Gottlieb, J., et al., Introduction of the Lung Allocation Score in Germany. *American Journal of Transplantation*, 2014. 14(6): p. 1318-1327.
19. (ET, I.S.E. LAS: Information für deutsche Patienten. 25.11.2011 14.03.2016.
20. Bundesärztekammer, Richtlinien zur Organtransplantation gem. §16 Abs. 1 S. 1 Nrn. 2 und 5 TPG. *Deutsches Ärzteblatt*, 2011. 45: p. 2425 – 2441
21. Samuel, U., Annual Report 2014/Eurotransplant International Foundation, 2014.
22. Van Raemdonck, D., et al., Lung Donor Selection and Management. *Proceedings of the American Thoracic Society*, 2009. 6(1): p. 28-38.
23. Sommer, W., et al., Extended criteria donor lungs and clinical outcome: Results of an alternative allocation algorithm. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, 2013. 32(11): p. 1065-1072.
24. Meers, C., et al., The number of lung transplants can be safely doubled using extended criteria donors; A single-center review. *Transplant International*, 2010. 23(6): p. 628-635.
25. Schiavon, M., et al., Does the use of extended criteria donors influence early and long-term results of lung transplantation? *Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery*, 2012. 14(2): p. 183-187.
26. Sommer, W., et al., Survival and spirometry outcomes after lung transplantation from donors aged 70 years and older. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, 2015. 34(10): p. 1325-1333.
27. Somers, J., et al., Extended Criteria Donors; a Safe Way To Expand the Lung Donor Pool? *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, 2013. 32(4, Supplement): p. S155.
28. Lau, C.L. and G.A. Patterson, Current status of lung transplantation. *Eur Respir J Suppl*, 2003. 47: p. 57s-64s.
29. Van Raemdonck, D.E.M., et al., Non-heart-beating donors. *Seminars in Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 2004. 16(4): p. 309-321.
30. Egan, T.M., Non-heart-beating donors in thoracic transplantation. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, 2004. 23(1): p. 3-10.
31. Weill, D., et al., A consensus document for the selection of lung transplant candidates: 2014—An update from the Pulmonary Transplantation Council of the International

- Society for Heart and Lung Transplantation. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, 2015. 34(1): p. 1-15.
32. Schuurmans, M.M., C. Benden, and I. Inci, Practical approach to early postoperative management of lung transplant recipients. *Swiss Med Wkly*, 2013. 143: p. w13773.
 33. Hayes, D., A review of bronchiolitis obliterans syndrome and therapeutic strategies. *Journal of Cardiothoracic Surgery*, 2011. 6: p. 92-92.
 34. Bhorade, S.M. and E. Stern, Immunosuppression for Lung Transplantation. *Proceedings of the American Thoracic Society*, 2009. 6(1): p. 47-53.
 35. Knoop, C., A. Haverich, and S. Fischer, Immunosuppressive therapy after human lung transplantation. *European Respiratory Journal*, 2004. 23(1): p. 159-171.
 36. Hartert, M., et al., Lungentransplantation – Therapieoption bei Lungenerkrankungen im Endstadium. *Dtsch Arztebl International*, 2014. 111(7): p. 107-116.
 37. Neurohr, C., et al., Tacrolimus and mycophenolate mofetil as first line immunosuppression after lung transplantation. *Transplant International*, 2009. 22(6): p. 635-643.
 38. Kelly, J., D. Hurley, and G. Raghu, Comparison of the efficacy and cost effectiveness of pre-emptive therapy as directed by CMV antigenemia and prophylaxis with ganciclovir in lung transplant recipients¹. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, 2000. 19(4): p. 355-359.
 39. Neurohr, C., Patienten- Management nach Lungentransplantation. 2011: http://www.lungeninformationsdienst.de/fileadmin/Lungeninfo/Therapie/Vortrag_Tra nsplantation_Management_danach.pdf.
 40. Forth W. , H.D., Rummel W., Förstermann U, Starke K, *Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie 2001*, München, Jena: Urban & Fischer
 41. Thomas Karow, R.L.-R., *Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie 2012 Vorlesungsorientierte Darstellung und klinischer Leitfaden für Studium und Praxis*. 2012.
 42. H., B., *Klinikleitfaden Arzneimitteltherapie*. 2003, München: Urban & Fischer.
 43. Briffa, N. and R.E. Morris, New immunosuppressive regimens in lung transplantation. *Eur Respir J*, 1997. 10(11): p. 2630-7.
 44. Briffa, N. and R. Morris, New immunosuppressive regimens in lung transplantation. *European Respiratory Journal*, 1997. 10(11): p. 2630-2637.
 45. Sweet, S.C., Induction therapy in lung transplantation. *Transplant International*, 2013. 26(7): p. 696-703.
 46. Levine, S.M. and L.F. Angel, The patient who has undergone lung transplantation: Implications for respiratory care. *Respir Care*, 2006. 51(4): p. 392-402.

47. Ahmad, S., O.A. Shlobin, and S.D. Nathan, Pulmonary complications of lung transplantation. *Chest*, 2011. 139(2): p. 402-411.
48. Christie, J.D., 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. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, 2005. 24(10): p. 1454-1459.
49. Fuehner, T., et al., Komplikationen nach Lungentransplantation. *Dtsch med Wochenschr*, 2008. 133(15): p. 782-786.
50. Barr, M.L., et al., Report of the ISHLT Working Group on Primary Lung Graft Dysfunction Part IV: Recipient-Related Risk Factors and Markers. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, 2005. 24(10): p. 1468-1482.
51. Shargall, Y., et al., Report of the ISHLT Working Group on Primary Lung Graft Dysfunction Part VI: Treatment. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, 2005. 24(10): p. 1489-1500.
52. Kotloff, R.M. and V.N. Ahya, Medical complications of lung transplantation. *European Respiratory Journal*, 2004. 23(2): p. 334-342.
53. Robbins, H.Y. and S.M. Arcasoy, Malignancies Following Lung Transplantation. *Clinics in Chest Medicine*. 32(2): p. 343-355.
54. Lyu, D.M. and M.R. Zamora, Medical Complications of Lung Transplantation. *Proceedings of the American Thoracic Society*, 2009. 6(1): p. 101-107.
55. Hanley ME, W.C., *Diagnosis and treatment in pulmonary medicine*. 2003, New York, Chicago, San Francisco, Lisbon, London, Madrid, Mexico City, Milan, New Delhi, San Juan, Seoul, Singapore, Sidney, Toronto: Lange Medical Books/Mc Graw Hill.
56. Verleden, G.M., et al., Obliterative bronchiolitis following lung transplantation: from old to new concepts? *Transpl Int*, 2009. 22(8): p. 771-9.
57. Verleden, G.M., et al., Current views on chronic rejection after lung transplantation. *Transpl Int*, 2015. 28(10): p. 1131-9.
58. Verleden, S.E., et al., Advances in Understanding Bronchiolitis Obliterans After Lung Transplantation. *Chest*, 2016. 150(1): p. 219-25.
59. Estenne, M., et al., Bronchiolitis obliterans syndrome 2001: an update of the diagnostic criteria. *J Heart Lung Transplant*, 2002. 21(3): p. 297-310.
60. Kramer, M.R., et al., The diagnosis of obliterative bronchiolitis after heart-lung and lung transplantation: low yield of transbronchial lung biopsy. *J Heart Lung Transplant*, 1993. 12(4): p. 675-81.
61. Verleden, S.E., et al., Predictors of survival in restrictive chronic lung allograft dysfunction after lung transplantation. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, 2016. 35(9): p. 1078-1084.

62. Sato, M., et al., Restrictive allograft syndrome (RAS): a novel form of chronic lung allograft dysfunction. *J Heart Lung Transplant*, 2011. 30(7): p. 735-42.
63. Verleden, G.M., et al., Survival determinants in lung transplant patients with chronic allograft dysfunction. *Transplantation*, 2011. 92(6): p. 703-8.
64. Verleden, S.E., et al., Restrictive chronic lung allograft dysfunction: Where are we now? *J Heart Lung Transplant*, 2015. 34(5): p. 625-30.
65. Verleden, G.M., et al., A new classification system for chronic lung allograft dysfunction. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, 2014. 33(2): p. 127-133.
66. Bösch D., Criée CP. (2013) Bodyplethysmographie. In: *Lungenfunktionsprüfung*. Springer, Berlin, Heidelberg
67. Criée, et al., Empfehlungen zur Ganzkörperplethysmographie (Bodyplethysmographie) – Teil 1. Vol. 35. 2009. 256-272.
68. Verleden, S.E., et al., Predictors of survival in restrictive chronic lung allograft dysfunction after lung transplantation. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, 2016. 35(9): p. 1078-1084.
69. Todd, J.L., et al., Impact of forced vital capacity loss on survival after the onset of chronic lung allograft dysfunction. *Am J Respir Crit Care Med*, 2014. 189(2): p. 159-66.
70. Belloli, E.A., et al., Longitudinal Forced Vital Capacity Monitoring as a Prognostic Adjunct after Lung Transplantation. *Am J Respir Crit Care Med*, 2015. 192(2): p. 209-18.
71. Todd, J.L., et al., FVC and FEV1 Decline in Chronic Lung Allograft Dysfunction (CLAD) Phenotypes. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, 2016. 35(4, Supplement): p. S223-S224.
72. Konen, E., et al., Fibrosis of the Upper Lobes: A Newly Identified Late-Onset Complication After Lung Transplantation? *American Journal of Roentgenology*, 2003. 181(6): p. 1539-1543.
73. Suhling, H., et al., Phenotyping Chronic Lung Allograft Dysfunction Using Body Plethysmography and Computed Tomography. *Am J Transplant*, 2016. 16(11): p. 3163-3170
74. Verleden, S.E., et al., Bronchiolitis obliterans syndrome and restrictive allograft syndrome: do risk factors differ? *Transplantation*, 2013. 95(9): p. 1167-72.
75. Woodrow, J.P., et al., Comparison of bronchiolitis obliterans syndrome to other forms of chronic lung allograft dysfunction after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant*, 2010. 29(10): p. 1159-64.

76. Kneidinger, N., et al., Lung volumes predict survival in patients with chronic lung allograft dysfunction. *Eur Respir J.* 2017. 49(4).
77. Vos, R., et al., Pirfenidone: a potential new therapy for restrictive allograft syndrome? *Am J Transplant*, 2013. 13(11): p. 3035-40
78. Suhling, H., B. Bollmann, and J. Gottlieb, Nintedanib in restrictive chronic lung allograft dysfunction after lung transplantation. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, 2016. 35(7): p. 939-940.
79. Dykstra, B.J., et al., Lung volumes in 4,774 patients with obstructive lung disease. *Chest*, 1999. 115(1): p. 68-74.
80. Hartley, R.A., et al., Relationship between lung function and quantitative computed tomographic parameters of airway remodeling, air trapping, and emphysema in patients with asthma and chronic obstructive pulmonary disease: A single-center study. *J Allergy Clin Immunol*, 2016. 137(5): p. 1413-1422.e12.
81. Hansell, D.M., et al., Hypersensitivity pneumonitis: correlation of individual CT patterns with functional abnormalities. *Radiology*, 1996. 199(1): p. 123-8.
82. Davies, C.W.H., et al., Air Trapping in Sarcoidosis on Computed Tomography: Correlation with Lung Function. *Clinical Radiology*, 2000. 55(3): p. 217-221.
83. Miller, W.T., Jr., J. Chatzkel, and M.G. Hewitt, Expiratory air trapping on thoracic computed tomography. A diagnostic subclassification. *Ann Am Thorac Soc*, 2014. 11(6): p. 874-81.
84. ATS/ERS Statement on Respiratory Muscle Testing. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2002. 166(4): p. 518-624.

Abkürzungsverzeichnis

A1AT	Homozygoter Alpha-1- Antitrypsinmangel
ARDS	Acute respiratory distress syndrome (akutes Lungenversagen)
ATG	poliklonales Antithymozytenglobulin
AUC	Area under Curve
BAL	bronchoalveoläre Lavage
BMI	Body Maß Index
BO	Bronchiolitis obliterans
BOS	Bronchiolitis obliterans Syndrom
CF	Zystische Fibrose
CLAD	chronische Organdysfunktion
CMV	Cytomegalievirus
CO	Kohlenstoffmonoxid
COPD	chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CT	Computertomographie
DLTX	doppelseitige Lungentransplantation
EAA	exogen allergische Alveolitis
ECMO	extrakorporale Membranoxygenierung
FEV1	forcierte Einsekundenkapazität
FiO ₂	Fraktion des inhalierten Sauerstoffs
FRC	funktionelle Residualkapazität
FVC	forcierte Vitalkapazität
HU	Hochdringlichkeit (High Urgency)
IL	Interleukin
ILD	Interstitielle Lungenerkrankung
IPF	idiopathische pulmonale Fibrose

ISHLT	International Society of Heart and Lung Transplantation
ITG	intrathorakales Gasvolumen
iv	intravenös
Kg	Kilogramm
LAM	Lymphangioliomyomatose
LAS	Lungenallokationssystem
MMEF	Maximaler mittlexspiratorischer Fluss (mittlere Atemstromstärke während der mittleren Hälfte der forcierten expiratorischen Vitalkapazität)
MTLG	Munich Lung Transplant Group
mTOR	mammalian target of rapamycin
NO	Stickstoffmonoxid
PAH	Pulmonalarterielle Hypertonie
PaO ₂	arterieller Sauerstoffpartialdruck
PEEP	positiver endexpiratorischer Druck
PGD	Primary Graft Dysfunction
p.o	oral
PTLD	posttransplant lymphoproliferative disorder
RAS	Restriktives Allograft Syndrom
RV	Residualvolumen
SLTX	einseitige Lungentransplantation
Spez R	spezifische Resistance
TBB	transbronchiale Biopsie
TLC	totale Lungenskapazität
TNF	Tumornekrosefaktor
U	Dringlichkeit (Urgency)
ZNS	zentrales Nervensystem



LUDWIG-
MAXIMILIANS-
UNIVERSITÄT
MÜNCHEN

Promotionsbüro
Medizinische Fakultät



Eidesstattliche Versicherung

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt,
dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Ort, Datum

Zeliha Uçar

Unterschrift Doktorandin bzw. Doktorand