

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik V - Pneumologie

Institut der Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktor: Prof. Dr. med J. Behr



**Vergleich des Therapieergebnisses von Lungentransplantationen
bei Patienten mit idiopathischer Lungenfibrose mit und ohne präoperativer
antifibrotischer Therapie**

Dissertation

Zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin

an der Medizinischen Fakultät der

Ludwig-Maximilians-Universität zu München

Vorgelegt von:

Florian Stocker

aus

Simbach am Inn

Jahr

2022

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. med. Claus Neurohr
Mitberichterstatter:	PD Dr. med. Jan Groetzner apl. Prof. Dr. med. Peter Überfuhr
Mitbetreuung durch die promovierte Mitarbeiterin:	Dr. med. Gabriela Leuschner
Dekan:	Prof. Dr. med. Thomas Gudermann
Tag der mündlichen Prüfung:	27.01.2022

Gewidmet meinen Eltern
In Liebe und Dankbarkeit
Keine Eltern – keine Dissertation

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1 Einführung	1
1.2 Idiopathische Lungenfibrose	1
1.2.1 Epidemiologie.....	2
1.2.2 Diagnose	3
1.2.3 Prognose	5
1.2.4 Therapieansätze	6
1.3 Antifibrotische Therapie.....	6
1.3.1 Pirfenidon	7
1.3.2 Nintedanib	8
1.4 Lungentransplantation	8
1.4.1 Indikationsstellung bei IPF	10
1.4.2 Wahl des Transplantationsverfahrens.....	13
1.4.3 Operatives Vorgehen, perioperative Oxygenierung, Extrakorporale Zirkulation .	14
1.4.4 Postoperative Versorgung.....	16
1.4.5 Post-LTx Komplikationen während der Phase auf Intensivstation	16
1.4.6 Chronic lung allograft dysfunction.....	18
1.5 Zusammenfassung und Zielsetzung	19
2. Material und Methoden	21
2.1 Studiendesign	21
2.2 Patientenkollektiv	21
2.2.1. Erhebung demographischer Daten	21
2.2.2 Lungenfunktionsanalyse und 6MWD.....	22
2.2.3 Gender-Age-Physiology-Index.....	25
2.2.4 Lung Allocation Score.....	25
2.2.5 Komorbiditäten, Antikoagulation und Rechtsherzkatheter	26
2.3 Perioperativer Verlauf bei Lungentransplantation	27
2.4 Postoperativer Verlauf auf der Intensivstation	29
2.5 Überleben.....	33
2.6 Statistik	33
3. Ergebnisse.....	35

3.1 Patientenkollektiv	35
3.1.1 Zusammensetzung der Gruppen	35
3.1.2 Demographische Daten	36
3.1.3 Vorerkrankungen und kardiovaskuläre Risikofaktoren.....	37
3.2 Präoperative Phase.....	39
3.2.1 Zeitfenster bis LTx	39
3.2.2 Zustand unmittelbar vor LTx.....	40
3.3 Perioperative Phase der LTx.....	42
3.3.1 Transplantation	42
3.3.2 Gerinnungsstatus, Blutverlust und Blutersatzprodukte	43
3.4 Postoperative Phase der LTx	45
3.4.1 Aufenthalt und Komplikationen auf der Intensivstation	45
3.4.1.1 Postoperative Oxygenierung	45
3.4.1.1.1 Beatmungssituation	45
3.4.1.1.2 Extrakorporale Membranoxygenierung.....	45
3.4.1.2 Postoperativer Blutverlust und Bedarf an Blutprodukten.....	46
3.4.1.3 Re-Operationen und deren Gründe.....	49
3.4.1.4 Anastomosenskomplikationen	51
3.4.1.5 Sonstige Komplikationen im frühpostoperativen Verlauf.....	52
3.4.1.6 Verweildauer	53
3.4.2 Abstoßungsdiagnostik	54
3.4.3 Cytomegalievirus-Diagnostik.....	56
3.5 Überleben.....	57
4. Diskussion	59
4.1 Einführung.....	59
4.2 Einfluss von antifibrotischer Therapie auf den präoperativen Verlauf	60
4.3 Einfluss von antifibrotischer Therapie auf den perioperativen Verlauf	62
4.4 Einfluss von antifibrotischer Therapie auf den postoperativen Verlauf.....	63
4.5 Schlussfolgerung	66
5. Zusammenfassung	68
6. Literaturverzeichnis	69
7. Abkürzungsverzeichnis	79
8. Abbildungsverzeichnis	82

9. Tabellenverzeichnis	84
10. Publikationsverzeichnis	85
11. Danksagung	86
12. Eidesstattliche Versicherung	87

1. Einleitung

1.1 Einführung

Die idiopathische Lungenfibrose (IPF) ist eine chronisch verlaufende Erkrankung, die mit einer progredienten Fibrosierung der Lunge einhergeht (1). Da trotz intensiver Forschungsbemühungen die Möglichkeiten, die Krankheit medikamentös positiv zu beeinflussen, heutzutage immer noch limitiert sind, führt sie in aller Regel zum Tod (2). Lediglich zwei Medikamente erhielten in den letzten Jahren ihre Zulassung, bei denen eine antifibrotische Wirkung und somit eine potentielle Verbesserung der Prognose bei IPF nachgewiesen werden konnte: Pirfenidon und Nintedanib. Da diese jedoch den Fibroseprozess der Lunge nur verlangsamen, aber nicht stoppen oder gar rückgängig machen können, bleibt die Lungentransplantation (LTx) die einzige Therapieoption zur Verbesserung der Langzeitprognose der IPF (2, 3).

Da es sich bei Pirfenidon und Nintedanib um relativ neue Wirkstoffe handelt, ist der klinische Erfahrungsschatz damit noch recht gering und viele Zusammenhänge und Wirkungen sind noch gänzlich unbekannt. So ist etwa die Frage nach dem Einfluss einer antifibrotischen Therapie auf den Verlauf und das Langzeitergebnis einer LTx noch weitgehend ungeklärt, da sich bisher wenige Publikationen damit beschäftigt haben. Die vorliegende Arbeit soll sich daher mit diesem Thema befassen.

1.2 Idiopathische Lungenfibrose

Die IPF ist eine bestimmte Form aus dem Krankheitskreis der chronisch, progredient fibrosierenden interstitiellen Pneumonien, welche typischerweise bei älteren Männern vorkommt und auf die Lunge begrenzt ist (1, 2, 4). Da die Gruppe der interstitiellen Lungenkrankheiten (ILD) sehr heterogen ist (siehe Abb.1), ist es wichtig, dass zur Diagnose der IPF zuvor alle anderen Formen ausgeschlossen werden, zumal diese sich wesentlich in Therapie und Prognose voneinander unterscheiden (2, 4-6):

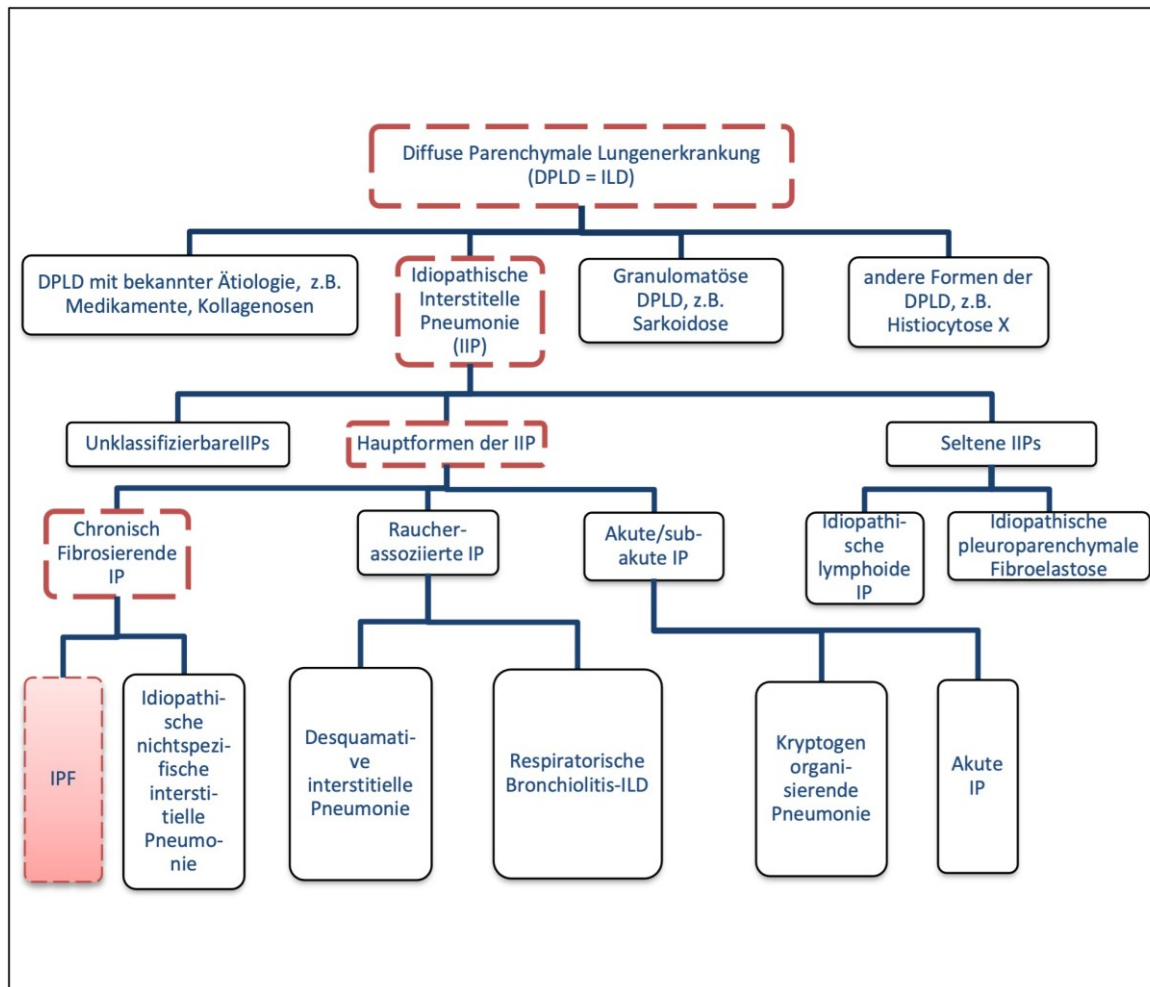


Abbildung 1: Klassifikation der diffusen parenchymalen Lungenerkrankungen (DPLD), modifiziert nach American Thoracic Society/European Respiratory Society und Travis, WD et al. (5, 7)

IP = Interstitielle Pneumonie

DPLP= Diffuse parenchymale Lungenerkrankung

IIP= Idiopathische interstitielle Pneumonie

1.2.1 Epidemiologie

Angaben zur Inzidenz und Prävalenz der IPF zu machen gestaltet sich als schwierig, da groß angelegte Studien hierfür nicht vorhanden sind. Eine Studie aus den USA aus dem Jahr 1994 schätzt die Inzidenz der ILD allgemein auf jährlich 10,7 Fälle für Männer und 7,4 Fälle für Frauen pro jeweils 100.000 Einwohner und gab eine Prävalenz von 80,9/100.000 Einwohnern bei Männern und 67,2/100.000 Einwohnern bei Frauen an (2, 8). Eine Review aus dem Jahr 2012 verglich 15 Studien aus den Jahren 1990 bis 2011 miteinander, die sich zur Inzidenz und/oder Prävalenz der IPF äußerten und kam zu dem Schluss, dass die Prävalenz der IPF in Europa zwischen 1,25 und 23,4 Fällen pro

100.000 Einwohnern liegt. Die jährliche Inzidenz der IPF in Europa beläuft sich demnach auf 0,22 – 7,4 Fälle pro 100.000 Einwohner (9). Die Streuung dieser Werte lässt sich wohl unter anderem dadurch erklären, dass eine einheitliche Definition der IPF lange fehlte (2).

1.2.2 Diagnose

Die Diagnostik einer IPF ist komplex. Die zum Zeitpunkt der Datensammlung und Auswertung dieser Arbeit aktuelle deutsche Leitlinie aus dem Jahr 2013 orientiert sich hierbei an der internationalen Guideline aus dem Jahr 2011, welche wiederum die Konsensus Statements der Fachgesellschaften American Thoracic Society (ATS), European Respiratory Society (ERS), Japanese Respiratory Society (JRS) und Latin American Thoracic Association (ALAT) aus den Jahren 2000 und 2011 als Grundlage verwenden (2, 4, 7). Demnach fußt die Diagnose der IPF auf drei Kriterien und bedingt dadurch ein multidisziplinäres Vorgehen aus Klinik, Histologie, Radiologie und gegebenenfalls auch Rheumatologie (2, 10):

- Ausschluss anderer bekannter Ursachen, die zu einer ILD führen können (siehe Abb. 1)
- Bei Patienten ohne chirurgischer Lungenbiopsie Vorliegen eines Usual interstitial Pneumonia (UIP)-Musters in der Dünnschicht Computertomographie mit hochauflösender Rekonstruktion („High Resolution Computertomography“ = HRCT)
- Bei Patienten mit chirurgischer Lungenbiopsie eine bestimmte Kombination aus Mustern im HRCT- und Biopsiebefund

Im HRCT wird laut Leitlinie ein UIP-Muster definiert, wenn die vier folgenden Kriterien alle vorliegen: subpleurale und basale Prädominanz, retikuläre Veränderungen, Honigwabemuster mit oder ohne Traktionsbronchiektasen sowie das Fehlen von Charakteristika, die als unvereinbar mit dem UIP-Muster gelistet sind (2). Ohne das Honigwabemuster aber bei Vorhandensein der restlichen drei Kriterien wird der Befund als „mögliches UIP-Muster“ bezeichnet (2).

Auch für den histologischen Befund formuliert die Leitlinie vier Kriterien, welche alle vorkommen müssen, um als UIP-Muster klassifiziert zu werden: deutliche Zerstörung der Architektur durch Fibrose mit oder ohne Honigwabemuster in einer prädominant subpleuralen oder paraseptalen Verteilung, ein fleckförmiger Befall des Lungenparenchyms durch Fibrose, das Vorhandensein von Fibroblastenherden sowie auch hier das Fehlen von Charakteristika, die gegen eine UIP sprechen (2). Abweichend hiervon hat die Leitlinie Kriterien für ein „wahrscheinliches UIP-Muster“, ein „mögliches UIP-Muster“ und „kein UIP-Muster“ formuliert (2).

Auch wenn diese Muster für die Histologie und das HRCT in oben genannten Guidelines sehr exakt beschrieben werden, so haben sich diese als nicht absolut spezifisch herausgestellt (1, 4). So kann es vorkommen, dass ein HRCT gegen eine UIP spricht, eine Histologie beim selben Patienten jedoch dafür. Dies erschwert natürlich eine eindeutige Diagnose. Ist nach Abwägen von Risiko und Nutzen eine chirurgische Biopsie indiziert, empfiehlt die deutsche Leitlinie hier etwa, Lungenbiopsate aus zwei bis drei Lungenlappen zu entnehmen (2).

Wichtig ist, an dieser Stelle noch zu erwähnen, dass mittlerweile die internationale und die deutsche Leitlinie bezüglich Diagnostik der IPF aktualisiert wurde (11, 12). Da diese Arbeit sich jedoch auf Daten von Patienten bezieht, die zwischen den Jahren 2012 und 2016 transplantiert wurden, soll die neue Leitlinie zur Diagnostik der idiopathischen Lungenfibrose von 2018 (international) und 2020 (deutsch) hier lediglich kurz Erwähnung finden:

Die neue Leitlinie stellt weiterhin das HRCT in den Mittelpunkt der Diagnostik und betont, dass bei einem UIP-Muster im HRCT und nach Ausschluss einer ILD mit bekannter Ursache bereits die Diagnose IPF gestellt werden kann, ohne histologische Untersuchung durchzuführen. Das HRCT wird nun auch in vier Kategorien unterteilt: UIP, wahrscheinlich UIP, unbestimmt für UIP-Muster und alternatives Muster. Die vier Kategorien der histologischen Untersuchung wurden genauso mit diesen Bezeichnungen benannt (11, 12).

1.2.3 Prognose

Verglichen mit anderen ILDs (siehe Abb. 2) haben Patienten mit einem histopathologischen UIP-Muster die schlechteste Überlebensrate (6).

Die Patienten mit IPF zeigen ein medianes Überleben von etwa 2-3 Jahren ab Diagnosestellung mit einem medianen jährlichen Verlust forcierter Vitalkapazität (FVC) von 150-200 ml (4, 13). Jedoch lässt sich für den einzelnen Patienten daraus keine konkrete Vorhersage treffen, da sich herausgestellt hat, dass unterschiedliche Spontanverläufe der IPF existieren. Das Spektrum reicht hier von über mehrere Jahre stabilen Verläufen mit geringem FVC-Verlust, über eine mit intermittierenden akuten Exazerbationen durchsetzte Form, bis hin zur rasch progressiven IPF, die innerhalb von ein bis zwei Jahren zum Tode führt (4). Dies erschwert die Therapieplanung und eine Aussage darüber, zu welchem Zeitpunkt Vorbereitungen für eine LTx eingeleitet werden sollen. Ein Instrument, das versucht, den Schweregrad zu kategorisieren und eine Aussage über die Prognose bei IPF zu treffen, ist der Gender-Age-Physiology-Index (GAP-Index, siehe Punkt 2.2.3).

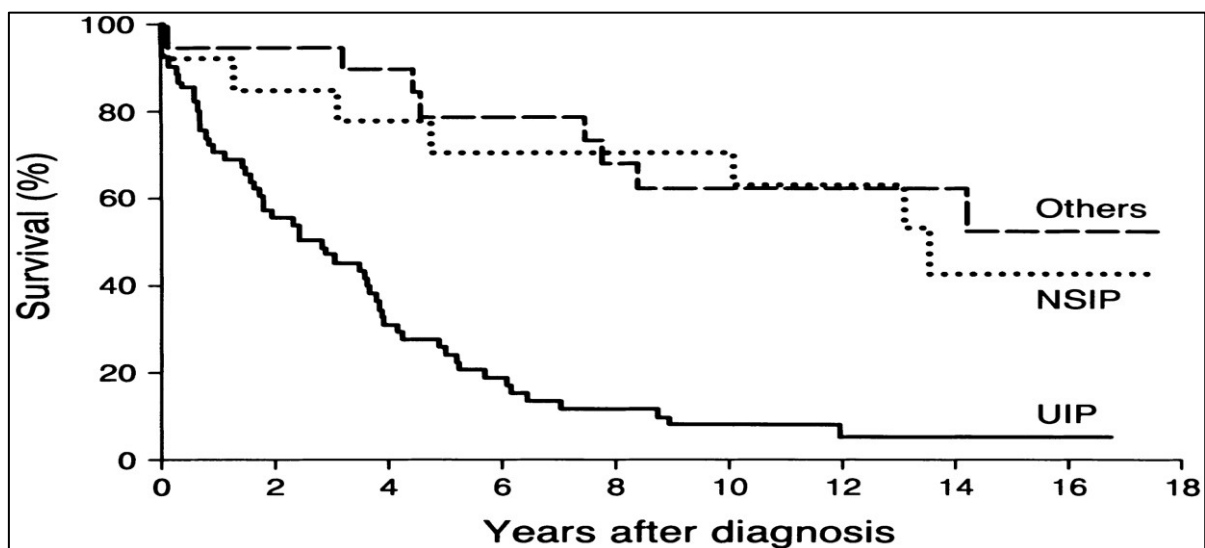


Abbildung 2: Beobachtetes Überleben verschiedener histopathologischer Subgruppen nach Bjoraker et al. (6)
Patienten mit UIP hatten ein signifikant schlechteres Überleben als Patienten mit nichtspezifischer interstitieller Pneumonie (NSIP) und anderen Subgruppen
(Reprinted with permission of the American Thoracic Society. Copyright © 2021 American Thoracic Society. All rights reserved. Bjoraker JA, Ryu JH, Edwin MK, Myers JL, Tazelaar HD, Schroeder DR, et al. Prognostic significance of histopathologic subsets in idiopathic pulmonary fibrosis. American journal of respiratory and critical care medicine. 1998;157(1):199-203. The American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine is an official journal of the American Thoracic Society.)

1.2.4 Therapieansätze

Lange Zeit hatte man keine einheitliche Therapieempfehlung einer IPF. So wurde meist eine Hochdosissteroidtherapie bei den Patienten angewandt, obwohl aussagekräftige Studien, die den Nutzen von Steroiden, Immunsuppressiva oder Chemotherapeutika belegen könnten, fehlten (1). In der IFIGENIA-Studie aus dem Jahr 2005, die eine Triple-Therapie aus N-Acetylcystein (ACC), Prednisolon und Azathioprin mit einer dualen Therapie aus Prednisolon und Azathioprin verglich, zeigte die Triple Therapie einen signifikant geringeren Verlust der Vitalkapazität und Diffusionskapazität nach 12 Monaten (14). Dies erweckte Hoffnung, einen möglichen Therapieansatz gefunden zu haben. Trotzdem hatte die Studie einige Limitationen: Es fehlte ein reiner Placeboarm, da alle Patienten die Basistherapie Prednisolon und Azathioprin erhielten. Außerdem gab es mit 30% eine hohe Abbruchrate (14). Die PANTHER-IPF Studie aus dem Jahr 2012 sollte diese Lücken schließen und verglich drei Therapiearme miteinander: die Triple-Therapie aus ACC, Prednisolon und Azathioprin vs. Monotherapie ACC vs. Placebo. Hier musste der Triple-Therapiearm abgebrochen werden, da er im Vergleich zum Placeboarm eine erhöhte Mortalitäts- und Hospitalisationsrate aufwies, weshalb die Triple-Therapie seither als schädlich betrachtet wird (15-17).

Neben diesem eindrücklichen Beispiel wurden auch zahlreiche weitere Therapieansätze in klinischen Studien erprobt, wie etwa der Tyrosinkinasehemmer Imatinib oder der Endothelinrezeptorantagonist Bosentan, welche allesamt jedoch keine signifikanten Unterschiede zur Placebogruppe vorweisen konnten (16-19).

Die aktuellen Leitlinien sprechen sich daher gegen einen Einsatz zahlreicher Therapieansätze aus, die in den letzten Jahren und Jahrzehnten erprobt wurden. Lediglich zwei Medikamente erhielten aktuell von den Fachgesellschaften eine Empfehlung zum Einsatz bei Patienten mit IPF: Die Antifibrotika Pirfenidon und Nintedanib (16, 17).

1.3 Antifibrotische Therapie

Mit der Zulassung von Pirfenidon in Europa im Jahr 2011 wurde das erste antifibrotisch wirkende Medikament zur Anwendung bei IPF zugelassen. Im Jahr 2015 folgte für Europa die Zulassung eines zweiten antifibrotischen Wirkstoffes namens Nintedanib, wo-

hingegen in den USA die Zulassung für beide Arzneien im Jahr 2014 erteilt wurden (20).

1.3.1 Pirfenidon

Pirfenidon ist eine Pyridonverbindung, die durch eine Antagonisierung der Effekte von Transforming Growth Factor Beta (TGF- β) entzündungshemmende, antifibrotische und antioxidative Eigenschaften aufweist (2). Dadurch reduziert es die Zellproliferation von Fibroblasten und die Differenzierung von Myofibroblasten (21, 22).

Für die Zulassung dieses Medikamentes waren zwei randomisierte Studien (CAPACITY-1 und CAPACITY-2) relevant, in denen Pirfenidon mit Placebo verglichen wurden. Erschwert wurde die Interpretation der Studien initial jedoch dadurch, dass die Untersuchungen teils widersprüchliche Ergebnisse lieferten: In CAPACITY-1 zeigten Patienten mit Pirfenidon einen signifikant geringeren Verlust der FVC nach 72 Wochen. Dieser Unterschied konnte in CAPACITY-2 nicht nachgewiesen werden, allerdings hatten die Pirfenidon-Patienten in CAPACITY-2 einen signifikant geringeren Verlust der Gehstrecke im 6-minute-walk-distance Test (6MWD), welcher wiederum in der CAPACITY-1 Studie nicht gezeigt werden konnte (23). Dieser Widerspruch führte dazu, dass Pirfenidon in den USA zunächst keine Zulassung erhielt (2). Erst bei einer gepoolten Analyse beider Studien zeigten sich eindeutige positive Ergebnisse: Der Verlust der FVC (kategorische Veränderung $FVC \geq 10\%$: 74 (Pirfenidon) vs. 106 (Placebo), $p=0,003$) und der 6MWD (-52,8m (Pirfenidon) vs. -76,8m (Placebo), $p=0,0009$) waren nun beide signifikant geringer als in der Placebogruppe (23). Die randomisierte, doppelblinde ASCEND-Studie bekräftigte diese Aussage: Hier war der FVC-Verlust der Pirfenidongruppe nach 52 Wochen um 45,1% signifikant geringer als bei der Placebogruppe (280ml/Jahr Verlust bei Placebo vs. 164 ml/Jahr Verlust bei Pirfenidon). Auch die 6MWD und das progressionsfreie Überleben war bei Pirfenidon besser (2, 24). Die Dosierung von Pirfenidon lag sowohl bei CAPACITY als auch bei ASCEND bei 2403mg pro Tag (23, 24). Bei CAPACITY-2 wurde zusätzlich eine Niedrigdosis-Pirfenidongruppe mit 1197mg/d untersucht, die einen FVC-Verlust zeigte, der intermediär zwischen der Hochdosis- und der Placebogruppe lag (16, 23). Neben diesen positiven Effekten war aber auch die Anzahl der unerwünschten Ereignisse unter Pirfenidon

stets erhöht, wie Übelkeit, Diarrhoe, Erbrechen, Phototoxizität und Fatigue (23, 25). Diese sind allesamt als Nebenwirkung von Pirfenidon bekannt (26).

1.3.2 Nintedanib

Nintedanib ist ein Rezeptortyrosinkinaseinhibitor und bewirkt durch die Blockade der Signaltransduktion von Platelet Derived Growth Factor (PDGF), Fibroblast Growth Factor (FGF) und Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) eine Hemmung der Fibroblastenproliferation und Myofibroblastendifferenzierung (22, 27, 28).

Drei große randomisiert-kontrollierte Studien (TOMORROW, INPULSIS-1, INPULSIS-2) haben die Wirksamkeit von Nintedanib am Patienten mit Dosierungen von 50mg, 100mg, 150mg (TOMORROW) und 2x150mg täglich (TOMORROW und INPULSIS) untersucht und mit Placebo verglichen. Dabei zeigte sich ein zugunsten von Nintedanib reduzierter Verlust der FVC (signifikant bei INPULSIS-1/-2 mit etwa 50% Reduktion: 239,9ml/Jahr auf 114,7ml/Jahr bei INPULSIS-1; angedeutet aber nicht signifikant bei TOMORROW). Des Weiteren zeigten TOMORROW und INPULSIS-2 eine mittels Fragebogen ermittelte signifikant höhere Lebensqualität unter Nintedanib (16, 29, 30).

Eine gepoolte Studie aller drei Studien zeigte in der Nintedanib-Gruppe eine signifikant längere Zeit bis zur ersten Exazerbation (31).

Obwohl antifibrotische Medikamente zu einer Verzögerung des Krankheitsprogresses führen, kann letztendlich keines der genannten Medikamente den Krankheitsprozess vollends stoppen oder gar umkehren. Daher ist die LTx nach wie vor die einzige Option, die zur Verbesserung der Langzeitprognose bei IPF führen kann.

1.4 Lungentransplantation

Die erste erfolgreiche LTx am Menschen wurde am 11. Juni 1963 von Dr. James D. Hardy an der University of Mississippi durchgeführt (32). Empfänger war ein zu lebenslanger Freiheitsstrafe verurteilter 58-jähriger Mann, bei dem zuvor ein squamöses Karzinom des linken Hauptbronchus diagnostiziert worden war. Er erhielt somit eine links-

seitige Einzellungentransplantation, dessen Spenderorgan von einem kurz zuvor verstorbenen Patienten stammte, der einem Myokardinfarkt erlag. Die Operation wurde deswegen als erfolgreich angesehen, da sich postoperativ der pulmonale Status des Patienten deutlich besserte und alle vier Anastomosen, die die Gefäße der Spenderlung mit denen des Patienten verbanden, voll funktionstüchtig waren. Der Patient starb 18 Tage nach der Transplantation an Nierenversagen (32).

Damit war der Grundstein für eine neue lebensverlängernde Behandlungsoption für eine Vielzahl von Lungenerkrankungen gelegt worden. Stetige Verbesserungen auf dem Feld der Transplantation und der Nachsorge führten dazu, dass die Zahlen der jährlich vollzogenen LTx und die Dauer des postoperativen Überlebens seit 1963 bis zum heutigen Tag enorm gestiegen sind. Eindeutiger Meilenstein diesbezüglich war die Entdeckung von Ciclosporin A, da dadurch die akute Abstoßungsreaktion wesentlich besser kontrolliert werden konnte, was den transplantierten Patienten ein längeres Überleben sicherte (33). Die International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT) verzeichnete im Jahr 2014 genau 3973 LTx weltweit und führt von allen transplantierten Patienten zwischen 1990 und 2014 ein medianes Überleben von 5,8 Jahren an, wobei diejenigen, die das erste Jahr post-LTx überleben, im Median ein Überleben von etwa 8 Jahren vorweisen (34). Im Jahr 2016 wurden allein in Deutschland 328 LTx durchgeführt (35). Auf die Frage, ob eine LTx auch bei IPF ein probates Mittel ist, gibt die S2K-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der IPF von 2013 die starke Empfehlung: „Geeignete IPF-Patienten sollen sich einer LTx unterziehen“ und verweist darauf, dass die Fünfjahresüberlebensrate nach LTx bei Patienten mit IPF bei etwa 50 bis 56% liegt (2, 36, 37). Dies stellt zwar eine der schlechtesten Überlebensraten bei LTx dar, wenn man sie mit allen anderen Primärdiagnosen, die zur LTx führen, vergleicht (siehe Abb. 3), ist jedoch trotzdem ein Zugewinn an Lebenszeit, bedenkt man, dass die mittlere Überlebenszeit ab Diagnosestellung einer IPF etwa drei Jahre beträgt.(34, 38 p. 392)

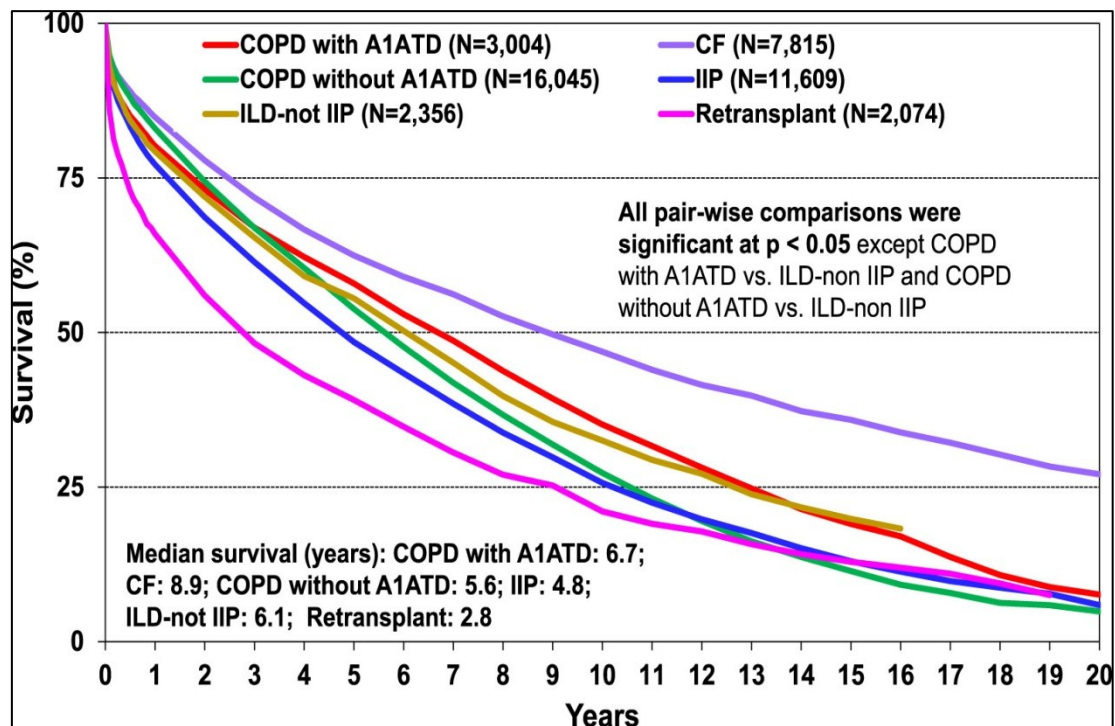


Abbildung 3: Kaplan Meier Überlebensraten von erwachsenen Patienten, die zwischen 1990 und 2014 lungentransplantiert wurden, nach Yusen et al. (34)

(Reprinted with permission from Elsevier. Yusen RD, Edwards LB, Dipchand AI, Goldfarb SB, Kucheryavaya AY, Levvey BJ, Lund LH, Meiser B, Rossano JW, Stehlik J; International Society for Heart and Lung Transplantation. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-third Adult Lung and Heart-Lung Transplant Report-2016; Focus Theme: Primary Diagnostic Indications for Transplant. J Heart Lung Transplant. 2016 Oct;35(10):1170-1184. doi: 10.1016/j.healun.2016.09.001. Epub 2016 Sep 13. PMID: 27772669)

COPD: Chronisch Obstruktive Lungenerkrankung; A1ATD: Alpha-1-Antitrypsinmangel; CF: Cystische Fibrose

1.4.1 Indikationsstellung bei IPF

Aufgrund der oben genannten schlechten Prognose einer IPF sollte der betroffene Patient möglichst frühzeitig dem Transplantationszentrum vorgestellt werden, um das Zeitfenster, in dem der Patient eine Transplantation erfolgreich überstehen kann, nicht verstreichen zu lassen. Die ISHLT empfiehlt bei einer ILD unter anderem folgendes Vorgehen (3):

Kriterien der ISHLT zur Vorstellung beim Transplantationszentrum:

- Histologischer oder radiologischer Nachweis einer UIP oder NSIP
- FVC (siehe 2.2.2) <80% oder Kohlenmonoxid-Diffusionskapazität (DLCO, siehe 2.2.2) <40%

- Jegliche Form von Dyspnoe, die der ILD zugeschrieben werden kann
- Jeglicher Bedarf an Sauerstoffunterstützung, auch wenn nur unter Belastung

Kriterien der ISHLT zur aktiven Listung:

- FVC-Verlust $\geq 10\%$ während der letzten 6 Monate
- DLCO-Verlust $\geq 15\%$ während der letzten 6 Monate
- Während des 6MWD (siehe 2.2.2): Entsättigung des SpO₂ auf $<88\%$ oder gesamte Gehstrecke $<250\text{m}$ oder $>50\text{m}$ Streckenverlust der letzten 6 Monate
- Pulmonaler Hypertonus im Rechtsherzkatheter oder in 2-dimensionalen Echokardiographie (siehe 2.2.5)
- Hospitalisation aufgrund von respiratorischer Verschlechterung, Pneumothorax oder akuter Exazerbation

Wie oben bereits erläutert, kann sich im Verlauf der Erkrankung der Zustand des Patienten auch soweit verschlechtern, dass die Risiken einer LTx den Nutzen überragen. Dies birgt dann das erhöhte Risiko für den Patienten, kurz nach der Transplantation zu versterben. Da dies auch den Verlust eines Spenderorgans bedeutet, welches vielleicht für einen anderen Empfänger einen größeren und längeren Nutzen hätte bringen können, wurde in Deutschland 2011 der sogenannte Lung Allocation Score (LAS) eingeführt (Detaillierte Erläuterung siehe Punkt 2.2.4). Dieser soll für eine effizientere Verteilung der limitierten Spenderlungen auf die Empfänger sorgen, unter anderem dadurch, dass dieser berücksichtigt, ab wann ein Patient als eher nicht mehr transplantabel erscheint (39). Seit Einführung des LAS ist zudem zu erkennen, dass in Deutschland mehr Menschen mit der Primärdiagnose einer restriktiven Erkrankung transplantiert werden als mit obstruktiver Genese, während dies vor 2011 noch umgekehrt der Fall war (obstruktiv vs. restriktiv im Jahr 2010: $n=116$ vs $n=86$ und im Jahr 2014 $n=106$ vs $n=169$; siehe Abb. 4) bei insgesamt geringerer Sterblichkeit aller Lungentransplantierten (40). Abbildung 5 zeigt außerdem, dass seit der Einführung des LAS zwar die Zahl der Patienten auf der Warteliste sank, jedoch sank auch die Anzahl der Sterbefälle auf der Warteliste (-26% ; $p=0,04$). Die 1-Jahresüberlebensrate nach LTx stieg von 76% auf 81% (40).

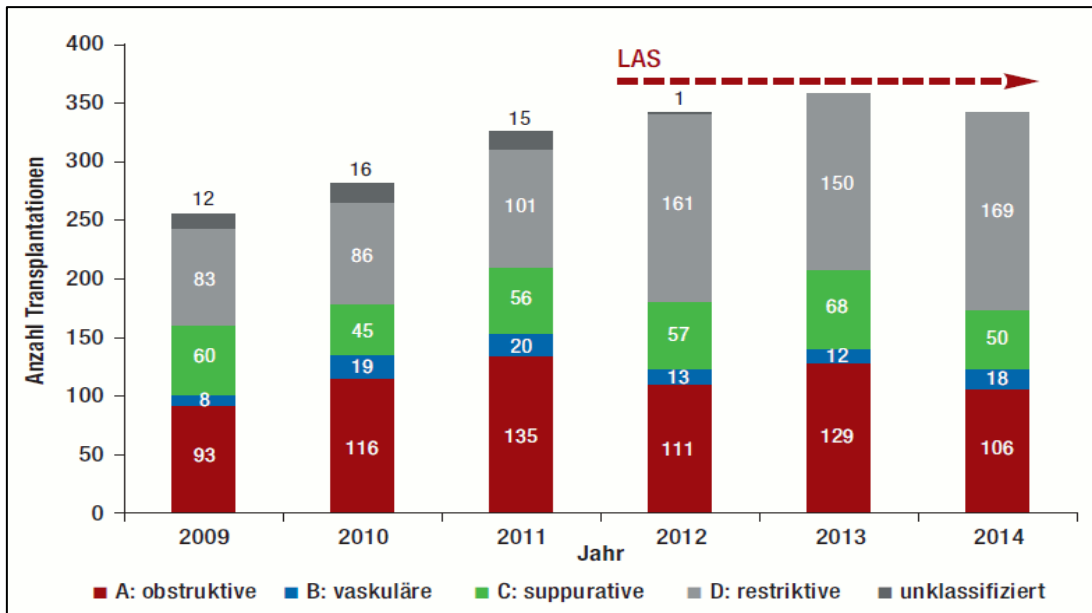


Abbildung 4: Primär Diagnosen für Lungentransplantationen zwischen 2009 und 2014 in Deutschland, nach Gottlieb J et al. (40) Es zeigt sich eine Zunahme des Anteils an restriktiven Lungenerkrankungen seit Einführung des LAS. (Republished with permission of Deutscher Ärzteverlag GmbH, from Lung Transplantation in Germany Since the Introduction of the Lung Allocation Score. Gottlieb, J., et al. Deutsches Arzteblatt international. 2017;114(11):179-85.; permission conveyed through Copyright Clearance Center, Inc.)

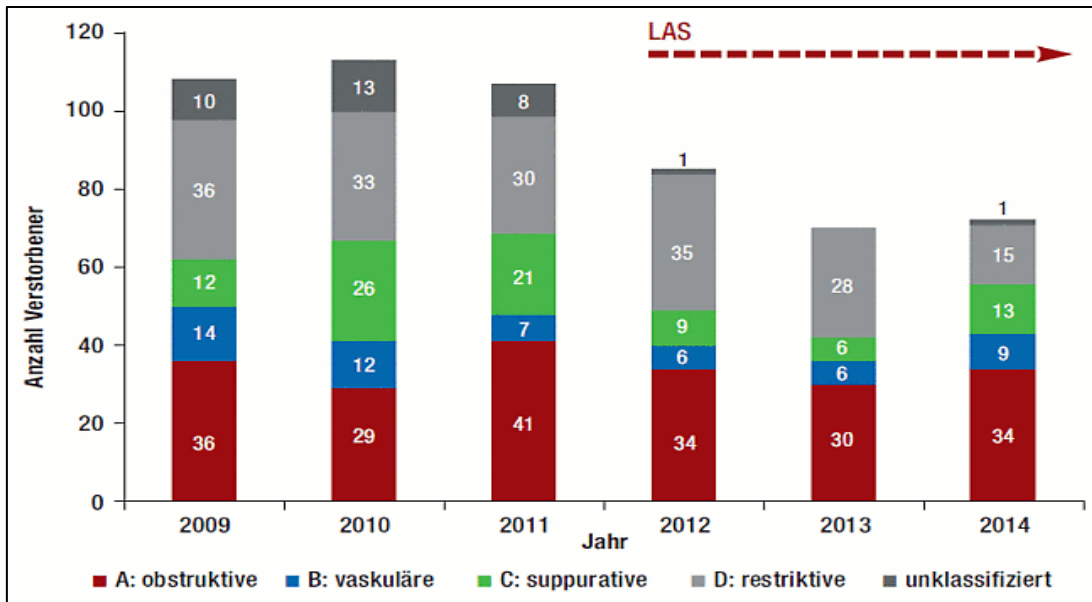


Abbildung 5: Aufteilung nach Primär Diagnosen von Patienten, die auf der Warteliste für eine Lungenspende gestorben sind, nach Gottlieb et al. (40) Es zeigt sich ein Rückgang der Sterbefälle auf der Warteliste seit Einführung des LAS. (Republished with permission of Deutscher Ärzteverlag GmbH, from Lung Transplantation in Germany Since the Introduction of the Lung Allocation Score. Gottlieb, J., et al. Deutsches Arzteblatt international. 2017;114(11):179-85.; permission conveyed through Copyright Clearance Center, Inc.)

1.4.2 Wahl des Transplantationsverfahrens

Grundsätzlich bestehen zwei Möglichkeiten der LTx: die unilaterale (single lung transplantation, SLTx) oder bilaterale (double lung transplantation, DLTx) Transplantation. Bei einem ständigen Mangel an verfügbaren Spenderorganen liegt der Gedanke nahe, eher eine SLTx durchzuführen, da dadurch von einem möglichst lungengesunden Spender zwei Empfänger ein Organ erhalten können. Jedoch zeigen Yusen et al im 33. Adult Lung and Heart-Lung Transplant Report, dass der überwiegende Großteil der Lungentransplantationen im Jahr 2014 in Form einer DLTx stattgefunden hat. Auch in den kumulativen Zahlen von 1995 bis 2015 schlägt sich dies nieder: SLTx vs DLTx: n=17.213 vs n=32.789 (34) (siehe Abb. 6)

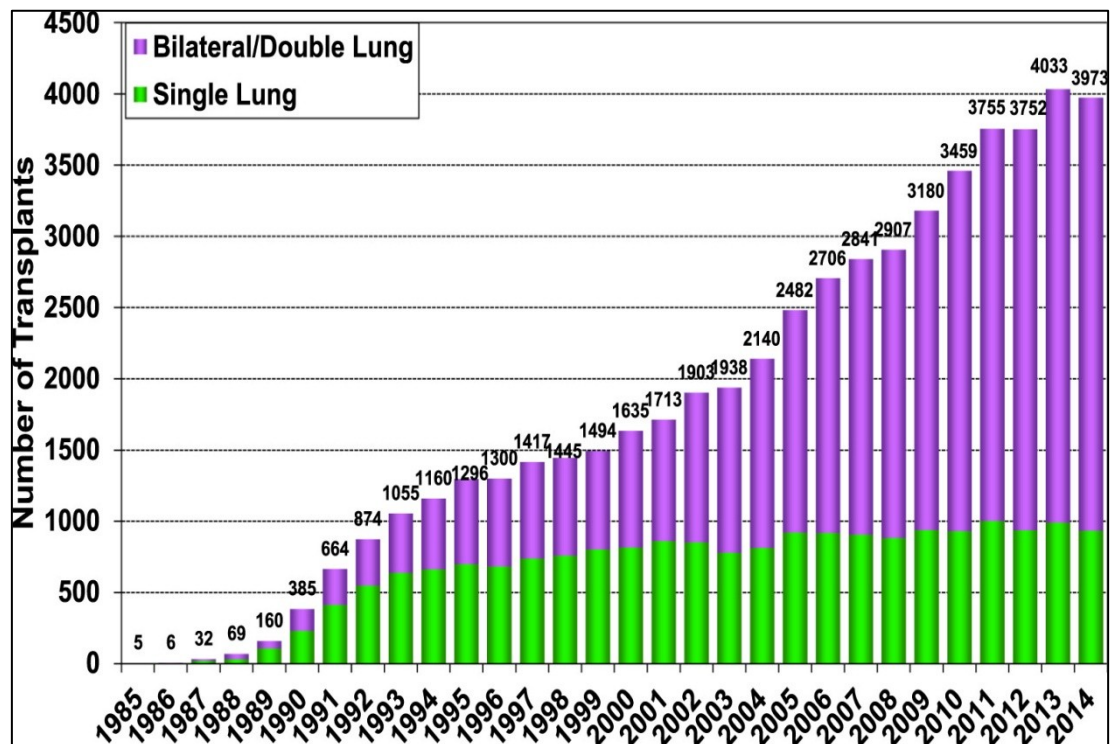


Abbildung 6: Häufigkeit von SLTx und DLTx von 1985-2014, nach Yusen et al. (34) Das Verfahren der DLTx kommt bei Lungentransplantationen seit einigen Jahren deutlich häufiger zum Einsatz.

(Reprinted with permission from Elsevier. Yusen RD, Edwards LB, Dipchand AI, Goldfarb SB, Kucheryavaya AY, Levvey BJ, Lund LH, Meiser B, Rossano JW, Stehlik J; International Society for Heart and Lung Transplantation. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-third Adult Lung and Heart-Lung Transplant Report-2016; Focus Theme: Primary Diagnostic Indications for Transplant. J Heart Lung Transplant. 2016 Oct;35(10):1170-1184. doi: 10.1016/j.healun.2016.09.001. Epub 2016 Sep 13. PMID: 27772669)

Hierfür gibt es vielerlei Gründe. Allen voran richtet sich die Wahl nach der Grunderkrankung. So stellen Erkrankungen, die mit rezidivierenden Infekten einhergehen, wie

CF oder Bronchiektasien, eine Indikation für eine DLTx dar (41 p. 373). Für alle weiteren gängigen Primär Diagnosen, die zur LTx führen, also auch die IPF, ist prinzipiell die SLTx das Mittel der Wahl, was unter anderem mit einer kürzeren Operationsdauer, geringerem Operationstrauma und dem Vermeiden einer längeren Ischämiezeit für den zweiten Lungenflügel, wodurch ein höheres Risiko für Organversagen besteht, gerechtfertigt wird (41 p. 373, 42). Jedoch zeigen Studien, dass in bestimmten Fällen eine DLTx bei der IPF von Vorteil sein kann (37). Untersuchungen deuten darauf hin, dass IPF-Patienten mit gleichzeitiger pulmonaler Hypertonie (PH) oder suppurativer Komponente mit einer DLTx ein signifikant besseres Outcome aufweisen, als mit SLTx (42). Somit bleibt die Entscheidung über das geeignete Verfahren ein vom Einzelfall abhängiges Abwägen über die Primär diagnose hinaus. Weiter muss abgeklärt werden, ob es durch die Lungenkrankheit sekundär zu irreversiblen Herzveränderungen gekommen ist, die derartig gravierend sind, dass eine kombinierte Herz-Lungen-Transplantation in Frage kommt (43 p.530). Die Munich Lung Transplantation Group am Universitätsklinikum München, ein interdisziplinäres Team aus Bereichen der Pneumologie, Thorax- und Herzchirurgie und Anästhesie, welches die Versorgung vor, während und nach LTx sicherstellt, geht gemäß einer Studie aus dem Jahr 2010, im Hinblick auf eine PH, folgendermaßen vor: Bei IPF ohne relevante PH wird eine SLTx, bei IPF mit relevanter PH eine DLTx angestrebt. Von einer relevanter PH wird ab einem mittlerem pulmonalarteriellen Druck (PAPm) von >30 Millimeter Quecksilbersäule (mmHG) gesprochen. Patienten mit IPF und PH zeigen nach DLTx ein signifikant besseres 1-Jahresüberleben (42).

1.4.3 Operatives Vorgehen, perioperative Oxygenierung, Extrakorporale Zirkulation

Die SLTx erfolgt meist in Seitenlage des Patienten, wobei die linke Seite bei restriktiven Erkrankungen aufgrund eines mobileren Zwerchfells bei geschrumpftem Hemithorax bevorzugt wird. Dem steht gegenüber, dass bei bekannter PH eher die rechte Seite transplantiert wird, da man hier einen einfacheren Zugangsweg für die Anlage eines extrakorporalen Zirkulationssystems hat (41, 43 p.533). Nach posterolateraler thorakaler Inzision wird die betroffene Lunge explantiert und die Spenderlunge mittels

Anastomosen am Hauptbronchus, der Arteria pulmonalis und den Venae pulmonales implantiert (41 p. 374).

Bei der DLTx kommt eine sequentielle bilaterale LTx in Rückenlage zur Anwendung mit den gleichen Anastomosestellen wie bei der SLTx (41 p. 374). Während früher noch die quere Thorakosternotomie (Clamshell-Inzision) als Zugangsweg am meisten verbreitet war, kommt heute eine anterolaterale Thorakotomie über einen ca. 10-12 cm breiten Schnitt zur Anwendung, zumal dies deutlich weniger postoperative Schmerzen verursacht (44).

Bei der Transplantation des Atmungsorgans stellt sich die Frage, wie die Oxygenierung des Patienten während des Eingriffs aufrecht erhalten wird. Solange der pulmonale Zustand des Patienten es zulässt, kann bei SLTx der Patient mittels Doppellumentubus über die im Thorax verbleibende Lunge ventiliert werden. Auch bei der bilateralen sequentiellen LTx kann dieses Procedere verwendet werden, indem der Patient beim Transplantieren des zweiten Lungenflügels bereits über sein erstes, neues Spenderorgan belüftet wird (41 p. 374ff).

Lässt sich der Patient über nur eine Lunge nicht ausreichend oxygenieren, steigt der pulmonalarterielle Druck beim Abklemmen der A. pulmonalis erheblich an oder besteht bereits präoperativ eine PH, so kann ein System zur extrakorporalen Oxygenierung verwendet werden (44).

Früher kam, falls eine extrakorporale Zirkulation (EKZ) nötig wurde, die Herz-Lungen-Maschine (HLM), oder synonym auch kardiopulmonaler Bypass (CPB) genannt, zum Einsatz. Da dieses Gerät ursprünglich aus der Herzchirurgie kam, ist es dafür konstruiert, das Blut an einem nicht schlagenden Herzen vorbeizuleiten (45). Hierfür müssen die Kanülen zur Aus- und Einleitung des Blutes in den rechten Vorhof bzw. die thorakale Aorta platziert werden (41 p. 49ff). Da, neben weiteren Gesichtspunkten, eine Kardioplegie bei einer LTx nicht nötig ist, setzte sich eine modifizierte Variante des CPB bei LTx verstärkt durch: die extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO). Diese bietet den Vorteil, dass sie auch am schlagenden Herzen eingesetzt werden kann und die Kanülierung nicht zwangsläufig an den herznahen, sondern auch peripheren (vor allem A. und V. femoralis) stattfinden kann (46, 47).

Es gibt keine einheitliche Empfehlung darüber, ab wann der Einsatz einer EKZ genau indiziert ist. Letztendlich bleibt deren Einsatz eine Ultima Ratio Entscheidung, da vermehrt Daten darauf hindeuten, dass eine LTx ohne EKZ einen günstigeren postoperati-

ven Verlauf einschlägt, der sich in einer geringeren Anzahl an Blutungskomplikationen, primärem Transplantatversagen und besserem Langzeitüberleben niederschlägt (48). Auf die Frage, welches EKZ-System am ehesten bei der LTx bevorzugt werden soll, setzt sich in Studien zunehmend die ECMO aufgrund eines geringeren Bedarfs an Transfusionsprodukten, weniger Blutungskomplikationen und Reoperationen und einer kürzeren postoperativen Beatmungszeit gegenüber der CPB durch (49, 50).

1.4.4 Postoperative Versorgung

Unmittelbar nach der Operation kommt der Patient noch sediert und beatmet auf die Intensivstation. Neben den gängigen intensivmedizinischen Maßnahmen zur Stabilisierung und dem Monitoring von Vitalparametern steht die unmittelbare Einleitung einer pharmakologischen Immunsuppression im Vordergrund. Dies ist nötig, um akute sowie chronische Abstoßungsreaktionen, wie etwa das Bronchiolitis obliterans Syndrom (BOS), zu verhindern. Das BOS gilt neben pulmonalen Infektionen als eine der Haupttodesursachen einer LTx im Langzeitverlauf (33). Am Klinikum der Universität München erhalten post-LTx Patienten standardmäßig eine immunsuppressive Triple-Therapie aus Prednison (Corticosteroid), Tacrolimus (Calcineurininhibitor) und Mycophenolat-Mofetil (Purinsyntheseantagonist), welche im Falle von Nebenwirkungen oder Komplikationen individuell angepasst wird (42, 44, 51). Zur antiviralen Prophylaxe wird Aciclovir für 3 Monate eingesetzt und wenn mittels Polymerasekettenreaktion Cytomegalieviren (CMV) nachgewiesen werden, wird zusätzlich Ganciclovir und/oder Immunglobuline verabreicht (33, 42).

1.4.5 Post-LTx Komplikationen während der Phase auf Intensivstation

Als die wichtigsten Komplikationen in der frühen postoperativen Phase sind folgende zu nennen: Infektionen, akute Abstoßungsreaktionen sowie Funktionsschäden der transplantierten Lunge. Bei letzterem sind vor allen die primäre Transplantatdysfunktion (primary graft dysfunction, PGD), Reperusionsödeme und Bronchuskomplikationen wichtig (41 p. 377).

Die PGD ist eine Folge eines Ischämie- und Reperfusionsschadens, welche innerhalb der ersten 72 Stunden post-LTx auftritt und mit Hypoxie und einem nicht-kardial bedingtem Lungenödem einher geht. Sie ähnelt somit einem acute respiratory distress syndrome (ARDS), weshalb die ISHLT auch ähnliche Parameter zur Diagnostik vorschlägt (siehe Tabelle 1): eine Kombination aus dem Quotienten von Sauerstoffpartialdruck im Blut (p_aO_2) und der Sauerstoffkonzentration der Einatemluft (F_iO_2) und einem radiologischem Lungenbefund (44, 52, 53).

Schweregrad	p_aO_2/F_iO_2	radiologisch Infiltrate
0	>300	Keine
1	>300	Vorhanden
2	200-300	Vorhanden
3	<200	Vorhanden

Tabelle 1: Einstufung der PGD in unterschiedliche Schweregrade nach Christie et al (53)

(Reprinted from Publication title Christie JD, Carby M, Bag R, Corris P, Hertz M, Weill D. 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 : the official publication of the International Society for Heart Transplantation. 2005;24(10):1454-9, with permission from Elsevier)

Das Reperfusionsödem findet sich sehr häufig nach LTx in den ersten postoperativen Stunden oder Tagen. Es führt zu einem Anstieg des pulmonalen Gefäßwiderstandes und macht oft eine verlängerte maschinelle Beatmung sowie eine pharmakologische Drucksenkung mittels pulmonaler Vasodilatoren nötig (41 p. 377). Zur Vorbeugung eines Reperfusionsödems sollte der Patient die ersten 72 postoperativen Stunden negativ volumenbilanziert werden (44).

Als Bronchuskomplikationen werden Heilungsstörungen, Dehiszenzen oder Stenosen der Bronchusanastomosen bezeichnet (41 p. 377f).

Infektionen stellen eine der Haupttodesursachen nach LTx dar. Dabei steht die Übertragung von Infektionen über den Spender weniger im Vordergrund. Vielmehr werden Infektionen durch Immunsuppression, den durch Denervierung fehlenden Hustenreiz oder verminderte mukoziliäre Clearance begünstigt (52).

In der Frühphase finden sich vor allem bakterielle Erreger wie Pseudomonaden und Streptokokken. Virale Erreger, wie CMV und Pilzinfektionen (Aspergillen), treten in der Regel erst nach mehreren Monaten auf (41 p. 378, 44, 52).

Im Falle des CMV kann die Übertragung durch den Spender jedoch schon eine Rolle spielen. Die CMV-Infektion kann durch zwei Arten beim Transplantierten auftreten: Entweder der Patient ist seropositiv, trägt das CMV bereits in sich, welches nun durch die Immunsuppression reaktiviert werden kann, oder der Patient ist seronegativ und wird durch ein seropositives Spenderorgan angesteckt (52). In letzterem Fall besteht ein höheres Risiko, dass die Erkrankung einen schweren Verlauf einschlägt (38 p. 856, 52). Die akute Abstoßung tritt bei mehr als 50% der LTx-Patienten innerhalb des ersten Jahres auf und wird mittels einer bronchoskopisch entnommenen Biopsie, in der die Arteriolen und Bronchiolen lymphozytäre Infiltrationen zeigen, diagnostiziert (44). Wie bei jeder OP kann es natürlich auch zu Blutungen kommen, was bei dem Umfang des operativen Eingriffs, dem möglichem Verwenden einer EKZ sowie durch die vorherige Medikamenteneinnahme ein nicht zu unterschätzendes Risiko birgt.

1.4.6 Chronic lung allograft dysfunction

Die „Chronic Lung Allograft Dysfunction“ (CLAD) stellt nach Empfehlung der ISHLT einen Überbegriff für sämtliche Formen der chronischen Abstoßung dar. Während man bis vor einigen Jahren noch das oben erwähnte BOS (siehe 1.4.4) stellvertretend für die chronische Abstoßung stand, wurden mittlerweile auch restriktive Formen der chronischen Abstoßung (Restrictive Allograft Syndrome, RAS) definiert, welche nicht in das Schema der BOS passten, da dieses ein obstruktiver Prozess ist (54). Das BOS ist dennoch die häufigere Form der chronischen Abstoßung (43 p. 535). Verleden et al. haben 2014 in Abb. 7 ein Flow-Chart zur Einteilung der CLAD und deren Unterformen vorgeschlagen (54):

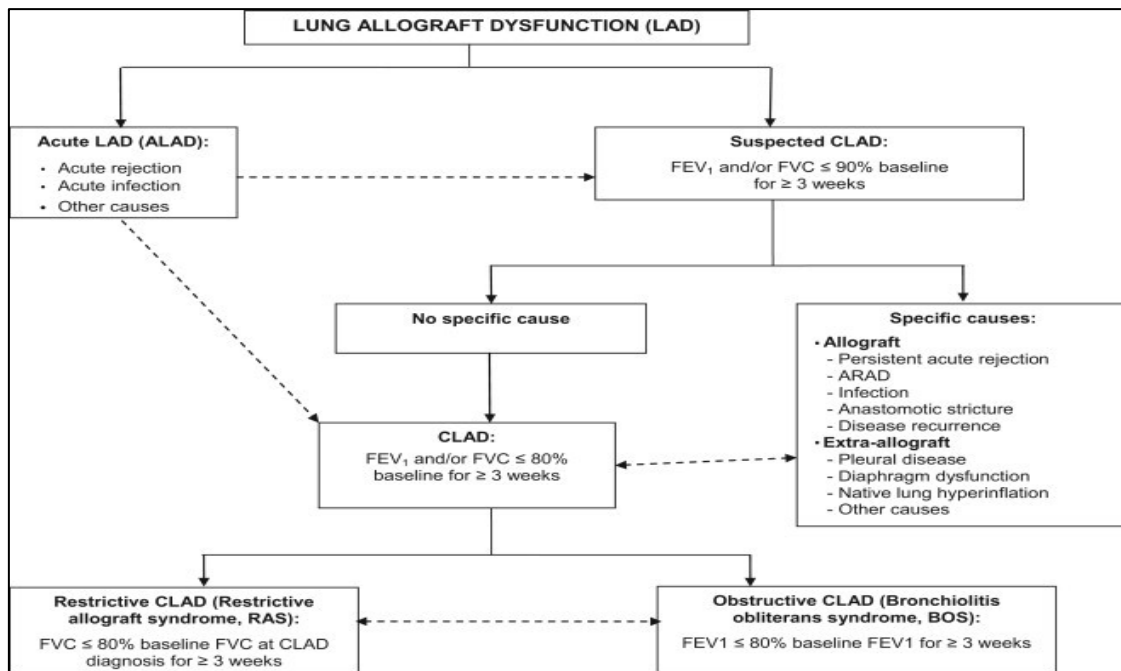


Abbildung 7: Vorschlag eines Flow-Charts zur Evaluierung einer Verschlechterung spirometrischer Werte eines Patienten nach LTx, nach Verleden et al. (54)

(Reprinted with permission from Elsevier. Verleden GM, Raghu G, Meyer KC, Glanville AR, Corris P. A new classification system for chronic lung allograft dysfunction. J Heart Lung Transplant. 2014 Feb;33(2):127-33. doi: 10.1016/j.healun.2013.10.022. Epub 2013 Oct 24. PMID: 24374027)

LAD = Lung Allograft Dysfunction

ALAD = Acute Lung Allograft Dysfunction

ARAD = Azithromycin Responsive Allograft Dysfunction

1.5 Zusammenfassung und Zielsetzung

Somit stellt die IPF eine Erkrankung dar, die in ihren Grundzügen noch nicht vollständig verstanden ist und es unter anderem deshalb noch nicht viele Ansätze gibt, in den Krankheitsverlauf positiv einzugreifen, wodurch sie meist eine schlechte Prognose aufweist. Die Seltenheit dieser Erkrankung erschwert das Sammeln neuer Erfahrungen und Kenntnisse zusätzlich. So ist der momentane Stand, dass trotz der Neuerungen der pharmakologischen Therapie der fibrotische Umbau der Lunge noch nicht gestoppt, sondern nur verlangsamt werden kann und eine LTx, die doch einen erheblichen, mit vielen Risiken behafteten Eingriff darstellt, nach wie vor als Ultima Ratio noch nicht obsolet ist. Aufgrund der Neuheit und den noch nicht gänzlich verstandenen Wirkmechanismen der möglichen Antifibrotika ergeben sich Fragen bezüglich der Interaktion von Antifibrotika und LTx, bei denen noch keine Klarheit herrscht. Zum Zeitpunkt der Datensammlung dieser Arbeit gab es, nach bestem Wissen des Autors, bisher nur zwei Veröffentlichungen, die sich dem Thema Antifibrotika in Bezug auf LTx widmeten,

weshalb die Thematik in diesem Kontext als hochaktuell erscheint (55, 56). Zudem nimmt, wie in den Punkten 1.4.1 und 1.4.2 gezeigt, die Zahl der Transplantationen stetig zu, weshalb die Sicherheit der pharmakologischen Behandlung im Kontext einer LTx evaluiert werden sollte.

Da Pirfenidon in seiner Funktion als TGF- β -Antagonist der Ausbildung von Bindegewebe entgegenwirkt (siehe Punkt 1.3.1), könnte es nach großen Operationen Wundheilungsstörungen sowohl an der Thorakotomiestelle als auch an der Bronchusanastomose verursachen (56). Nintedanib könnte mit seinem Einfluss auf VEGF und PDGF (siehe Punkt 1.3.2) die vaskulären und hämostatischen Regulationsmechanismen beeinträchtigen und zu postoperativen Blutungen führen. Deswegen wird von der europäischen Arzneimittelagentur (EMA) darauf hingewiesen, dass Nintedanib vor größeren Operationen abzusetzen sei, ohne jedoch einen Zeitraum dafür zu empfehlen (27). Die Möglichkeit der Wundheilungsstörung wäre auch durch das Wirkprofil von Nintedanib vorstellbar (27, 56).

Deshalb war es das Ziel dieser Arbeit, folgende Fragen zu klären:

1. Führen Pirfenidon und/oder Nintedanib, wenn man sie bis zur LTx einnimmt, vermehrt zu intra- oder postoperativen Blutungen, Wundheilungsstörungen oder sonstigen Komplikationen?
2. Führen Pirfenidon und/oder Nintedanib, wenn man sie bis zur LTx einnimmt, zu einem signifikant veränderten Therapieergebnis im Hinblick auf Dauer des Krankenhausaufenthalts, Lungenfunktion und Langzeitüberleben?
3. Führen Pirfenidon und/oder Nintedanib, wenn man sie bis zur LTx einnimmt, zu einem signifikant veränderten präoperativem Patientenzustand, der Einfluss auf Operationsverlauf und das postoperative Therapieergebnis hat?
4. Kann letztendlich eine antifibrotische Behandlung mit Pirfenidon oder Nintedanib unmittelbar bis zur LTx verabreicht werden?

2. Material und Methoden

2.1 Studiendesign

Die Datenerhebung dieser Arbeit erfolgte retrospektiv anhand von Lungenfunktionsuntersuchungen, Labor, Bronchoskopie- und Pathologiebefunden, anamnestischen Angaben von Patienten sowie ärztlichen Dokumenten in Form von Arztbriefen, OP- beziehungsweise Anästhesieprotokollen und Intensivstationskurven. Aus den relevanten Informationen dieser Quellen wurde eine elektronische Datenbank erstellt. Die Studie wurde durch die Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität genehmigt (UE Nr. 646-16).

2.2 Patientenkollektiv

Die in dieser Doktorarbeit verwendeten Daten wurden von insgesamt 62 Patienten erhoben, die mit der Diagnose IPF am Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München im Zeitraum März 2012 bis November 2016 lungentransplantiert wurden. Die Diagnose IPF wurde bei allen Patienten gemäß dem ATS/ERS/JRS/ALAT Statement in einem multidisziplinären Vorgehen gestellt, welches, wie in Punkt 1.2.2 bereits näher darauf eingegangen wurde, neben einer pneumologischen auch eine radiologische, pathologische und histologische Befundung erfordert (4).

Die Beobachtungszeit endete im Dezember 2016.

2.2.1. Erhebung demographischer Daten

Die Patienten wurden gemäß ihrer Therapie retrospektiv in zwei Gruppen aufgeteilt: Der antifibrotischen Gruppe (AFT-Gruppe) wurden Patienten zugeordnet, die bis zur LTx Pirfenidon oder Nintedanib erhielten. Die minimale Dosierung für Pirfenidon lag bei zwei Tabletten mit jeweils 267mg Wirkstoff, dreimal täglich; für Nintedanib waren es 100mg zweimal täglich. Patienten, die keinerlei antifibrotische Therapie erhielten, wurden der Kontrollgruppe zugeteilt. Der Schwellenwert, in welche der beiden Gruppen ein Patient eingeordnet wurde, lag bei 30 Tagen vor LTx. Wenn in dem chronologisch

letzten ärztlichen Dokument vor LTx, das die zu dem Zeitpunkt der Befundung des Patienten aktuelle Dauermedikation des Patienten belegt, verfasst ist, dass dem Patienten weiterhin Pirfenidon oder Nintedanib angeordnet war und die Befundung im Zeitraum 30 Tage oder weniger vor LTx stattgefunden hat, so wurde er zur Gruppe AFT zugeordnet. In diesem Fall wurde davon ausgegangen, dass der Patient seine Medikation bis unmittelbar vor LTx eingenommen hat, da die Transplantation eine nichtelektive, zeitlich unvorhersehbare Operation darstellt und ein kalkuliertes Absetzen bestimmter Medikamente in definiertem Zeitraum vor dem Eingriff somit nicht möglich ist. Wurde bei einem Patienten nachweislich die antifibrotische Therapie abgesetzt, so kam auch hier der gleiche Schwellenwert von 30 Tagen vor LTx zum Tragen. Bei der AFT-Gruppe wurde hierbei erfasst, wie lange insgesamt das jeweilige antifibrotische Medikament eingenommen wurde.

Weiterhin wurden folgende demographische Grundcharakteristika bei allen Patienten erhoben: Geschlecht, Geburtsdatum, Alter und Body-Mass-Index (BMI) zum Baselinezeitpunkt sowie Alter zum Zeitpunkt der Erstdiagnose und der LTx. Als Baseline wurde der Zeitpunkt definiert, zu dem der Patient erstmalig mittels Lungenfunktionsanalyse (LuFu) in unserer pneumologischen Abteilung untersucht wurde.

2.2.2 Lungenfunktionsanalyse und 6MWD

Lungenfunktionsanalyse

Ein essentieller Bestandteil zum Verlaufsmonitoring und zur Einschätzung der pulmonalen Einschränkung sowohl prä- als auch post-LTx bei IPF Patienten ist die LuFu. Sie misst verschiedene Atemzugvolumina und den Atemstrom. Es wurden folgende Werte erfasst (43 p. 22):

FVC:	Gasvolumen, das nach maximaler Inspiration mit stärkster Anstrengung ausgeatmet werden kann.
Totale Lungenkapazität (TLC):	Das Volumen, das sich nach maximaler Inspiration in der Lunge befindet.

DLCO:	Entspricht der Gasmenge, die pro Zeiteinheit und Partialdruckdifferenz zwischen Luft und Kapillarblut die Membran zwischen Alveole und Kapillare überwindet (mit Kohlenmonoxid als Messgas).
Einsekundenkapazität (FEV1):	Das Volumen, das nach maximaler Inspiration bei forcierter Expiration innerhalb der ersten Sekunde abgeatmet werden kann.

Die FVC, TLC als auch die FEV1 sind sowohl als Absolutwerte in Milliliter als auch als Relativwerte in Prozent vom alters- und größenspezifischen Sollwert erfasst worden. Die DLCO-Messung wurde mittels Single-Breath-Methode durchgeführt. Dabei atmet der Patient zuerst maximal aus, bis er auf dem Residualvolumenniveau angekommen ist. Anschließend atmet er einmalig ein Gasgemisch, bestehend aus einem der Atemluft hinzugefügtem definierten Anteil aus Kohlenmonoxid (CO) sowie Helium, ein, bis er seine TLC erreicht hat. Nun muss er 10 Sekunden den Atem anhalten, bis er das Gasgemisch schließlich expirieren kann. Die Helium- und CO-Konzentrationen in der Expirationsluft werden nun gemessen. Als Maß für stattgefundene Diffusion wird die Differenz zwischen inspiratorischer und expiratorischer CO-Konzentration angesehen (57-59).

Helium wird nicht wegen der Diffusionskapazität dem Gas hinzugegeben. Es eignet sich vielmehr zur Ermittlung der funktionellen Residualkapazität (FRC) und der TLC, da es nicht ins Blut diffundieren kann, sondern in der Lunge verbleibt. Dadurch kann bei bekanntem Heliumvolumen und der Heliumkonzentration vor und nach der Messung die FRC ermittelt werden (43 p.25f).

Jedoch ist es verständlich, dass dieses eben beschriebene Messmanöver für den lungenkranken Patienten durchaus eine Herausforderung sein kann. Da in dieser Arbeit Patienten mit LTx untersucht wurden, ist klar, dass sie sich im Zeitraum vor LTx bereits in einem sehr weit fortgeschrittenen Stadium ihrer Lungenfibrose befanden. Deswegen kam es einige Male vor, dass der Patient aufgrund seiner Kurzatmigkeit keine 10 Sekunden die Luft anhalten konnte und deshalb keine DLCO ermittelt wurde (cannot perform = cnp).

Die DLCO wird in Prozent der Abweichung vom rechnerisch ermittelten Sollwert angegeben (57 p.73ff):

Keine Diffusionsstörung: >80%

Geringgradige Diffusionsstörung: 80 - 61%

Mittelgradige Diffusionsstörung: 40 - 60%

Schwergradige Diffusionsstörung: <40%

In der pneumologischen Abteilung des Klinikums Großhadern werden sowohl transplantierte als auch nicht transplantierte Patienten mit IPF angewiesen, sich in regelmäßigen Abständen im Intervall von 3-6 Monaten oder bei subjektiver Verschlechterung in der Ambulanz zur Verlaufskontrolle vorzustellen. Dabei wird eine LuFu durchgeführt, deren Daten schließlich in diese Arbeit eingeflossen sind. Betrachtet wurden davon vor allem die letzten Werte vor LTx und die BestFEV1 postLTx (siehe Punkt 2.4)

6MWD

Der 6MWD bietet eine einfache Prüfung der kardiopulmonalen Belastungsfähigkeit, indem die ebene Strecke gemessen wird, die der Patient innerhalb von 6 Minuten zurücklegen kann. Dabei dürfen während des Tests auch Gehpausen eingelegt werden. Unmittelbar vor und nach dem Test werden die Herzfrequenz und die pulsoxymetrisch ermittelte Sauerstoffsättigung gemessen. Nach dem Test schätzt der Patient seine subjektiv empfundene Atemnot mittels Borg-Skala ein, welche stufenweise von keiner verspürten Belastung bis maximaler Belastung reicht (60).

Somit ist der 6MWD ein mit relativ einfachen Mitteln durchzuführender Test, der jedoch ein streng standardisiertes Vorgehen verlangt, wie es in den Guidelines der ATS im Jahr 2002 formuliert wurde, damit vergleichbare und interpretierbare Werte gemessen werden (60). Jedoch muss hinzugefügt werden, dass der 6MWD aufwändigere pulmonale Tests (z.B. Spirometrie) nicht gänzlich ersetzen kann, da er pauschal eine Auskunft über alle kardiopulmonal beteiligten Organsysteme und deren Belastbarkeit gibt (58 p.86).

Die Normwerte sind interindividuell stark verschieden und abhängig von Faktoren wie etwa Körpergröße oder Lebensalter. Für gesunde 40-jährige Menschen wird eine Stre-

cke von 450-600 Meter angegeben, für 80-jährige eine Strecke von 250-400 Meter (43 p.49).

2.2.3 Gender-Age-Physiology-Index

Der GAP-Index wurde als einfaches Werkzeug im Jahr 2012 von Ley et al. entworfen, um bei einer IPF bessere prognostische Aussagen machen und das Therapiemanagement verbessern zu können. Er beinhaltet vier Variablen: Geschlecht (G), Alter (A) und zwei lungenphysiologische Variablen (P), nämlich die FVC und DLCO. Je nach Ausprägungsgrad wird jeder der Variablen eine bestimmte Anzahl Punkte gegeben: Frauen erhalten 0 Punkte, Männer 1 Punkt. 61- bis 65-jährige Menschen erhalten 1 Punkt, diejenigen über 65 Jahre erhalten 2 Punkte. Eine FVC von 50-75% wird mit 1 Punkt bewertet, weniger als 50% mit 2 Punkten. Eine DLCO von 36-55% erhält 1 Punkt, 35% oder niedriger 2 Punkte. Wird die DLCO mit cnp gewertet, werden 3 Punkte vergeben (61, 62).

Die Summe der Punkte ergibt den Schweregrad der IPF und somit die zu erwartende Prognose: Grad I umfasst den Punktwert 0-3, Grad II ist bei einem Wert von 4-5 erreicht und bei 6-8 Punkten Grad III (61, 62). So beträgt beispielsweise die 1-Jahresmortalität im Schweregrad I 5,6%, bei Grad II 16% und bei Grad III 39%, während die 3-Jahresmortalität bei Grad III 77% beträgt (61, 62).

In dieser Arbeit wurde bei jedem Patienten retrospektiv der GAP-Index vor LTx erstellt. Die verwendeten FVC und DLCO Werte waren die jeweils letzten prä-LTx gemessen.

2.2.4 Lung Allocation Score

Der LAS ist ein zentrales Werkzeug, mit dem Eurotransplant ihre Organspenden unter anderem in Deutschland vermittelt. Der LAS wurde 2011 in Deutschland eingeführt und löste das vorherige Vergabesystem, das vorrangig nach Wartezeit auf einen Spender geregelt war, ab. Nachteil des alten Vergabesystems war es, dass dadurch manche Empfänger aufgrund ihrer Wartezeit Organe erhielten, aber bereits zu krank waren, um die

Transplantation zu überleben. Dies stand im starken Gegensatz zum Vorhaben von Eurotransplant, aufgrund des Spendermangels die wenigen verfügbaren Organe möglichst effektiv zu verteilen. Der LAS berücksichtigt nun auch die Erfolgsaussicht, mit einem neuen Organ zu überleben. Weitere Parameter, die in den LAS einfließen, sind beispielsweise Alter, Gewicht, primäre Lungenerkrankung, Sauerstoffbedarf, pulmonalarterieller Druck und 6MWD. Aus diesen und weiteren Werten ergibt sich ein Score, der die Dringlichkeit, mit der eine neue Lunge benötigt wird, widerspiegeln soll. Die höchste Dringlichkeitsstufe ist 100. Die Wartezeit kommt nur noch zum Tragen, wenn zwei Patienten den gleichen LAS für ein verfügbares Organ haben. Dann wird demjenigen das Organ angeboten, der bereits länger gelistet ist (39, 63).

In dieser Arbeit wurden die jeweils letzten LAS aller Patienten vor LTx erfasst, indem sie mit dem auf der Webseite von Eurotransplant verfügbaren LAS-Calculator errechnet wurden (63). Außerdem wurde deren gesamte Anzahl an Tagen, an denen sie gelistet waren, vermerkt.

2.2.5 Komorbiditäten, Antikoagulation und Rechtsherzkatheter

Für das vorliegende Patientenkollektiv wurden anhand des Baselinearztbriefes (=1. Arztbrief ab Zeitpunkt der ersten LuFu im Klinikum) die folgenden Komorbiditäten miterfasst:

- Krankheiten und Umstände, die kardiovaskuläre Risikofaktoren darstellen:
Arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie, bereits bestehende Herzinsuffizienz, Nikotinabusus, Adipositas (= BMI >30 kg/m²)
- Weitere Krankheiten: Niereninsuffizienz, Osteoporose, Lungenembolie, (durchgemachte) maligne Erkrankungen, obstruktives Schlafapnoesyndrom, pulmonale Obstruktion, Bedarf einer Langzeitsauerstofftherapie

Des Weiteren wurden zwei Komorbiditäten nicht mit dem Kriterium „zum Baselinezeitpunkt vorhanden“ aufgenommen, sondern unter der Bedingung „zum LTx Zeitpunkt vorhanden“. Hierbei handelt es sich um die Fragen, ob der Patient unter einer PH litt

und ob im Vorfeld eine KHK interventionsbedürftig geworden ist (z.B. Stenting). Letzterer Punkt ist insofern von Bedeutung, da sich daraus die Indikation zur dauerhaften Blutverdünnung ergibt, was wiederum Auswirkungen auf den Gerinnungsstatus während der LTx haben kann. Somit wurde auch untersucht, ob in den Arztbriefen unmittelbar vor LTx eine antithrombozytäre Dauermedikation in Form von Acetylsalicylsäure (ASS) 100mg (syn.: Aspirin) oder eine antikoagulatorische Therapie mit Marcumar nach International Normalised Ratio (INR) verzeichnet war. Wenn dies im letzten Arztbrief vor LTx der Fall war, so wurde davon ausgegangen, dass der Patient die Medikation bis zum Tag der LTx weiter durchgenommen hat.

Eine PH ist im Allgemeinen definiert als ein mittlerer pulmonalarterieller Druck über 25 mmHg in Ruhe und geht mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko der IPF einher (64). Die Diagnose der PH wurde im Vorfeld stets mittels Rechtsherzkatheter (RHK) gestellt. Zwar kann ein Ultraschall des Herzens theoretisch auch Hinweise auf erhöhte Drücke im Lungenkreislauf liefern, jedoch korrelieren dessen Ergebnisse im Falle einer IPF schlecht mit denen eines RHKs und der RHK ist der Echokardiographie überlegen (65).

2.3 Perioperativer Verlauf bei Lungentransplantation

Die Entscheidung, ob eine SLTx oder DLTx durchgeführt wurde, ist von Fall zu Fall individuell vom interdisziplinären Team der Munich Lung Transplantation Group gefällt worden (42) (siehe Punkt 1.4.2). Es wurden folgende perioperative Parameter untersucht:

Präoperative partielle Thromboplastinzeit (präOP-PTT)

Allen Patienten wurde routinemäßig vor LTx-Beginn Blut zur Labordiagnostik inklusive Gerinnungsstatusanalyse abgenommen. Daraus stammt auch der präOP-PTT.

Der PTT steht repräsentativ für das plasmatische Gerinnungssystem und kann auf einen Mangel der Gerinnungsfaktoren XI, IX, VIII, X, V, II und Fibrinogen hinweisen. Somit dient der Wert unter anderem der Überwachung der Therapie mit unfractioniertem Heparin (jedoch nicht Marcumar oder ASS). Der Referenzwert für eine physiologische PTT liegt etwa bei 25-35 Sekunden (66).

Schnitt-Naht-Zeit

Die Schnitt-Naht-Zeit wird vom Anästhesisten im Narkoseprotokoll vermerkt und legt Beginn und Ende der Operation fest, ohne die Maßnahmen, die der Vor- und Nachbereitung dienen, zu berücksichtigen.

Intraoperativ eingesetzte extrakorporelle Zirkulation und deren Antikoagulation

Obwohl sogar bei DLTx aufgrund geringerer Komplikationsrate eine Transplantation ohne EKZ angestrebt wird, ist letztere nicht immer unumgänglich (48). Im Klinikum Großhadern kommen seit 2012 beinahe ausschließlich ECMO-Systeme zum Einsatz. Es wurde hierbei untersucht, über welche Zeitdauer sie eingesetzt wurden und ob eine, wenn ja, welche, antikoagulatorische Therapie eingeleitet wurde. Da die verwendeten Systeme mittlerweile über eine Heparinbeschichtung verfügen, wird am Klinikum der Universität München seit einigen Jahren in den meisten Fällen auf eine Antikoagulation für eine intraoperative ECMO verzichtet. Theoretisch kann die ersten 24 Stunden auf Heparin verzichtet werden (46 p.53).

Quantifizierung des intraoperativen Blutverlustes

Um die intraoperative Blutung abzuschätzen, wurden mehrere Parameter verwendet. Zum einen wurde der im Narkoseprotokoll eingetragene Blutverlust erfasst. Da dieser jedoch ein Schätzwert ist, der unter anderem auf den verwendeten Bauchtüchern und Kompressen basiert, wird dieser Parameter allein als nicht aussagekräftig genug angesehen. Daher wurden auch die Menge an folgenden verabreichten Blutprodukten und gerinnungsbeeinflussenden Medikamenten aus den Narkoseprotokollen erfasst: Anzahl an Erythrozytenkonzentraten (EK), Fresh Frozen Plasmas (FFP), Thrombozytenkonzentrate (TK), Fibrinogen in Gramm sowie Prothrombinkonzentrate (PPSB). Bei den EK, TK, FFP und PPSB handelt es sich um aufbereitete Blutprodukte, die bei einem entsprechenden Mangel an Blutbestandteilen gegeben werden. FFP und PPSB enthalten Gerinnungsfaktoren, welche bei größeren operativen Eingriffen, Massentransfusionen und Antagonisierung von Kumارين indiziert sind (67). Fibrinogen ist ein einzelner Gerinnungsfaktor (Faktor I) (68). Außerdem wurde die Menge des rückgeführten Cellsaver-Blutes erfasst.

2.4 Postoperativer Verlauf auf der Intensivstation

Unmittelbar nach der LTx wird der Patient noch intubiert und unter Narkose auf die Intensivstation (Intensive Care Unit; ICU) verlegt und dort weiter betreut. Dabei wurden für diese Arbeit folgende Ereignisse und Parameter erfasst:

Blutverlust und Blutprodukte

Um auch den postoperativen Blutverlust zu quantifizieren, wurden alle EKs, TKs, FFPS, sowie PPSB und Fibrinogen gezählt, die postoperativ während des gesamten Aufenthalts auf der ICU dem Patienten verabreicht wurden. Zusätzlich wurden aus den Intensivkurvenblättern die Liegedauer der Thoraxdrainagen und deren Fördermengen ermittelt. Die Liegedauer galt als beendet, sobald bei mehreren liegenden Drainagen die jeweils letzte entfernt wurde oder bei Tod des Patienten. Die Fördermenge wurde jeweils kumulativ für alle liegenden Thoraxdrainagen angegeben und außerdem nach zwei Zeitfenstern dargestellt: einerseits die Fördermenge innerhalb der ersten 24 Stunden post-LTx, andererseits die gesamte Fördermenge während der gesamten Thoraxdrainageliegedauer. Grund für diese Trennung ist die unterschiedliche Aussagekraft über die Herkunft des Drainagensekrets. In den ersten 24 Stunden wurde davon ausgegangen, dass die Fördermenge sich aus dem blutigen Sekret der gerade stattgefundenen Operation ergibt. Der Gesamtfördermenge wurde hierbei eine weit geringere Aussagekraft beigemessen, da deren Fördermenge sich nicht nur aus Akutereignissen wie Blutungen zusammensetzt, sondern auch durch eher langfristige Faktoren, wie seröses Sekret, das durch Entzündungen oder den mechanischen Reiz durch die Drainageschläuche selbst entsteht (69).

Wundheilungsstörungen und operative Revisionen

Als Wundheilungsstörungen oder Wunddehiszenzen wurden solche Ereignisse aufgefasst, die eine operative Revision nötig machten. Als solche Ereignisse galten: Intrathorakale Blutungen oder andere Flüssigkeitsansammlungen, Wundkomplikationen an der Thoraxwand oder ECMO-Einstichstelle, wie etwa Hernien, Cerclagenaustrisse oder Lymphfisteln.

Die Datensammlung hierfür erfolgte aus den Intensivstationsarztbriefen der Patienten und den entsprechenden ärztlichen OP-Berichten. Da vorwiegend die Komplikationen der frühen postoperativen Phase veranschaulicht werden sollen, wurden nur Revisionen der ersten 30 Tage post-LTx erfasst.

Anastomosenkomplikationen

Bereits wenige Tage nach LTx wird beim Patienten eine Bronchoskopie durchgeführt, um einerseits histologische Proben zur Abstoßungsdiagnostik zu gewinnen (siehe unten), andererseits, um die Wundheilung an den Bronchusanastomosen zu beurteilen und gegebenenfalls zu intervenieren. Die Daten hierfür entstammen den jeweiligen Bronchoskopiebefunden.

Es wurden erfasst, welche Art von Anastomosenkomplikationen in der Bronchoskopie ersichtlich waren, zusammen mit dem Datum der Untersuchung, dem entsprechenden Zeitintervall nach LTx in Tagen und gegebenenfalls mit der stattgefundenen Intervention.

Beatmungssituation

Hervorgehend aus den Intensivstationskurven und -arztbriefen wurde die Zeitspanne, in der der Patient postoperativ intubiert und maschinell beatmet wurde, erfasst. Der Zeitraum wurde sowohl in postoperativen Tagen, als auch in Stunden angegeben. Nicht mit eingeflossen ist hier eine intermittierende maschinell unterstützte Beatmung mittels non-invasiver Atemmaske. Des Weiteren wurde untersucht, ob der Patient innerhalb der ersten 30 postoperativen Tage reintubiert werden musste.

Außerdem wurden aus den Intensivstationskurven auch folgende Daten bezüglich einer postoperativen Verwendung von ECMOs gesammelt: Anzahl der ECMOs, Liegedauer und Häufigkeit der Antikoagulation (immer mit Heparin).

Cytomegalievirus

Der CMV-Status von Spender und Empfänger (prä-LTx) wurde mittels Antikörperserologie ermittelt. Waren Spender und Empfänger nicht beide jeweils positiv oder negativ, so wurde dies als CMV-Mismatch bezeichnet. Von einer CMV-Reaktivierung wurde gesprochen, wenn CMV mittels Polymerasekettenreaktion nachgewiesen werden konn-

ten. Es wurde dann das Zeitintervall von LTx bis zur Reaktivierung in Tage erfasst, auch über den ICU Aufenthalt hinaus bis zum Ende des Beobachtungszeitraums.

Intensive-Care-Unit Infektionen

Wenn der Patient während seines ICU Aufenthalts entweder über eine Körpertemperatur von 38°Celsius, in Zusammenschau von erhöhten Laborparametern Interleukin-6, C-Reaktives Protein und Leukozytenzahl, auffieberte und/oder wenn eine Eskalation des antibiotischen Regimes stattfand, wurde dies als eine ICU-Infektion gewertet. Die Daten hierfür entstammen den ICU-Dokumentationskurven und Laborparametern.

Katheterinfekt

War ein mikrobiologischer Befund, der anhand von verwendetem Kathetermaterial (arterieller oder zentralvenöser Zugang, Sheldonkatheter, etc.) erstellt wurde, positiv im Sinne eines pathologischen Keimnachweises, so wurde dies als Katheterinfekt gewertet.

Primary Graft Dysfunction

Das PGD wurde wie in Punkt 1.4.5 erläutert, nach ISHLT-Guideline nach 72 Stunden evaluiert und nur als „T 72 Grade 3 PGD“ erhoben (53). Die hierfür benötigten Daten bezüglich Beatmung und Radiologie gingen aus den Intensivstationskurven, Blutgasanalysen und den in den Intensivstationsarztbriefen mitvermerkten radiologischen Befunden der durchgeführten Lungenröntgenbilder hervor.

Sonstige Komplikationen

Es wurden auch weitere Komplikationen aus Arztbriefen und ICU-Kurvenblättern gesammelt und verglichen, die zu den typischen Krankheitsbildern einer Intensivstation gehören. Dazu zählen: postoperativer Stickstoffmonoxid-Bedarf (NO), Pleuraergüsse, Delir und postoperatives Vorhofflimmern.

Intensivstationsaufenthaltsdauer

Die Verweildauer des Patienten auf der ICU wurde aus dem Arztbrief der ICU ermittelt und in Tagen angegeben. Darüber hinaus wurde auch die Zeit des gesamten Krankenhausaufenthalts, also inklusive der Normalstation, erfasst.

Abstoßungsdiagnostik und Nachsorge

Bevor die Patienten die ICU verlassen haben, wurde mittels Bronchoskopie eine Biopsie vom Lungengewebe entnommen, um nach ISHLT Guideline (siehe Tabelle 2) eine etwaige Abstoßung zu diagnostizieren (70):

Kategorie A: Akute Abstoßung	Kategorie B: Inflamationsreaktion der kleinen Atemwege
A0: keine Anzeichen	B0: keine Anzeichen
A1: minimal	B1R: geringgradig
A2: mild	B2R: hochgradig
A3: mittelgradig	Bx: nicht kategorisierbar
A4: schwer	

Tabelle 2: Kategorisierung von Lungenbiopsien zur Abstoßungsdiagnostik gemäß ISHLT (70)

(Reprinted from Stewart, S., et al. (2007). "Revision of the 1996 working formulation for the standardization of nomenclature in the diagnosis of lung rejection." *J Heart Lung Transplant* 26(12): 1229-1242., with permission from Elsevier)

Während des ersten Jahres post-LTx sollten sich die Patienten standardgemäß etwa alle 6-8 Wochen in der pneumologischen Ambulanz des Klinikums Universität München zur Verlaufskontrolle vorstellen, danach etwa alle 3 Monate. Bei der hierbei durchgeführten Lungenfunktion wurden die FVC, DLCO, TLC und FEV₁ ermittelt. Bei allen Patienten wurde so der Best-FEV₁ nach folgenden Kriterien gebildet: der Durchschnittswert der zwei besten FEV₁ Messungen, welche mindesten drei Wochen nach LTx gemessen wurden.

Bei allen Nachsorgeterminen wurden die Patienten auch auf das Vorkommen von „human leukocyte antigen“ Antikörpern (HLA) im Blut mittels Serologie kontrolliert. Bei HLAs handelt es sich um Oberflächenmerkmale kernhaltiger Zellen. Sie dienen der Unterscheidung von körpereigenen und –fremd. Somit können die HLA mögliche Hinweise auf die Gewebeverträglichkeit nach Transplantationen geben (38 p.59). Jedoch gibt es noch keinen Konsens darüber, wie und ab wann das Neuauftreten von HLA-Antikörpern, insbesondere donorspezifische HLA-Antikörper (DSA), zu behandeln ist (52). Dennoch hat sich in Studien herausgestellt, dass beispielsweise Patienten, die DSA der Klasse II entwickeln, ein schlechteres Langzeitüberleben aufweisen (71).

Chronic lung allograft dysfunction

Die CLAD wurde nach den Empfehlungen der ISHLT diagnostiziert (54). Dafür ist der oben erwähnte Best-FEV₁ nötig:

Das BOS ist demnach diagnostiziert ab einem FEV₁-Verlust von $\geq 20\%$ gegenüber der Best FEV₁. Dies muss sich in zwei Messungen im Abstand von mindestens drei Wochen zeigen (54, 72).

Auch beim RAS ist der Zeitabstand von mindestens drei Wochen zweier auffälliger Messungen eine Bedingung. Jedoch muss hier die FEV₁ und/oder die FVC $\leq 80\%$ ihres Bestwertes betragen mit oder ohne einer TLC $\leq 90\%$ ihre Bestwertes. Außerdem kann der Tiffeneau-Index normal oder erhöht sein (43, 54).

In der vorliegenden Arbeit wurde nicht danach getrennt, ob ein Patient eine BOS oder RAS entwickelte, sondern es wurde lediglich erfasst, ob ein Patient eine CLAD bekam.

2.5 Überleben

Die Überlebenszeit wurde vom Tag der LTx an definiert und zwischen den drei Gruppen Pirfenidon, Nintedanib und Kontrolle miteinander verglichen. Bei Tod eines Patienten wurde aus dem entsprechenden Arztbrief die Todesursache erfasst.

2.6 Statistik

Die statistische Analyse der erhobenen Daten erfolgte mit SPSS Version 24.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Die Ergebnisse metrischer Variablen wurden als arithmetische Mittelwerte $\pm$ Standardabweichung (SD; standard deviation) präsentiert, die kategorischen Variablen als absolute Anzahl mit den entsprechenden Prozentwerten in Klammern.

Da mit der Pirfenidon-, Nintedanib- und Kontrollgruppe insgesamt drei Gruppen miteinander verglichen wurden, kam bei intervallskalierten abhängigen Variablen der ANOVA-Test zur Anwendung. Ausreißer wurden hier wegen legitimer Werte stets belassen und nicht aus dem Datensatz entfernt. Erwies sich ein Ergebnis als statistisch signifikant, kam anschließend ein Post Hoc Test zum Einsatz, um genauer differenzie-

ren zu können, welche zwei der drei Gruppen sich signifikant voneinander unterscheiden. Hierfür wurde der Tukey Post Hoc Test angewendet.

Bei kategorialer Skalierung der Variablen wurden Häufigkeiten mit dem Chi²-Test ermittelt und verglichen. Bei Datensätzen mit $n \leq 5$ kam der Fisher's Exact Test zur Anwendung.

Zur Auswertung der Überlebenszeit der Patienten von LTx bis zum Tod oder Retransplantation kam die Kaplan-Meier Methode zur Anwendung. Der Logrank-Test wurde verwendet, um Unterschiede zwischen diesen Gruppen analysieren zu können.

P-Werte $< 0,05$ wurden stets als statistisch signifikant gewertet. P1 bezeichnet hier den p-Wert, der die Pirfenidon- mit der Kontrollgruppe vergleicht, P2 die Nintedanib- mit der Kontrollgruppe und P3 die Pirfenidon- mit der Nintedanibgruppe.

3. Ergebnisse

Es ist an dieser Stelle der wichtige Hinweis zu setzen, dass große Teile der Daten und Ergebnisse der vorliegenden Arbeit bereits von Leuschner et al. 2017 mit dem Titel *Outcome of lung transplantation in idiopathic pulmonary fibrosis with previous anti-fibrotic therapy* veröffentlicht wurden.

Der Dissertant und Autor der vorliegenden Arbeit ist zugleich Zweitautor der genannten Publikation und hat alle Daten der Publikation selbst erhoben. Die Kategorisierung der Punkte CLAD, ICU-Infekt, T72 Grade-3 PGD, Anastomosenskomplikationen und OP-Revisionen erfolgte in Rücksprache mit Frau Dr. med. Gabriela Leuschner.

Die statistische Auswertung der erhobenen Daten für die Publikation erfolgte ebenfalls durch den Dissertanten, Frau Dr. med. Gabriela Leuschner war hierbei unterstützend tätig. Das Manuskript zur Publikation wurde von Dr. med. Gabriela Leuschner und Prof. Dr. med. Claus Neurohr verfasst, der Dissertant war unterstützend involviert.

3.1 Patientenkollektiv

3.1.1 Zusammensetzung der Gruppen

Im Zeitraum vom Januar 2012 bis zum November 2016 wurden am Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität in München insgesamt 287 Patienten lungentransplantiert. Darunter fanden sich 62 Patienten mit der Diagnose IPF, welche in diese Studie aufgenommen wurden (siehe Abbildung 8). 30 der Patienten erhielten eine antifibrotische Therapie, hiervon 23 (37,1%) Pirfenidon und 7 (11,3%) Nintedanib. 32 der 62 Patienten (51,6%) wurden der Kontrollgruppe ohne antifibrotische Therapie zugeordnet. Hiervon konnte zwischen Patienten, welche bereits antifibrotische Therapie erhalten haben, diese jedoch >30 Tage prä-LTx wieder abgesetzt hatten (n=11) und Patienten, die nie eine antifibrotische Therapie erhielten (n=21), unterschieden werden.

Zu den Gründen, warum die antifibrotische Therapie abgebrochen wurde, zählten: Fehlende Wirkung bzw. Krankheitsprogress unter laufender antifibrotischer Therapie (n=4), Nebenwirkung, die am ehesten der antifibrotischen Therapie zuzuschreiben waren (n=5) und das Ende einer pharmakologischen Studie (n=1). Die 21 Patienten ohne jeglicher antifibrotischer Therapie erhielten diese entweder nicht, da sie zum Zeitpunkt

der Vorstellung im Klinikum München bereits zu stark in ihrer Lungenfunktion eingeschränkt waren, um für eine Behandlung mit antifibrotischer Therapie als geeignet zu gelten (n=18) oder da sie eine solche Therapie ablehnten (n=3) (73).

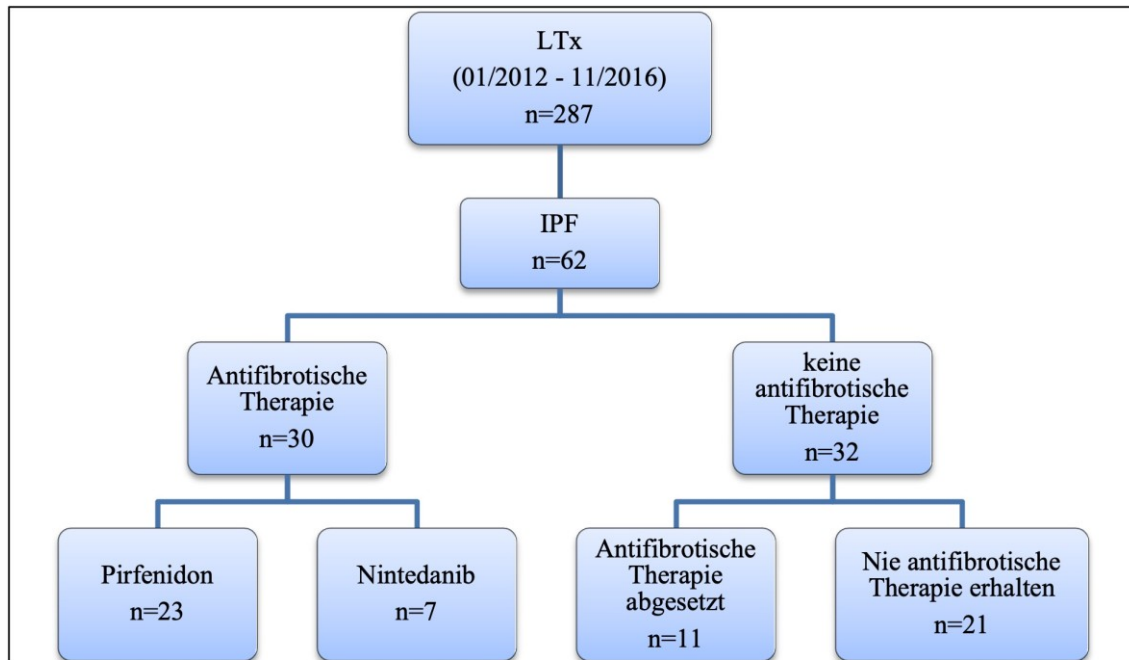


Abbildung 8: Aufteilung des Patientenkollektivs, adaptiert von Leuschner et al. (73)

3.1.2 Demographische Daten

Zum Zeitpunkt der Erstvorstellung in der pneumologischen Abteilung des Klinikums der Universität München waren die Patienten der Studienpopulation im Durchschnitt $55,7 \pm 5,9$ Jahre alt und 46 (74,2%) waren männlich. Zum Zeitpunkt ihrer Erstdiagnose der IPF waren die Patienten durchschnittlich $51,0 \pm 10,9$ Jahre alt. Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied im Alter der Patienten zum Zeitpunkt der LTx: Während Patienten der Kontrollgruppe im Alter von $55,4 \pm 6,2$ Jahren transplantiert wurden, waren Patienten der Pirfenidongruppe mit $59,3 \pm 3,5$ Jahren und der Nintedanibgruppe mit $61,3 \pm 3,9$ Jahren signifikant älter zum Zeitpunkt der Transplantation (Kontrolle vs. Pirfenidon $p=0,018$; Kontrolle vs. Nintedanib $p=0,022$). Der BMI wurde zum Zeitpunkt der Erstvorstellung erfasst und betrug im Mittel $25,0 \pm 3,5$ kg/m² und wies keine signifikanten Unterschiede der Gruppen untereinander auf. Tabelle 3 zeigt alle untersuchten

Baselinecharakteristika, in denen sich, neben den genannten, keine weiteren signifikanten Unterschiede zeigten.

	Pirfenidon N=23	Nintedanib N=7	Kontrolle N=32	Gesamt N=62	p-Wert
Geschlecht [männlich]	17 (73,9%)	6 (85,7%)	23 (71,9%)	46 (74,2%)	0,75
Alter Erstdiagnose [Jahre]	55,4 ± 3,4 (N=17)	54,2 ± 3,8 (N=6)	47 ± 14,0 (N=23)	51,0 ± 10,9 (N=46)	0,036 ¹
Alter Baseline [Jahre]	57,5 ± 3,7	57,6 ± 6,1	54,1 ± 6,6	55,7 ± 5,9	0,072
Alter bei LTx [Jahre]	59,3 ± 3,5	61,3 ± 3,9	55,4 ± 6,2	57,5 ± 5,5	0,004 ²
BMI [kg/m²]	25,3 ± 3,1	27,4 ± 4,0	24,3 ± 3,6	25,0 ± 3,5	0,10

Tabelle 3: Baselinecharakteristika, adaptiert von Leuschner et al. (73)

1: im Post-hoc Test signifikanter im Vergleich Kontrolle vs. Pirfenidon (p=0,037)

2: im Post-hoc Test signifikanter im Vergleich Kontrolle vs. Pirfenidon (p=0,018) und Kontrolle vs. Nintedanib (p=0,022)

3.1.3 Vorerkrankungen und kardiovaskuläre Risikofaktoren

Zum Baselinezeitpunkt wurde geprüft, an welchen weiteren Krankheiten und kardiovaskulären Risikofaktoren die Patienten leiden und ob es bei den Gruppen untereinander bei der Verteilung der Krankheiten zu signifikanten Unterschieden kam. Dies könnte als potentieller Kofaktor einerseits den präoperativen Krankheitsverlauf der IPF als auch das Therapieergebnis der LTx beeinflussen.

	Pirfenidon N=23	Nintedanib N=7	Kontrolle N=32	Gesamt N=62	p-Wert
Arterieller Hypertonus	13 (56,5%)	3 (42,9%)	12 (37,5%)	28 (45,2%)	0,39
Raucher	11 (47,8%)	4 (57,1%)	13 (40,6%)	28 (45,2%)	0,76
KHK mit Intervention	7 (30,4%)	4 (57,1%)	4 (12,5%)	15 (24,2%)	0,029 ¹
Hypercholesterinämie	6 (26,1%)	4 (57,1%)	4 (12,5%)	14 (22,6%)	0,033 ¹
Adipositas	5 (21,7%)	2 (33,3%)	5 (15,6%)	12 (19,7%)	0,52
Diabetes mellitus	4 (17,4%)	1 (14,3%)	4 (12,5%)	9 (14,5%)	0,88

Tabelle 4: Kardiovaskuläre Risikofaktoren adaptiert von Leuschner et al (73)

1: im Post-Hoc-Test signifikanter Unterschied zwischen Nintedanib und Kontrolle (beide Male p=0,022)

Unter den kardiovaskulären Risikofaktoren (siehe Tabelle 4) zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen der Nintedanib- und Kontrollgruppe, jeweils in Bezug auf Hypercholesterinämie (Nintedanib n=4 (57,1%) vs. Kontrolle n=4 (12,5%)) und dem Bestehen einer koronaren Herzkrankheit mit bereits durchgeführter Intervention (Nintedanib n=4 (57,1%) vs. Kontrolle n= 4 (12,5%)) (73).

	Pirfenidon N=23	Nintedanib N=7	Kontrolle N=32	Gesamt N=62	p-Wert
O2-Langzeittherapie	13 (56,5%)	6 (85,7%)	20 (64,5%)	39 (63,9%)	0,39
Gastroösophagealer Reflux	2 (8,7%)	0 (0)	3 (9,4%)	5 (8,1%)	1,0
Osteoporose	4 (17,4%)	1 (14,3%)	11 (34,4%)	16 (25,8%)	0,35
Obstruktives Schlafapnoesyndrom	4 (17,4%)	3 (42,9%)	3 (9,4%)	10 (16,1)	0,084
Malignom in der Vorgeschichte	3 (13,0%)	1 (14,3%)	2 (6,3%)	6 (9,7%)	0,57
Pulmonale Obstruktion	3 (13,0%)	0 (0,0%)	2 (6,3%)	5 (8,1%)	0,81
Z.n. Lungenembolie	0 (0,0%)	1 (14,3%)	3 (9,4%)	4 (6,5%)	0,16
Herzinsuffizienz	1 (4,3%)	0 (0,0%)	2 (6,3%)	3 (4,8%)	1,0
Niereninsuffizienz	1 (4,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (1,6%)	0,48
PH	7 (30,5%)	2 (28,6%)	14 (43,8%)	23 (37,1%)	0,81
PAPm (mmHg)¹	33,7±9,6	32,5±7,8	33,7±10,5	33,6±9,6	0,99

Tabelle 5: Weitere Komorbiditäten, adaptiert von Leuschner et al. (73)

1: arithmetisches Mittel der pulmonalarteriellen Drücke bei Patienten mit diagnostizierter PH (n=23)

In den weiteren Komorbiditäten zeigten sich keinerlei signifikante Unterschiede zum Baselinezeitpunkt (siehe Tabelle 5). Zwei Komorbiditäten wurden erst zum Zeitpunkt kurz vor LTx erhoben: PH und Interventionsmaßnahme bei KHK (in Tabelle 5 und 6 kursiv dargestellt).

3.2 Präoperative Phase

3.2.1 Zeitfenster bis LTx

In der Gesamtheit betrachtet waren die Patienten der Studie $122,3 \pm 369,1$ Tage gelistet (73). Im Vergleich zwischen den einzelnen Gruppen ergab sich kein signifikanter Unterschied ($p=0,36$) in der Zeit auf der Warteliste (Pirfenidon vs. Nintedanib vs. Kontrolle: $48,9 \pm 55,0$ Tage vs. $67,1 \pm 68,6$ Tage vs. $187,1 \pm 506,0$ Tage).

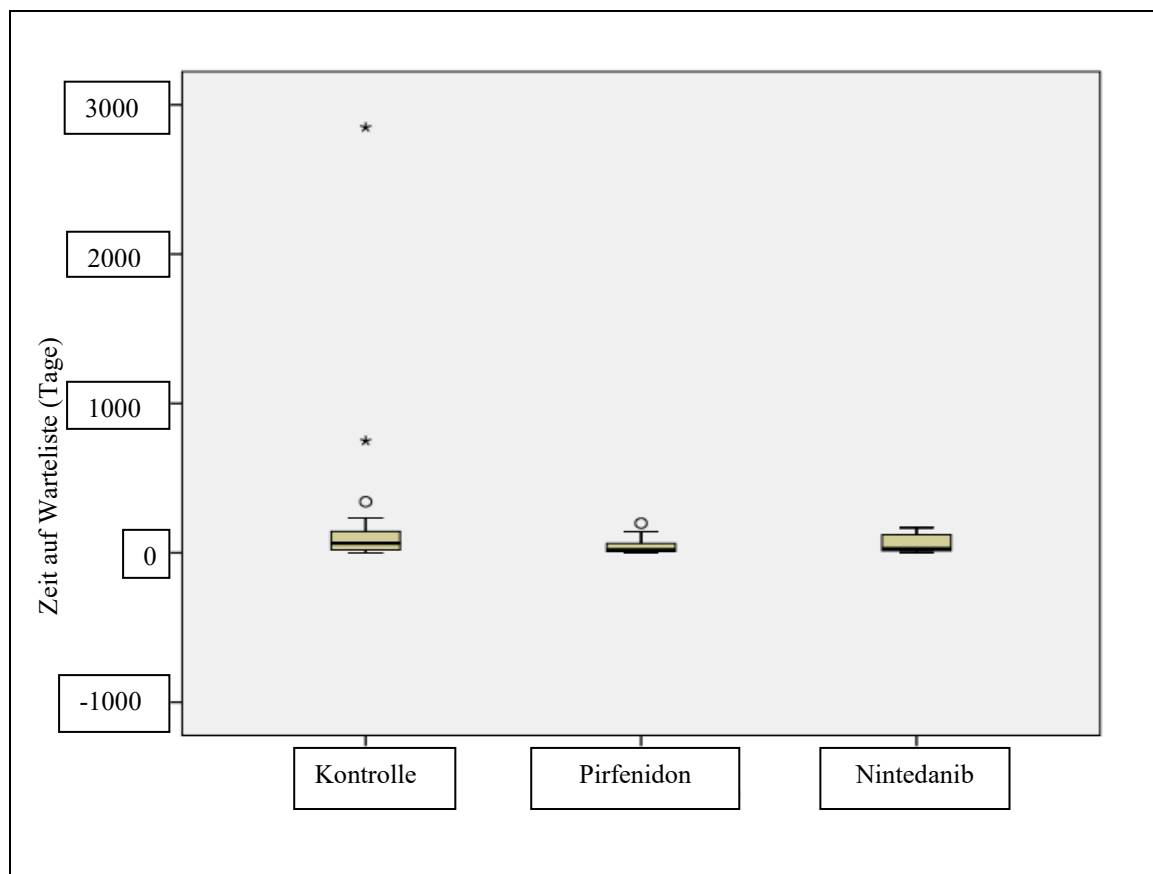


Abbildung 9: Zeit auf der Warteliste bis zur Organspende, aufgeteilt nach den drei untersuchten Gruppen

Hervorzuheben ist auf diesem Boxplot die Dimension der Ausreißer.

° = mäßiger Ausreißer, definiert als solcher, wenn der jeweilige Wert das 3. Quartil + den 1,5-fachen Interquartilsabstand übersteigt

* = extremer Ausreißer definiert als solcher, wenn der jeweilige Wert das 3. Quartil + den 3-fachen Interquartilsabstand übersteigt

Die hohe Standardabweichung ergibt sich aus vereinzelten extremen Ausreißern in der Kontrollgruppe (siehe Abbildung 9). Da es sich bei den Ausreißern um reale Wartezeiten handelt, wurden diese nicht aus der Auswertung ausgeschlossen, um ein realistisches Abbild der Studiengruppen beizubehalten.

Die durchschnittliche Einnahmedauer vor LTx betrug bei Pirfenidon $19,7 \pm 13,4$ Monate und bei Nintedanib $3,8 \pm 3,4$ Monate ($p=0,005$).

3.2.2 Zustand unmittelbar vor LTx

Insgesamt betrachtet wurden die Patienten der Studie im Mittel mit einem GAP-Index von $5,3 \pm 1,1$ Punkten in einem weit fortgeschrittenen Stadium ihrer Erkrankung (Grad III, siehe Punkt 2.2.3) transplantiert (Tabelle 6). Es ergab sich unter allen Patienten ein LAS von $53,1 \pm 16,1$, wobei 26 (41,9%) Patienten einen LAS > 50 vor LTx hatten. Jedoch ergab sich weder im GAP noch im LAS ein signifikanter Unterschied der Gruppen untereinander (73).

	Pirfenidon N=23	Nintedanib N=7	Kontrolle N=32	Gesamt N=62	p-Wert
GAP-Index	$5,3 \pm 1,2$	$5,9 \pm 1,3$	$5,1 \pm 0,98$	$5,3 \pm 1,1$	0,30
LAS	$52,1 \pm 15,5$	$50,3 \pm 18,8$	$54,5 \pm 16,7$	$53,1 \pm 16,1$	0,77
LAS >50 [n(%)]	8 (34,8%)	3 (42,9%)	15 (46,9%)	26 (41,9%)	0,67

Tabelle 6: GAP-Index und LAS, adaptiert von Leuschner et al. (73)

Um den Lungenzustand der Patienten unmittelbar vor LTx beurteilen zu können, wurden die Messwerte der jeweils letzten LuFu und des letzten 6MWD, die noch vor LTx durchgeführt wurden, miteinander verglichen. Tabelle 7 und Abbildung 10 zeigen, dass alle Studiengruppen eine ähnliche FVC (Gesamt-FVC: $45,7 \pm 15,5\%$; $p=0,5$) aufwiesen. Ebenso verhielt es sich beim TLC mit einer Gesamt-TLC von $52,7 \pm 12,4\%$ ($p=0,43$). Einzig bei der DLCO hatte die Kontrollgruppe einen signifikant schlechteren Wert als die Pirfenidongruppe (p -Wert: 0,02). Jedoch waren zum Zeitpunkt der letzten LuFu nur noch 29/62 (46,8%) Patienten überhaupt in der Lage, einen Test auf DLCO durchzuführen (73).

In der 6MWD gab es keine signifikanten Unterschiede innerhalb der Studiengruppen.

	Pirfenidon N=23	Nintedanib N=7	Kontrolle N=32	Gesamt N=62	p-Wert
FVC (%)	46,4±14,2	51,4±10,6	44,0±17,5	45,7±15,5	0,5
TLC (%)	51,1±10,8	58,7±13,6	52,5±13,4	52,7±12,4	0,43
DLCO (%)	24,1±6,7 (n=12) ²	21,5±3,5 (n=2) ²	16,2±7,5 (n=15) ²	19,8±7,8 (n=29) ²	0,026 ¹
FEV₁ (%)	51,0±13,9	54,7±13,3	45,6±13,9	48,7±14,0	0,18
6MWD (m)	278,5±118,5	270,0±92,8	219,4±139,2	247,5±128,5	0,26

Tabelle 7: Letzte LuFu und 6MWD vor LTx, adaptiert von Leuschner et al. (73)

1: im Post-Hoc-Test signifikanter Unterschied zwischen Pirfenidon und Kontrolle (p=0,02)

2: Nicht alle Patienten waren in der Lage, einen DLCO-Test durchzuführen

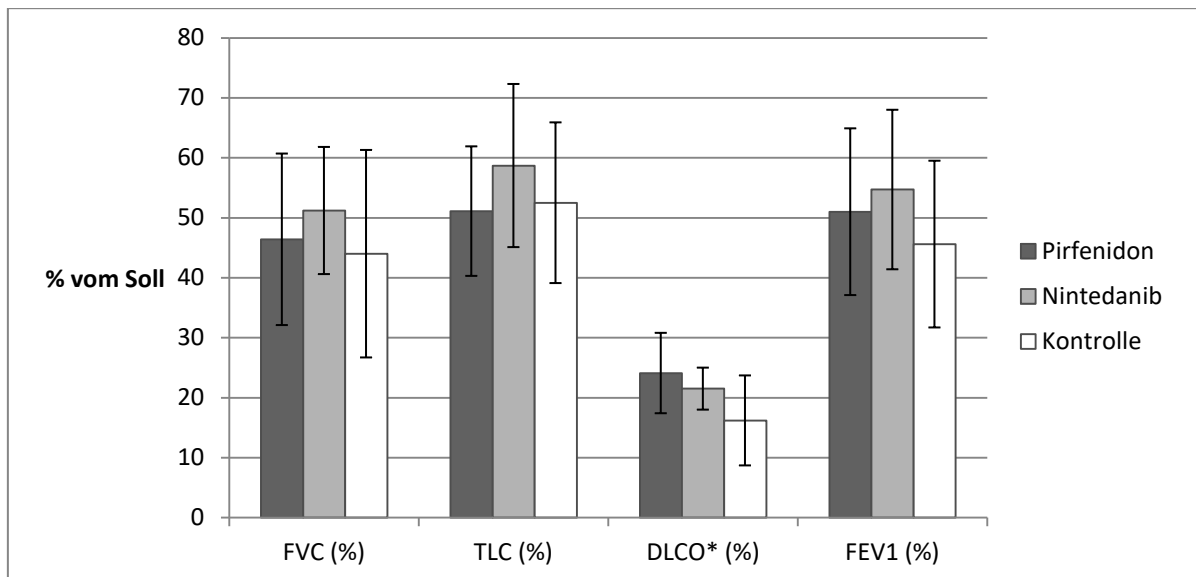


Abbildung 10: Letzte LuFu-Werte prä-LTx mit Standardabweichung

*=signifikanter Unterschied zwischen Pirfenidon und Kontrolle (p=0,02)

2 Kontrollpatienten (6,3%) und 2 Pirfenidonpatienten (8,7%) waren bereits präoperativ an eine venovenöse ECMO angeschlossen und gingen mit dieser auch in die OP. Alle 4 Patienten erhielten eine Antikoagulation mittels Heparinperfusor.

3.3 Perioperative Phase der LTx

3.3.1 Transplantation

Von den Pirfenidon-Patienten erhielten 13 (56,5%) eine DLTX. Bei Nintedanib war es nur 1 Patient (14,3%) mit DLTX und in der Kontrollgruppe 20 (62,5%). Insgesamt erhielten n=34 (54,8%) Studienpatienten eine DLTX (Siehe Abbildung 11) (73).

Die Schnitt-Naht-Zeiten der Gruppen unterscheiden sich nicht wesentlich voneinander (Pirfenidon vs. Nintedanib vs. Kontrolle: 4h50min vs. 3h55min vs. 4h59min.; $p=0,34$).

Bei insgesamt 30 (48,4%) Patienten kam intraoperativ eine ECMO zum Einsatz mit einer durchschnittlichen Anwendungszeit von $3h08min \pm 1h41min$. Beim Vergleich des ECMO-Einsatzes und der Einsatzzeit unter den Gruppen traten keine signifikanten Unterschiede auf (p -Werte: 0,94 und 0,15) (73). Es wurden 10 (33,3%) der intraoperativ laufenden ECMOs antikoaguliert, allesamt mit Heparin. Dabei wurden Pirfenidon-Patienten signifikant häufiger antikoaguliert ($p=0,025$), als Patienten aus den beiden anderen Gruppe (Pirfenidon vs. Nintedanib vs. Kontrolle: 7 (63,6%) vs. 0 vs. 3 (20,0%)) (Siehe Tabelle 11).

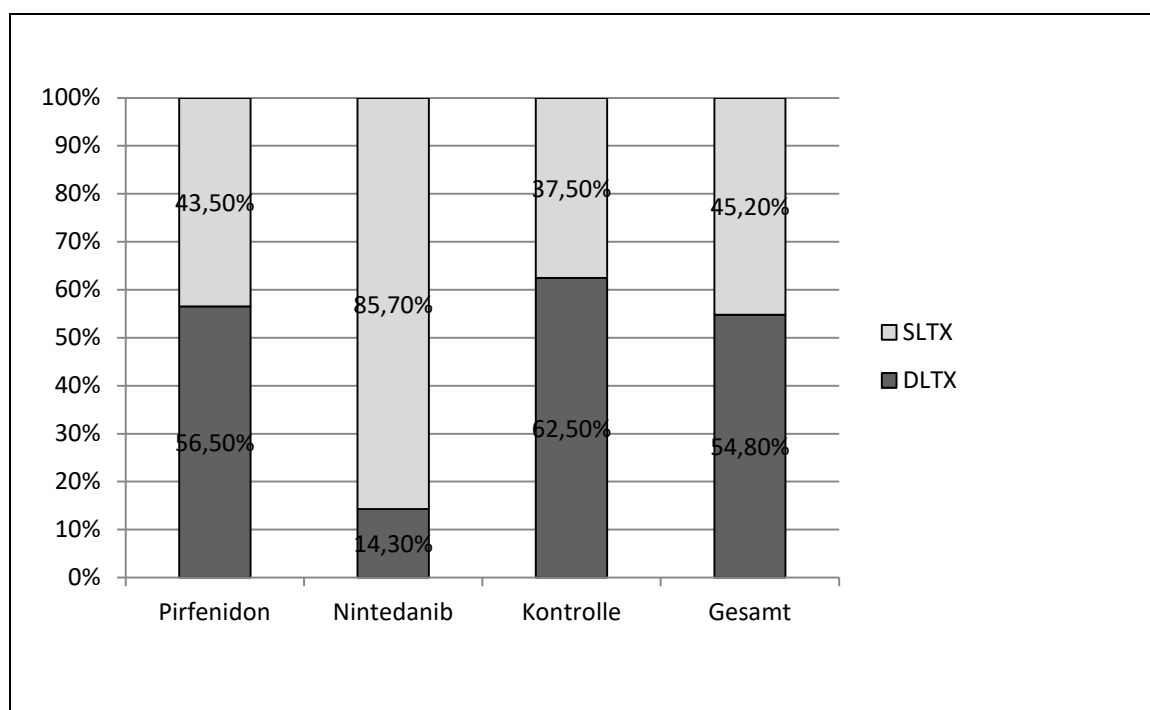


Abbildung 11: Anteile von Patienten mit DLTX und SLTX in den untersuchten Gruppen

3.3.2 Gerinnungsstatus, Blutverlust und Blutersatzprodukte

Bis zum Zeitpunkt der LTx erhielten insgesamt 15 Patienten (25%) eine blutverdünnende Therapie, davon 5 Pirfenidon-, 4 Nintedanib- und 6 Kontrollpatienten. Die meisten erhielten Acetylsalicylsäure, lediglich 4 Kontrollpatienten erhielten Marcumar. Kein Patient erhielt beides.

Tabelle 8 zeigt außerdem, dass sich im PTT-Wert, welcher unmittelbar vor Beginn der OP gemessen wurde, die Gruppen nicht signifikant voneinander unterscheiden ($p=0,65$). Dies war auch beim intraoperativen Blutverlust der Fall ($p=0,90$).

	Pirfenidon N=23	Nintedanib N=7	Kontrolle N=32	Gesamt N=62	p-Wert
Blutverdünnung vor OP	5 (22,7%)	4 (57,1%)	6 (19,4%)	15 (25%)	0,137
-Davon mit ASS	5 (100%)	4 (100%)	2 (33,3%)	11 (73,3%)	0,015 ¹
-Davon mit Marcumar	0	0	4 (66,7%)	4 (26,7%)	0,015 ²
PTT bei OP-Start	25,7±4,9	25,6±2,6	26,8±5,2	26,3±4,8	0,65

Tabelle 8: Blutgerinnung intraoperativ

1: Signifikanter Unterschied Kontrolle vs. Pirfenidon und Kontrolle vs. Nintedanib

2: Signifikanter Unterschied Kontrolle vs. Pirfenidon und Kontrolle vs. Nintedanib

Als intraoperative Blut- und Blutersatzprodukte wurden EKs, TKs, FFPs, Fibrinogen, PPSB und Cellsaverblut erfasst. Keine der genannten Substanzen wurde in einer der drei Gruppen in signifikant höherem oder geringerem Ausmaß verabreicht (siehe Tabelle 9). Abbildung 12 stellt die durchschnittliche intraoperative Gabe von EKs, TKs und FFPs dar.

	Pirfenidon N=23	Nintedanib N=7	Kontrolle N=32	p-Wert
EK (n±SD)	3,2±5,2	4,3±3,7	5,7±8,2	0,40
TK (n±SD)	0,55±1,5	0,9±1,5	1,3±2,1	0,31
FFP (n±SD)	5,6±6,4	6,7±7,5	9,2±11,0	0,34
Fibrinogen (g±SD)	0,76±1,48	0,86±1,57	1,16±1,92	0,71
PPSB (IE±SD)	434,8±1494,8	428,6±1133,9	431,3±1154,1	1,0
Callsaver (ml±SD)	93,9±159,5	0	56,8±155,9	0,30
Blutverlust in- traoperativ (ml)	2445,2±2443,6	2057,1±2297,0	2312,9±1522,7	0,90

Tabelle 9: Intraoperativer Bedarf an Blut(-ersatz-)produkten und Blutverlust, adaptiert von Leuschner et al. (73)

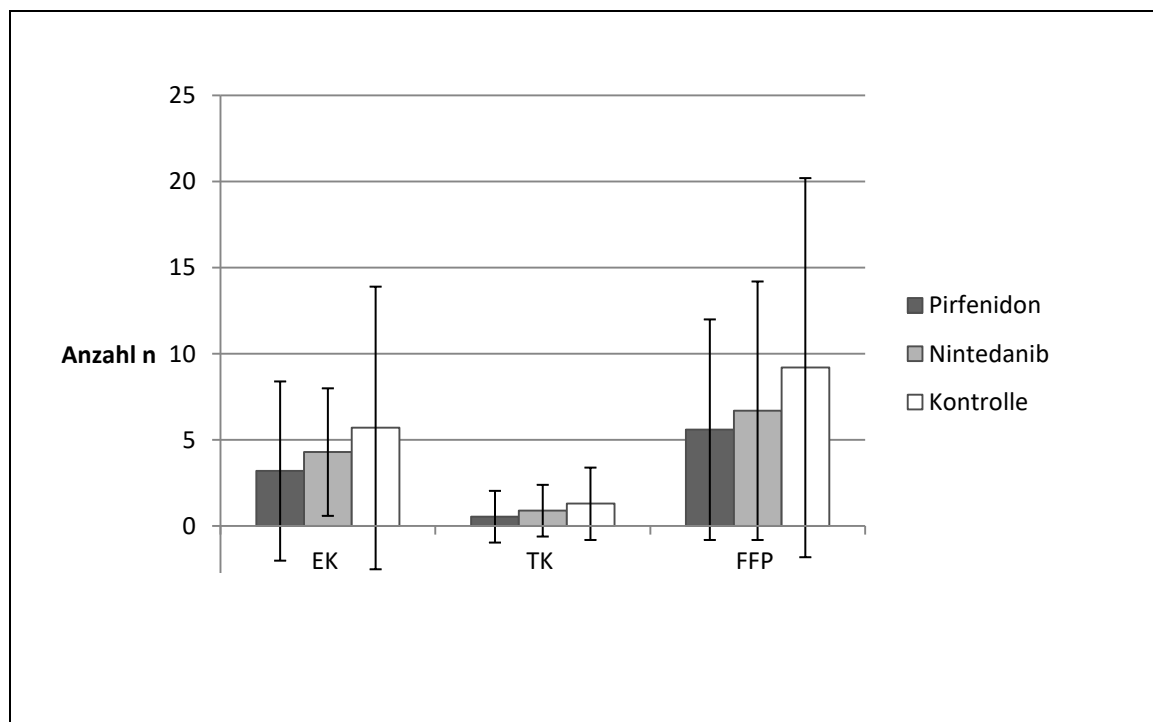


Abbildung 12: Intraoperative Gabe von EKs, TKs und FFPs

3.4 Postoperative Phase der LTx

3.4.1 Aufenthalt und Komplikationen auf der Intensivstation

3.4.1.1 Postoperative Oxygenierung

3.4.1.1.1 Beatmungssituation

Tabelle 10 zeigt die Beatmungssituation unmittelbar nach LTx auf der Intensivstation: Pirfenidon- und Nintedanib-Patienten waren nicht signifikant länger oder kürzer invasiv beatmet als Kontrollpatienten, weder im Vergleich der Gesamtdauer der Beatmung ($p=0,36$), noch im Hinblick auf die Tage bis zur ersten Extubation ($p=0,20$). Auch eine Gegenüberstellung der Reintubationsrate ergab keine signifikanten Unterschiede ($p=0,49$) (73).

	Pirfenidon N=23	Nintedanib N=7	Kontrolle N=32	Gesamt N=62	p-Wert
Mechanische Ventilation, Stunden (Mittelwert$\pm$SD)	143,0 $\pm$ 264,9	346,1 $\pm$ 450,3	304,3 $\pm$ 543,0	249,2 $\pm$ 449,5	0,36
Tage bis zur ersten Extubation (Mittelwert$\pm$SD)	2,7 $\pm$ 3,5	8,7 $\pm$ 16,0	11,4 $\pm$ 22,8	5,5 $\pm$ 9,1	0,20
Re-Intubationsrate, n(%)	4 (17,4%)	2 (28,6%)	4 (12,5%)	10 (16,1%)	0,49

Tabelle 10: Beatmungsverlauf, adaptiert von Leuschner et al. (73)

3.4.1.1.2 Extrakorporale Membranoxygenierung

Postoperativ zeigte sich in der Pirfenidon- und Nintedanibgruppe kein erhöhter Bedarf an ECMO-Therapie (siehe Tabelle 11), und keine verlängerte Laufzeit der ECMO. Jeder Patient wurde für die Dauer der postoperativen ECMO mittels Heparindauerperfusor antikoaguliert.

	Pirfenidon N=23	Nintedanib N=7	Kontrolle N=32	Gesamt N=62	p-Wert
Präoperative ECMO, n(%)	2 (8,7%)	0	2 (6,3%)	4 (6,4%)	1,0
-davon Antikoagulation, n(%)	2 (100%)	0	2 (100%)	4 (100%)	^a
-davon Laufzeit (Tage)	6,0±2,8	0	10,5±12,0	8,3±7,6	0,658
Intraoperative ECMO, n(%)	11 (47,8%)	4(57,1%)	15 (46,9%)	30 (48,4%)	0,94
-davon Antikoagulation, n(%)	7 (63,6%)	0	3 (20,0%)	10 (33,3%)	0,025 ¹
-davon Laufzeit (Stunden:Minuten)	2:29±0,57	2:45±1:46	3:45±2:00	3:08±1:41	0,15
Postoperative ECMO, n(%)	5 (21,7%)	1 (14,3%)	6 (18,8%)	12 (19,4%)	1,0
-davon Antikoagulation, n(%)	5 (100%)	1 (100%)	6 (100%)	12 (100%)	^a
-davon Laufzeit/Weaning (Tage)	2,0±2,0	2,0	3,2±2,6	2,5±2,3	0,66

Tabelle 11: ECMO-Therapie prä-, intra- und postoperativ, adaptiert von Leuschner et al. (73)

1: signifikanter Unterschied zwischen Pirfenidon vs. Kontrolle und Pirfenidon vs. Nintedanib

a: keine p-Werte, da alle betroffenen Patienten antikoaguliert wurden. Daher handelt sich „Antikoagulation“ in dem Fall um eine Konstante und keine Variable

3.4.1.2 Postoperativer Blutverlust und Bedarf an Blutprodukten

Tabelle 12 fasst den postoperativen Bedarf an Blutprodukten zusammen. Ähnlich wie beim intraoperativen Blutproduktbedarf zeichnen sich postoperativ die Pirfenidon- und Nintedanib-Gruppen nicht durch einen erhöhten Blutproduktebedarf aus. Zwei Patienten der Kontrollgruppe zeigten einen stark erhöhten Bedarf an Blutprodukten: Innerhalb der

ersten 30 Post-LTx Tage wurden bei dem ersten Patienten 45 EKs, 47 FFPs und 22 TKs und bei dem zweiten Patienten 65 EKs, 85 FFPs und 17 TKs verabreicht.

	Pirfenidon N=23	Nintedanib N=7	Kontrolle N=32	p-Wert
EK (n±SD)	4,2±5,7	7,2±8,1	9,3±14,7	0,54
TK (n±SD)	0,73±1,6	1,5±2,9	2,6±5,0	0,50
FFP (n±SD)	5,6±6,4	7,7±9,8	13,0±18,2	0,39
Fibrinogen (g±SD)	0,82±3,84	0	0,50±2,21	0,79
PPSB (IE±SD)	0	0	325,8±1486,8	0,50

Tabelle 12: Postoperativer Bedarf an Blut(-ersatz-)produkten, adaptiert von Leuschner et al. (73)

Abbildung 13 stellt den postoperativen Bedarf an EKs, TKs und FFPs nochmals bildlich dar.

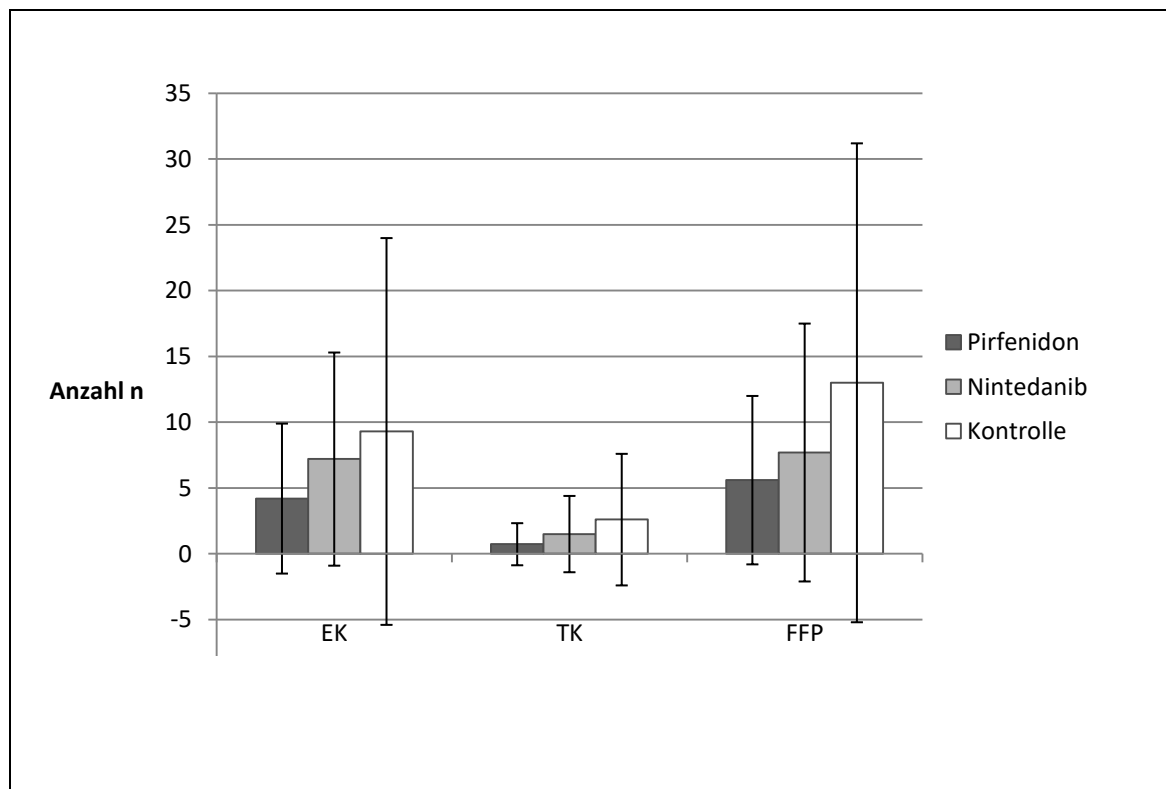


Abbildung 13: Postoperative Gabe von EKs, TKs und FFPs

In den intraoperativ routinemäßig angelegten Thoraxdrainagen, die unter anderem zur postoperativen Überwachung von Blutungen dienen, zeigte sich weder innerhalb der ersten 24 Stunden, noch über die gesamte Liegedauer ein signifikanter Unterschied der

Füllmenge. Auch die Liegedauer der Drainagen insgesamt war in allen Gruppen nahezu gleich (siehe Abbildung 14 und 15, Tabelle 13).

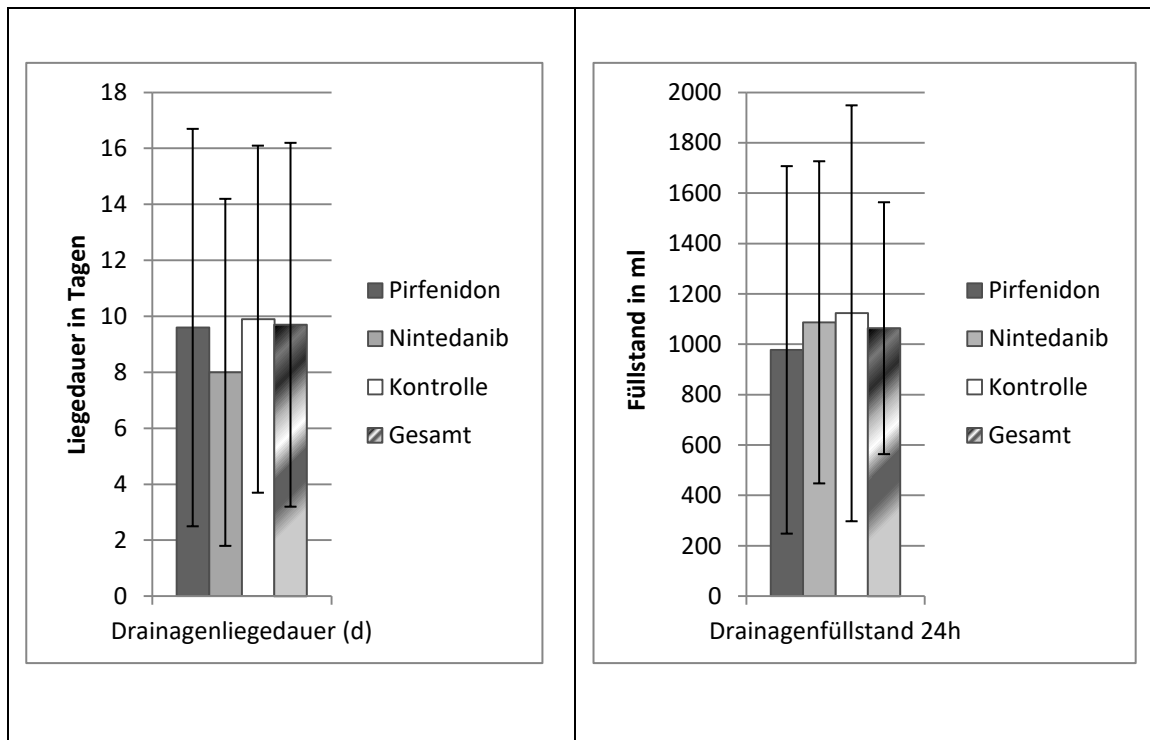


Abbildung 14: Drainagenliegedauer in Tagen

Abbildung 15: Drainagenfüllstand in ml nach den ersten 24 Stunden postoperativ

	Pirfenidon N=23	Nintedanib N=7	Kontrolle N=32	Gesamt N=62	p-Wert
Drainagenliegedauer, Tage, (Mittelwert±SD)	9,6±7,1	8,0±6,2	9,9±6,2	9,7±6,5	0,86
Drainagenfüllstand 24h, ml (Mittelwert±SD)	978,1±729,5	1087,5±639,50	1123,3±825±6	1064,2±767,4	0,81
Drainagenfüllstand insgesamt, ml (Mittelwert±SD)	4217,1±4462,6	3937,5±3616,5	4372,9±4473,3	4280,1±4340,8	0,98
Blutungsanämie, n(%)	10 (43,5%)	3 (42,9%)	18 (56,3%)	31 (50,0%)	0,60

Tabelle 13: Postoperativer Blutverlust

3.4.1.3 Re-Operationen und deren Gründe

Innerhalb der ersten 30 Tage nach LTx mussten insgesamt 23 Patienten (37,1%) einer operativen Revision unterzogen werden. Dabei gab es jedoch keinen signifikanten Unterschied, welcher Gruppe die Patienten angehörten. Es wurde weiter darauf eingehend untersucht, welche Gründe zu einer Revision führten. Dies waren, wie in Tabelle 14 gezeigt, der Reihe nach in ihrer Häufigkeit abnehmend: Blutungen im OP-Gebiet (n=11; 17,7%), Wunddehiszenzen (n=7; 11,3%), Revidierungen bei Wundinfektionen (n=5; 8,1%) und Hernien (n=1; 1,6%). Vergleicht man die Gruppen untereinander, so finden sich auch hier keine signifikanten Unterschiede bezüglich Auftretenshäufigkeit. Ein Patient der Kontrollgruppe musste sowohl wegen Blutungen als auch Wundheilungsstörungen mehrmals operativ revidiert werden (73).

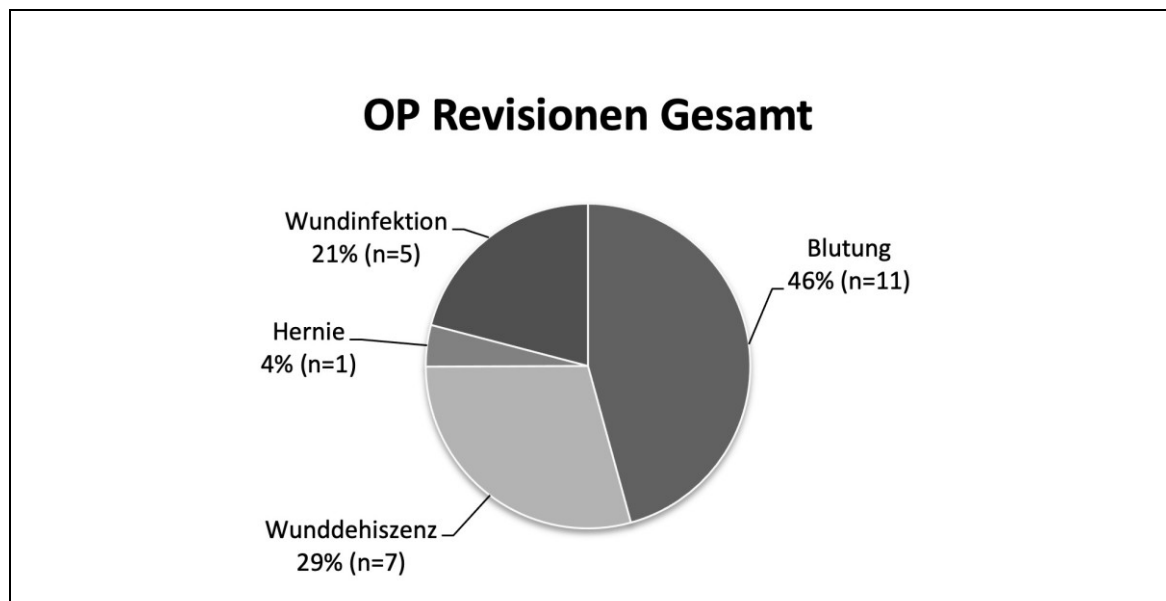


Abbildung 16: Gründe für OP Revisionen
Die Prozentangaben stellen die Verteilung innerhalb der 23 Patienten mit operativer Revision dar

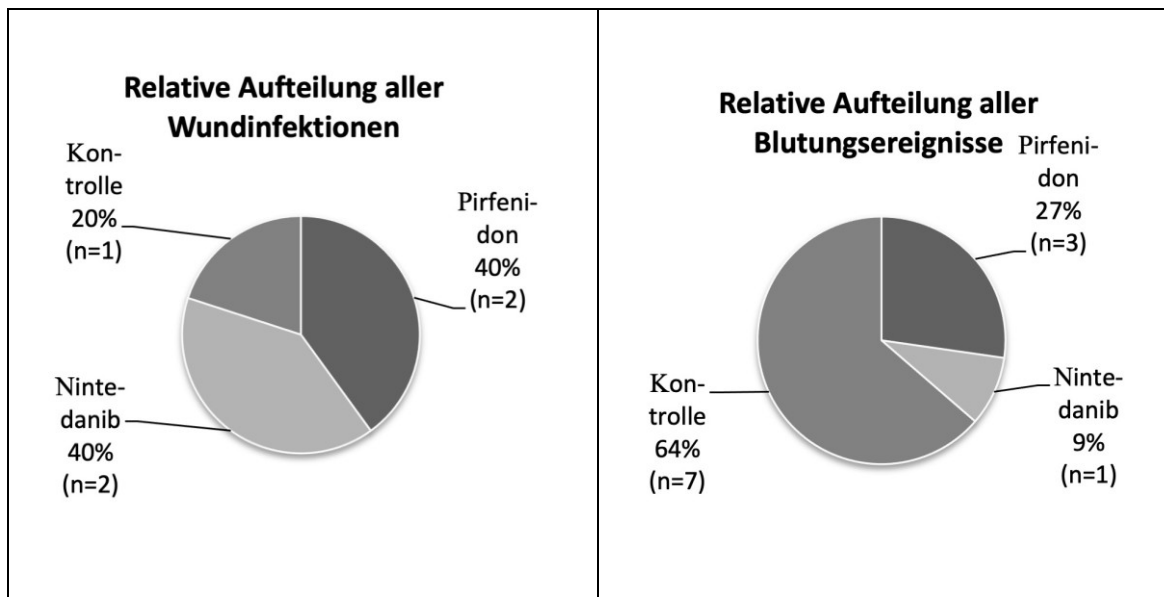


Abbildung 17: relative Aufteilung aller Wundinfektionen, die zu einer Re-OP führten, nach Untersuchungsgruppen

Abbildung 18: relative Aufteilung aller Blutungsereignisse, die zu einer Re-OP führten, nach Untersuchungsgruppen

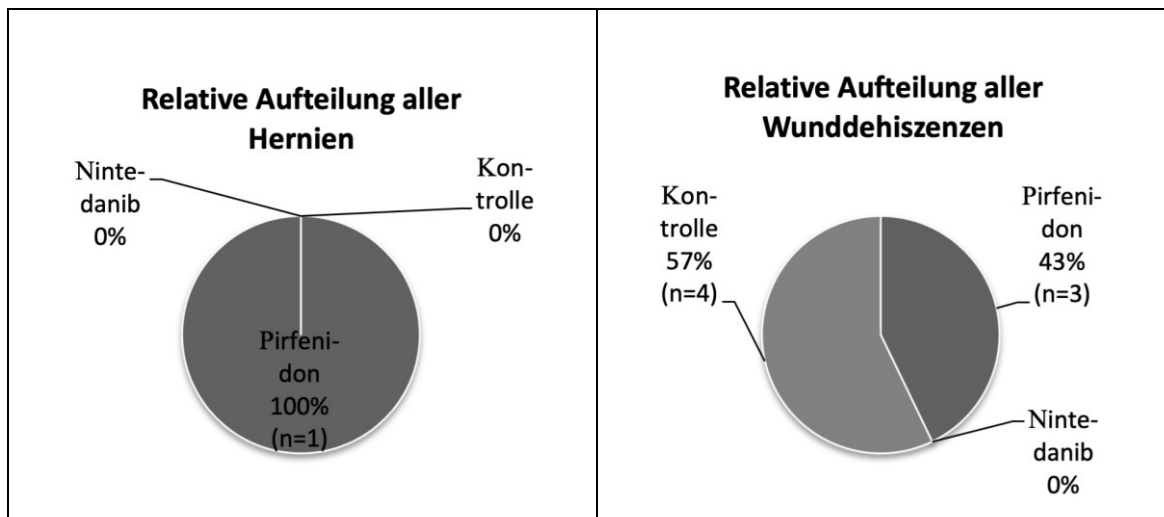


Abbildung 19: relative Aufteilung aller Hernien, die zu einer Re-OP führten, nach Untersuchungsgruppen

Abbildung 20: relative Aufteilung aller Wunddehiszenzen, die zu einer Re-OP führten, nach Untersuchungsgruppen

Die Abbildungen 17-20 sowie Tabelle 14 stellen dar, wie sich die Menge der jeweiligen Revisionsindikation auf die drei Studiengruppen verteilt. Nintedanib scheint hier meist die niedrigste Beteiligung aufzuweisen, jedoch ist der Unterschied im Vergleich aller Gruppen nicht signifikant.

	Pirfenidon N=23	Nintedanib N=7	Kontrolle N=32	Gesamt N=62	p-Wert
Re-OP <30d post-LTx insgesamt, n(%)	9 (39,1%)	3 (42,9%)	11 (34,4%)	23 (37,1%)	0,87
-Davon durch Blutung	3 (13,0%)	1 (14,3%)	7 (21,9%)	11 (17,7%)	0,80
Zeit bis zum Auftreten (in Tagen)	2,0±1,0	1	2,3±3,0	2,1±2,4	
-Davon durch Wunddehiszenz, n(%)	3 (13,0%)	0	4 (12,5%)	7 (11,3%)	0,66
Zeit bis zum Auftreten (in Tagen)	13,3±7,6		26,0±15,1	20,6±11,9	
-Davon durch Hernie, n(%)	1 (4,3%)	0	0	1 (1,6%)	0,48
Zeit bis zum Auftreten (in Tagen)	15			15	
-Davon durch Wundinfektion, n(%)	2 (8,7%)	2 (28,6%)	1 (3,1%)	5 (8,1%)	0,07
Zeit bis zum Auftreten (in Tagen)	15,0±7,1	13,0±4,2	27	16,6±5,7	

Tabelle 14: Re-Operationen post-LTx adaptiert von Leuschner et al. (73)

3.4.1.4 Anastomosenkomplikationen

Bei den bronchoskopisch kontrollierten Anastomosen ergaben sich keine erhöhten Komplikationsraten der antifibrotischen Gruppen (Pirfenidon: n=1(4,3%) vs. Nintedanib: n=1(14,3%) vs. Kontrolle n=7 (21,9%), p=0,20). Vielmehr trat bei keinem der Patienten, der mit Pirfenidon oder Nintedanib behandelt wurde, eine Anastomoseninsuffizienz auf, während bei 2 (6,3%) Patienten der Kontrollgruppe nach

27,0 ± 4,2 Tagen ein Interventionsbedarf mittels Fibrinverklebung deswegen nötig war. Dieser Unterschied war jedoch nicht signifikant erhöht (p=0,61) (73).

Anastomosennekrosen traten bei Patienten mit Pirfenidon (n=1; 4,3%), Nintedanib (n=1; 14,3%) und Kontrollen (n=5; 15,6%) nicht signifikant unterschiedlich auf (p=0,42). Die Nekrosen traten nach 10 (Pirfenidon), 8 (Nintedanib) und 15,4±7,6 Tagen (Kontrolle) auf (73).

3.4.1.5 Sonstige Komplikationen im frühpostoperativen Verlauf

In der unmittelbaren Post-LTx Phase wurde untersucht, ob bei Patienten Komplikationen, die für einen solchen Eingriff frühpostoperativ typisch sind, verstärkt oder vermindert auftraten. Hier zeigte sich bei keinem der untersuchten Parameter ein signifikanter Unterschied (siehe Tabelle 15). Insgesamt am häufigsten trat ein behandlungsbedürftiger Infekt auf der Intensivstation auf (ICU-Infekt) mit n=27 (43,5% aller Patienten, p=0,40), gefolgt von einem postoperativem Delir n=20 (32,3%, p=0,43) (73).

	Pirfenidon N=23	Nintedanib N=7	Kontrolle N=32	Gesamt N=62	p-Wert
Primary Graft Dysfunction, n(%)	2 (8,7%)	0	4 (12,5%)	6 (9,8%)	1,0
ICU-Infekt, n(%)	12 (52,2%)	4 (57,1%)	11 (34,4%)	27 (43,5%)	0,40
Katheterinfekt, n(%)	1 (4,3%)	2 (28,6%)	7 (21,9%)	10 (16,1%)	0,10
Post-OP NO-Bedarf, n(%)	3 (13,6%)	3 (42,9%)	6 (18,8%)	12 (19,7%)	0,25
Pleuraerguss, n(%)	3 (13,0%)	3 (42,9%)	3 (9,4%)	9 (14,5%)	0,74
Pneumothorax, n(%)	3 (13,0%)	0	5 (15,6%)	8 (12,9%)	0,87
Delir, n(%)	5 (21,7%)	3 (42,9%)	12 (37,5%)	20 (32,3%)	0,43
Postoperatives Vorhofflimmern, n(%)	7 (31,8%)	3 (42,9%)	4 (12,5%)	14 (23,0%)	0,09

Tabelle 15: Sonstige Komplikationen frühpostoperativ, adaptiert von Leuschner et al. (73)

3.4.1.6 Verweildauer

Im Durchschnitt dauerte es $18,0 \pm 19,3$ Tage, bis ein Patient die Intensivstation und $47,7 \pm 31,2$ Tage, bis er das Krankenhaus verlassen konnte (siehe Abbildung 21).

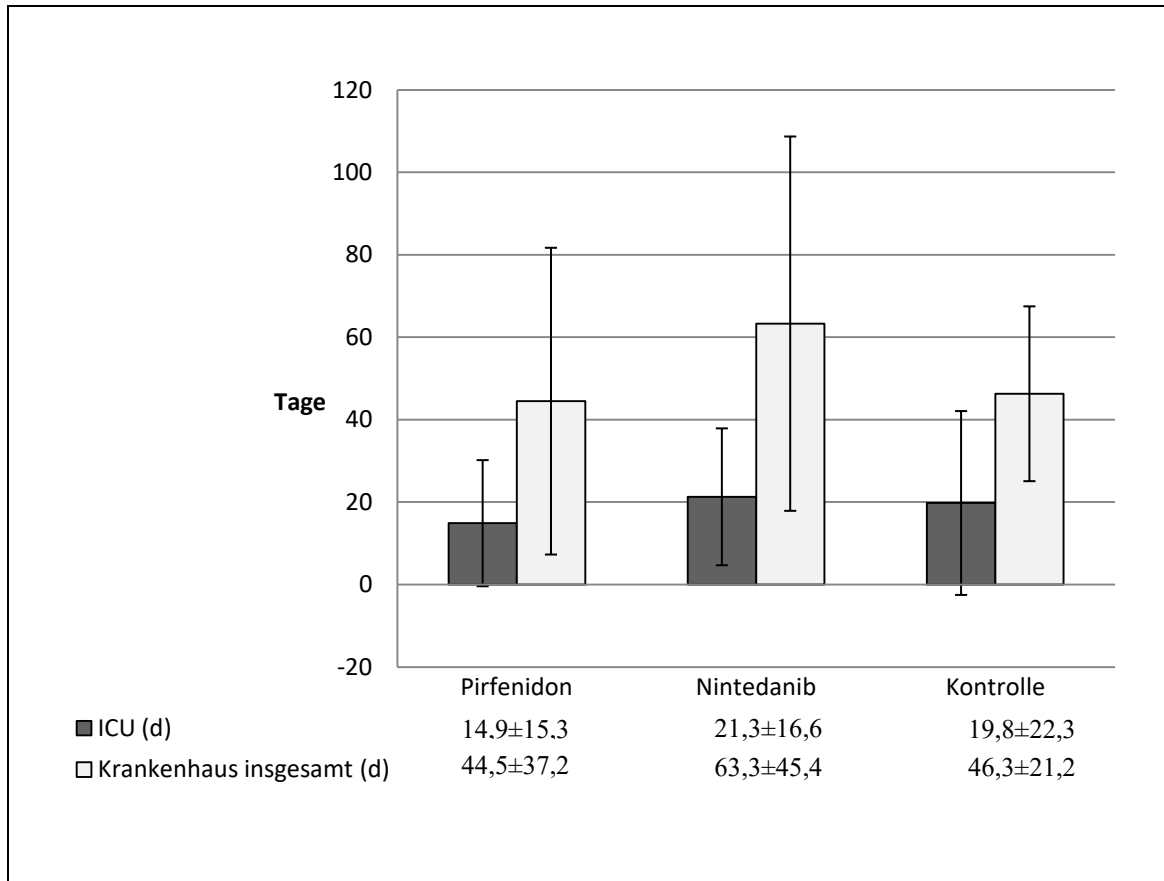


Abbildung 21: Verweildauer der untersuchten Gruppen auf ICU und im Krankenhaus gesamt in Tagen

Den kürzesten Krankenhausaufenthalt haben in beiden Fällen Patienten der Pirfenidon-Gruppe (ICU: $14,9 \pm 15,3$ Tage, Krankenhaus: $44,5 \pm 37,2$ Tage), während Nintedanib-Patienten im Schnitt jeweils die längste Aufenthaltsdauer vorwiesen (ICU: $21,3 \pm 16,6$ Tage; Krankenhaus: $63,3 \pm 45,4$ Tage). Kein Zeitraum war jedoch signifikant länger oder kürzer als ein anderer (ICU: $p=0,59$, Krankenhaus insgesamt: $p=0,37$) (73).

3.4.2 Abstoßungsdiagnostik

Im Vergleich des gemäß ISHLT zur Abstoßungsdiagnostik verwendeten Schemas zeigten in der ersten, mittels Bronchoskopie gewonnenen, post-LTx Biopsie nahezu alle Patienten (n=50; 94,3% bei insgesamt n=53 vorhandenen Eintragungen) eine Einordnung in die Kategorie A0. Die Unterschiede der Gruppen hierzu waren demnach mit einem $p=0,34$ nicht signifikant. Nur 3 Patienten zeigten eine Abstoßung $>A0$, wobei kein Patient ein Stadium $>A2$ zeigte. Auch in der Kategorie B, welche die Inflamationsreaktion beurteilt, waren keine signifikanten Unterschiede gegeben ($p=0,38$), auch wenn mit 34 (65,4% bei insgesamt n=52) Patienten erheblich weniger in die als „unauffällig“ geltende Kategorie B0 eingeordnet wurden. Außerdem wurde ein Patient aus der Kontrollgruppe als B2 klassifiziert, während dies bei keinem der antifibrotisch behandelten Patienten zutraf (Tabelle 16).

	Pirfenidon	Nintedanib	Kontrolle	Gesamt	p-Wert
ISHLT A:	N=20	N=7	N=26	N=53	0,34
A0, n(%)	19 (95%)	6 (85,7%)	25 (96,5%)	50 (94,3%)	
A1, n(%)	1 (5%)	0	1 (3,8%)	2 (3,8%)	
A2, n(%)	0	1 (14,3%)	0	1 (1,9%)	
ISHLT B:	N=20	N=6	N=26	N=52	0,38
B0, n(%)	16 (80%)	4 (66,7%)	14 (53,8%)	34 (65,4%)	
B1, n(%)	4 (20%)	2 (33,3%)	11 (42,3%)	17 (32,7%)	
B2, n(%)	0	0	1 (3,8%)	1 (1,9%)	

Tabelle 16: Histologie der ersten post-LTX Biopsie zur Abstoßungsdiagnostik

In der mittels LuFu durchgeführten Nachsorge der Patienten wurden der Best-FEV1-Wert und der Time-to-Best-Wert aller Studiengruppen miteinander verglichen (Tabelle 17). Während der Best-FEV1 bei allen Gruppen im Schnitt sehr ähnlich ausfiel ($p=0,96$)

mit einem Gesamtdurchschnittswert von $2,52 \pm 0,88$ Litern, erreichte die Nintedanib-Gruppe ihren Bestwert deutlich schneller, wenn auch nicht signifikant mit einem $p=0,39$ (Nintedanib $185,2 \pm 66,6$ d vs. Pirfenidon $308,5 \pm 219,5$ d vs. Kontrolle $334,4 \pm 239,0$ d). Anschließend wurden die Gruppen nochmals aufgetrennt in Patienten mit SLTx- und DLTx-Verfahren, da die Vermutung nahe liegt, dass bei verschiedenen großen Lungenvolumina sich auch andere Werte in der LuFu ergeben. Letztendlich setzte sich hier fort, was sich bereits in der Betrachtung der gesamten Gruppen zeigte: Keine der Gruppen wies eine signifikant bessere oder schlechtere Best-FEV1 auf (SLTx: $p=0,18$ mit insgesamt Best-FEV1= $2,22 \pm 0,77$ Liter und DLTx: $p=0,96$ mit Gesamt Best-FEV1= $2,76 \pm 0,89$ Liter) und auch das Time-to-Best war in der Nintedanib-Gruppe stets am geringsten (SLTx: $206,5 \pm 53,8$ d; DLTx: 100d) aber nicht signifikant (SLTx $p=0,46$; DLTx $p=0,48$).

	Pirfenidon	Nintedanib	Kontrolle	Gesamt	p-Wert
Best FEV1, Liter (mean±SD)	$2,48 \pm 0,95$ (N=20)	$2,59 \pm 0,62$ (N=5)	$2,53 \pm 0,95$ (N=30)	$2,52 \pm 0,88$ (N=55)	0,96
Time to Best, Tage (mean±SD)	$308,5 \pm 219,5$ (N=20)	$185,2 \pm 66,6$ (N=5)	$334,4 \pm 239,0$ (N=30)	$311,4 \pm 223,0$ (N=55)	0,39
SLTx BestFEV1, Liter (mean±SD), n=28	$2,22 \pm 0,82$ (N=10)	$2,49 \pm 0,67$ (N=4)	$2,13 \pm 0,82$ (N=11)	$2,22 \pm 0,77$ (N=25)	0,18
SLTx, Time to Best, Tage (mean±SD)	$283,0 \pm 274,6$ (N=10)	$206,5 \pm 53,8$ (N=4)	$389,4 \pm 304,3$ (N=11)	$317,6 \pm 268,6$ (N=25)	0,46
DLTx, Best FEV1, Liter (mean±SD), n=34	$2,74 \pm 0,85$ (N=10)	3,02 (N=1)	$2,76 \pm 0,96$ (N=19)	$2,76 \pm 0,89$ (N=30)	0,96
DLTx, Time to Best, Tage (mean±SD)	$334,0 \pm 157,8$ (N=10)	100 (N=1)	$302,6 \pm 194,1$ (N=19)	$306,3 \pm 181,3$ (N=30)	0,48
CLAD, n(%)	7 (30,4%) (N=23)	0 (N=7)	4 (12,5%) (N=32)	11 (17,8%) (N=62)	0,14

Tabelle 17: Postoperative LuFu-Kontrollen

Bei insgesamt 7 (30,4%) Pirfenidonpatienten und 4 (12,5%) Kontrollgruppenpatienten wurde im Beobachtungszeitraum ein CLAD diagnostiziert, aber bei keinem Nintedanib-Patienten ($p=0,14$) (73).

In der HLA-Diagnostik traten bei 10 (16,1%) Patienten donorspezifische Antikörper auf. Darunter waren von der Pirfenidongruppe 3 (13,0%), der Nintedanibgruppe 2 (28,6%) und der Kontrollgruppe 5 (15,6%) betroffen mit einem $p=0,56$ (73).

3.4.3 Cytomegalievirus-Diagnostik

Die Prävalenz von CMV-Trägern war bei Organspendern ($n=38$; 67,9%) und Empfängern ($n=32$; 54,2%) ähnlich (Tabelle 18). Zu einem Mismatch kam es in 48,2 % der Fälle ($n=27$). Bei insgesamt 33 Patienten (53,2%) wurde eine CMV-Reaktivierung nachgewiesen, welche sich in keiner der Gruppen signifikant gehäuft zeigte ($p=0,36$) (73). Im Gesamtdurchschnitt wurde eine solche Reaktivierung $76,5 \pm 85,9$ Tage nach Transplantation diagnostiziert, wobei sich die Studiengruppen bezüglich Zeitrahmen nicht signifikant voneinander unterschieden ($p=0,35$).

	Pirfenidon	Nintedanib	Kontrolle	Gesamt	p-Wert
Spender positiv, n(%)	N=21 12 (57,1%)	N=7 5 (71,4%)	N=28 21 (55,3%)	N=56 38 (67,9%)	0,41
Empfänger positiv, n(%)	N=22 14 (63,6%)	N=7 4 (57,1%)	N=30 14 (46,7%)	N=59 32 (54,2%)	0,50
Mismatch, n(%)	N=21 12 (57,1%)	N=7 3 (42,9%)	N=28 12 (42,9%)	N=56 27 (48,2%)	0,65
CMV-Reaktivierung, n(%)	N=23 14 (60,9%)	N=7 2 (28,6%)	N=32 17 (53,1%)	N=62 33 (53,2%)	0,36
Zeit bis CMV-Reaktivierung, Tage	92,2 $\pm$ 94,7	117,3 $\pm$ 133,2	55,8 $\pm$ 68,5	76,5 $\pm$ 85,9	0,35

Tabelle 18: Postoperativer CMV-Status

3.5 Überleben

Während des Untersuchungszeitraumes starben insgesamt 11 (17,7%) Patienten. Der häufigste Grund für Versterben war ein Multiorganversagen im Rahmen einer Sepsis (n=3). Weitere Gründe waren Pneumonie im Rahmen einer CLAD (n=2), invasive Aspergillose (n=2), primäres Transplantatversagen (n=1), Adenokarzinom (n=1) sowie Myokardinfarkt (n=1). Ein weiterer Patient wurde retransplantiert und verstarb kurz danach (73).

Das Überleben wurde nach mehreren Zeitintervallen betrachtet. Nach 1 Monat waren noch alle Patienten am Leben. Der erste Patient verstarb nach 2 Monaten und gehört zur Kontrollgruppe. Betrachtet man das weitere Gesamtüberleben, so waren nach 6 Monaten 93,4% (n=58), nach 12 Monaten 87,1% (n=54), nach 24 Monaten 83,9% (n=52) und nach 36 Monaten 83,9% (n=52) aller Patienten noch am Leben.

Die Überlebensraten nach 6 Monaten betrugen für die einzelnen Gruppen: Pirfenidon vs. Nintedanib vs. Kontrolle: 90,9% vs. 100% vs. 93,8%, nach 12 Monaten bereits 77,0% vs. 100% vs. 90,6%. Die Gruppen unterschieden sich nicht signifikant voneinander (Pirfenidon vs. Kontrolle $p=0,21$; Nintedanib vs. Kontrolle: $p=0,47$; Pirfenidon vs. Nintedanib: $p=0,28$) (73). Da die Zulassung von Nintedanib im Beobachtungszeitraum dieser Arbeit liegt, endet das Follow-up für die Nintedanib-Gruppe nach 18 Monaten. Nach 24 Monaten lag das Überleben in der Pirfenidon- und Kontrollgruppe bei 77,0% vs. 82,3% ($p=0,52$).

Die am längsten beobachteten Follow-Up Zeiträume betrugen 58 Monate. Im gesamten Zeitraum betrug die Überlebensrate von Pirfenidon vs. Kontrolle 67,4% vs. 82,3% ($p=0,38$, siehe Abbildung 22).

Auch eine DLTx hatte im Vergleich zu SLTx kein signifikant anderes Überleben aufgezeigt, weder im Gesamtvergleich ($p=0,16$), noch in den Untergruppen (Pirfenidon: $p=0,75$; Kontrollgruppe: $p=0,067$). Da nur ein Patient aus der Nintedanibgruppe eine DLTx erhielt, wurde hier keine Analyse durchgeführt (73).

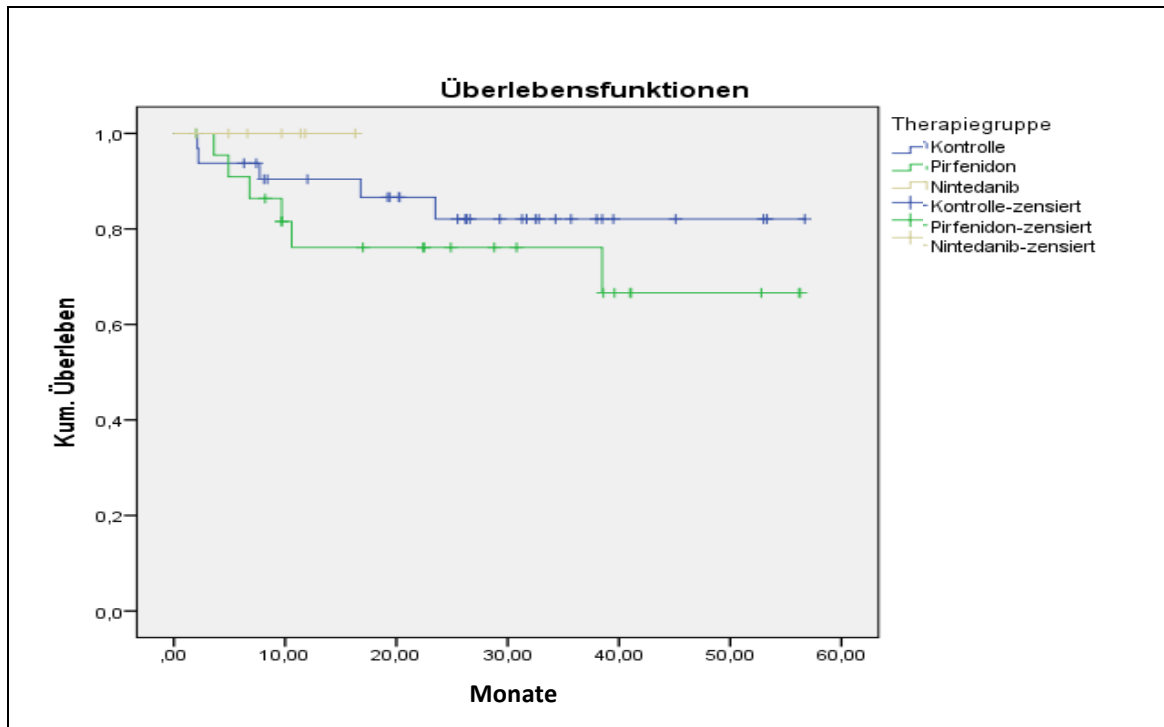


Abbildung 22: Kaplan-Meier Überlebenskurven aller Patienten über den gesamten Beobachtungszeitraum nach LTx, adaptiert von Leuschner et al.(73)

4. Diskussion

4.1 Einführung

Die IPF ist eine seltene, chronisch progrediente Erkrankung, die mit einem irreversiblen fibrotischen Umbau der Lungen einhergeht und mit einer mittleren Überlebenszeit von 2-3 Jahren eine schlechte Prognose hat (4, 6, 13). Die Möglichkeiten, den Krankheitsverlauf positiv zu beeinflussen, sind sehr begrenzt. Aktuell werden mit Pirfenidon und Nintedanib nur zwei Medikamente zur antifibrotischen Therapie empfohlen, die nachweislich in der Lage sind, den fibrotischen Umbau und damit den Verlust an Lungenfunktion zu verlangsamen (16, 17, 23, 25, 29, 30). Nichtsdestotrotz ist eine LTx nach wie vor bei geeigneten Patienten ein Mittel der Wahl, das die Überlebenszeit von IPF-Patienten verlängern kann (2, 36, 37). Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung und der Neuheit der antifibrotischen Medikamente (Zulassung in Europa, Pirfenidon: 2011, Nintedanib: 2015) ist noch weitgehend unklar, ob Pirfenidon und Nintedanib Einfluss auf den Verlauf und den Langzeiterfolg einer LTx haben. Aufgrund ihres Wirkmechanismus könnten diese beispielsweise Wundheilungsstörungen oder erhöhte Blutungskomplikationen verursachen (21, 22, 28). Die Frage nach der Sicherheit einer antifibrotischen Therapie im Hinblick auf die LTx ist auch insofern von dringender Wichtigkeit, wenn man zum Vergleich ein anderes Beispiel aus der Pulmologie betrachtet: Bei der Lymphangioliomyomatose empfiehlt die Leitlinie der ERS, dass das Medikament Sirolimus, welches zur Behandlung dieser Krankheit eingesetzt werden kann, abgesetzt werden soll, sobald der Patient zur LTx gelistet wird, da es vermehrt Hinweise darauf gibt, dass Sirolimus die postoperative Wundheilung beeinträchtigt und zu Wunddehiszenzen führen kann (74, 75). Die Notwendigkeit, ein Medikament, das der Behandlung einer Krankheit dient, auf unbestimmte Zeit bis zur LTx abzusetzen, um das LTx-Ergebnis nicht zu gefährden, ist weiterhin Gegenstand andauernder kontroverser Diskussionen (75, 76).

Zum Zeitpunkt der Datensammlung dieser Arbeit waren zu dieser Thematik bisher nur ein Fallreport von Paone et. al. über einen italienischen Patienten, der Pirfenidon bis zur LTx erhielt, und von Delanote et. al. eine Fallserie aus Belgien mit 7 Pirfenidon und 2 Nintedanib Patienten publiziert worden (55, 56). Da in den letzten Jahren die Zahl der Patienten, die vor LTx mit einer antifibrotischen Therapie behandelt wurden, stetig steigt, war es das Ziel dieser Arbeit, peri- und postoperative Verläufe und Komplikatio-

nen sowie das Langzeitüberleben nach LTx mit einer größeren Patientenzahl am Lungentransplantationszentrum des Klinikums der Universität München zu analysieren.

4.2 Einfluss von antifibrotischer Therapie auf den präoperativen Verlauf

Diese Arbeit untersuchte verglichen mit den Fallreport von Paone et al. und Delanote et al. die bisher größte Patientenmenge mit antifibrotischer Therapie vor LTx (n=30 vs. n=1 vs. n=9) und stellt ihr eine annähernd gleiche Zahl an Kontrollpatienten gegenüber (n=32 vs. n=0 vs. n=6) (55, 56).

Bei den demographischen Daten zeigten sich zwei signifikante Unterschiede: Zum einen waren die Kontrollpatienten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose signifikant jünger als die Pirfenidongruppe. Jedoch lagen hier nicht Werte von allen Patienten vor und da die Erstdiagnose oft nicht in unserer pulmologischen Abteilung gestellt wurde, sondern die Patienten meist im Krankheitsverlauf zur Weiterbehandlung zu uns überwiesen wurden, beruhen diese Werte oft auf mündlichen Aussagen der Patienten und unterliegen daher einem Recall-Bias. Somit hat der Wert „Alter bei Erstdiagnose“ einen verminderten Aussagewert. Zum anderen ist die Pirfenidon- und Nintedanibgruppe zum Zeitpunkt der LTx signifikant älter als die Kontrollgruppe. Dies könnte ein Hinweis darauf sein, dass eine antifibrotische Therapie den Zustand eines IPF-Patienten soweit stabilisiert, dass diese ein höheres Alter erreichen, bis die Indikationen zur aktiven Listung erfüllt sind. Leuschner et al. konnten hierzu außerdem zeigen, dass bei jüngeren IPF-Patienten unter 50 Jahren ein längerer Zeitraum verstreicht als bei Patienten über 50 Jahren, bis diese eine antifibrotische Therapie erhalten und deuteten an, dass auch jüngere IPF-Patienten von einem früheren Beginn einer antifibrotischen Therapie profitieren könnten (77). Unter Berücksichtigung einer Studie von Ley et al., welche aufzeigt, dass Patienten mit IPF unter Pirfenidonthherapie eine signifikant niedrigere respiratorisch bedingte Hospitalisationsrate aufweisen, als IPF Patienten ohne Pirfenidon, ergeben sich zahlreiche Hinweise, dass eine antifibrotische Therapie vor LTx als sicher und stabilisierend angesehen werden kann (78).

Auch Delanote et al. und Paone et al. äußerten Hinweise auf einen stabileren präoperativen Zustand im Rahmen eines verringerten FVC-Verlustes nach Einleitung der antifibrotischen Behandlung (55, 56). Dies spiegelt somit auch die Ergebnisse der CAPACITY

und INPULSIS Studien wider (23, 25, 30). In dieser Arbeit wurden keine präoperativen Langzeitverläufe der spirometrischen Werte beobachtet, sondern vielmehr die jeweils letzte LuFu vor LTx ermittelt, um den Lungenzustand vor LTx vergleichen zu können. Auch wenn alle Patientengruppen eine stark eingeschränkte Lungenfunktion zeigten, hatte hier die Kontrollgruppe bei FVC, FEV1 und dem 6MWD, wenn auch nicht signifikant, den schlechtesten Wert. Einzig der DLCO ist in der Kontrollgruppe signifikant schlechter als bei der Pirfenidongruppe. Dies könnte ein Hinweis für ein besseres Überleben von Patienten unter antifibrotischer Therapie sein, was ihnen wertvolle Zeit auf der Transplantatswarteliste verschafft. Dennoch unterscheiden sich die Wartelistenzeiten der Studiengruppen nicht signifikant voneinander.

Bessere LuFu-Werte erwecken den Eindruck, Patienten unter antifibrotischer Behandlung seien in einem besseren Gesundheitszustand in die LTx gegangen. Dem muss aber gegenübergestellt werden, dass Nintedanib-Patienten signifikant mehr kardiovaskuläre Risikofaktoren in Form von KHK und Hypercholesterinämie hatten, als die Kontrollgruppe.

Die genannten signifikanten Unterschiede in den demographischen Daten und der DLCO-Werte zeigen, dass die Kontrollgruppe und antifibrotischen Gruppen präoperativ nicht einander angepasst waren. Dies erlaubt zwar einerseits Diskussionen über die Einflussnahme von Pirfenidon und Nintedanib auf den präoperativen Status, vergleichende Aussagen über das postoperative Therapieergebnis werden hierdurch allerdings erschwert. Dem ist aber entgegenzuhalten, dass sich die Gruppen nicht im LAS und GAP-Index, auch wenn es bei diesem mit Werten zwischen 3-8 zu einer hohen Bandbreite des Krankheitsschweregrades kam, nicht signifikant voneinander unterscheiden, was auf einen ähnlichen Gesundheitszustand vor LTx und geschätztes Überleben der drei Studiengruppen hinweist (73).

Ist eine Listung erst erfolgt, sollte also ein stabilerer Lungenzustand nicht dazu führen, bei geeigneten Patienten keine LTx durchzuführen oder aufzuschieben, da auch bei Patienten mit antifibrotischer Therapie eine weitere Verschlechterung der FVC zu erwarten ist.

4.3 Einfluss von antifibrotischer Therapie auf den perioperativen Verlauf

Die in Punkt 4.2 erwähnten Fälle von KHK mit Intervention zogen als Konsequenz auch meist eine Therapie mit ASS nach sich. Auch hier gab es in der Nintedanibgruppe signifikant mehr Patienten mit ASS als in der Kontrollgruppe. Dies führte jedoch zu keinem erhöhten intraoperativem Blutverlust und Blutproduktebedarf in dieser Gruppe. Bei genauerer Betrachtung aller Patienten mit ASS war festzustellen, dass nur ein Patient massentransfundierte wurde und alle anderen einen Blutproduktebedarf unter- oder innerhalb der angegebenen Durchschnittswerte hatten. Bei den verabreichten Blutprodukten präsentieren sich insgesamt sehr breit gefasste Standardabweichungen, die durch die hohe Bandbreite der verabreichbaren Mengen zustande kommen, je nach Indikation vom absoluten Verzicht bis zur Massentransfusion.

Die präoperativ schlechteren LuFu-Werte der Kontrollgruppe führten nicht zu einem Unterschied in der Notwendigkeit einer intraoperativen ECMO-Anlage. Diese war in allen drei Gruppen etwa gleich häufig präsent. Im internationalen Vergleich gehen die Angaben, in wievielen Fällen eine intraoperative ECMO bei LTx zum Einsatz kam, sehr weit auseinander: Schmack et al. vergleicht in einem Artikel mehrere Studien miteinander und gibt an, dass etwa zwischen 28% und 84% der LTx, unabhängig von der Grunderkrankung, keine EKZ zum Einsatz kam (48). In diesen weit gefassten Rahmen reiht sich auch die Anzahl des intraoperativen ECMO-Einsatzes dieser Arbeit mit insgesamt n=30 (48,8%) ein.

Insgesamt zeigte keine der drei Studiengruppen ein signifikant höheres oder niedrigeres Risiko für intraoperative Blutungen. Auch präoperative Faktoren wie signifikant höheres Alter oder schlechtere DLCO führten in den Studiengruppen zu keinen signifikanten Risiken und Unterschieden im OP-Verlauf.

Diese Ergebnisse sind auch für den Aspekt zur Verwendung von ECMO-Geräten äußerst wichtig: Der Einsatz von EKZ bei LTx ist in vielen Punkten seit Jahren Gegenstand zahlreicher Diskussionen: So zeigten Studien, dass die Verwendung von ECMO dem CPB überlegen sein kann, unter anderem aufgrund des geringeren Bedarfs an Blutprodukten, eines kürzeren Aufenthalts auf der Intensivstation und ein möglicherweise geringeres Auftreten eines PGD (48-50). Vor diesem Hintergrund machen die Ergebnisse dieser Arbeit deutlich, dass eine antifibrotische Therapie den ECMO Aspekt im

Rahmen der LTx bei fehlenden Hinweisen auf erhöhte Blutungs- oder Transfusionszahlen nicht behindert.

Auch bei Delanote et al. konnten keine signifikanten Unterschiede bezüglich Blutungskomplikationen oder intraoperativen ECMO-Einsätzen gefunden werden (56).

4.4 Einfluss von antifibrotischer Therapie auf den postoperativen Verlauf

Es wurden keine Hinweise gefunden, dass Pirfenidon oder Nintedanib einen Einfluss auf postoperative Komplikationen, Beatmungsdauer und ECMO-Häufigkeit und Laufzeit hatten.

Auch in der frühen postoperativen Phase zeigte sich bezüglich Blutungskomplikationen kein erhöhtes Risiko unter antifibrotischer Therapie. Der durchschnittliche Bedarf an EKs, TKs und FFPs, die Drainagenfüllmengen und die Häufigkeit der OP-Revisionen waren mit Pirfenidon und Nintedanib sogar stets geringer als in der Kontrollgruppe. Dies hängt vermutlich aber nicht mit der antifibrotischen Therapie zusammen, sondern kann mit der Marcumartherapie einhergehen, die sich bei 4 der Kontrollpatienten fand. 3 von 4 Marcumarpatienten mussten aufgrund einer Blutung operativ revidiert werden. 2 von diesen 3 Patienten mussten massentransfundiert werden und hatten von allen 62 Patienten den mit Abstand höchsten Bedarf an EKs, FFPs und TKs. Dies ist wahrscheinlich nicht allein durch die Marcumareinnahme zu erklären, ein chirurgischer Grund für eine Blutung ist mit in Betracht zu ziehen. Eine definitive Aussage über den Zusammenhang von prä-LTx Marcumartherapie und post-LTx Blutungsrisiko kann jedoch nicht getroffen werden. Hierzu sind weitere Studien mit größeren Fallzahlen nötig. Es gibt bisher wenige Studien, die die Ursachen und Risikofaktoren von Blutungen nach LTx untersucht haben. Eine Studie aus Wien kommt unter anderem zu dem Schluss, dass der prä- und postoperative ECMO-Einsatz einen signifikanten Risikofaktor darstellt (79).

Weiterhin haben Pirfenidon und Nintedanib sowohl die Wundheilung an der thorakalen Wand, als auch an den Anastomosen nicht negativ beeinflusst. Diese Erkenntnisse decken sich weitgehend mit denen von Delanote et al., welche prozentual zwar mehr Anastomosenkomplikationen der antifibrotisch behandelten Patienten ($4/9 = 44,4\%$ vs. $2/30 = 6,6\%$) beobachtete, aber keinen einzelnen Fall von thorakaler Wundheilungsstö-

rung und Blutungskomplikationen beschrieb (56). Dies ist am ehesten auf die, verglichen mit dieser Arbeit, geringeren Fallzahlen zurückzuführen (siehe 4.2). Bei Delanote et al. wurden mit OP-Revisionen durch Blutungen und Bedarf an Blutprodukten auch ähnliche Parameter herangezogen, um den Begriff der Blutungskomplikation erfassen zu können (56).

Der LAS war im Vergleich mit anderen Studien relativ hoch (56, 80). Einer Studie nach Hayanga et al. aus dem Jahr 2015 zufolge führt ein erhöhter LAS zu einer erhöhten 1-Jahres-Mortalität (81). Die Durchschnitts-LAS-Werte aller Studiengruppen der vorliegenden Arbeit fallen bei Hayaga et al. in die Kategorie mit dem schlechtesten Überleben: 80,9% 1-Jahresüberlebensrate (81). Die Betrachtung des Langzeitüberlebens verdient daher ein besonderes Augenmerk. Das 1-Jahresüberleben aller Patienten lag in der vorliegenden Arbeit mit 87,1% geringfügig höher als bei Hayaga et al. Nach 24 Monaten waren noch 83,9% der Patienten am Leben. Bei Delanote et al. waren nach einem Jahr noch 100% und nach zwei Jahren 80% der Patienten am Leben, zeigte also bei geringerer Patientenzahl ein ähnliches Überleben (56). Vergleicht man die Pirfenidon-, Nintedanib- und Kontrollgruppe miteinander, zeigt sich kein signifikanter Überlebensvorteil oder -nachteil einer Gruppe. Auffallend ist, dass Nintedanib ein Überleben von 100% aufweist. Die Aussagekraft dieser Tatsache ist jedoch durch die verglichen mit der Pirfenidon- und Kontrollgruppe geringere Patientenzahl von $n=7$ und die kürzere Follow-up-Zeit reduziert.

Betrachtet man für das Langzeitüberleben den Lungenzustand, finden sich keine Unterschiede in der Häufigkeit der CLAD, im erreichten Best-FEV1 und in der Zeit, bis dieser erreicht wurde. Auffallend ist, dass Nintedanib-Patienten stets, wenn auch nicht signifikant, am besten abschnitten: keine CLAD, höchste Best-FEV1 und kürzeste Zeit zum Erreichen des Best-FEV1. Ein protektiver Effekt von Nintedanib ist hier aber noch nicht anzunehmen. Da das Follow-up für Nintedanib am kürzesten war, kann es sein, dass noch nicht ausreichend Zeit für die Entwicklung einer CLAD verstrichen ist. Ferner wurden zwei Nintedanib-Patienten so kurz vor Ende des Beobachtungszeitraumes transplantiert, dass noch nicht ausreichend Zeit für eine Erfassung des Best-FEV1 war. Somit bleiben 5 Nintedanib-Patienten (davon 4 für SLTx und 1 für DLTx) für die Erfassung übrig, was die Repräsentativität der abgebildeten Werte stark einschränkt.

Diese Zusammensetzung der Studiengruppen zeigt einen limitierenden Faktor dieser Arbeit: Da alle Daten nur von Patienten stammen, die im Transplantationszentrum des

Universitätsklinikums München behandelt wurden, handelt es sich somit um eine Single-Center-Studie, weshalb die Fallzahlen verhältnismäßig klein sind, obwohl es sich zum Zeitpunkt der Datenerhebung um die bisher größte Menge an Patienten handelte, die zu diesem Thema untersucht wurden (55, 56, 73). Dies schreibt den Ergebnissen eine begrenzte Aussagekraft zu, es erfordert weitere Studien mit höheren Fallzahlen, um die Sicherheit und den Einfluss antifibrotischer Medikamente im Hinblick auf eine LTx zu belegen. Eine kurz nach dieser Arbeit publizierte Multi-Center-Studie geht bereits in diese Richtung, indem sie 100 IPF-Patienten, die ausschließlich eine DLTx erhielten, auf ähnliche Parameter untersuchte. Sie kam ebenso zu dem Schluss, dass eine prä-LTx Behandlung mit Pirfenidon oder Nintedanib das postoperative Ergebnis nicht beeinträchtigt (82).

Den geringen Fallzahlen ist es auch geschuldet, dass in den drei Gruppen Kofaktoren zusammengefasst wurden, von denen eine gesonderte Betrachtung interessant gewesen wäre, um deren Einfluss auf das Therapieergebnis zu unterscheiden. So wurden postoperativ nur vereinzelt die Ergebnisse von SLTx und DLTx getrennt betrachtet. Dies zeigt, dass neben Studien mit größeren Fallzahlen auch solche erforderlich sind, die sich auf einzelne Teilaspekte fokussieren, um diese dann genauer beschreiben zu können. Am Klinikum der Universität München wurden mittlerweile auch Daten publiziert, die sich nur auf IPF-Patienten mit SLTx konzentrierte: Veit et al. untersuchte das postoperative Therapieergebnis von 17 IPF-Patienten, die prä-LTx Pirfenidon erhielten und eine SLTx bekamen, verglichen mit 26 Kontrollpatienten und kam zu dem Schluss, dass die Pirfenidongruppe nicht nur keinerlei erhöhte Komplikationsraten auswies, sondern dass diese sogar eine signifikant geringer ausgeprägte PGD und kürzere Zeit an der Beatmungsmaschine aufwiesen (83). Eine italienische Fallserie wiederum ging mit 9 Patienten nur auf den Einfluss von Nintedanib ein und bestätigte auch hier ein weiteres Mal, dass es zu keinen erhöhten Risiken bezüglich Blutung und weiteren Komplikationen kommt (84). Mortensen et al. wiederum betrachtete nur den Aspekt der Wundheilungsstörungen bei Pirfenidon und konnte zeigen, dass unter Pirfenidon Sternumdehiszenzen und Anastomosekomplikationen während einer postLTx-Follow-up-Zeit von 90 Tagen nicht häufiger auftreten (85).

Trotz der genannten Limitationen zeigt sich daher, dass die postoperativen Ergebnisse dieser Arbeit, die durchaus bereits auf eine sichere Anwendung antifibrotischer Thera-

pie im Hinblick auf die LTx hinweisen, in den oben erwähnten Studien ihre Bestätigung finden.

Letztendlich muss betont werden, dass eine postoperative Komplikation umso unwahrscheinlicher durch Pirfenidon und Nintedanib hervorgerufen werden kann, je länger das Ereignis von der LTx entfernt ist, da diese zum Zeitpunkt der Operation abgesetzt wurden und über eine kurze Halbwertszeit (Pirfenidon: ca. 3 Stunden, Nintedanib: ca 10 Stunden) verfügen (26, 27).

4.5 Schlussfolgerung

Schließlich konnte mit dieser Arbeit gezeigt werden, dass Pirfenidon und Nintedanib keinen Einfluss auf das peri- und postoperative Blutungsrisiko haben und auch nicht zu Wundheilungsstörungen führen.

Darüber hinaus können weitere Vorteile einer antifibrotischen Therapie in Betracht gezogen werden. In dieser Arbeit hatten die antifibrotischen Gruppen bessere LuFu-Werte und waren signifikant älter als die Kontrollgruppe zum LTx-Zeitpunkt. Dennoch zeigte sich postoperativ ein gleiches Langzeitüberleben und keine höhere Anzahl der untersuchten Komplikationen. Gepaart mit den Erkenntnissen wie der INPULSIS-2-Studie, in welcher die Patienten beispielsweise unter Nintedanib-Therapie eine signifikant höhere Lebensqualität beschrieben, kann folgende Vermutung aufgestellt werden (30): Patienten mit Pirfenidon oder Nintedanib erleben die Zeit bis zur LTx möglicherweise als etwas weniger belastend und können die Zeit bis zur LTx möglicherweise länger hinauszögern, als Patienten mit IPF, die keine antifibrotische Therapie erhalten, ohne dabei ein signifikant schlechteres postoperatives Therapieergebnis in Kauf zu nehmen.

Somit gibt es keine Hinweise darauf, dass eine antifibrotische Therapie mit Pirfenidon oder Nintedanib bei IPF Patienten, die einer LTx unterzogen werden, zu vermehrten Komplikationen führt. Auf Grundlage der Ergebnisse dieser Arbeit erscheint eine antifibrotische Therapie mit Pirfenidon oder Nintedanib, wenn sie bis zum Zeitpunkt der LTx eingenommen wird, als sicher und muss nicht vorsorglich einen bestimmten Zeitraum vor LTx abgesetzt werden.

Die in den vorhergehenden Punkten bereits erwähnten Limitationen, denen diese retrospektive Single-Center-Studie unterliegt, machen es dennoch nötig, dass weitere Studi-

en mit größeren Fallzahlen und stärkerem Abgleich der Studiengruppen erforderlich sind, um den Sicherheitsaspekt von antifibrotischer Therapie im Rahmen der LTx abzusichern. Die hierzu in den vorhergehenden Punkten bereits erwähnten Studien zeigen jedoch, dass sich deren Ergebnisse und Schlussfolgerungen mit denen in dieser Arbeit zu einem großen Teil decken und bestätigen.

Ein Teil der Daten und Ergebnisse dieser Arbeit wurde bereits publiziert, was die Relevanz und Dringlichkeit zur Klärung dieser Thematik zeigt (73). Somit ist es gelungen, einen wichtigen Grundstein für weitere Forschungen zu diesem Thema zu schaffen.

5. Zusammenfassung

Pirfenidon und Nintedanib sind antifibrotische Medikamente, die zur Behandlung einer IPF eingesetzt werden. Es besteht die Möglichkeit, dass diese Medikamente auf das Blutungsrisiko oder die Wundheilung nach großen Operationen Einfluss nehmen und so etwa die Bildung einer suffizienten Bronchialanastomose nach LTx unterbinden. Das Ziel dieser Arbeit war es, bei Patienten mit IPF den Einfluss einer vorangegangenen Therapie mit Nintedanib und Pirfenidon auf das Therapieergebnis nach LTx zu überprüfen.

Alle Patienten mit einer IPF, die am Klinikum der Universität München im Zeitraum zwischen Januar 2012 und November 2016 eine LTx bekamen, wurden hierfür retrospektiv darauf untersucht, ob sie bis mindestens 30 Tage vor LTx eine antifibrotische Therapie erhielten. Anschließend wurden perioperativer Verlauf, postoperatives Therapieergebnis und Langzeitüberleben bei Patienten mit und ohne antifibrotischer Therapie retrospektiv analysiert und miteinander verglichen.

Insgesamt wurden in diesem Zeitraum 62 Patienten mit IPF transplantiert. Davon erhielten 23 (37,1%) Pirfenidon, 7 (11,3%) Nintedanib und 32 (51,6%) keine antifibrotische Therapie. Die Patienten ohne antifibrotische Therapie bildeten die Kontrollgruppe. Patienten mit antifibrotischer Therapie waren zum Zeitpunkt der Therapie signifikant älter und ihre DLCO war signifikant höher als in der Kontrollgruppe. In den ersten 30 Tagen post-LTx führte eine vorherige antifibrotische Therapie zu keiner Erhöhung der Anzahl verwendeter Blutprodukte, Wundheilungsstörungen oder Bronchialanastomosenskomplikationen. Operative Revisionen innerhalb der ersten 30 Tage post-LTx waren bei 23 (37,1%) Patienten notwendig. Interventionspflichtige Anastomosensinsuffizienzen traten bei 2 (3,2%) Patienten, beide der Kontrollgruppe zugehörig, auf. Während der ersten 30 Tage post-LTx starb kein Patient. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in der gesamten Follow-Up-Zeit.

Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass Pirfenidon und Nintedanib bei IPF Patienten bis zum Zeitpunkt der LTx gegeben werden können, ohne dass dadurch ein erhöhtes Risiko für postoperative Blutungen, Wundheilungsstörungen, sonstige Komplikationen oder schlechteres Überleben besteht. Da es sich jedoch um eine retrospektive Studie mit relativ kleiner Fallzahl handelt, sind weitere Studien nötig, um diese Ergebnisse zu unterstützen.

6. Literaturverzeichnis

1. American Thoracic Society ERS. Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Diagnosis and Treatment. American journal of respiratory and critical care medicine. 2000;161(2):646-64.
2. Behr J, Gunther A, Ammenwerth W, Bittmann I, Bonnet R, Buhl R, et al. [German guideline for diagnosis and management of idiopathic pulmonary fibrosis]. Pneumologie (Stuttgart, Germany). 2013;67(2):81-111.
3. Weill D, Benden C, Corris PA, Dark JH, Davis RD, Keshavjee S, 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 : the official publication of the International Society for Heart Transplantation. 2015;34(1):1-15.
4. Raghu G, Collard HR, Egan JJ, Martinez FJ, Behr J, Brown KK, et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. American journal of respiratory and critical care medicine. 2011;183(6):788-824.
5. Travis WD, Costabel U, Hansell DM, King TE, Jr., Lynch DA, Nicholson AG, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. American journal of respiratory and critical care medicine. 2013;188(6):733-48.
6. Bjoraker JA, Ryu JH, Edwin MK, Myers JL, Tazelaar HD, Schroeder DR, et al. Prognostic significance of histopathologic subsets in idiopathic pulmonary fibrosis. American journal of respiratory and critical care medicine. 1998;157(1):199-203.
7. American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. This joint statement of the American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS) was adopted by the ATS board of directors, June 2001 and by the ERS Executive Committee, June 2001. American journal of respiratory and critical care medicine. 2002;165(2):277-304.

8. Coultas DB, Zumwalt RE, Black WC, Sobonya RE. The epidemiology of interstitial lung diseases. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1994;150(4):967-72.
9. Nalysnyk L, Cid-Ruzafa J, Rotella P, Esser D. Incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis: review of the literature. *European respiratory review : an official journal of the European Respiratory Society*. 2012;21(126):355-61.
10. Leuschner G, Neurohr C. [What rheumatologists can learn from pneumologists]. *Zeitschrift fur Rheumatologie*. 2018.
11. Raghu G, Remy-Jardin M, Myers JL, Richeldi L, Ryerson CJ, Lederer DJ, et al. Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2018;198(5):e44-e68.
12. Behr J, Günther A, Bonella F, Dinkel J, Fink L, Geiser T, et al. S2K-Leitlinie zur Diagnostik der idiopathischen Lungenfibrose. *Pneumologie (Stuttgart, Germany)*. 2020;74(05):263-93.
13. Ley B, Collard HR, King TE, Jr. Clinical course and prediction of survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2011;183(4):431-40.
14. Demedts M, Behr J, Buhl R, Costabel U, Dekhuijzen R, Jansen HM, et al. High-dose acetylcysteine in idiopathic pulmonary fibrosis. *The New England journal of medicine*. 2005;353(21):2229-42.
15. Raghu G, Anstrom KJ, King TE, Jr., Lasky JA, Martinez FJ. Prednisone, azathioprine, and N-acetylcysteine for pulmonary fibrosis. *The New England journal of medicine*. 2012;366(21):1968-77.
16. Behr J, Gunther A, Bonella F, Geissler K, Koschel D, Kreuter M, et al. [German Guideline for Idiopathic Pulmonary Fibrosis - Update on Pharmacological Therapies 2017]. *Pneumologie (Stuttgart, Germany)*. 2017.
17. Raghu G, Rochwerg B, Zhang Y, Garcia CA, Azuma A, Behr J, et al. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline: Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Update of the 2011 Clinical Practice Guideline. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2015;192(2):e3-19.

18. Daniels CE, Lasky JA, Limper AH, Mieras K, Gabor E, Schroeder DR. Imatinib treatment for idiopathic pulmonary fibrosis: Randomized placebo-controlled trial results. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2010;181(6):604-10.
19. King TE, Jr., Brown KK, Raghu G, du Bois RM, Lynch DA, Martinez F, et al. BUILD-3: a randomized, controlled trial of bosentan in idiopathic pulmonary fibrosis. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2011;184(1):92-9.
20. Karimi-Shah BA, Chowdhury BA. Forced vital capacity in idiopathic pulmonary fibrosis--FDA review of pirfenidone and nintedanib. *The New England journal of medicine*. 2015;372(13):1189-91.
21. Conte E, Gili E, Fagone E, Fruciano M, Iemmolo M, Vancheri C. Effect of pirfenidone on proliferation, TGF-beta-induced myofibroblast differentiation and fibrogenic activity of primary human lung fibroblasts. *European journal of pharmaceutical sciences : official journal of the European Federation for Pharmaceutical Sciences*. 2014;58:13-9.
22. Lehtonen ST, Veijola A, Karvonen H, Lappi-Blanco E, Sormunen R, Korpela S, et al. Pirfenidone and nintedanib modulate properties of fibroblasts and myofibroblasts in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respiratory research*. 2016;17:14.
23. Noble PW, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, Glassberg MK, Kardatzke D, et al. Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomised trials. *Lancet*. 2011;377(9779):1760-9.
24. King TE, Jr., Bradford WZ, Castro-Bernardini S, Fagan EA, Glaspole I, Glassberg MK, et al. A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *The New England journal of medicine*. 2014;370(22):2083-92.
25. Noble PW, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, du Bois RM, Fagan EA, et al. Pirfenidone for idiopathic pulmonary fibrosis: analysis of pooled data from three multinational phase 3 trials. *The European respiratory journal*. 2016;47(1):243-53.

26. Agency EM. Committee for Medicinal Products assessment report: Esbriet (pirfenidone) 2018 (Cited: 23.12.2018) [Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/esbriet>.
27. Agency EM. Ofev: European public assessment report—product information London EMA; 2018 (Cited: 18.12.2018) [Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/ofev>.
28. Wollin L, Wex E, Pautsch A, Schnapp G, Hostettler KE, Stowasser S, et al. Mode of action of nintedanib in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *The European respiratory journal*. 2015;45(5):1434-45.
29. Richeldi L, Costabel U, Selman M, Kim DS, Hansell DM, Nicholson AG, et al. Efficacy of a tyrosine kinase inhibitor in idiopathic pulmonary fibrosis. *The New England journal of medicine*. 2011;365(12):1079-87.
30. Richeldi L, du Bois RM, Raghu G, Azuma A, Brown KK, Costabel U, et al. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *The New England journal of medicine*. 2014;370(22):2071-82.
31. Richeldi L, Cottin V, du Bois RM, Selman M, Kimura T, Bailes Z, et al. Nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: Combined evidence from the TOMORROW and INPULSIS((R)) trials. *Respiratory medicine*. 2016;113:74-9.
32. Blumenstock DA, Lewis C. The first transplantation of the lung in a human revisited. *The Annals of thoracic surgery*. 1993;56(6):1423-4; discussion 4-5.
33. Neurohr C, Behr J. [Immunosuppression and infection prophylaxis after lung transplantation]. *Pneumologie (Stuttgart, Germany)*. 2011;65(2):94-102.
34. Yusen RD, Edwards LB, Dipchand AI, Goldfarb SB, Kucheryavaya AY, Levvey BJ, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-third Adult Lung and Heart-Lung Transplant Report-2016; Focus Theme: Primary Diagnostic Indications for Transplant. *The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation*. 2016;35(10):1170-84.
35. Lungentransplantation: Deutsche Stiftung Organtransplantation; [07.05.2017]. Available from: <https://www.dso.de/organspende-und-transplantation/transplantation/lungentransplantation.html>.

36. Keating D, Levvey B, Kotsimbos T, Whitford H, Westall G, Williams T, et al. Lung transplantation in pulmonary fibrosis: challenging early outcomes counterbalanced by surprisingly good outcomes beyond 15 years. *Transplantation proceedings*. 2009;41(1):289-91.
37. Mason DP, Brizzio ME, Alster JM, McNeill AM, Murthy SC, Budev MM, et al. Lung transplantation for idiopathic pulmonary fibrosis. *The Annals of thoracic surgery*. 2007;84(4):1121-8.
38. Herold G. *Innere Medizin*. Köln: Gerd Herold; 2015.
39. Eurotransplant. LAS Information für Patienten in Deutschland: Eurotransplant; [cited 2017 05.05.]. Available from: <https://www.eurotransplant.org/cms/mediaobject.php?file=LAS+information+fuer+Patienten+in+Deutschland.pdf>.
40. Gottlieb J, Smits J, Schramm R, Langer F, Buhl R, Witt C, et al. Lung Transplantation in Germany Since the Introduction of the Lung Allocation Score. *Deutsches Arzteblatt international*. 2017;114(11):179-85.
41. Larsen R. *Anästhesie und Intensivmedizin in der Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie*. Homburg: Springer Berlin Heidelberg; 2017. Available from: <https://link-springer-com.emedien.ub.uni-muenchen.de/book/10.1007/978-3-662-52987-4>.
42. Neurohr C, Huppmann P, Thum D, Leuschner W, von Wulffen W, Meis T, et al. Potential functional and survival benefit of double over single lung transplantation for selected patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Transplant international : official journal of the European Society for Organ Transplantation*. 2010;23(9):887-96.
43. Lorenz J, Bals R. *Checkliste XXL Pneumologie*. 4. Auflage ed. Stuttgart: Thieme Verlag; 2015.
44. Gottlieb J. Lungentransplantation und Lungenersatzverfahren. 2014. In: *Intensivmedizin* [Internet]. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag. 3., vollständig überarbeitete Auflage. [1074-81]. Available from: <https://www.thieme-connect.de/products/ebooks/book/10.1055/b-002-95257>.
45. Boeken U, Wagner FM. Geschichte der mechanischen Kreislaufunterstützung In: Boeken U AA, Born F, Klotz S, Schmid C., editor. *Mechanische Herz-Kreislauf-Unterstützung*. 2. Ausgabe ed. Berlin, Heidelberg: Springer Verlag; 2017. p. 2-5.

46. Tandler R SM, Beyersdorf F, Benk C, Flörchinger B, Hilker M, Schmid C, Born F, Boeken U. Venoarterielle extrakorporale Membranoxygenierung. In: Boeken U AA, Born F, Klotz S, Schmid C., editor. Mechanische Herz-Kreislauf-Unterstützung Indikationen, Systeme, Implantationstechniken 2ed. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2017. p. 46-53.
47. Bingold TM KH. Extrakorporale Verfahren zur Unterstützung bei Lungenversagen. In: Marx G ME, Zacharowski K, Zeuzem S, editor. Die Intensivmedizin. 12 ed. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2015. p. 538-41.
48. Schmack B, Weymann A, Zych B, Sabashnikov A, Grossekkettler L, Ruhparwar A, et al. Extrakorporale Unterstützungsverfahren bei Lungentransplantation. Zeitschrift für Herz-,Thorax- und Gefäßchirurgie. 2017;31(2):78-82.
49. Biscotti M, Yang J, Sonett J, Bacchetta M. Comparison of extracorporeal membrane oxygenation versus cardiopulmonary bypass for lung transplantation. The Journal of thoracic and cardiovascular surgery. 2014;148(5):2410-5.
50. Hoechter DJ, von Dossow V, Winter H, Muller HH, Meiser B, Neurohr C, et al. The Munich Lung Transplant Group: Intraoperative Extracorporeal Circulation in Lung Transplantation. The Thoracic and cardiovascular surgeon. 2015;63(8):706-14.
51. Neurohr C, Huppmann P, Zimmermann G, Leuchte H, Baumgartner R, Hatz R, et al. Tacrolimus and mycophenolate mofetil as first line immunosuppression after lung transplantation. Transplant international : official journal of the European Society for Organ Transplantation. 2009;22(6):635-43.
52. Fegbeutel C, Gottlieb J, Warnecke G, Haverich A. Lungentransplantation. Der Pneumologe. 2014;11(6):539-50.
53. Christie JD, Carby M, Bag R, Corris P, Hertz M, Weill D. 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 : the official publication of the International Society for Heart Transplantation. 2005;24(10):1454-9.
54. Verleden GM, Raghu G, Meyer KC, Glanville AR, Corris P. A new classification system for chronic lung allograft dysfunction. The Journal of heart

- and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation. 2014;33(2):127-33.
55. Paone G, Sebastiani A, Ialleni E, Diso D, Rose D, Quagliarini F, et al. A combined therapeutic approach in progressive idiopathic pulmonary fibrosis- pirfenidone as bridge therapy for ex vivo lung transplantation: a case report. Transplantation proceedings. 2015;47(3):855-7.
 56. Delanote I, Wuyts WA, Yserbyt J, Verbeken EK, Verleden GM, Vos R. Safety and efficacy of bridging to lung transplantation with antifibrotic drugs in idiopathic pulmonary fibrosis: a case series. BMC pulmonary medicine. 2016;16(1):156.
 57. Rothe T. Lungenfunktion leicht gemacht: mit zusätzlichen Kapiteln für die FeNO-Messung, Blutgasanalyse, Diagnostik und Therapie der Schlafapnoe und Ergospirometrie ; Script zur nicht-invasiven pneumologischen Diagnostik für Studenten, Klinik und Praxis: Jungjohann; 2012.
 58. Jakob M, Bajraktarevic D. Pneumologie pocket. 1. Auflage ed. Grünwald: Börm Bruckmeier Verlag; 2007.
 59. Cotes JE, Chinn DJ, Reed JW. Lung function testing: methods and reference values for forced expiratory volume (FEV1) and transfer factor (TL). Occup Environ Med. 1997;54(7):457-65.
 60. Laboratories ATSCoPSfCPF. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. American journal of respiratory and critical care medicine. 2002;166(1):111-7.
 61. Ley B, Ryerson CJ, Vittinghoff E, Ryu JH, Tomassetti S, Lee JS, et al. A multidimensional index and staging system for idiopathic pulmonary fibrosis. Ann Intern Med. 2012;156(10):684-91.
 62. Ley B. GAP Index for Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF) Mortality: MDCalc; 2016 [cited 2017 20.05.2017]. Available from: <https://www.mdcalc.com/gap-index-idiopathic-pulmonary-fibrosis-ipf-mortality>.
 63. Eurotransplant. LAS Calculator [cited 2017 05.05.2017]. Available from: <https://www.eurotransplant.org/las-calculator/>.
 64. Nadrous HF, Pellikka PA, Krowka MJ, Swanson KL, Chaowalit N, Decker PA, et al. The Impact of Pulmonary Hypertension on Survival in Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis. Chest. 2005;128(6):616S-7S.

65. Modrykamien AM, Gudavalli R, McCarthy K, Parambil J. Echocardiography, 6-minute walk distance, and distance-saturation product as predictors of pulmonary arterial hypertension in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respiratory care*. 2010;55(5):584-8.
66. Deufel T, Dörner R, Haschke-Becher E, Heppner HJ, Kiehntopf M, Klingmüller D, et al. Taschenlehrbuch Klinische Chemie und Hämatologie. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag; 2013. Available from: <https://www.thieme-connect.de/products/ebooks/book/10.1055/b-002-11385>.
67. Wrobel M, Wrobel M, Lahme T. Bluttransfusion und Blutgasanalyse. Anästhesie-Fibel (3 Auflage). Munich: Urban & Fischer; 2016. p. 53-64.
68. Graefe KH. Pharmakologie und Toxikologie. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag; 2016. Available from: <https://www.thieme-connect.de/products/ebooks/book/10.1055/b-003-129299>.
69. Graeb F. Pflege von Patienten mit einer Thoraxdrainage In: Kiefer T, editor. Thoraxdrainagen. 1. Ausgabe ed. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2016. p. 84-9.
70. Stewart S, Fishbein MC, Snell GI, Berry GJ, Boehler A, Burke MM, et al. Revision of the 1996 working formulation for the standardization of nomenclature in the diagnosis of lung rejection. *The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation*. 2007;26(12):1229-42.
71. Kulkarni HS, Bemiss BC, Hachem RR. Antibody-mediated Rejection in Lung Transplantation. *Current transplantation reports*. 2015;2(4):316-23.
72. Estenne M, Maurer JR, Boehler A, Egan JJ, Frost A, Hertz M, et al. Bronchiolitis obliterans syndrome 2001: an update of the diagnostic criteria. *The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation*. 2002;21(3):297-310.
73. Leuschner G, Stocker F, Veit T, Kneidinger N, Winter H, Schramm R, et al. Outcome of lung transplantation in idiopathic pulmonary fibrosis with previous anti-fibrotic therapy. *The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation*. 2017.

74. Johnson SR, Cordier JF, Lazor R, Cottin V, Costabel U, Harari S, et al. European Respiratory Society guidelines for the diagnosis and management of lymphangioleiomyomatosis. *European Respiratory Journal*. 2010;35(1):14-26.
75. Xu KF, Tian X, Ryu JH. Recent advances in the management of lymphangioleiomyomatosis. *F1000Research*. 2018;7.
76. El-Chemaly S, Goldberg HJ, Glanville AR. Should mammalian target of rapamycin inhibitors be stopped in women with lymphangioleiomyomatosis awaiting lung transplantation? *Expert review of respiratory medicine*. 2014;8(6):657-60.
77. Leuschner G, Reiter F, Stocker F, Crispin A, Kneidinger N, Veit T, et al. Idiopathic Pulmonary Fibrosis Among Young Patients: Challenges in Diagnosis and Management. *Lung*. 2018.
78. Ley B, Swigris J, Day BM, Stauffer JL, Raimundo K, Chou W, et al. Pirfenidone Reduces Respiratory-related Hospitalizations in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2017;196(6):756-61.
79. Adelmann D, Koch S, Menger J, Opfermann P, Jaksch P, Hoetzenecker K, et al. Risk factors for early bleeding complications after lung transplantation - a retrospective cohort study. *Transplant international : official journal of the European Society for Organ Transplantation*. 2019;32(12):1313-21.
80. Egan TM, Edwards LB. Effect of the lung allocation score on lung transplantation in the United States. *The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation*. 2016;35(4):433-9.
81. Hayanga JA, Lira A, Vlahu T, Yang J, Aboagye JK, Hayanga HK, et al. Lung Transplantation in Patients with High Lung Allocation Scores in the US: Evidence for the Need to Evaluate Score Specific Outcomes. *Journal of transplantation*. 2015;2015:836751.
82. Lambers C, Boehm PM, Lee S, Ius F, Jaksch P, Klepetko W, et al. Effect of antifibrotics on short-term outcome after bilateral lung transplantation: a multicentre analysis. *The European respiratory journal*. 2018;51(6).
83. Veit T, Leuschner G, Sisic A, Ceelen F, Munker D, Schmitzer M, et al. Pirfenidone exerts beneficial effects in patients with IPF undergoing single lung transplantation. *American journal of transplantation : official journal of the*

American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons. 2019;19(8):2358-65.

84. Balestro E, Solidoro P, Parigi P, Boffini M, Lucianetti A, Rea F. Safety of nintedanib before lung transplant: an Italian case series. *Respirology case reports*. 2018;6(4):e00312.
85. Mortensen A, Cherrier L, Walia R. Effect of pirfenidone on wound healing in lung transplant patients. *Multidisciplinary respiratory medicine*. 2018;13:16.

7. Abkürzungsverzeichnis

6MWD	<i>6-Minute-Walk-Distance-Test</i>
A1ATD	<i>Alpha-1-Antitrypsinmangel</i>
ACC	<i>Acetylcystein</i>
AFT	<i>antifibrotische Therapiegruppe</i>
ALAD	<i>AcuteLung Allograft Dysfunction</i>
ALAT	<i>Latin American Thoracic Society</i>
ARAD	<i>Azithromycin Responsive Allograft Dysfunction</i>
ARDS	<i>Acute Respiratory Distress Syndrome</i>
ASS	<i>Acetylsalicylsäure</i>
ATS	<i>American Thoracic Society</i>
BMI	<i>Body Mass Index</i>
BOS	<i>Bronchiolitis Obliterans Syndrom</i>
CF	<i>Cystische Fibrose</i>
CLAD	<i>Chronic Lung Allograft Dysfunktion</i>
CMV	<i>Cytomegalievirus</i>
cnp	<i>Cannot Perform</i>
CO	<i>Kohlenmonoxid</i>
COPD	<i>Chronisch Obstruktive Lungenerkrankung</i>
CPB	<i>Kardiopulmonaler Bypass</i>
DLCO	<i>Kohlenmonoxid-Diffusionskapazität</i>
DLTx	<i>Double Lung Transplantation</i>
DPLP	<i>Diffuse Parenchymale Lungenerkrankung</i>
DSA	<i>Donorspezifische Antikörper</i>
ECMO	<i>Extrakorporale Membranoxygenierung</i>
EK	<i>Erythrozytenkonzentrat</i>
EKZ	<i>Extrakorporale Zirkulation</i>
EMA	<i>Europäische Arzneimittelagentur</i>
ERS	<i>European Respiratory Society</i>
FEV1	<i>Einsekundenkapazität</i>
FFP	<i>Fresh frozen Plasma</i>
FGF	<i>Fibroblast Growth Factor</i>

F _i O ₂	<i>Inspiratorische Sauerstoffkonzentration</i>
FRC	<i>Funktionelle Residualkapazität</i>
FVC	<i>Forcierte Vitalkapazität</i>
GAP	<i>Gender-Age-Physiology</i>
HLA	<i>Human Leukocyte Antigen</i>
HLM	<i>Herzlungenmaschine</i>
HRCT	<i>High Resolution Computer Tomography</i>
ICU	<i>Intensivstation</i>
IIP	<i>Idiopathische Interstitielle Pneumonie</i>
ILD	<i>Interstitielle Lungenkrankheit</i>
INR	<i>International Normalised Ratio</i>
IP	<i>Intersititelle Pneumonie</i>
IPF	<i>Idiopathische Lungenfibrose</i>
ISHLT	<i>International Society Of Heart And Lung Transplantation</i>
JRS	<i>Japanese Respiratory Society</i>
KHK	<i>Koronare Herzkrankheit</i>
LAD	<i>Lung Allograft Dysfunction</i>
LAS	<i>Lung Allocation Score</i>
LTx	<i>Lungentransplantation</i>
LuFu	<i>Lungenfunktionsanalyse</i>
mmHG	<i>Milimeter Quecksilbersäule</i>
NO	<i>Stickstoffmonoxid</i>
NSIP	<i>Nichtspezifische Interstitielle Pneumonie</i>
p _a O ₂	<i>Arterieller Sauerstoffpartialdruck</i>
PAPm	<i>Pulmonalarterieller Mitteldruck</i>
PDGF	<i>Platelet Derived Growth Factor</i>
PGD	<i>Primary Graft Dysfunktion</i>
PH	<i>Pulmonale Hypertonie</i>
PPSB	<i>Prothrombinkonzentrat</i>
PTT	<i>Partielle Thromboplastinzeit</i>
RAS	<i>Restrictive Allograft Syndrome</i>
RHK	<i>Rechtsherzkatheter</i>
SD	<i>Standardabweichung</i>

SLTx	<i>Single Lung Transplantation</i>
TGF- β	<i>Transforming Growth Factor Beta</i>
TK	<i>Thrombozytenkonzentrat</i>
TLC	<i>Totale Lungenkapazität</i>
UIP	<i>Usual Interstitial Pneumonia</i>
VEGF	<i>Vascular Endothelial Growth Factor</i>

8. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Klassifikation der diffusen parenchymalen Lungenerkrankungen (DPLD), modifiziert nach American Thoracic Society/European Respiratory Society und Travis, WD et al.	2
Abbildung 2: Beobachtetes Überleben verschiedener histopathologischer Subgruppen nach Bjoraker et al.....	5
Abbildung 3: Kaplan Meier Überlebensraten von erwachsenen Patienten, die zwischen 1990 und 2014 lungentransplantiert wurden, nach Yusen et al.	10
Abbildung 4: Primärdiagnosen für Lungentransplantationen zwischen 2009 und 2014 in Deutschland, nach Gottlieb J et al.	12
Abbildung 5: Aufteilung nach Primärdiagnosen von Patienten, die auf der Warteliste für eine Lungenspende gestorben sind, nach Gottlieb et al.	12
Abbildung 6: Häufigkeit von SLTx und DLTx von 1985-2014, nach Yusen et al.	13
Abbildung 7: Vorschlag eines Flow-Charts zur Evaluierung einer Verschlechterung spirometrischer Werte eines Patienten nach LTx, nach Verleden et al.....	19
Abbildung 8: Aufteilung des Patientenkollektivs, adaptiert von Leuschner et al.	36
Abbildung 9: Zeit auf der Warteliste bis zur Organspende, aufgeteilt nach den drei untersuchten Gruppen	39
Abbildung 10: Letzte LuFu-Werte prä-LTx mit Standardabweichung	41
Abbildung 11: Anteile von Patienten mit DLTX und SLTX in den untersuchten Gruppen.....	42
Abbildung 12: Intraoperative Gabe von EKs, TKs und FFPs	44
Abbildung 13: Postoperative Gabe von EKs, TKs und FFPs.....	47
Abbildung 14: Drainagenliegedauer in Tagen.....	48
Abbildung 15: Drainagenfüllstand in ml nach den ersten 24 Stunden postoperativ	48
Abbildung 16: Gründe für OP Revisionen	49
Abbildung 17: relative Aufteilung aller Wundinfektionen, die zu einer Re-OP führten, nach Untersuchungsgruppen	50
Abbildung 18: relative Aufteilung aller Blutungsereignisse, die zu einer Re-OP führten, nach Untersuchungsgruppen	50
Abbildung 19: relative Aufteilung aller Hernien, die zu einer Re-OP führten, nach Untersuchungsgruppen.....	50

Abbildung 20: relative Aufteilung aller Wunddehiszenzen, die zu einer Re-OP führten, nach Untersuchungsgruppen	50
Abbildung 21: Verweildauer der untersuchten Gruppen auf ICU und im Krankenhaus gesamt in Tagen	53
Abbildung 22: Kaplan-Meier Überlebenskurven aller Patienten über den gesamten Beobachtungszeitraum nach LTx, adaptiert von Leuschner et al.	58

9. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Einstufung der PGD in unterschiedliche Schweregrade nach Christie et al .	17
Tabelle 2: Kategorisierung von Lungenbiopsien zur Abstoßungsdiagnostik gemäß ISHLT	32
Tabelle 3: Baselinecharakteristika, adaptiert von Leuschner et al.	37
Tabelle 4: Kardiovaskuläre Risikofaktoren adaptiert von Leuschner et al	37
Tabelle 5: Weitere Komorbiditäten, adaptiert von Leuschner et al.....	38
Tabelle 6: GAP-Index und LAS, adaptiert von Leuschner et al.....	40
Tabelle 7: Letzte LuFu und 6MWD vor LTx, adaptiert von Leuschner et al.....	41
Tabelle 8: Blutgerinnung intraoperativ.....	43
Tabelle 9: Intraoperativer Bedarf an Blut(-ersatz-)produkten und Blutverlust, adaptiert von Leuschner et al.	44
Tabelle 10: Beatmungsverlauf, adaptiert von Leuschner et al.	45
Tabelle 11: ECMO-Therapie prä-, intra- und postoperativ, adaptiert von Leuschner et al.	46
Tabelle 12: Postoperativer Bedarf an Blut(-ersatz-)produkten, adaptiert von Leuschner et al.	47
Tabelle 13: Postoperativer Blutverlust	48
Tabelle 14: Re-Operationen post-LTx adaptiert von Leuschner et al.	51
Tabelle 15: Sonstige Komplikationen frühpostoperativ, adaptiert von Leuschner et al.	52
Tabelle 16: Histologie der ersten post-LTX Biopsie zur Abstoßungsdiagnostik.....	54
Tabelle 17: Postoperative LuFu-Kontrollen	55
Tabelle 18: Postoperativer CMV-Status.....	56

10. Publikationsverzeichnis

Originalartikel:

1. Outcome of lung transplantation in idiopathic pulmonary fibrosis with previous anti-fibrotic therapy.

Leuschner G, Stocker F, Veit T, Kneidinger N, Winter H, Schramm R, Weig T, Matthes S, Ceelen F, Arnold P, Munker D, Klenner F, Hatz R, Frankenberger M, Behr J, Neurohr C. The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation. Volume 37, Issue 2, P268-274. (2017).

2. Idiopathic Pulmonary Fibrosis Among Young Patients: Challenges in Diagnosis and Management.

Leuschner G, Reiter F, Stocker F, Crispin A, Kneidinger N, Veit T, Klenner F, Ceelen F, Zimmermann G, Leuchte H, Reu S, Dinkel J, Behr J, Neurohr C. Lung. **196**, P401–408 (2018).

Poster:

1. Lungentransplantation bei Patienten mit bestehender Pirfenidontherapie: eine Fallstudie

Leuschner G, Stocker F, Veit T, Kneidinger N, Ceelen F, Arnold P, Munker D, Matthes S, Behr J, Neurohr C. Pneumologie **71**(S 01): P285. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie (DGP), Stuttgart, 2017

2. Idiopathische Lungenfibrose bei jungen Patienten – ernstzunehmend und nicht so selten

Leuschner G, Reiter F, Stocker F, Crispin A, Kneidinger N, Veit T, Klenner F, Ceelen F, Zimmermann G, Leuchte H, Reu S, Dinkel J, Behr J, Neurohr C. Pneumologie **72**(S 01): P293. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie (DGP), Leipzig, 2018

11. Danksagung

Allen voran gilt mein besonderer Dank Herrn Prof. Dr. med. Claus Neurohr, ehemaliger Oberarzt der Medizinischen Klinik und Poliklinik V – Pneumologie am LMU-Klinikum München und aktuell Chefarzt der Pneumologie und Beatmungsmedizin am Robert Bosch Krankenhaus, Klinik Schillerhöhe, für die Überlassung dieses sehr interessanten Promotionsthemas und sein Vertrauen in mich, dieses erfolgreich bearbeiten zu können. Ihre Hilfsbereitschaft bei allen Fragen meinerseits, die Möglichkeit, stets zeitnah persönliche Gesprächstermine bei Ihnen vereinbaren zu können und Ihre Geduld verdienen großes Lob.

Des Weiteren möchte ich mich bei Frau Dr. med. Gabriela Leuschner bedanken, welche durch ihre intensive und umfangreiche Betreuung dieser Dissertationsarbeit immer eine große Hilfe war. Ihre Ratschläge von der Datensammlung bis hin zur Verschriftlichung waren stets eine große Hilfe. Danke dass du dir sogar nach Feierabend, in deiner Freizeit oder wenn es auch mal stressig auf Station war, stets Zeit für meine Anliegen genommen hast. Dein Einsatz und deine zeitnahe wie konstruktive Unterstützung bei Aufgaben, die sich in den Weg stellten, waren vorbildlich!

Mein Dank gilt auch allen Mitarbeitern der Pneumologischen Ambulanz der Medizinischen Poliklinik V des Klinikums der Universität München. Durch die offene und hilfsbereite Art war es mir möglich, mich schnell in Abläufe und Strukturen einzufinden, Büroräume und Computer auch noch spätabends zu nutzen und den ein oder anderen nützlichen Tipp zu ergattern, der mir meine Arbeit erleichterte. An dieser Stelle sei auch noch ganz besonders Herrn Dr. med. Tobias Veit gedankt, der mich über weite Strecken dieser Arbeit unterstützte und nie müde wurde, mir mit Wort und Tat zur Seite zu stehen. Lieber Tobias, ich habe deine Ratschläge und auch deine lockere Art immer sehr geschätzt.

Schließlich gebührt noch großer Dank von ganzem Herzen meiner Familie und meiner Freundin für ihre selbstlose und ununterbrochene Unterstützung in jeglicher Form, auch jenseits dieser Dissertationsarbeit während meines gesamten Studiums. Ohne euch wäre alles hier nicht möglich gewesen.

12. Eidesstattliche Versicherung

Stocker, Florian

Name, Vorname

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

Vergleich des Therapieergebnisses von Lungentransplantationen bei Patienten mit idiopathischer Lungenfibrose mit und ohne präoperativer antifibrotischer Therapie

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.

München, 11.02.2022

Ort, Datum

Florian Stocker

Unterschrift Doktorand