

Aus der medizinischen Klinik und Poliklinik V
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. Jürgen Behr

***Die Auswirkungen des Tacrolimusspiegels und dessen Schwankung nach
Lungentransplantation auf das Überleben der Patienten***

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

vorgelegt von

Niklas Phillip Tobias Klaubert

aus

München

2022

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Nikolaus Kneidinger

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. Christian Sommerhoff

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: Prof. Dr. med. Nikolaus Kneidinger

Dekan: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 10.11.2022

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	3
Zusammenfassung	5
Abstrakt	6
Abkürzungsverzeichnis	8
Abbildungsverzeichnis	10
Tabellenverzeichnis	11
1. Einleitung	12
1.1. Geschichte der Lungentransplantation	12
1.2. Voraussetzungen für eine Lungentransplantation	13
1.2.1. Indikation für eine Lungentransplantation	13
1.2.2. Kontraindikationen für eine Lungentransplantation	14
1.2.3. Kriterien für Organspender	14
1.2.4. Kriterien für Organempfänger	15
1.3. Transplantationsverfahren	16
1.4. Aktuelles Überleben nach Lungentransplantation	16
1.5. Immunsuppressive Therapie nach Lungentransplantation	17
1.5.1. Calcineurin-Inhibitoren Cyclosporin A (CyA) und Tacrolimus (Tac)	18
1.5.2. Antimetabolide Azathioprin (AZA) und Mycophenolat Mofetil (MMF)	22
1.5.3. Proliferations-Signal-Inhibitoren Sirolimus und Everolimus	23
1.5.4. Glucocorticoide	25
1.6. Komplikationen nach Lungentransplantation	26
1.6.1. Akute Abstoßung	26
1.6.2. Chronische Transplantatdysfunktion (CLAD)	27
1.6.3. Infektionen	29
1.6.4. Nichtpulmonale Komplikationen	31
1.7. Fragestellung	32
2. Methode und Statistik	32
2.1. Studiendesign	32
2.2. Statistik	34
3. Ergebnisse	35
3.1. Patientenkollektiv	35
3.1.1. Immunsuppressive Erhaltungstherapie	35

3.1.2. Tacrolimusspiegel der lungentransplantierten Patienten.....	35
3.1.3. Alter der lungentransplantierten Patienten.....	37
3.1.4. Transplantationsart der lungentransplantierten Patienten.....	39
3.1.5. Vorerkrankungen der lungentransplantierten Patienten	40
3.1.6. Geschlecht der lungentransplantierten Patienten.....	42
3.2. Überleben und Überlebenszeit der Patienten 36 Monate nach LTx.....	44
3.2.1 Überlebensrate und Überlebenszeit der Patienten in Abhängigkeit von der Tac-Spiegelhöhe	46
3.2.2. Überlebensrate und Überlebenszeit der Patienten in Abhängigkeit vom der Tac-Spiegelschwankungen	48
3.2.3. Überlebensrate und Überlebenszeit der Patienten in Abhängigkeit der Art der Transplantation	50
3.2.4. Überlebensrate und Überlebenszeit der Patienten in Abhängigkeit vom Geschlecht	52
3.2.5. Überlebensrate und Überlebenszeit der Patienten in Abhängigkeit von den Vorerkrankungen.....	54
3.2.6. Überlebensrate und Überlebenszeit der Patienten in Abhängigkeit vom Alter	56
3.2.7. Multivariate Analyse der Überlebensrate nach 36 Monaten.....	58
3.2.8. Multivariate Analyse der Überlebenszeit der Patienten.....	59
3.3. CLAD der Patienten 24 Monate nach LTx in Abhängigkeit vom Tac-Spiegel	61
3.4. Serumkreatinin 24 Monate nach LTx in Abhängigkeit vom Tac-Spiegel	62
4. Diskussion.....	65
Literaturverzeichnis.....	72
Danksagung	76
Affidavit	77

Zusammenfassung

Tacrolimus (Tac) ist ein häufig eingesetztes Immunsuppressivum nach Lungentransplantation (LTx). Über den Einfluss der Höhe und der Schwankung des Tac-Spiegels nach LTx liegen noch relativ wenige Daten vor.

Deshalb beschäftigt sich diese Studie mit dem Einfluss der Tac-Spiegel in den ersten 12 Monaten nach LTx auf die Outcome-Parameter 3-Jahres Überlebensrate der Patienten, Überlebenszeit der verstorbenen Patienten, Entstehung einer CLAD nach 24 Monaten und der Nierenfunktion nach 24 Monaten. Als weitere mögliche Einflussfaktoren wurden die Co-Variablen Alter, Transplantationsart, Vorerkrankungen und das Geschlecht der Patienten mit in die Studie aufgenommen. Hierzu wurden 100 LTx-Patienten des Klinikum Großhaderns in einer Datenbank erfasst und in zwei Gruppen mit jeweils niedrigeren und höheren Tac-Spiegeln eingeteilt. Es konnte gezeigt werden, dass:

1. Patienten mit höherem Tac-Spiegel hinsichtlich der 3-Jahres-Überlebensrate, der Überlebenszeit und bei der Verhinderung von CLAD einen signifikanten Vorteil haben.
2. Patienten mit niedrigeren Spiegelschwankungen eine signifikant längere Überlebenszeit, eine höhere 3-Jahres-Überlebensrate und weniger chronische Abstoßungsreaktionen (CLAD) haben.
3. Die Nierenfunktion der Patienten sich unter Tac-Gabe verschlechtert. Der Einfluss war aber nicht signifikant.

Abstrakt

In transplant medicine Tacrolimus has established as an effective drug for immune suppression. Whereas plenty of data concerning dosage and side effects is available for common medical interventions such as kidney transplantation, scientific knowledge concerning immune suppression in lung transplantation (LTx) is limited due to a lack of data.

The objective of this research is to investigate the dosage-response relationship of Tacrolimus in patients with lung transplantation as well as relevant side effects such as nephrotoxicity. Therefore, 100 patients with immune suppression after LTx were classified into two major groups depending on the quantity of Tacrolimus drug levels. Further, the effect of level fluctuation was investigated. Data inquisition included drug levels within the first 12 months after LTx as well as kidney and pulmonary function after 24 months. Further, survival after 36 months as well as overall survival were analyzed. Epidemiological factors such as age and gender as well as past medical history and the type of medical intervention concerning LTx were relevant variables for outcome analysis.

The results indicate that higher Tacrolimus drug levels in blood correlate with a significantly higher three-year and overall survival rate as well as prevention of developing chronic transplant failure. Further findings demonstrate a better outcome for patients with reduced overall level fluctuations. Concerning nephrotoxicity, in all patients a deterioration of kidney function was observed, independently of the quantity of administered Tacrolimus. Age, gender, pre-existing conditions and type of intervention showed no relevant prognostic significance.

In a synopsis of all data, it can be concluded that the risk of pulmonary failure after lung transplantation can be decreased by sufficiently high Tacrolimus drug

levels with minimized level fluctuation. Thus, high Tacrolimus levels correlate with better transplant outcome. Fluctuating drug levels with exceeded or undercut therapeutic index result in less efficient prevention of rejection reaction. This might be caused either by low drug levels with insufficient immunosuppressant effects or by exceedance of the therapeutic range and thus relevant side effects such as nephrotoxicity with consecutive dosage reduction.

Based on these results, Tacrolimus drug levels after LTx should be kept steady within the upper target range. Level fluctuations should be avoided by considering close-meshed monitoring, optimized patient compliance as well as adjustment of drug administration to the patients' individual requests.

Abkürzungsverzeichnis

	A	
AZA		<i>Azathioprin</i>
	B	
BOS		<i>Bronchiolitis obliterans Syndrom</i>
	C	
CF		<i>zystische Fibrose</i>
CLAD		<i>chronische Allograftdysfunktion</i>
CMV		<i>Cytomegalovirus</i>
COPD		<i>Chronisch obstruktive Lungenerkrankung</i>
CyA		<i>Cyclosporin A</i>
	D	
DLTx		<i>bilaterale Lungentransplantation</i>
	G	
GMCSF		<i>granulocte/macrophage colony stimulating faktor</i>
	H	
HLTx		<i>Herz-Lungen-Transplantation</i>
	I	
IPAH		<i>idiopatische pulmonale arterielle Hypertonie</i>
ISHLT		<i>internationale Gesellschaft für Herz- und Lungentransplantationen</i>
	K	
KHK		<i>koronare Herzerkrankung</i>
	L	
LTx		<i>Lungentransplantation</i>
	M	
MMF		<i>Mycophenolat Mofetil</i>
MPA		<i>Mycophenolsäure</i>
mTOR		<i>mammalian Target of Rapamycin</i>
	N	
NFAT		<i>Transkriptionsfaktors nuclear faktor of activated T-cells</i>

S

SLTx

unilaterale Lungentransplantation

T

Tac
TNF- α

Tacrolimus
tumor necrosis factor- α

L

Abbildungsverzeichnis

ABBILDUNG 1: MITTELWERTE DER TAC-SPIEGEL (IN $\mu\text{G/L}$) 12 MONATE NACH LTX. ABK.: TAC= TACROLIMUS	36
ABBILDUNG 2: STANDARTABWEICHUNG DER TAC-SPIEGEL. ABK.: TAC= TACROLIMUS	37
ABBILDUNG 3: ALTER DER PATIENTEN BEI TX IM MEDIAN UND INTERQUARTILABSTAND. TX= TRANSPLANTATION	38
ABBILDUNG 4: ALTER DER PATIENTEN BEI TX UNTER BERÜCKSICHTIGUNG DER TAC-SPIEGELGRUPPEN (IN $\mu\text{G/L}$). TX= TRANSPLANTATION, TAC = TACROLIMUS	39
ABBILDUNG 5: TRANSPLANTATIONSART UNTER BERÜCKSICHTIGUNG DER TAC-SPIEGELGRUPPE (IN $\mu\text{G/L}$). ABK.: TAC = TACROLIMUS, SLTX= UNILATERALEN LUNGENTRANSPLANTATION, DLTX = BILATERALE LUNGENTRANSPLANTATION	40
ABBILDUNG 6: VORERKRANKUNGEN DER PATIENTEN BEI LTX ABK.: TAC = TACROLIMUS, CF= CYSTISCHE FIBROSE, COPD= CHRONISCH OBSTRUKTIVE LUNGENERKRANKUNG, ILD=INTERSTITIELLE LUNGENERKRANKUNG, RE- TX= RE-TRANSPLANTATION	41
ABBILDUNG 7: VORERKRANKUNGEN DER PATIENTEN BEI LTX UNTER BERÜCKSICHTIGUNG DER TAC- SPIEGELGRUPPE (IN $\mu\text{G/L}$). ABK.: TAC = TACROLIMUS, CF= CYSTISCHE FIBROSE, COPD= CHRONISCH OBSTRUKTIVE LUNGENERKRANKUNG, ILD=INTERSTITIELLE LUNGENERKRANKUNG, RE-TX= RE- TRANSPLANTATION	42
ABBILDUNG 8: GESCHLECHTERVERTEILUNG DER LTX-PATIENTEN. ABK.: LTX=LUNGENTRANSPLANTATION	43
ABBILDUNG 9: GESCHLECHTERVERTEILUNG DER LTX-PATIENTEN UNTER BERÜCKSICHTIGUNG DER TAC- SPIEGELGRUPPE (IN $\mu\text{G/L}$). ABK.: TAC= TACROLIMUS, LTX=LUNGENTRANSPLANTATION	44
ABBILDUNG 10: ANZAHL DER VERSTORBENEN PATIENTEN 36 MONATE NACH LTX. ABK.: LTX=LUNGENTRANSPLANTATION	45
ABBILDUNG 11: ÜBERLEBENSZEIT (IN TAGEN) DER NACH 36 MONATEN VERSTORBENEN PATIENTEN. ABK.: LTX=LUNGENTRANSPLANTATION	46
ABBILDUNG 12: VERSTORBENE UND ÜBERLEBENDE PATIENTEN 36 MONATE NACH LTX UNTER BERÜCKSICHTIGUNG DER TAC-SPIEGELHÖHE (IN $\mu\text{G/L}$) (IN GRUPPEN). ABK.: TAC=TACROLIMUS, LTX=LUNGENTRANSPLANTATION	47
ABBILDUNG 13: ÜBERLEBENSDAUER (IN TAGEN) DER PATIENTEN UNTER BERÜCKSICHTIGUNG DER TAC- SPIEGELHÖHE (IN $\mu\text{G/L}$) (IN GRUPPEN). ABK.: TAC=TACROLIMUS	48

Tabellenverzeichnis

- TABELLE 1: BOS-SCHWEREGRADE. * 0-P = POTENTIELLES BOS. ABKÜRZUNGEN: FEV1 = FORCIERTES EXPIRATORISCHES VOLUMEN IN EINER SEKUNDE, FEF25-75% = MAXIMAL-EXPIRATORISCHEN FLUSSES BEI 25-75% DER FORCIERTEN VITALKAPAZITÄT 28
- TABELLE 2: ERGEBNIS DER MULTIVARIANTEN LOGISTISCHEN-REGRESSION ZUR UNTERSUCHUNG VON MÖGLICHEN EINFLUSSVARIABLEN AUF DIE ÜBERLEBENSRATE NACH 36 MONATEN. ABK.: TAC = TACROLIMUS, GESCHLECHT = MÄNNLICH ODER WEIBLICH, ALTERSGRUPPE = > 60 JAHREN ODER < 60 JAHRE, VORERKRANKUNG (1) =INTERSTITIELLE LUNGENERKRANKUNG, VORERKRANKUNG (2) = COPD UND ALPHA-1-ANTITRYPSINMANGEL, VORERKRANKUNG (3) = CYSTISCHE FIBROSE, VORERKRANKUNG (4) = ANDERE ,VORERKRANKUNGEN (N= 10), ART DER TX = SLTX ODER DLTX, TAC MITTELWERT (GRUPPIERT) = GRUPPE MIT JEWEILS TAC-SPIEGELMITTELWERT $\geq 11,8 \mu\text{G/L}$ ODER TAC-SPIEGELMITTELWERT < $11,8 \mu\text{G/L}$, TAC STANDARTABWEICHUNG (GRUPPIERT) = GRUPPE MIT JEWEILS STANDARTABWEICHUNG DER TAC SPIEGEL $\geq 4,5$ ODER < $4,5$ 59
- TABELLE 3: ERGEBNIS DER COX-REGRESSION ZUR UNTERSUCHUNG VON MÖGLICHEN EINFLUSSVARIABLEN AUF DIE ÜBERLEBENSZEIT DER PATIENTEN. ABK.: TAC = TACROLIMUS, GESCHLECHT = MÄNNLICH ODER WEIBLICH, ALTERSGRUPPE = > 60 JAHREN ODER < 60 JAHRE, VORERKRANKUNG (1) =INTERSTITIELLE LUNGENERKRANKUNG, VORERKRANKUNG (2) = COPD UND ALPHA-1-ANTITRYPSINMANGEL, VORERKRANKUNG (3) = CYSTISCHE FIBROSE, VORERKRANKUNG (4) = ANDERE ,VORERKRANKUNGEN (N= 10), ART DER TX = SLTX ODER DLTX, TAC MITTELWERT (GRUPPIERT) = GRUPPE MIT JEWEILS TAC-SPIEGELMITTELWERT $\geq 11,8 \mu\text{G/L}$ ODER TAC-SPIEGELMITTELWERT < $11,8 \mu\text{G/L}$, TAC STANDARTABWEICHUNG (GRUPPIERT) = GRUPPE MIT JEWEILS STANDARTABWEICHUNG DER TAC SPIEGEL $\geq 4,5$ ODER < $4,5$ 60
- TABELLE 4: ERGEBNIS DER MULTIVARIANTEN LOGISTISCHEN-REGRESSION ZUR UNTERSUCHUNG VON MÖGLICHEN EINFLUSSVARIABLEN AUF DIE ENTSTEHUNG EINER CLAD NACH 24 MONATEN. ABK.: TAC = TACROLIMUS, CLAD = CHRONIC LUNG ALLOGRAFT DYSFUNCTION , GESCHLECHT = MÄNNLICH ODER WEIBLICH, ALTERSGRUPPE = > 60 JAHREN ODER < 60 JAHRE, VORERKRANKUNG (1) =INTERSTITIELLE LUNGENERKRANKUNG, VORERKRANKUNG (2) = COPD UND ALPHA-1-ANTITRYPSINMANGEL, VORERKRANKUNG (3) = CYSTISCHE FIBROSE, VORERKRANKUNG (4) = ANDERE ,VORERKRANKUNGEN (N= 10), ART DER TX = SLTX ODER DLTX, TAC MITTELWERT (GRUPPIERT) = GRUPPE MIT JEWEILS TAC-SPIEGELMITTELWERT $\geq 11,8 \mu\text{G/L}$ ODER TAC-SPIEGELMITTELWERT < $11,8 \mu\text{G/L}$, TAC STANDARTABWEICHUNG (GRUPPIERT) = GRUPPE MIT JEWEILS STANDARTABWEICHUNG DER TAC SPIEGEL $\geq 4,5$ ODER < $4,5$ 62
- TABELLE 5: ERGEBNIS DER MULTIVARIATEN LOGISTISCHEN REGRESSION ZUR UNTERSUCHUNG EINER ERHÖHUNG DES SERUM-KREATININ (IN MG/DL) 24 MONATE NACH LTX. ABK.: KREA = KREATININ, TAC = TACROLIMUS, GESCHLECHT = MÄNNLICH ODER WEIBLICH, ALTERSGRUPPE = > 60 JAHREN ODER < 60 JAHRE, VORERKRANKUNG (1) =INTERSTITIELLE LUNGENERKRANKUNG, VORERKRANKUNG (2) = COPD UND ALPHA-1-ANTITRYPSINMANGEL, VORERKRANKUNG (3) = CYSTISCHE FIBROSE, VORERKRANKUNG (4) = ANDERE ,VORERKRANKUNGEN (N= 10), ART DER TX = SLTX ODER DLTX, TAC MITTELWERT (GRUPPIERT) = GRUPPE MIT JEWEILS TAC-SPIEGELMITTELWERT $\geq 11,8 \mu\text{G/L}$ ODER TAC-SPIEGELMITTELWERT < $11,8 \mu\text{G/L}$, TAC STANDARTABWEICHUNG (GRUPPIERT) = GRUPPE MIT JEWEILS STANDARTABWEICHUNG DER TAC SPIEGEL $\geq 4,5$ ODER < $4,5$ 64

1. Einleitung

1.1. Geschichte der Lungentransplantation

Die ersten dokumentierten Versuche einer Lungentransplantation (LTx) wurden von dem russischen Physiologen Vladimir Demikhov 1950 an Hunden durchgeführt¹. In den folgenden Jahren wurden viele weitere Aspekte der LTx von Forschungsgruppen aus verschiedenen Ländern, hauptsächlich jedoch aus den Vereinigten Staaten, untersucht. Die erste LTx am Menschen erfolgte schließlich 1963 an der Universität von Mississippi durch Dr. James Hardy². Der Patient verstarb bereits 17 Tage nach der Operation an Nierenversagen³.

Bis 1974 wurden 36 Menschen eine Lunge transplantiert, von denen nur 2 den ersten Monat überlebten. Hauptgrund dieser Misserfolge war eine unzureichende Immunsuppressionstherapie aus Azathioprin und hochdosierten Glucocorticoiden. Dies führte zu ausgeprägten Wundheilungsstörungen im Bereich der Anastomosen und vermehrten akuten Abstoßungsreaktionen. Daher wurden die LTx zunehmend weniger eingesetzt und schließlich ganz eingestellt^{4,5}.

Dies änderte sich Anfang der 1980-er Jahre durch die Entwicklung des Immunsuppressivums Cyclosporin. 1983 führte Dr. Joel Cooper in Toronto die erste einseitige Lungentransplantation (SLTx) mit diesem Immunsuppressivum durch. Der Patient lebte mit der transplantierten Lunge 7 Jahre. Dasselbe Team führte zwei Jahre später die erste Doppellungentransplantation durch⁴. Diese Erfolge unter Immunsuppression führten zu einer Intensivierung der LTX-Forschung und zur Etablierung der LTx als wichtige therapeutische Option bei schweren Lungenerkrankungen.

1.2. Voraussetzungen für eine Lungentransplantation

Die internationalen Richtlinien für die Auswahl von Kandidaten für eine Lungentransplantation wurden 1998 eingeführt. Ihr Ziel ist es Medizinern weltweit bei der Beurteilung möglicher Kandidaten zu helfen. Sie werden **regelmäßig** überarbeitet und an den aktuellen Stand der Wissenschaft angepasst^{6,7}. Ziel der LTx ist nicht nur ein möglicher Überlebensvorteil, sondern auch eine Verbesserung der Lebensqualität zu erreichen. Allgemein kann eine Lungentransplantation angezeigt sein bei nicht rückbildungsfähiger, fortschreitender, das Leben der Patienten gefährdender Lungenerkrankung, wenn keine akzeptable Behandlungsalternative besteht, die Erkrankung durch die Transplantation mit hinreichender Aussicht auf Erfolg behandelt werden kann und keine Gegenanzeigen gegen eine Transplantation vorliegt. Patienten können auf die Warteliste zur Lungentransplantation aufgenommen werden, wenn die Überlebenswahrscheinlichkeit oder die Lebensqualität nach Einschätzung der interdisziplinären Transplantationskonferenz mit Transplantation größer ist als ohne⁸.

1.2.1. Indikation für eine Lungentransplantation

Die Patienten, die für eine LTx vorgesehen sind, haben in der Regel eine eingeschränkte körperliche Belastbarkeit (NYHA-Klasse 3-4) und sind Sauerstoffsubstitutionsbedürftig. Sie haben eine prognostizierte Lebenserwartung von weniger als 50 % innerhalb der nächsten 5 Jahre. Vor eine LTx müssen alle anderen Therapiemethoden ausgeschöpft sein. Der Patient sollte dann rechtzeitig in einem Lungentransplantationszentrum vorgestellt werden. Das Alter des Patienten sollte 65 Jahre möglichst nicht überschreiten. Dabei sollte auch das biologische Alter berücksichtigt werden und die Entscheidung individuell getroffen werden. Der Patient muss darüber hinaus psychisch und sozial stabil sein und eine ausreichende Motivation mitbringen^{6,9}.

Die häufigsten Erkrankungen, die zu einer Lungentransplantation führen, sind COPD/Emphysem, Idiopathische Lungenfibrose und zystische Fibrose (CF). Weitere seltenere Ursachen sind Alpha-1-Antitrypsinmangel, Pulmonale Arterielle Hypertonie (IPAH), Bronchiektasen, Sarkoidose, Retransplantationen nach Abstoßungsreaktion, Lymphangiomeiomatose oder Kollagenosen^{10,11}.

1.2.2. Kontraindikationen für eine Lungentransplantation

Es werden absolute und relative Kontraindikationen unterschieden.

Zu den absoluten Kontraindikationen zählen Drogen- und/oder Nikotinkonsum, fehlende Therapietreue (Non-Compliance), aktive Tumorerkrankungen innerhalb der letzten 2 Jahre, extrapulmonales Organversagen, unkontrollierte systematische Infektionen, nicht behandelbare psychiatrische Erkrankung und fehlende soziale Stabilität^{6,9,11}.

Die relativen Kontraindikationen sind Alter über 65 Jahren, schwer eingeschränkte muskuläre Funktion, BMI größer 30 kg/m², Kolonisation mit multi-/panresistenten Bakterien oder Mykobakterien, signifikante Begleiterkrankung (z.B. Mehrgefäß-KHK) und intensivmedizinische Behandlung mit Beatmung und/oder extrakorporalem Organersatz^{6,9,11}.

1.2.3. Kriterien für Organspender

Bei Lungentransplantaten handelt es sich meistens um Todspenden. Auf Grund der hohen Belastungen, die diese Lungen tolerieren müssen erfüllen hiervon nur 15 % - 25% der Spender die idealen Kriterien⁹. Diese sind^{9,11,12}:

- Alter < 55
- Normales Röntgenbild
- < 20 Packungsjahre
- Bronchoskopisch kein putrides Sekret

- $PO_2/FiO_2 > 300$ mmHg
- Beatmungsdauer <48h

Auf Grund der hohen Organnachfrage wurden diese Spenderkriterien erweitert und auch Spender die nicht jedes Kriterium erfüllen zugelassen^{13,14}. Durch diese sogenannten „marginalen Spender“ konnte die Verfügbarkeit auf über 40% gesteigert werden, ohne eine Verschlechterung der Ergebnisse herbeizuführen^{11,12}. Eine weitere Möglichkeit ist die Lungenlebendspende. Sie wird v.a. in den Vereinigten Staaten und Japan durchgeführt. Dabei werden jeweils der rechte und linke Lungenflügel oder je ein Lungenlappen von 2 Lebendspendern verpflanzt. Die Ergebnisse sind mit denen einer Todspende vergleichbar. Auf Grund einer Mortalität von 1%, einer Komplikationsrate von 20% und eines Lungenfunktionsverlusts von 15% für den Spender wird sie in Deutschland nicht angewandt^{11,12}.

1.2.4. Kriterien für Organempfänger

Geeignete Patienten ohne Kontraindikation für eine LTx werden in Deutschland bei der Stiftung Eurotransplant gemeldet und in einer Warteliste aufgenommen. Über Eurotransplant erfolgt die Organverteilung an acht europäische Mitgliedstaaten. Die Beurteilung der Patienten und die entsprechende Allokation der Organe beruhen bis 2011 auf Dringlichkeit und Wartezeit. Seitdem wird die Allokation anhand des Lung Allocation Score bewertet. Hierbei soll die Verteilung anhand von Dringlichkeit und Erfolgsaussicht bestimmt werden. Die Wartelistensterblichkeit konnte hierdurch nachhaltig gesenkt werden. Der Score besteht aus 17 verschiedenen Variablen wie Größe, Gewicht, aktuelles Serum-Kreatinin, Lungenfunktion oder Diabetes mellitus die unterschiedlich gewichtet in ihm eingehen^{9,15,16}.

1.3. Transplantationsverfahren

Grundsätzlich stehen 3 Verfahren zur Verfügung.

1. Bei der unilateralen Lungentransplantation (STLx) wird ein Lungenflügel transplantiert und der 2. Lungenflügel des Empfängers belassen. Die Operationszeit beträgt im Durchschnitt 2h^{9,11,17}.
2. Bei der bilateralen Lungentransplantation (DTLx) werden beide Lungenflügel sequentiell auf den Empfänger übertragen. Die Operationszeit beträgt im Durchschnitt 4h. Dieses Verfahren ist obligat bei Empfängern mit IPAH und Bronchiektasen (z.B. CF)^{9,11,17}.
3. Bei der Herz-Lungen-Transplantation (HLTx) werden Herz und Lunge des Spenders en bloc verpflanzt. Diese Transplantation ist selten. Ihre Hauptindikation sind angeborene Herzfehler mit Eisenmenger-Syndrom^{9,11,17}.

1.4. Aktuelles Überleben nach Lungentransplantation

Die internationale Gesellschaft für Herz- und Lungentransplantationen (ISHLT) fasst in ihren Berichten die wichtigsten Neuerungen und aktuelle Zahlen über Transplantationen weltweit zusammen.

In ihrem 2010 veröffentlichten offiziellen 27. Bericht lässt sich ein konstanter Anstieg der Zahl der LTx in den letzten Jahren erkennen. So ist die Anzahl der LTx von 1462 im Jahre 1998 auf 2769 im Jahre 2008 gestiegen. Während die Anzahl der SLTx hierbei relativ konstant geblieben ist, ist vor allem ein deutlicher Anstieg bei den DTLx zu verzeichnen. Auch die Überlebensrate und die mediane Überlebenszeit sind in den letzten Jahren konstant gestiegen¹⁰. Nach diesem Bericht liegt die weltweite Überlebensrate nach drei Monaten bei 88%, nach einem Jahr bei 79%, nach drei Jahren bei 63%, nach 5 Jahren bei 52% und nach 10 Jahren bei 29%. Das Überleben nach Herztransplantation liegt zum Vergleich

nach 5 Jahren mit 72% deutlich darüber. Einige wichtige Gründe hierfür sind der konstante Kontakt der Lunge mit der Umwelt und die vergleichsweise hohe immunogenetische Aktivität des Lungengewebes^{10,18,19}.

Die Haupttodesursachen in den ersten 30 Tagen sind die zelluläre als auch die humorale akute **Abstoßungsreaktion** und Infektionen. Über einem Jahr nach LTx werden die meisten Tode durch chronische Abstoßungsreaktionen und Infektionen verursacht. Weitere mögliche Einflussfaktoren auf das Überleben von Patienten sind die Grunderkrankung, weitere Vorerkrankungen, das Alter und das Geschlecht des **Empfängers**, der Cytomegalovirus (CMV)-Status von Empfänger und Spender und das Transplantationsverfahren¹⁰.

1.5. Immunsuppressive Therapie nach Lungentransplantation

Die Lungentransplantation ist heutzutage eine wichtige therapeutische Option bei schweren Lungenerkrankungen. Es besteht jedoch auch Jahre nach der LTx für die Patienten eine erhöhte Gefahr für Komplikationen mit tödlichen Verläufen. Patienten könne auch nach LTx nicht als geheilt gelten²⁰. Die beiden wichtigsten Ursachen für Langzeitkomplikationen sind die chronische Allograftdysfunktion (chronic lung allograft dysfunction, CLAD) mit der häufigsten Manifestation des Bronchiolitis-obliterans-Syndrom (BOS) und pulmonale Infektionen. Für beide Komplikationen spielt die Optimierung der immunsuppressiven Therapie eine zentrale Rolle⁵.

Patienten mit LTx erhalten mehrheitlich eine lebenslange immunsuppressive Erhaltungstherapie aus drei verschiedenen Substanzgruppen. Dies dient dazu eine ausreichende Immunsuppression zu erreichen und gleichzeitig die unerwünschten Nebenwirkungen der einzelnen Substanzgruppen durch **möglichst niedrige Dosierung** zu minimieren⁵. Zu ihnen zählen Calcineurin-Inhibitoren, Antimetabolide, Kortikosteroide und die neueren

Proliferationshemmer. Das Therapieprotokoll ist hierbei nicht standardisiert, sondern sollte individuell nach immunologischer Situation und nach Begleiterkrankung des Patienten durchgeführt werden. Die häufigste Kombination besteht aus einem Calcineurin-Inhibitor, einem Antimetabolit und einem Kortikosteroid. Die Proliferation-Signal-Inhibitoren können anstelle eines Antimetabolides oder ergänzend zu einem Calcineurin-Inhibitor eingesetzt werden. Unabhängig vom der jeweiligen Medikamentenkombination müssen die Medikamentenspiegel engmaschig im Blut kontrolliert werden, um Über- oder Unterdosierung zu verhindern und ein optimales Gleichgewicht zwischen Aufrechterhaltung der natürlichen Abwehr und der Verhinderung von Abstoßungsreaktionen zu gewährleisten^{5,21,22}.

1.5.1. Calcineurin-Inhibitoren Cyclosporin A (CyA) und Tacrolimus (Tac)

Cyclosporin A ist ein wasserlösliches cyclisches Peptid aus 11 Aminosäuren, das von dem Pilz *Polypocladium inflatum* gebildet wird. Seine Markteinführung 1983 war ein wichtiger Durchbruch in der Transplantationsmedizin. Es bindet an den cytosolischen Rezeptor Cyclophilin. Dieser Komplex bindet wiederum an die Proteinphosphatase Calcineurin und blockiert dadurch die Dephosphorylierung des Transkriptionsfaktors nuclear factor of activated T-cells (NFAT). Hierdurch wird die Aktivierung des NFAT gehemmt, welcher für die Transkription von verschiedenen Zytokinen wie Interleukin-2,-3,-4,-5, Interferon- γ , tumor necrosis factor- α (TNF- α) und granulocyte/macrophage colony stimulating faktor (GM-CSF) zuständig ist. Da der Transkriptionsfaktor NFAT fast nur in T-Lymphozyten vorkommt besitzt dieses Immunsuppressivum eine hohe Selektivität für diese Zellart. Dem entsprechend werden vor allem zelluläre Immunreaktionen unterdrückt, während die Antikörpersynthese unbeeinflusst bleibt^{5,23}. Es besitzt eine schlechte Bioverfügbarkeit, wobei nach oraler Gabe nur 20-50% resorbiert und weitere 30% bei der ersten Leberpassage inaktiviert werden. Der maximale

Blutspiegel wird nach ca. 2h erreicht, bei einer Halbwertszeit von etwa 14 Stunden. Nachdem es zu 80% in der Leber und der Rest in der Niere in nicht immunsuppressive Metaboliten umgewandelt wurde, wird es größtenteils fäkal über die Galle ausgeschieden^{5,23}. Es kann als ölbasierte Form oder als Mikroemulsion verabreicht werden. Hierbei zeigt die Mikroemulsion in Studien 2 Jahre nach LTx die besseren Ergebnisse bezüglich Abstoßungsreaktionen und Steroidbedarf, bei geringerer individueller Variabilität der Blutkonzentration^{5,22}. Die Metabolisierung in der Leber unterliegt dem Cytochrom-P450-System, welches anfällig für Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten oder Nahrungsmittel ist²². Auf Grund der unsicheren Bioverfügbarkeit müssen die Medikamentenspiegel im Blut engmaschig kontrolliert werden. Es wird ein therapeutisches Fenster zwischen 100 und 200 ng/ml angestrebt²³.

Zu den möglichen Nebenwirkungen zählen Nierenfunktionsstörung, Störungen der Leberfunktion, Tremor, Hypertrichose, Hypertrophie der Gingiva, arterielle Hypertonie, Hyperlipidämie, Fettsucht und Diabetes mellitus. Besonders bei vorgeschädigter Niere, bei gleichzeitiger Gabe anderer nephrotoxischer Medikamente oder in hoher Dosierungen kann CyA nephrotoxisch wirken²³.

Tacrolimus ist ein Makrolidantibiotikum, das 1984 entdeckt und aus dem Bakterium *Streptomyces tsukubaensis* isoliert wurde. Seit den frühen 1990er wird es in der Transplantationsmedizin als Immunsuppressivum eingesetzt. Es wird in der Regel zwei Mal täglich eingenommen, wobei in Europa und Kanada auch die nur einmal tägliche Darreichungsform existiert. Wie CyA bindet es an einen cytosolischen Rezeptor, das FK-binding protein 12 (FKBP-12). Dieser Komplex lagert sich wieder Calcineurin an und bewirkt über einen ähnlichen Wirkmechanismus eine Hemmung von T-Lymphozyten. Die Antikörpersynthese wird auch hier nicht beeinflusst. Auf Grund einer höheren Bindungsaffinität von Tac zu FKBP-12 ist Tacrolimus (Tac) in vitro ca. 50-100-mal potenter als CyA^{21,23}.

Die orale Bioverfügbarkeit ist mit 6-56% sehr variabel und bedarf einer fortlaufenden Kontrolle mittels Vollblut-Spiegel zur Aufrechterhaltung des therapeutischen Fensters bei 3-15 µg/L. Bei einer Halbwertszeit von 12 bis 16 Stunden wird Tac ebenfalls vorwiegend hepatisch metabolisiert und über die Galle fäkal ausgeschieden. Auch hier spielt das Cytochrom-P450-System eine wichtige Rolle, da die Gefahr für Wechselwirkungen besteht²³.

Die Nebenwirkungen von Tac sind denen von CyA ähnlich. Es kommt bei Tac jedoch nicht zur Gingivahyperplasie und Hirsutismus. Die arterielle Hypertonie und die Hyperlipidämie sind ebenfalls deutlich geringer ausgeprägt. Dafür kommt es häufiger zu neu auftretendem Diabetes mellitus, gastrointestinalen Komplikationen oder auch zu neurologischen Störungen wie Krämpfen oder Psychosen^{21,23}.

1.5.1.1. Aktuelle Beurteilung der Calcineurin-Inhibitoren bei ihrem Einsatz nach LTx

Zur Verhinderung von akuten Abstoßungsreaktion gelten die Calcineurin-Inhibitoren als besonders effektiv²⁴. Viele Studien dazu zeigen bei dem Verhindern dieser Abstoßungsreaktionen und der 1-jahres Überlebensrate eine Überlegenheit von Tacrolimus gegenüber Cyclosporin. Ein Einfluss auf das Langzeitüberleben und die Verhinderung eines CLAD ist weniger gut belegt.

So konnten Reichenspurner et al. in einer Studie mit 86 Patienten ein signifikant selteneres Auftreten von akuten Abstoßungsreaktionen in den ersten 100 Tagen nach LTx nachweisen. Die 1-Jahresüberlebensrate war bei den Tacrolimus Patienten mit 93,0% gegenüber 70,6% bei Cyclosporinpatienten ebenfalls signifikant besser²⁵. Treede et al. konnten in einer prospektiven Studie mit 50 Patienten ein signifikant selteneres Auftreten von akuten Abstoßungsreaktionen in den 100 ersten Tagen nach LTx unter Tacrolimus feststellen. Ein signifikanter Unterschied beim 1-jahres Überleben konnte zwischen den Gruppen nicht

festgestellt werden ²⁶. Hachem et al. konnten in einer Studie mit 90 Patienten ein signifikant selteneres Auftreten von akuten Abstoßungsreaktionen unter Tacrolimus nachweisen. Es zeigte sich im Verlauf auch ein Trend zum selteneren Auftreten eines CLAD ²⁷. Auch der von Christie et al. veröffentlichten 27. ISHLT-Report konnte ein signifikanter Rückgang von akuten Abstoßungsreaktionen unter der Therapie mit Tacrolimus bestätigen¹⁰. Tacrolimus ist deshalb heute weltweit der am meisten eingesetzte Calcineurin-Inhibitor nach LTx ¹⁰.

Andere Studien weisen auch auf eine verminderte Entstehung von CLAD unter Einsatz von Tacrolimus hin. Keenan et al. konnte in einer 3-jährigen, prospektiven Studie mit 133 Patienten ein mit 21,7% signifikant geringeres Auftreten von CLAD bei Patienten unter Tacrolimus belegen, gegenüber den 38% unter Cyclosporin Gabe. In der 1- und 2-jahres Überlebensrate zeigte sich ein Trend zum besseren Überleben unter Tacrolimus. Dieser erreichte aber keine statistische Signifikanz²⁸. Auch andere Studien deuteten einen Trend zum selteneren Auftreten einer CLAD nach LTx unter Tacrolimus Gabe an, ohne aber statistische Signifikanz zu erreichen^{27,29}. Treede et al. konnten in einer Studie mit 15 teilnehmenden Zentren und 249 Patienten 3 Jahre nach LTx ein signifikant geringeres Auftreten einer CLAD durch die Behandlung mit Tacrolimus nachweisen. Die Rate der Betroffenen lag bei 11,6% im Verhältnis zu 21,3% bei Patienten unter Cyclosporin Gabe. Ein signifikanter Einfluss auf die 1- und 3-Jahres Überlebensrate konnte nicht beschrieben werden³⁰.

Eine momentan diskutierte **Möglichkeit** die Nierenfunktion nach LTx besser zu schützen ist der Einsatz von Advagraf®. Dieses wird entgegen der ursprünglichen Darreichungsform Prograf® nur einmal täglich eingenommen und langsamer absorbiert. Dadurch sollen die hohen Spiegelspitzen auf einmal täglich reduziert werden³¹. Eine Studie konnte 4 Jahre nach Nierentransplantation eine signifikant bessere Nierenfunktion bei gleich bleibender Effektivität gegen

Abstoßungsreaktionen und gleichen Nebenwirkungsprofil des Patienten gegenüber des Medikaments festgestellt werden³². Eine weitere momentan diskutierte Möglichkeit die Nephrotoxizität von Tacrolimus zu minimieren, ist die Dosierung bei gleichzeitiger Gabe eines synergetisch wirksamen mammalian Target of Rapamycin (mTOR)- Inhibitors zu senken. Erste Studien deuten darauf hin, dass diese Kombination eine Verbesserung der Nierenfunktion bei gleichbleibendem Schutz gegen Abstoßungsreaktionen bringen kann. Dieser Effekt konnte aber nur bei frühzeitigem Einsatz, noch vor einer der Nierenfunktionsschädigung oder eine Proteinurie erzielt werden. Da mTOR-Inhibitoren aber auch Wundheilungsstörungen verursachen, muss postoperativ eine genaue Risikoabwägung durchgeführt werden um den richtigen Startpunkt zu finden^{33,34}.

Aufgrund der engen therapeutischen Breite und interindividuellen Blutkonzentrationsschwankungen ist zur Minimierung der Nebenwirkungen von Tacrolimus eine regelmäßige Medikamentenspiegelkontrolle (Therapeutic Drug Monitoring) erforderlich. Hierdurch soll ein optimaler Wirkspiegel erreicht und die dafür benötigte individuelle Dosis bestimmt werden^{35,36}. Hierzu werden von den Patienten Talspiegel aus EDTA-Vollblut gewonnen. Das bedeutet, dass die Blutabnahme 12 Stunden nach Einnahme vom Prograf® bzw. im Falle von Advagraf® 24 Stunden nach Einnahme erfolgen sollte. Es gibt aktuelle Studien die davon ausgehen, dass die tatsächliche Effektivität und Toxizität im Blut am besten mit einer Blutkontrolle 3 bis 4 Stunden nach Tac-Gabe beurteilt werden könnte³¹. Die Messung von Talspiegeln ist aber immer noch der Standard in der klinischen Praxis³¹.

1.5.2. Antimetabolide Azathioprin (AZA) und Mycophenolat Mofetil (MMF)

Azathioprin (AZA) wurde bereits in den 1960er bei Nierentransplantationen eingesetzt. Es stellt einen der frühesten Schritte in der Geschichte der

Immunsuppressiven Therapie da²¹. AZA selber ist eine inaktive „Pro-Drug“, die erst in vivo durch die Thiopurinmethyltransferase in 6-Mercaptopurin umgewandelt wird. Dieses hemmt die Biosynthese von Purinnukleotiden und stört als falscher Baustein, nach Einbau in die DNA und RNA, die Funktion der Zellen. Seine Wirkung tritt stärker bei T- als bei B-Lymphozyten auf. Daher hemmt es vor allem die zelluläre Antwort. Die mittlere Tagesdosis bei einer immunsuppressiven Therapie beträgt 1-4 mg/kg Körpergewicht²³. AZA ist sowohl hepato- als auch myelotoxisch. Des Weiteren wurde ein erhöhtes Risiko für opportunistische Infektionen beschrieben²².

Nachdem Mycophenolatmofetil (MMF) in den späten 1980ern noch experimentell eingesetzt wurde ist, kommt es seit den frühen 1990er auch klinisch zum Einsatz. Es ist ebenfalls eine „Pro-Drug“, deren aktives Metabolit Mycophenolsäure (MPA) ein reversibler Hemmer der Inosinmonophosphat-Dehydrogenase ist. Diese ist ein wichtiges Enzym bei der *de-novo*-Synthese von Purinen. Im Gegensatz zu anderen Zellen die einen Großteil ihrer Purine über den „salvage pathway“ wiederverwenden, sind vor allem T- und B-Lymphozyten auf diese angewiesen. Hierdurch entsteht eine selektive Wirkung gegen T- und B-Lymphozyten. MMF hat eine orale Bioverfügbarkeit von 94% und wird schnell zu MPA umgewandelt. Dieses wird bei einer Halbwertszeit von 16 Stunden schließlich renal ausgeschieden. Die therapeutische Dosis beträgt 20-40 mg/kg Körpergewicht pro Tag^{21,23}.

MMF wirkt myelotoxisch und es können Nebenwirkungen wie Diarrhö, Erbrechen, Schmerzen, Harnwegs- und andere Infektionen, Leukopenien, Anämie und Hypertonie auftreten²³.

1.5.3. Proliferations-Signal-Inhibitoren Sirolimus und Everolimus

Hierbei handelt es sich um die neuste Gruppe von Medikamenten in der immunsuppressiven Therapie. Sie wurden in den 1990ern erforscht und

schließlich in den Vereinigten Staaten und Europa 1999 und 2000 zugelassen. Sirolimus (Rapamune®) ist ein Makrolidlacton und wird aus dem Ascomyceten *Streptomyces hygroscopicus* gewonnen. Es bindet wie Tac an den cytosolischen Rezeptor FKBP-12. Anstelle des Calcineurin inhibiert es jedoch die Serin-/Threonin-Kinase mTOR, wodurch im Verlauf die S6-Kinase nicht aktiviert wird. Hierdurch wird schließlich der Zellzyklus zwischen G₁ - und S-Phase gestört, was einen tiefgehenden antiproliferativen Einfluss sowohl auf hämatopoetisches wie auch auf nicht-hämatopoetisches Gewebe hat. So werden nicht nur die Proliferation von aktivierten T-Lymphozyten gestoppt und die Antikörperproduktion von B-Lymphozyten verhindert, sondern auch das Wachstum von glatten Muskelzellen behindert^{21,23}. Sirolimus wird nach oraler Gabe individuell sehr variabel resorbiert. Da seine Halbwertszeit 62 Stunden beträgt, kann ein Gleichgewichtszustand erst nach einer Woche eingestellt werden. Es wird über die Leber vollständig metabolisiert und über die Galle ausgeschieden. Bei initial kombinierter Gabe mit CyA und Glucocorticoiden wird die Dosis individuell angepasst um Vollblutspiegel von 4-12 µg/L zu erreichen. Nach 4 bis 8 Wochen wird der Spiegel, bei gleichzeitiger Verminderung der CyA-Gabe, auf 12-20 µg/L erhöht^{21,23}.

Als Nebenwirkungen können Hypercholesterinämie, Hypertriglycerinämie, Anämie, Thrombocytopenie und Wundheilungsstörungen auftreten. Ein Vorteil zu den Calcineurininhibitoren ist die fehlende Nephro- und Neurotoxizität²³.

Everolimus (Certican®) ist ein synthetisch hergestelltes Sirolimus-Derivat und zeigt ein gleiches Wirkungsspektrum. Es besitzt jedoch eine kürzere Halbwertszeit von 28 Stunden. Dies könnte hilfreich bei der Einstellung von Medikamentenspiegeln sein²³.

1.5.4. Glucocorticoide

Glucocorticoide gehören zusammen mit den Mineralocorticoiden in die Gruppe der Corticosteroide. Sie sind natürliche Hormone, die in der Nebennierenrinde gebildet werden. Darüber hinaus können auch synthetische Derivate hergestellt werden. Ihr Wirkungsbereich umfasst den Elektrolyt- und Wasserhaushalt, Stoffwechselprozesse, das kardiovaskuläre System, das zentrale Nervensystem sowie inflammatorische und immunsuppressive Prozesse. Der Einsatz nach LTx ist hierbei nur eine ihrer vielen Einsatzindikationen wie zum Beispiel bei Autoimmunerkrankungen oder als Substitutionstherapie nach Nebenniereninsuffizienz²³.

Glucocorticoide werden sowohl während der Induktions- und Aufrechterhaltungstherapie, als auch bei der Behandlung von Abstoßungsreaktionen eingesetzt²¹. Dies zeigt ihre wichtige Rolle im Bereich der Immunsuppression nach LTx. Sie hemmen unter anderem die Synthese von Cytokinen wie Interleukin-1 und -2. Diese sind an der Aktivierung von T-Lymphozyten beteiligt und erklären die überwiegende Wirkung auf zelluläre Immunreaktionen. Bei hohen Dosierungen kann jedoch auch die Antikörpersynthese verringert werden. Während der Immunsuppression werden Anfangs hohe intravenöse Dosierungen (0,75-1,5 mg/kg KG/Tag) von Prednisolon-Äquivalenten verabreicht, welche jedoch so schnell wie möglich auf orale Erhaltungsdosen (0,1-0,125 mg/kg KG/Tag) gesenkt werden. Besonders bei langfristigen hohen Dosen kann eine Vielzahl von unerwünschten Nebenwirkungen auftreten. Einige wichtige hiervon sind Wundheilungsstörungen, Osteoporose, Diabetes mellitus, Glaukom oder auch psychiatrische Veränderungen²³.

1.6. Komplikationen nach Lungentransplantation

Für das Auftreten und den Schweregrad von Komplikationen spielen eine optimale medikamentöse Einstellung und regelmäßige Kontrollen der Spiegel eine zentrale Rolle. Die Komplikationen können zwar auch bei optimaler medikamentöser Einstellung auftreten, werden jedoch bei schlecht eingestellter Medikation begünstigt. So können auf der einen Seite zu hohe immunsuppressive Spiegel die Nierenfunktion schädigen und zu vermehrten Infektionen führen und auf der anderen Seite zu niedrige Spiegel die Entstehung von Abstoßungsreaktionen provozieren.

1.6.1. Akute Abstoßung

Patienten nach LTx benötigen im 1. Jahr in etwa 55% der Fälle eine Therapie gegen akute Abstoßungsreaktionen. Dies ist der höchste Wert unter allen Organtransplantationen³⁷. Die genauen Gründe hierfür sind noch nicht abschließend geklärt. Es besteht wahrscheinlich ein Zusammenhang mit der Anfälligkeit der Lunge für Verletzungen und Infektionen sowie deren konstante Auseinandersetzung mit der Umgebung über die Atemluft³⁷.

Mögliche Symptome sind Husten, subfebrile Temperaturen, Dyspnoe, Hypoxämie, inspiratorische Rasselgeräusche, interstitielle Infiltrate und ein Abfall der Lungenfunktion. Da diese Symptome sehr unspezifisch sind sollte bei Verdacht eine transbronchiale Biopsie zur Sicherung der Diagnose entnommen werden. Bei akuter Abstoßung finden sich lymphozytäre Infiltrate in den Arteriolen und Bronchiolen. Die Therapie der akuten Abstoßung ist nicht in allen Zentren einheitlich. Meistens besteht sie initial aus einer hoch dosierten Methylprednisolontherapie mit 500-1000 mg über 3 Tage. Die Behandlung erfolgt unter gleichzeitiger Antibiotikagabe und einer anschließenden Optimierung der Erhaltungstherapie. Eine schnelle und adäquate Therapie ist für den weiteren Verlauf von hoher Bedeutung, da die akute Abstoßung auch der

Haupttrisikofaktor für die Entwicklung einer chronischen Transplantatdysfunktion (CLAD) ist ^{9,12,37}.

1.6.2. Chronische Transplantatdysfunktion (CLAD)

Da es zunehmende Hinweise gibt, dass das Bronchiolitis obliterans Syndrom (BOS) nicht die einzige Form der chronischen Abstoßungsreaktion ist wurde 2014 durch das ISHLT der Begriff der Chronic Lung Allograft Dysfunction (CLAD) eingeführt. Dieser Überbegriff umfasst mit dem BOS sowohl eine obstruktive Form der chronischen Abstoßung als auch mit dem Restrictive Allograft Syndrome (RAS) eine restriktiver Form. Histopathologisch zeigt sich beim RAS eine Entzündung und zunehmende Fibrose des peripheren Lungengewebes, einschließlich der Alveolen, der Pleura und der des interlobulären Septums^{38,39}.

Etwa 40-50% der Patienten nach LTx entwickeln als klinische Manifestation der chronischen Abstoßung innerhalb von 3 Jahren eine CLAD. Für Patienten, die nach über einem Jahr nach LTx noch versterben, stellt es die Hauptursache da und damit den entscheidenden limitierenden Faktor für das Langzeitüberleben. Der klinische Verlauf kann hierbei individuell von langsam und konstant bis fulminant ausfallen. Es zeigt sich klinisch durch eine zunehmende Obstruktion der Atemwege mit einem daraus folgenden Abfall des expiratorischen Atemflusses und neu auftretenden produktiven Husten⁴⁰. Entsprechen der Obstruktion der Atemwege wird die Diagnose und die Einteilung der Schweregrade anhand des forcierten expiratorischen Volumens in einer Sekunde (FEV₁) bestimmt. Dieses Volumen bezieht sich auf den prozentualen Anteil der Vitalkapazität, der forciert in der ersten Sekunde ausgeatmet werden kann und sollte > 80% sein^{12,37,41}. Eine weitere Möglichkeit wäre den maximal-expiratorischen Flusses bei 25-75% der forcierten Vitalkapazität (FEF_{25-75%}) zu bestimmen. Da die Patienten nach LTx keine normale Lungenfunktion als Basiswert haben wird hierfür der Mittelwert der beiden jeweils besten Werte

nach LTx genommen. Zwischen ihnen müssen mindestens 3 Wochen liegen. Die CLAD wird hierbei als Abfall des FEV1 um mehr als 20% von diesen Basiswert definiert⁴¹ (vgl. Tabelle 1):

BOS-Grad	Klassifikation
0	FEV₁>90% des Basiswerts & FEF_{25-75%}> 75% des Basiswerts
0-p*	FEV₁ 81-90% des Basiswerts & FEF_{25-75%} < 75% des Basiswerts
1	FEV₁ 66-80% des Basiswerts
2	FEV₁ 51-65% des Basiswerts
3	FEV₁ ≤ 50% des Basiswerts

Tabelle 1: BOS-Schweregrade. * 0-p = potentielles BOS. Abkürzungen: FEV1 = forciertes expiratorisches Volumen in einer Sekunde, FEF25-75% = maximal-expiratorischen Flusses bei 25-75% der forcierten Vitalkapazität

Der genaue Pathomechanismus der CLAD ist noch nicht endgültig geklärt. Es spielen sowohl alloimmunogene als auch fibroproliferative Mechanismen eine Rolle. Sie können dabei allein, aber auch in Kombination miteinander auftreten. Die CLAD manifestiert sich histopathologisch durch Entzündungen und eine zunehmende Fibrose in und um die kleinen Atemwege. Einige bekannte Risikofaktoren für eine CLAD sind akute Abstoßungsreaktionen, CMV-Pneumonitis, HLA-Fehlanpassungen, mangelnde Compliance und eine primäre Transplantatdysfunktion^{12,41}.

Zur Therapie der CLAD werden Immunsuppressiva, Photopherese und Bestrahlung eingesetzt. Keine dieser Optionen konnte aber bisher nachweislich eine Verbesserung herbeiführen. Eine Umstellung der immunsuppressiven Therapie und der Einsatz immunmodulierender Medikamente wie Azithromycin stellen weitere Möglichkeiten da, die in einigen Studien eine Stabilisierung der

Lungenfunktion aufzeigen konnten. Als letzte therapeutische Maßnahme bleibt noch die Retransplantation^{37,41}.

1.6.3. Infektionen

Infektionen sind eine der Hauptursachen für die Sterblichkeit und stellen eine dauerhafte Bedrohung für die Patienten nach LTx da. Das häufige Auftreten wird durch die immunsuppressive Therapie, der permanenten Exposition des Transplantats gegenüber der Umwelt, den fehlenden Hustenreflex aufgrund Denervierung der Lunge, einer beeinträchtigten mukoziliären Clearance, einer Unterbrechung der Lymphbahnen, im Spenderorgan mitgebrachte Erreger und einer erhöhten Aspirationsgefahr aufgrund postoperative Schluckstörungen bedingt^{37,42}. Insbesondere zu hohe Medikamentenspiegel sind ein Risikofaktor für Infektionserkrankungen. Die meisten Infektionen treten in den ersten 6 Monaten nach LTx auf. Sie sind dabei zu 75% pulmonalen Ursprungs. Ihr Krankheitsverlauf ist oft sehr variabel und asymptomatisch. So können auch fulminante Krankheitsverläufe ohne klinische Zeichen wie zum Beispiel Fieber oder Husten auftreten. Jede unklare pulmonale Verschlechterung sollte daher bronchoskopisch abgeklärt werden. Hierzu kann eine bronchoalveoläre Lavage oder auch eine transbronchiale Biopsie durchgeführt werden. Zudem sollte frühzeitig eine medikamentöse Therapie und eine Umstellung der immunsuppressiven Therapie besprochen werden⁴³.

Am häufigsten treten bakteriellen Erreger auf. Früh postoperativ sind vor allem die Erreger Staphylococcus aureus und Pseudomonas aeruginosa zu nennen. Letzterer kommt besonders häufig bei Patienten mit CF vor. Bei ambulanten erworbenen Infektionen treten besonders häufig Pneumokokken, Haemophilus und atypische Erreger auf^{37,42}. Es wird daher prophylaktisch perioperativ ein Breitspektrum-Antibiotikum, insbesondere mit Abdeckung des gramnegativen Bereichs, angewendet. Des Weiteren wird schon vor LTx und auch im weiteren

Verlauf sowohl eine jährliche Gripeschutzimpfung als auch eine Pneumokokkenimpfung empfohlen. Lebendimpfstoffe sind kontraindiziert⁵.

Bei den viralen Infektionen ist der CMV hervorzuheben, welcher bei bis zu 33% der LTx-Patienten im 1. postoperativen Jahr auftritt. Besonders CMV-seronegativ Empfänger haben bei CMV-seropositiven Spendern ein erhöhtes Risiko. Die Diagnose wird mit Hilfe der Polymerase-Kettenreaktion (PCR) gestellt. Zur Therapie kommen Ganciclovir i.v. und Valganciclovir p.o. für mindestens 2-3 Wochen zum Einsatz. Von besonderer Bedeutung sind die CMV-Prophylaxe nach LTx und deren Dauer. In Studien konnte die Überlegenheit einer 12-monatigen gegenüber einer 3-monatigen Prophylaxe gezeigt werden. Es sollte aber die Nebenwirkungen einer Langzeittherapie und die hohen Therapiekosten mit Bedacht werden^{37,43}. Seltener kann es auch zu Infektionen mit ambulant erworbenen Viren wie Influenza, Parainfluenza, RS-Virus und humanem Metapneumoviren kommen. Auch diese könne schwere Komplikationen verursachen¹¹.

Pilzinfektionen treten bei ca. 15-35% der LTx-Patienten auf, wobei Aspergillus- und Candiadainfektionen den größten Teil ausmachen. Die Ausprägung der Infektion kann hierbei von einer asymptomatischen Kolonisation bis zur invasiven Aspergillose reichen. Durch die Einführung von Voriconal, Posaconazol und Amphotericin B konnten deutliche Fortschritte sowohl in der Therapie als auch in der Prophylaxe dieser Infektionen erzielt werden. Die invasive Aspergillose hat aber trotz maximaler Therapie mit einer Letalität von 80% immer noch eine schlechte Prognose^{37,43}. Eine Infektion durch den Schlauchpilz *Pneumocystis jirovecii* kommt dank einer lebenslangen Prophylaxe mit Cotrimoxazol nur noch selten vor⁴³.

1.6.4. Nichtpulmonale Komplikationen

Auf Grund einer LTx kann es auch zu Komplikationen außerhalb des Lungensystems kommen. Hierzu zählen unter anderem nephrologische und kardiovaskuläre Komplikationen, aber auch zunehmende Osteoporose oder vermehrte Tumorbildung.

Die nephrologischen Probleme treten häufig im Langzeitverlauf auf. So haben 5 Jahre nach LTx 38% der Patienten eine Niereninsuffizienz, wobei 3% dialysepflichtig sind. Einer der Hauptgründe hierfür ist die immunsuppressive Behandlung mit Calcineurin-Inhibitoren. Zur Besserung kommt die Umstellung auf eine nierenschonendere immunsuppressive Therapie, chronische Dialyse oder als letztes Mittel eine Nierentransplantation in Frage^{11,37}.

Die Gefahr der kardiovaskulären Risikofaktoren Hypertonie, Diabetes mellitus und Hyperlipoproteinämie liegt 5 Jahre nach LTx bei 83%, 40% und 58%. Als Therapie kommen vor allem die Antihypertensiva ACE-Hemmer und Kalziumantagonisten zum Einsatz. Auf Grund von Ischämien und Elektrolytstörungen werden frühpostoperativ häufig auch atriale Tachykardien beobachtet¹¹.

Die immunsuppressive Therapie, insbesondere der Gebrauch von Steroiden, führt dazu, dass bei 32-54% der Patienten osteoporotische Veränderungen des Knochens nachweisbar werden. Die führt zu einem vermehrten Auftreten von Frakturen. Als Gegenmaßnahmen können Kalzium, Vitamin D und Bisphosphonate gegeben werden. Weiterhin kann ein Bewegungstraining die Symptomatik verbessern³⁷.

Eine Aufgabe des Immunsystems ist es Zellentartungen zu stoppen und damit die Entstehung von Tumoren zu verhindern. Daher haben Patienten unter immunsuppressiver Therapie ein erhöhtes Risiko für neu auftretende Tumore.

Das Risiko zum Neuauftreten nach LTx beträgt nach 5 Jahren 14%. Der häufigste ist das Plattenepithelkarzinom der Haut, gefolgt von Lymphomen. Der Manifestationsort ist zu 50 % das Transplantat selbst. Bei unspezifischen Symptomen wie Fieber, Lymphadenopathie oder Gewichtsverlust muss die Diagnose histologisch gesichert werden. Des Weiteren wird ein jährliches Screening nach LTx empfohlen. Dieses umfasst sowohl eine dermatologische Abklärung, als auch eine thorakale und abdominale Tumorsuche^{11,37}.

1.7. Fragestellung

Wie bereits oben beschrieben sind neben den Auswirkungen von Tac auf akute Abstoßungsreaktionen und das Kurzzeitüberleben zunehmend auch die Entstehung von CLAD und der Einfluss auf das Langzeitüberleben von großem Interesse. In dieser Promotionsarbeit wird auf den Einfluss der Höhe und des Verlaufs des Tac-Spiegels auf diese Outcome-Parameter und dessen Einfluss auf die Nierenfunktion eingegangen. Dazu wurde eine Datenbank von 100 LTx-Patienten des Transplantationszentrums des Klinikums der Ludwig-Maximilians-Universität erstellt. Diese beinhaltet die Tac-Spiegel in den ersten 12 Monaten nach LTX, die Nieren- und Lungenfunktion nach 24 Monaten und das Überleben nach 36 Monaten.

2. Methode und Statistik

2.1. Studiendesign

In dieser retrospektiven Studie wurden 100 Patienten, die zwischen Juli 2011 und April 2013 am Klinikum der Universität München Campus Großhadern eine LTx erhalten hatten, untersucht. Die Voraussetzung war, dass die Patienten die ersten 12 Monate nach LTx überlebt hatten. In diesem Zeitraum wurden alle Patienten mit dem immunsuppressiven Calcineurin-Inhibitor Tac behandelt.

Postoperativen wurden im Krankenhaus täglich die Tac-Spiegel überprüft, um eine konstante Spiegelhöhe im therapeutischen Fenster zu gewährleisten. Nach der Entlassung aus dem Krankenhaus wurden zur Kontrolle der Tac-Spiegel und der Nierenfunktion regelmäßig durch den Hausarzt Blutproben entnommen und zur Auswertung an das Transplantationszentrum des Klinikums der Ludwig-Maximilians-Universität übermittelt. Es wurden immer die Talspiegel von Tac erhoben. Diese Kontrollen wurden nach Entlassung aus dem Krankenhaus im ersten Jahr einmal wöchentlich und danach, bei stabilen Spiegeln, alle zwei bis drei Wochen durchgeführt. Bei einem Spiegel außerhalb des Zielbereichs wurden die Patienten kontaktiert und die Dosierung angepasst. Die Medikamentenänderung fandet 2-mal wöchentlich über eine telefonische Spiegelsprechstunde statt. Mit Hilfe der Tac-Spiegel der ersten 12 Monate nach LTx wurde der Tac-Mittelwert als Parameter der kumulativen Tac Dosis jedes Patienten berechnet. Aus diesen Mittelwerten wurde wiederum der Mittelwert aller Patienten bestimmt. Dieser Tac-Mittelwert aller Patienten wurde zur Einteilung der Patienten in zwei Gruppen mit höheren bzw. niedrigeren Tac-Spiegeln herangezogen. Weiterer Kovariablen die erfasst wurden waren das Alter, die Transplantationsart, das Geschlecht, die Vorerkrankungen der Patienten und die Tac-Spiegelschwankungen. Die Patienten wurden hierbei entsprechend ihres Alters bei LTx in eine Gruppe größer oder kleiner gleich 50 Jahren eingeteilt. Bezüglich der Tac-Spiegelschwankungen wurde die Standardabweichungen der Tac-Spiegel betrachtet und die Patienten in zwei Gruppen mit jeweils höheren oder niedrigeren Standardabweichungen unterteilt. Um die Wirkung von Tacrolimus in Abhängigkeit von der Spiegelhöhe zu beurteilen wurden für jede Gruppe folgende Outcome Parameter gemessen:

- Serum-Kreatinin postoperativ und 24 Monaten nach LTx
- CLAD nach 24 Monaten

- Überleben 36 Monate nach LTx
- Bei Versterben die Zeit zwischen LTx und Tod

2.2. Statistik

Für die statistische Berechnung wurde mit der Excel-Software für Microsoft Office, Version 2010 und der Software IBM SPSS Statistics Version 24 gearbeitet.

Die Auswertung der erhobenen Daten erfolgte zuerst mit einer deskriptiven Statistik. Dabei wurde für metrische skalierte Variablen der Mittelwert mit Standardabweichung berechnet und ein Boxplot erstellt.

Die Normalverteilungsannahme der Daten wurde mit dem Shapiro-Wilk-Test untersucht. Bei normalverteilten Parametern wurde der t-Test zum Vergleich von zwei Gruppen eingesetzt. Wenn die Parameter nicht normalverteilt waren, wurde der Mann-Whitney-U-Test eingesetzt.

Der Einfluss der Variablen auf die Überlebensrate nach 36 Monaten, die Entstehung einer CLAD nach 24 Monaten und die Verschlechterung des Serumkreatinin wurde mit Hilfe des Chi-Quadrat Test nach Pearson getestet und mit Häufigkeitstabellen und Balkendiagrammen dargestellt. Im Anschluss erfolgte eine multivariate logistische Regression der Variablen, um ihre Unabhängigkeit zu prüfen.

Bezüglich der Überlebenszeit der Patienten wurden die Variablen mit der Kaplan-Meier-Methode genauer analysiert und mit der Überlebensfunktion nach Kaplan-Meier dargestellt. Mit Hilfe des Log-Rank-Tests und des Breslow-Tests wurden anschließend die Unterschiede zwischen den Verläufen untersucht. Anhand einer multivariaten Cox Regression erfolgte daraufhin eine Kontrolle die Unabhängigkeit der Variablen.

Das Signifikanzniveau wurde zu Beginn auf 5% festgelegt, womit alle p-Werte die kleiner als 0,05 waren, als signifikant angesehen wurden.

Die in den Abbildungen und Tabellen benutzten Ergebnisse werden als Absolutwerte oder Mittelwerte \pm SD (Standardabweichung) angegeben.

3. Ergebnisse

3.1. Patientenkollektiv

3.1.1. Immunsuppressive Erhaltungstherapie

Alle 100 Patienten wurden in den ersten 12 Monaten nach LTx mit Tacrolimus behandelt. Sie erhielten alle die 2-mal täglich einzunehmende Applikationsform Prograf®. Alle Patienten erhielten in diesem Zeitraum auch eine Behandlung mit Glukokortikoiden und 97 von ihnen erhielten zur gleichen Zeit Mycophenolat Mofetil.

3.1.2. Tacrolimusspiegel der lungentransplantierten Patienten

Abhängig von der Länge des postoperativen Krankenhausaufenthalts und der Compliance und Verfügbarkeit der Patienten wurden in den ersten 12 Monaten nach LTx 32 bis 200 Serumspiegel-Messungen bei den Patienten erhoben. Der Mittelwert betrug $80,3 \pm 26,9$ Messungen.

Anhand dieser Tac-Spiegelbestimmungen wurde von jedem Patienten ein Tac-Mittelwert über die ersten 12 Monate nach LTx erstellt. Die Spanne der Mittelwerte bewegte sich von $8,1 \mu\text{g/L}$ bis $13,9 \mu\text{g/L}$. Der Mittelwert dieser Mittelwerte lag bei $11,8 \mu\text{g/L} \pm 1,2 \mu\text{g/L}$ (vgl. Abbildung 1).

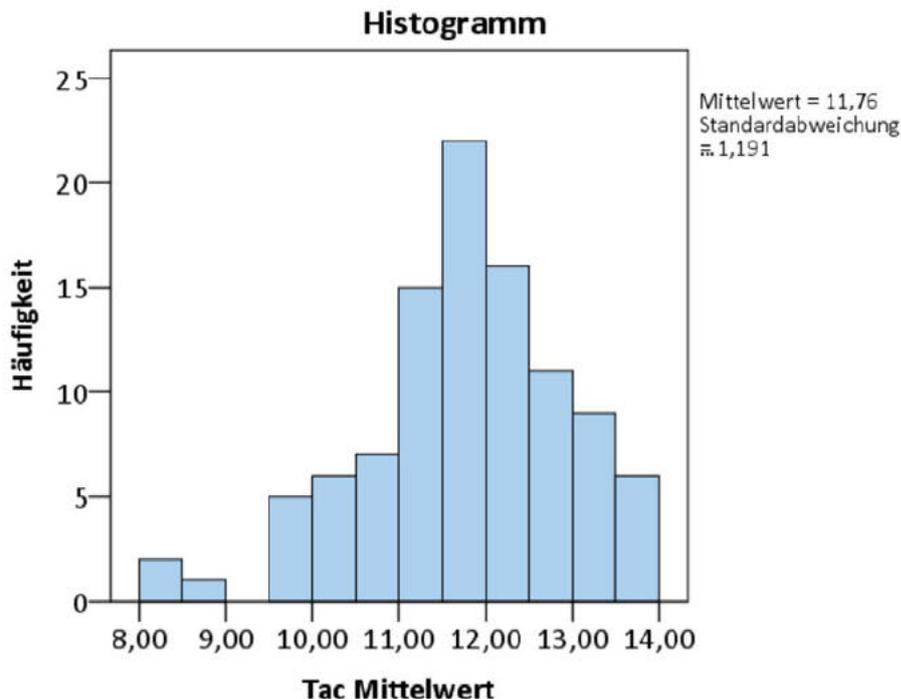


Abbildung 1: Mittelwerte der Tac-Spiegel (in µg/L) 12 Monate nach LTx. Abk.: Tac= Tacrolimus

Anhand dieses Mittelwerts wurden die Patienten in 2 Gruppen eingeteilt. Gruppe 1 schließt Patienten mit dem Mittelwert $< 11,8 \mu\text{g/L}$ und Gruppe 2 mit dem Mittelwert $\geq 11,8 \mu\text{g/L}$ ein. Von den 100 Patienten konnten 47 der Gruppe 1 und 53 der Gruppe 2 zugerechnet werden.

Die Standardabweichung der Tac-Spiegel reichte bei den 100 Patienten von 2,6 bis 9,9 bei einem Median von 4,5 (vgl. Abbildung 2). Anhand des Medians wurden die Patienten in eine Gruppe aus je 50 Patienten mit Standardabweichungen größer oder gleich des Medians und kleiner des Medians eingeteilt.

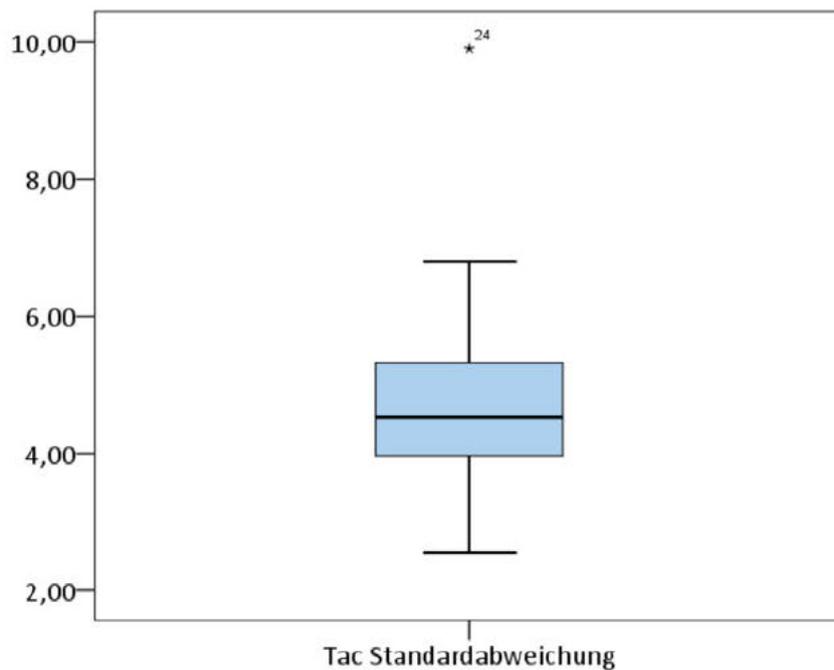


Abbildung 2: Standardabweichung der Tac-Spiegel im Median und Interquartilabstand im Median und Interquartilabstand. Abk.: Tac= Tacrolimus

3.1.3. Alter der lungentransplantierten Patienten

Das Alter der 100 Patienten lag zum Zeitpunkt der Lungentransplantation zwischen 9 und 64 Jahren, bei einem Median von 51 (38 – 60) Jahren und einem Mittelwert von $47,3 \pm 14,2$ Jahren (vgl. Abbildung 3). Hieraus ließ sich eine Gruppe mit 52 Patienten bilden, die über 50 Jahre war und eine mit 48 Patienten die 50 Jahre oder jünger waren.

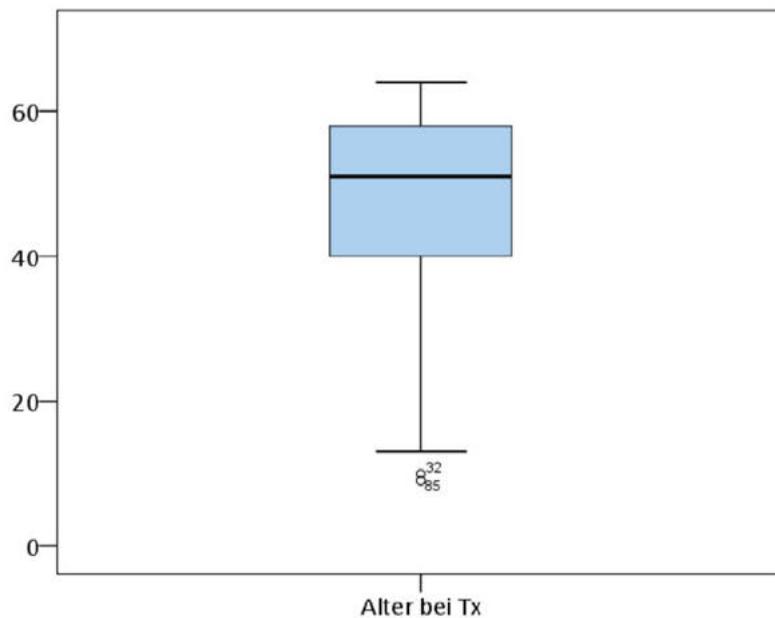


Abbildung 3: Alter der Patienten bei Tx in Median und Interquartilabstand im Median und Interquartilabstand. Tx= Transplantation

Bezogen auf die Tac-Spiegel lag das Alter bei der Gruppe mit höheren Tac-Spiegeln bei einem Mittelwert von $49,1 \pm 1,8$ Jahren und einem Median von 54 (40,5-60,0) Jahre. In der Gruppe mit den niedrigeren Spiegeln lag der Mittelwert des Alters bei $44,5 \pm 2,2$ Jahren und einem Median von 49 (32-56) Jahren (vgl. Abbildung 4).

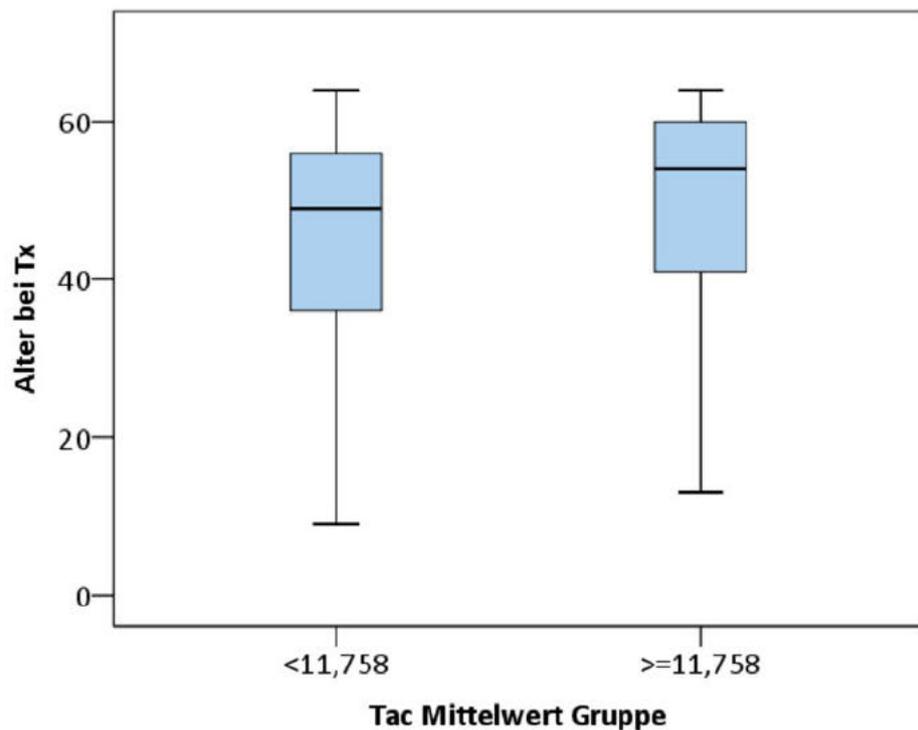


Abbildung 4: Alter der Patienten bei Tx unter Berücksichtigung der Tac-Spiegelgruppen (in µg/L) in Median und Interquartilabstand. Tx= Transplantation, Tac = Tacrolimus

3.1.4. Transplantationsart der lungentransplantierten Patienten

Bei den 100 LTx wurden 23-mal eine SLTx und 77-mal eine DLTx durchgeführt. Von den 53 Patienten aus der Gruppe mit höheren Tac-Spiegeln wurde bei 38 Patienten eine DLTx durchgeführt. Von den 47 Patienten aus der Gruppe mit den niedrigeren Tac-Spiegeln bei 37 Patienten (vgl. Abbildung 5).

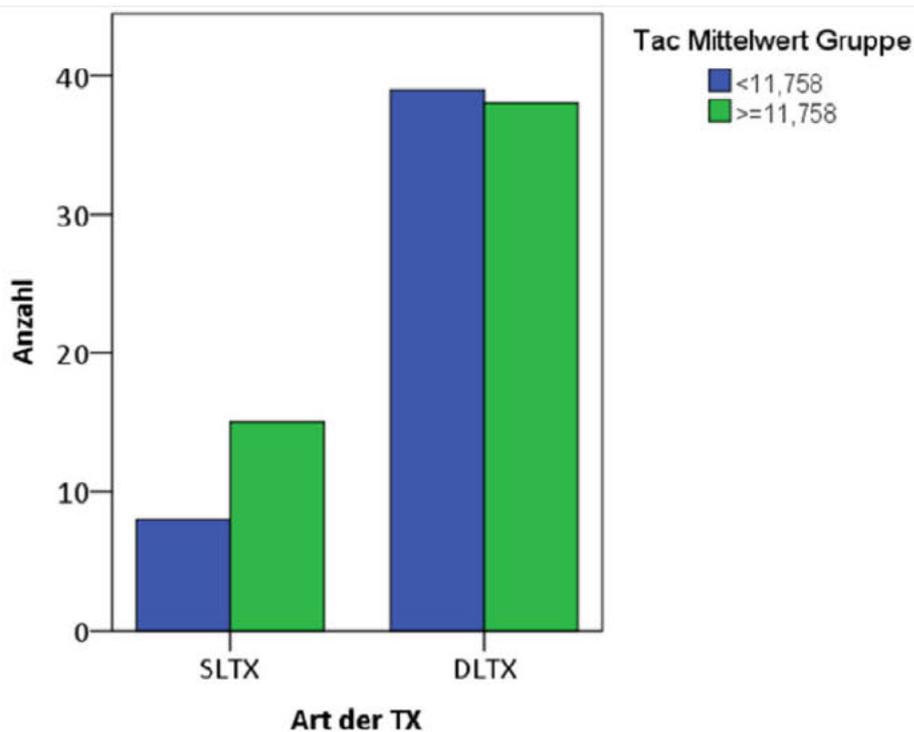


Abbildung 5: Transplantationsart unter Berücksichtigung der Tac-Spiegelgruppe (in $\mu\text{g/L}$).
 Abk.: Tac = Tacrolimus, SLTx= unilaterale Lungentransplantation, DLTx = bilaterale Lungentransplantation

3.1.5. Vorerkrankungen der lungentransplantierten Patienten

Alle 100 Patienten wurden entsprechend ihrer Vorerkrankung in fünf verschiedene Gruppen eingeteilt. Diese sind in abnehmender Häufigkeit (vgl. Abbildung 6):

- Interstitielle Lungenerkrankung (n = 35)
- COPD und Alpha-1-Antitrypsinmangel (n = 27)
- Cystische Fibrose (n= 23)
- Andere Vorerkrankungen (n= 10)
- Retransplantation (n = 5)

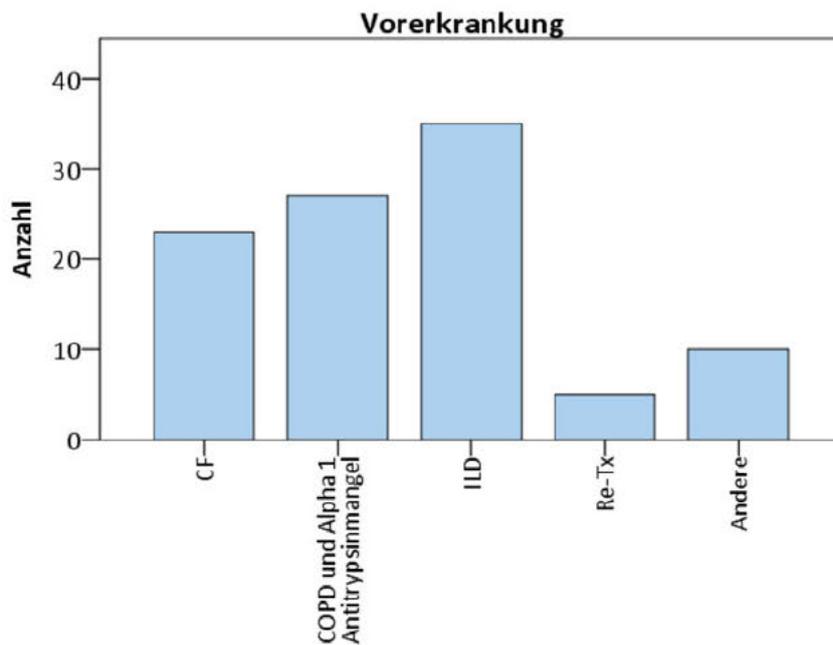


Abbildung 6: Vorerkrankungen der Patienten bei LTx Abk.: Tac = Tacrolimus, CF= Cystische Fibrose, COPD= Chronisch obstruktive Lungenerkrankung, ILD=Interstitielle Lungenerkrankung, Re-Tx= Re-transplantation

Von den 53 Patienten aus der Gruppe mit höheren Tac-Spiegeln hatten 24,5% (n=13) eine CF, 24,5% (n=13) eine COPD oder Alpha-1-Antitrypsinmangel, 41,5% (n =22) eine ILD, 1,9% (n=1) eine Re-Tx und 7,5 % (n=4) eine andere Vorerkrankung.

Bei den 47 Patienten aus der Gruppe mit niedrigeren Tac-Spiegeln lagen die entsprechenden Werte für CF/COPD oder Alpha-1-Antitrypsinmangel/ILD/Re-Tx/andere Vorerkrankung bei 21,3 % (n=10) /29,8 % (n=14)/27,7% (n=13)/ 8,5% (n=4) und 12,8% (n=6) (vgl. Abbildung 7).

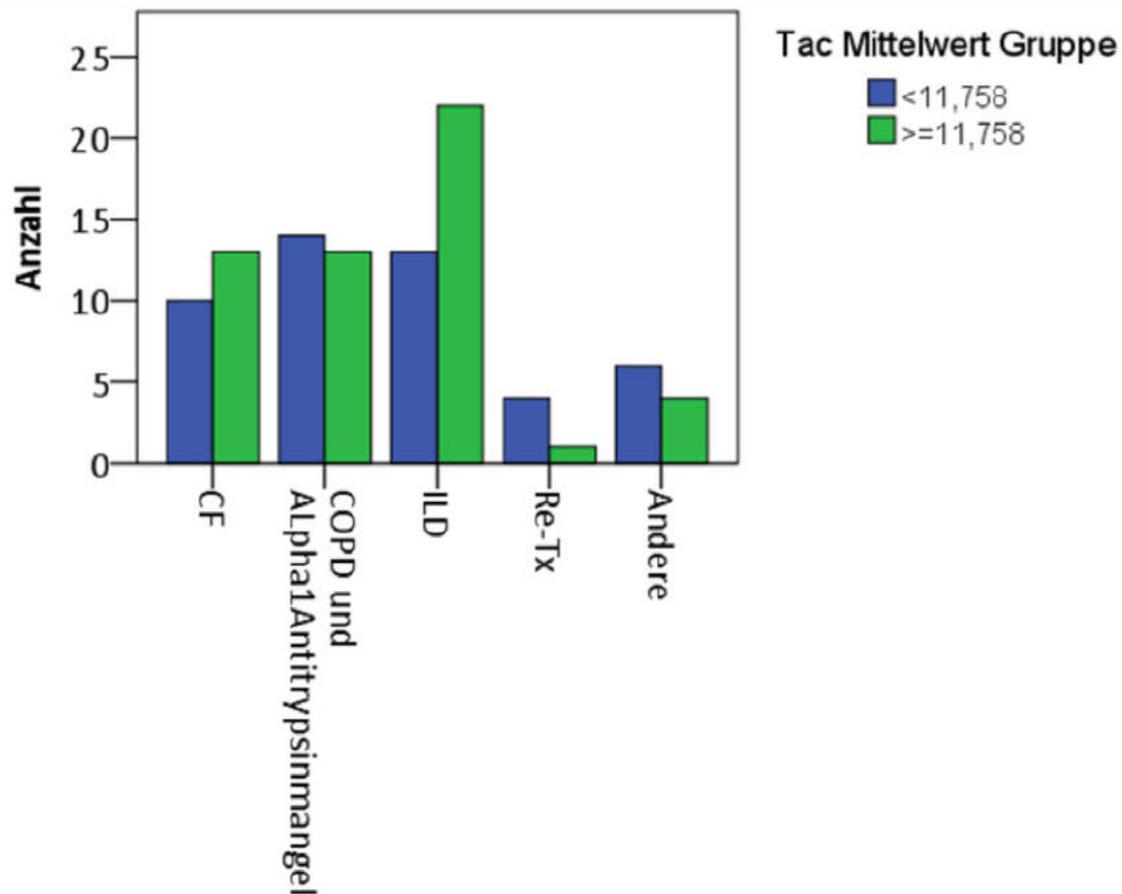


Abbildung 7: Vorerkrankungen der Patienten bei LTx unter Berücksichtigung der Tac-Spiegelgruppe (in µg/L). Abk.: Tac = Tacrolimus, CF= Cystische Fibrose, COPD= chronisch obstruktive Lungenerkrankung, ILD=Interstitielle Lungenerkrankung, Re-TX= Re-transplantation

3.1.6. Geschlecht der lungentransplantierten Patienten

Von den 100 LTx-Patienten waren 52 Männer und 48 Frauen (vgl. Abbildung 8).

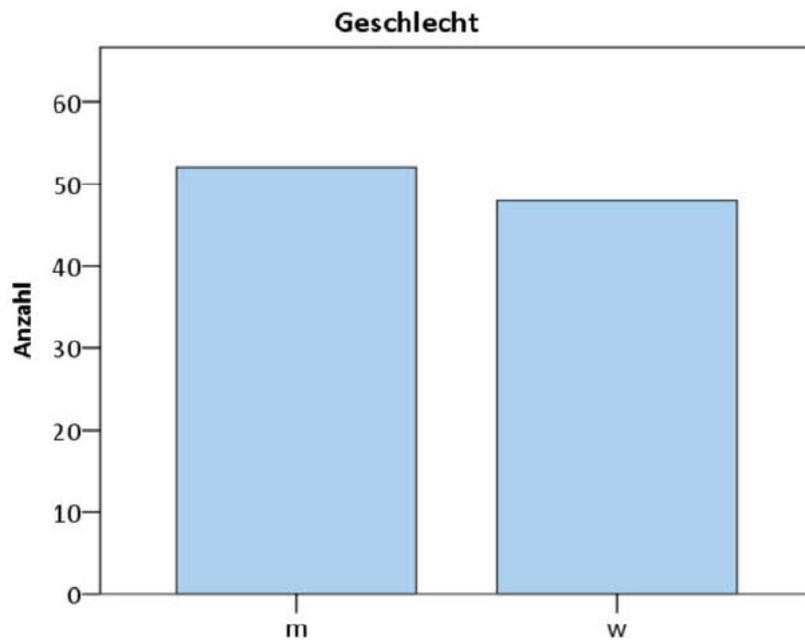


Abbildung 8: Geschlechterverteilung der LTx-Patienten. Abk.: LTx=Lungentransplantation

Nach der Aufteilung in die zwei verschiedene Tac-Spiegelgruppen waren in der Gruppe mit höheren Tac-Spiegeln 31 Männer und 22 Frauen. In der Gruppe mit niedrigeren Spiegeln waren es entsprechend 21 Männer und 26 Frauen (vgl. Abbildung 9).

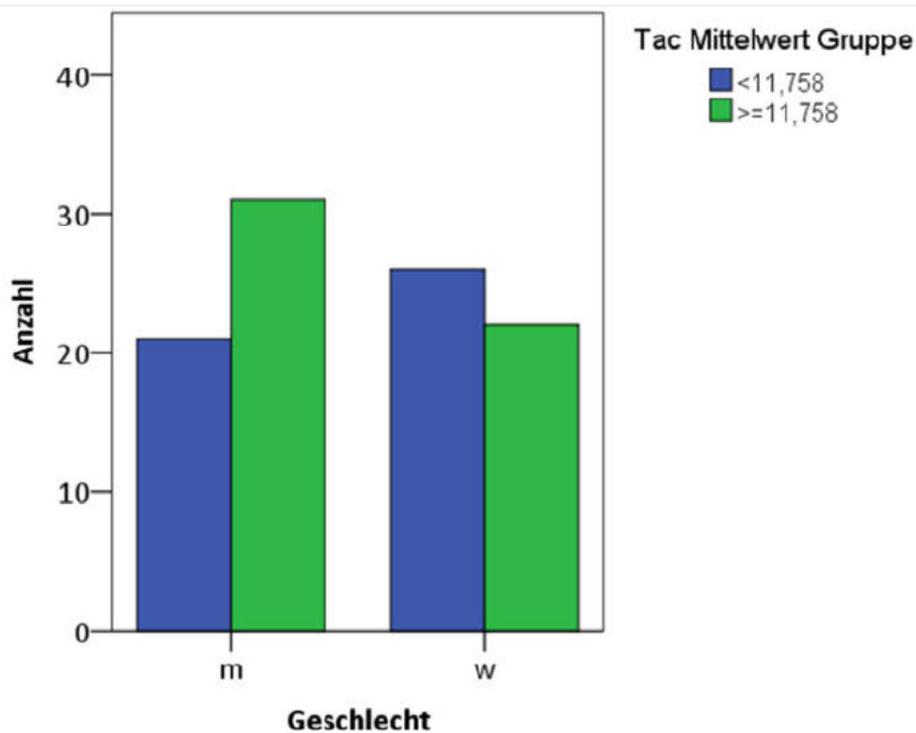


Abbildung 9: Geschlechterverteilung der LTx-Patienten unter Berücksichtigung der Tac-Spiegelgruppe (in $\mu\text{g/L}$). Abk.: Tac= Tacrolimus, LTx=Lungentransplantation

3.2. Überleben und Überlebenszeit der Patienten 36 Monate nach LTx

Von den 100 Patienten waren 36 Monate nach LTx 13 Patienten verstorben (vgl. Abbildung 10).

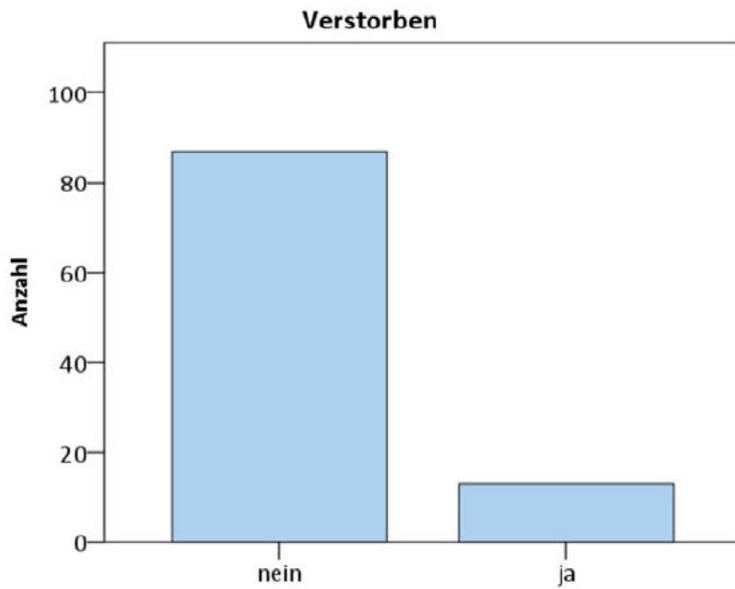


Abbildung 10: Anzahl der verstorbenen Patienten 36 Monate nach LTx. Abk.: LTx=Lungentransplantation

Die Überlebenszeit bei den 13 verstorbenen Patienten lag zwischen 406 Tagen und 1052 Tagen bei einem Mittelwert von $708,7 \pm 177,7$ Tagen und einem Median von 684 (586,5-817,5) Tagen (vgl. Abbildung 11).

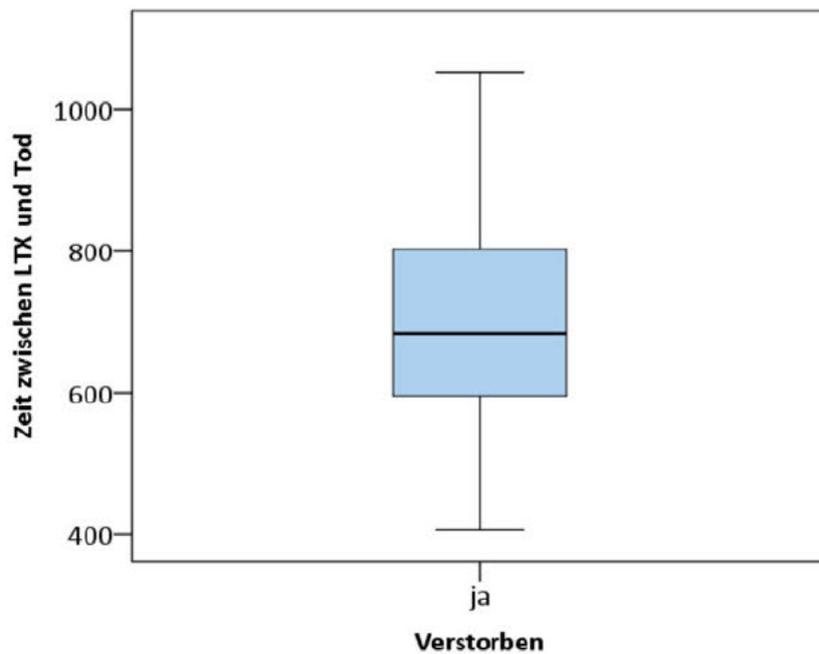


Abbildung 11: Überlebenszeit (in Tagen) der nach 36 Monaten verstorbenen Patienten in Median und Interquartilabstand. Abk.: LTx=Lungentransplantation

3.2.1 Überlebensrate und Überlebenszeit der Patienten in Abhängigkeit von der Tac-Spiegelhöhe

Von den 47 Patienten der Gruppe mit niedrigeren Tac-Spiegeln verstarben 21,3 % (n=10) innerhalb der ersten 36 Monate. Bei den 53 Patienten aus der Gruppe mit höheren Tac-Spiegeln waren es im selben Zeitraum 5,7% (n=3) (vgl. Abbildung 12). Es konnte bezüglich der 3-Jahres Überlebensrate ein signifikanter Überlebensvorteil bei den Patienten mit höheren Tac-Spiegeln nachgewiesen werden ($p = 0,02$).

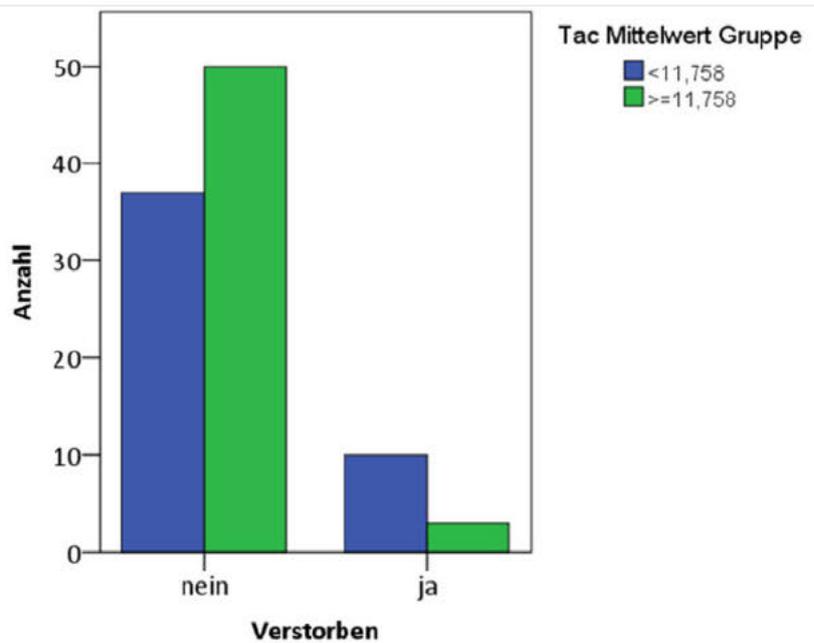


Abbildung 12: Verstorbene und überlebende Patienten 36 Monate nach LTx unter Berücksichtigung der Tac-Spiegelhöhe (in $\mu\text{g/L}$) (in Gruppen). Abk.: Tac=Tacrolimus, LTx=Lungentransplantation

Der Mittelwert der Überlebenszeit lag bei den verstorbenen Patienten aus der Gruppe mit niedrigeren Tac-Spiegeln bei $648,6 \pm 40,1$ Tagen.

Bei den verstorbenen Patienten aus der Gruppe mit höheren Tac-Spiegeln lag der Mittelwert der Überlebenszeit bei $909 \pm 113,9$ Tagen

Es ließ sich eine signifikant längere Überlebenszeit bei Patienten mit einem höheren Tac-Spiegel nachweisen ($p = 0,017$) (vgl. Abbildung 13).

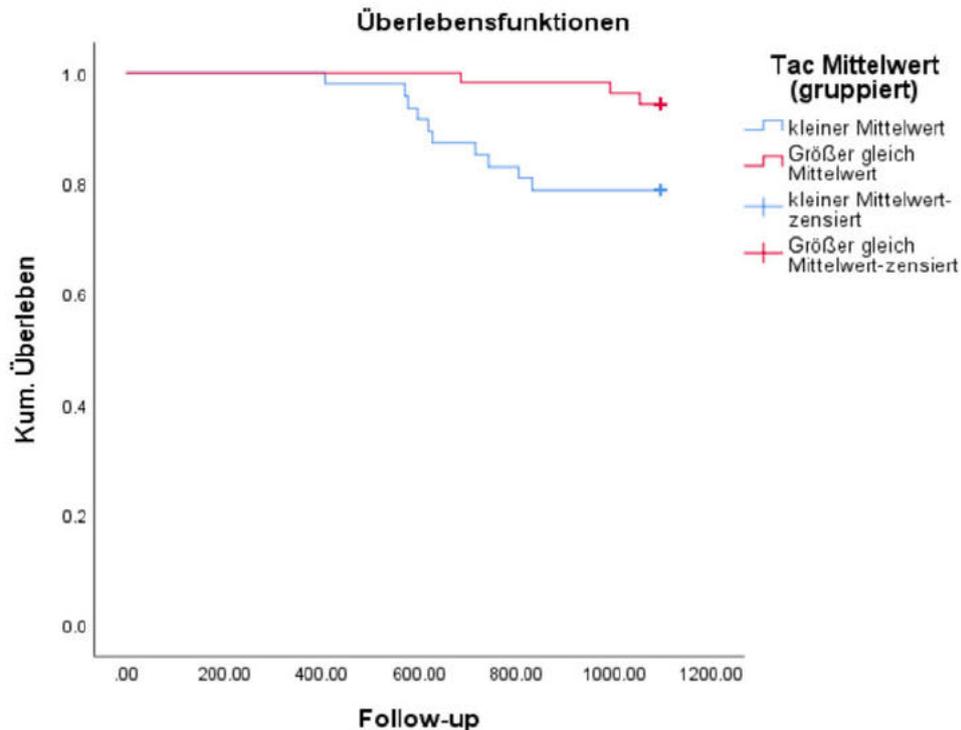


Abbildung 13: Überlebensdauer (in Tagen) der Patienten unter Berücksichtigung der Tac-Spiegelhöhe (in µg/L) (in Gruppen). Abk.: Tac=Tacrolimus

3.2.2. Überlebensrate und Überlebenszeit der Patienten in Abhängigkeit vom der Tac-Spiegelschwankungen

Von den 50 Patienten aus der Gruppe mit den höheren Standardabweichungen, als Ausdruck von höheren als Ausdruck von höheren Spiegelschwankungen, waren 36 Monate nach LTx 10 Patienten (20%) verstorben. Bei der Gruppe mit niedrigeren Standardabweichung waren es 3 Patienten (6%) (vgl. Abbildung 14). Es ließ sich eine signifikant höhere Sterberate bei Patienten mit höheren Tac-Standartabweichungen nachweisen ($p = 0,037$).

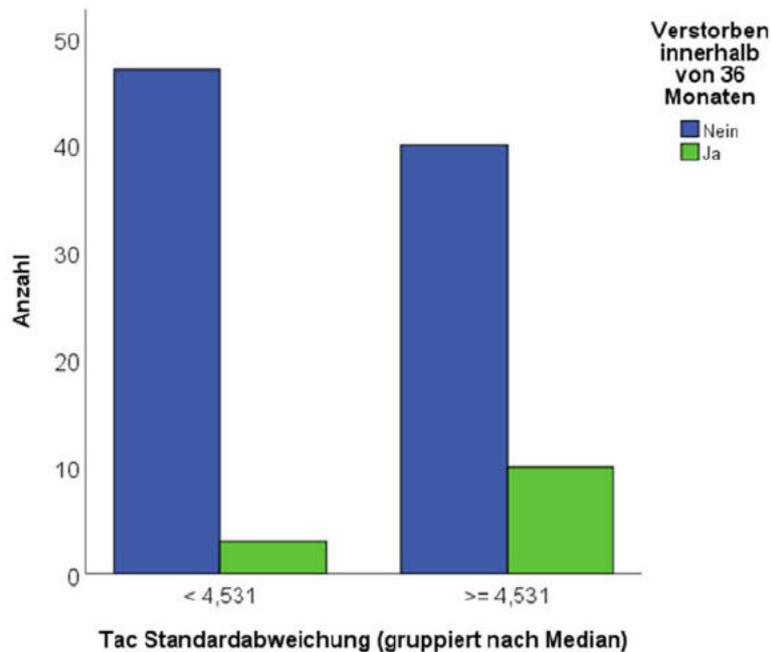


Abbildung 14: Verstorbene und überlebende Patienten 36 Monate nach LTx unter Berücksichtigung der Standardabweichung der Tac-Spiegel (in Gruppen). Abk.: Tac=Tacrolimus, LTx=Lungentransplantation

Bei der Patientengruppe mit einer kleineren Standardabweichung lag die mittlere Überlebenszeit bei $1072,5 \pm 12,9$ Tagen.

Bei der Patientengruppe mit einer höheren Standardabweichung lag der entsprechende Wert bei $1017 \pm 25,1$ Tagen.

Die Patienten mit einer größeren Standardabweichung weisen eine signifikant schlechtere Überlebenszeit auf ($p = 0,037$) (vgl. Abbildung 15).

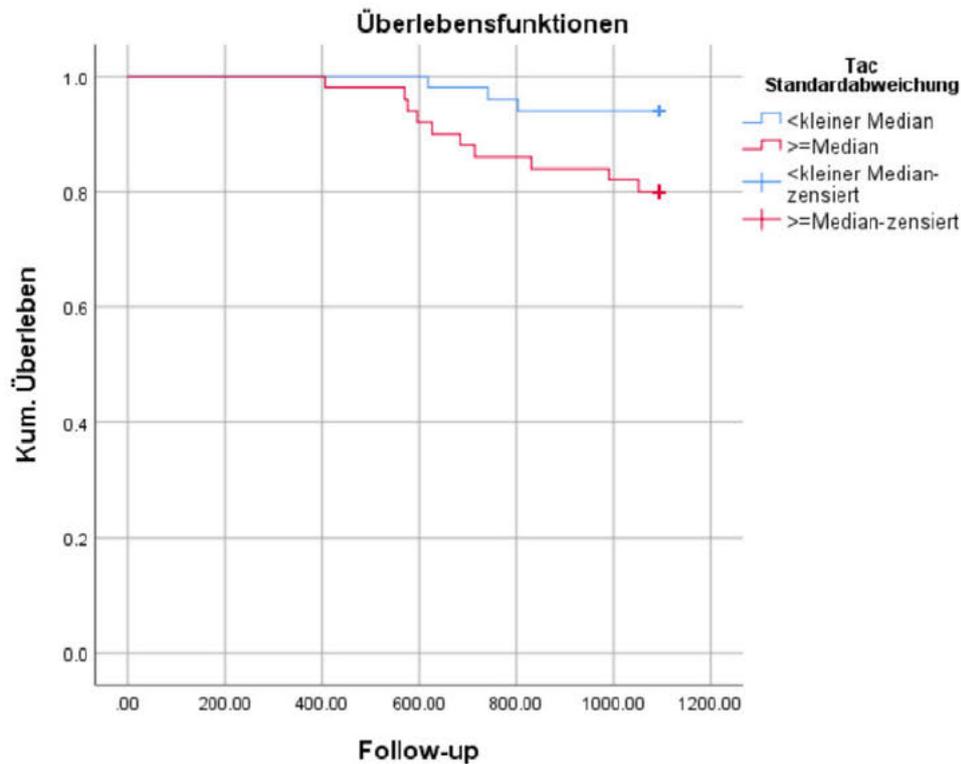


Abbildung 15: Überlebensdauer (in Tagen) der Patienten unter Berücksichtigung der Standardabweichung der Tac-Spiegel (in Gruppen). Abk.: Tac=Tacrolimus

3.2.3. Überlebensrate und Überlebenszeit der Patienten in Abhängigkeit der Art der Transplantation

Von den 23 Patienten mit SLTx waren nach 36 Monate 13% (n=3) verstorben. Bei den 77 Patienten mit DLTx waren es im selben Zeitraum ebenfalls 13% (n=10) (vgl. Abbildung 16). Es konnte kein signifikanter Einfluss auf die 3-Jahres Überlebensrate festgestellt werden ($p = 0,9944$).

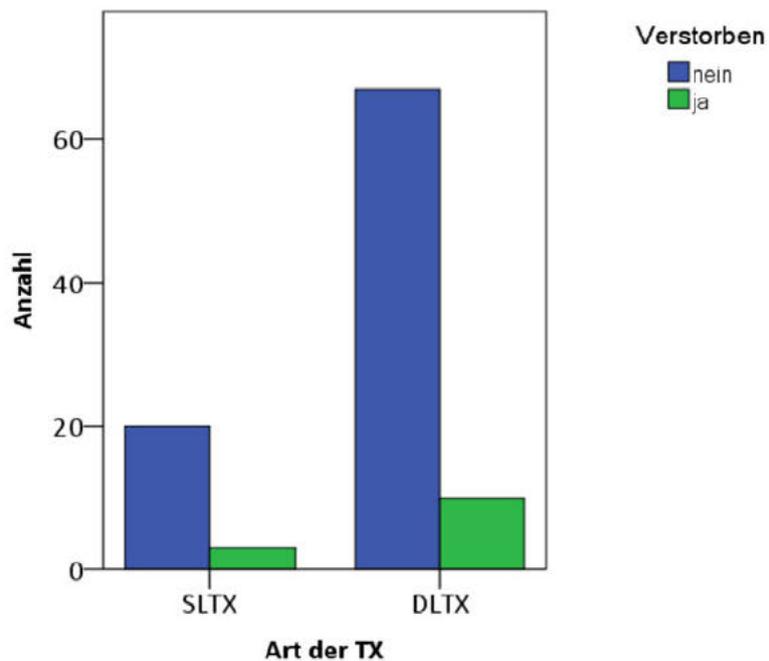


Abbildung 16: Verstorbene und überlebende Patienten 36 Monate nach LTx unter Berücksichtigung der Art der Transplantation Abk.: SLTx= unilaterale Lungentransplantation, DLTx = bilaterale Lungentransplantation

Der mittlere Überlebenszeit bei Patienten mit SLTx lag bei $1049,8 \pm 27,8$ Tagen.

Bei Patienten mit DLTx lag dieser Wert bei $1043,3 \pm 16,7$ Tagen.

In Abhängigkeit von der Art der Transplantation ließ sich kein signifikanter Unterschied bei der Überlebenszeit feststellen ($p = 0,994$) (vgl. Abbildung 17).

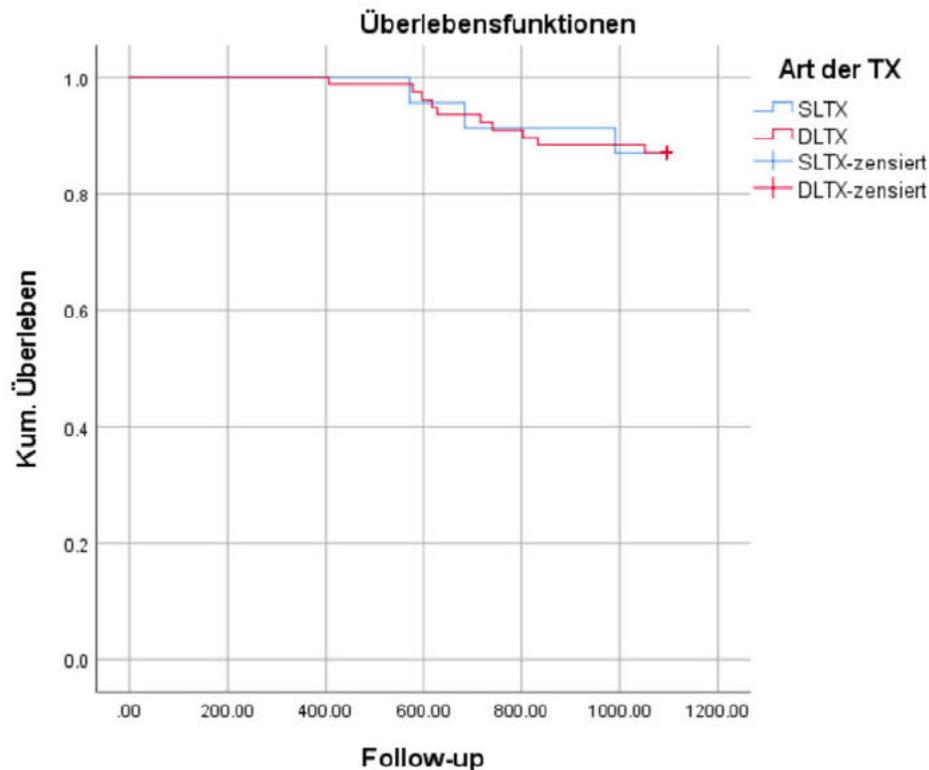


Abbildung 17: Überlebensdauer (in Tage) der verstorbenen Patienten unter Berücksichtigung der Art der Transplantation. Abk.: SLTx= unilaterale Lungentransplantation, DLTx = bilaterale Lungentransplantation

3.2.4. Überlebensrate und Überlebenszeit der Patienten in Abhängigkeit vom Geschlecht

Von den 52 Männern waren 36 Monate nach LTx 15,4 % (n=8) verstorben. Bei den 48 Frauen waren es im selben Zeitraum 10,4% (n=5) (vgl. Abbildung 18). Ein signifikanter Einfluss auf die 3-Jahres Überlebensrate konnte nicht festgestellt werden ($p = 0,4605$).

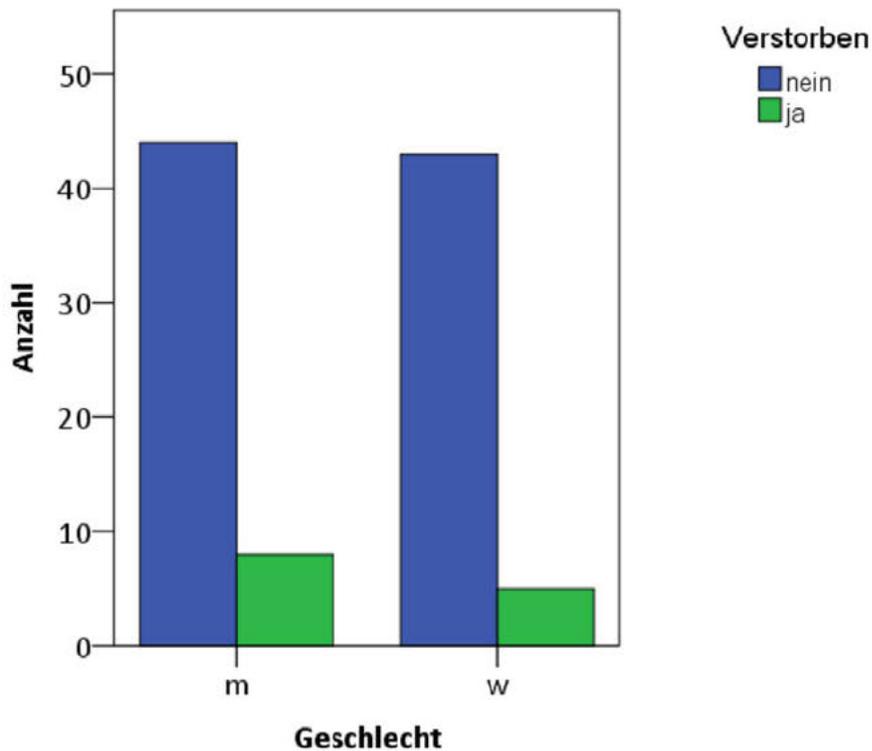


Abbildung 18: Verstorbene und überlebende Patienten 36 Monate nach LTx unter Berücksichtigung des Geschlechts

Bei den Männern lag die mittlere Überlebenszeit bei $1047,1 \pm 17,8$ Tagen und bei den Frauen bei $1042,2 \pm 22,9$ Tagen.

Es ließ sich kein signifikanter Unterschied bezüglich der Überlebenszeit in Abhängigkeit vom Geschlecht der Patienten nachweisen ($p=0,563$) (vgl. Abbildung 19).

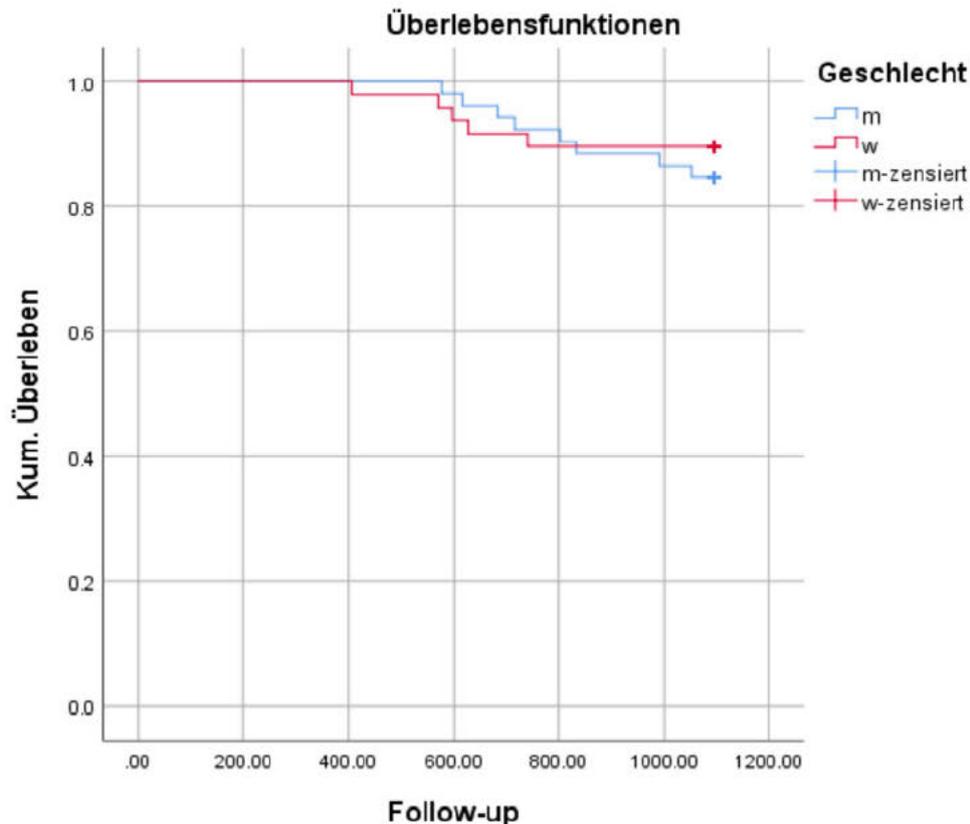


Abbildung 19: Überlebenszeit (in Tagen) der Patienten unter Berücksichtigung des Geschlechts

3.2.5. Überlebensrate und Überlebenszeit der Patienten in Abhängigkeit von den Vorerkrankungen

Von den Patienten mit CF waren 36 Monate nach LTx 21,7% (n=5) verstorben. Bei den Patienten mit COPD und Alpha-1-Antitrypsinmangel, ILD, Re-Tx und anderen Vorerkrankungen waren es 11,1% (n=3), 5,7 % (n=2), 20% (n=1) und 20% (n=2) (vgl. Abbildung 20). Ein signifikanter Einfluss auf die 3-Jahresüberlebensrate konnte nicht festgestellt werden ($p = 0,4154$).

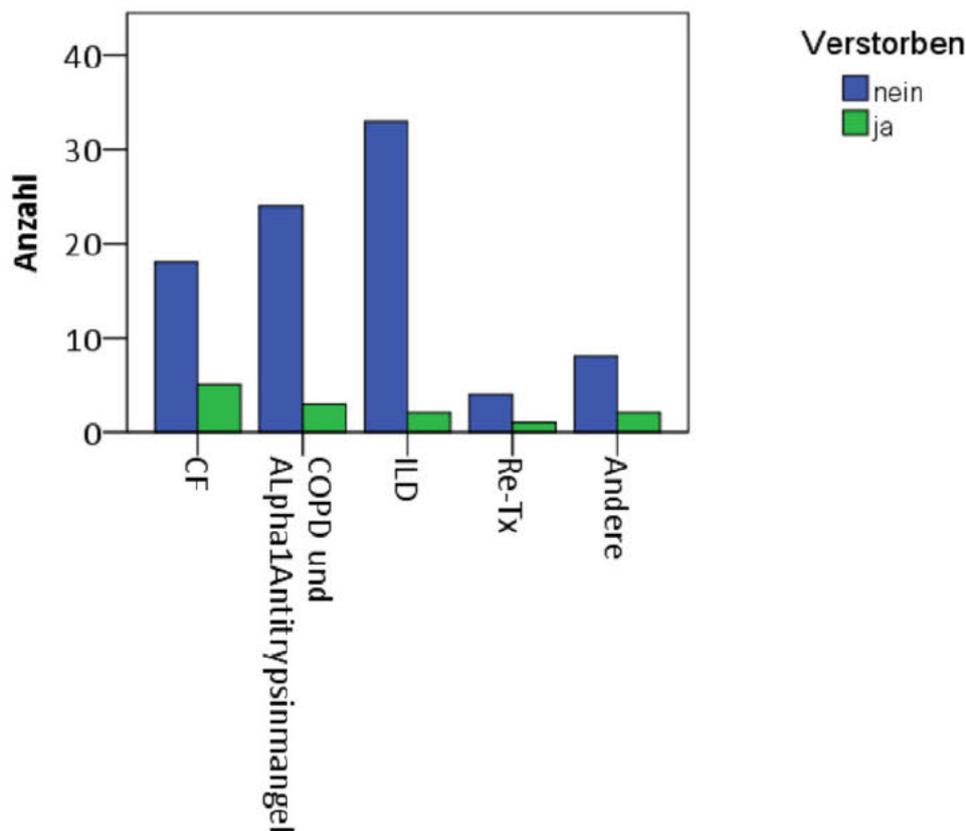


Abbildung 20: Verstorbene und überlebende Patienten 36 Monate nach LTx unter Berücksichtigung der Vorerkrankungen. Abk.: CF= Cystische Fibrose, COPD=Chronisch obstruktive Lungenerkrankung, ILD=Interstitielle Lungenerkrankung, Re-TX= Re-transplantation

Der mittlere Überlebenszeit lag bei den verstorbenen Patienten mit CF bei $1003,6 \pm 39,1$ Tagen.

Bei Patienten mit COPD und Alpha-1-Antitrypsinmangel lag die mittlere Überlebenszeit bei $1054,7 \pm 25,0$ Tagen.

Die mittlere Überlebenszeit bei Patienten mit ILD lag bei $1069,0 \pm 17,9$ Tagen.

Bei Patienten mit Re-Tx lag der Wert bei $990,2 \pm 93$ Tage.

Die Patienten mit anderen Vorerkrankungen zeigten eine mittlere Überlebenszeit von $1055,3 \pm 33,4$ Tagen.

Es konnte kein signifikanter Unterschied bei der Überlebenszeit in Abhängigkeit von den Vorerkrankungen festgestellt werden ($p = 0,431$) (vgl. Abbildung 21).

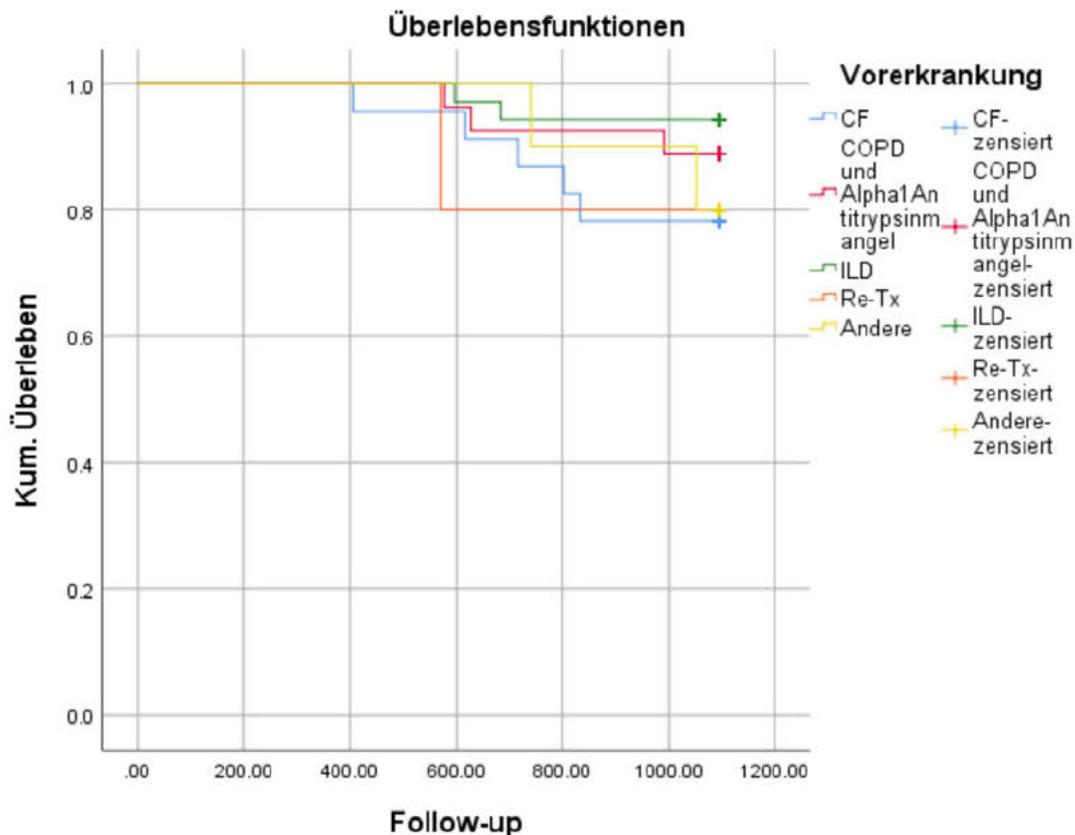


Abbildung 21: Überlebenszeit der verstorbenen Patienten unter Berücksichtigung der Vorerkrankungen. Abk.: CF= Cystische Fibrose, COPD=Chronisch obstruktive Lungenerkrankung, ILD=Interstitielle Lungenerkrankung, Re-TX= Re-transplantation

3.2.6. Überlebensrate und Überlebenszeit der Patienten in Abhängigkeit vom Alter

Die Patienten wurden anhand ihres Alters bei LTx in eine Gruppe älter als 50 Jahre und 50 Jahre oder jünger eingeteilt. Aus der Gruppe mit dem 52 Patienten über 50 Jahren waren 36 Monate nach Tx 6 Patienten (11,5%) verstorben und aus der Gruppe mit den Patienten jünger als 51 Jahre 7 Patienten (14,6%) (vgl. Abbildung 22). Ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Alter der

Patienten und der 3-Jahresüberlebensrate konnte nicht festgestellt werden ($p=0,939$).

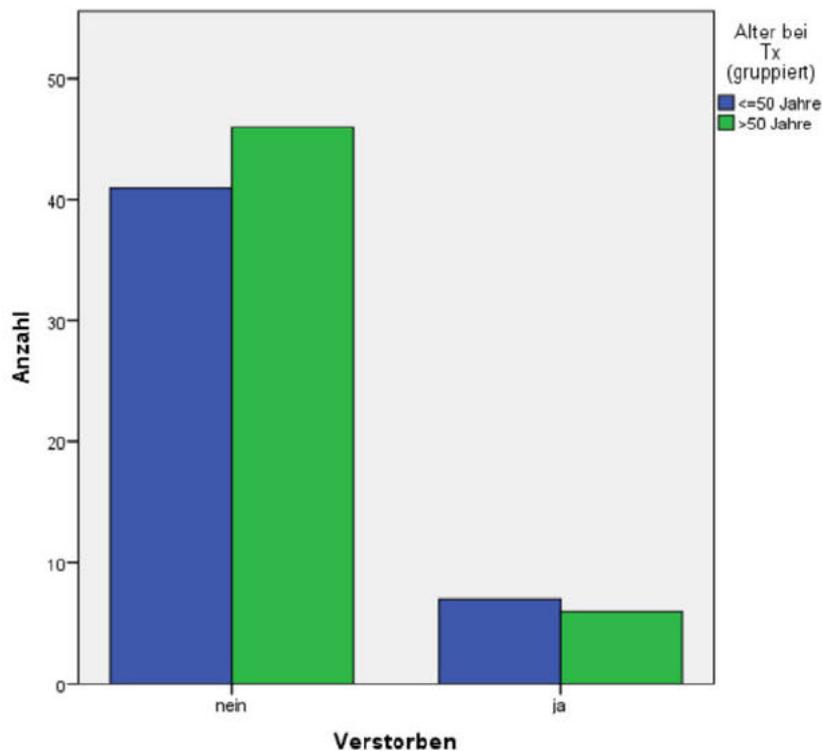


Abbildung 22: Verstorbene und überlebende Patienten 36 Monate nach LTx unter Berücksichtigung des Alters (in Gruppen) der Patienten

Der Mittelwert der Überlebenszeit lag bei den Patienten über 50 Jahre bei $1054,6 \pm 18,1$ Tagen. Bei den Patienten mit 50 Jahren oder jünger lag der Mittelwert der Überlebenszeit bei $1034,1 \pm 22,5$ Tagen.

Es konnte kein signifikanter Unterschied bei der Überlebenszeit in Abhängigkeit von dem Alter der Patienten festgestellt werden ($p = 0,662$) (vgl. Abbildung 23).

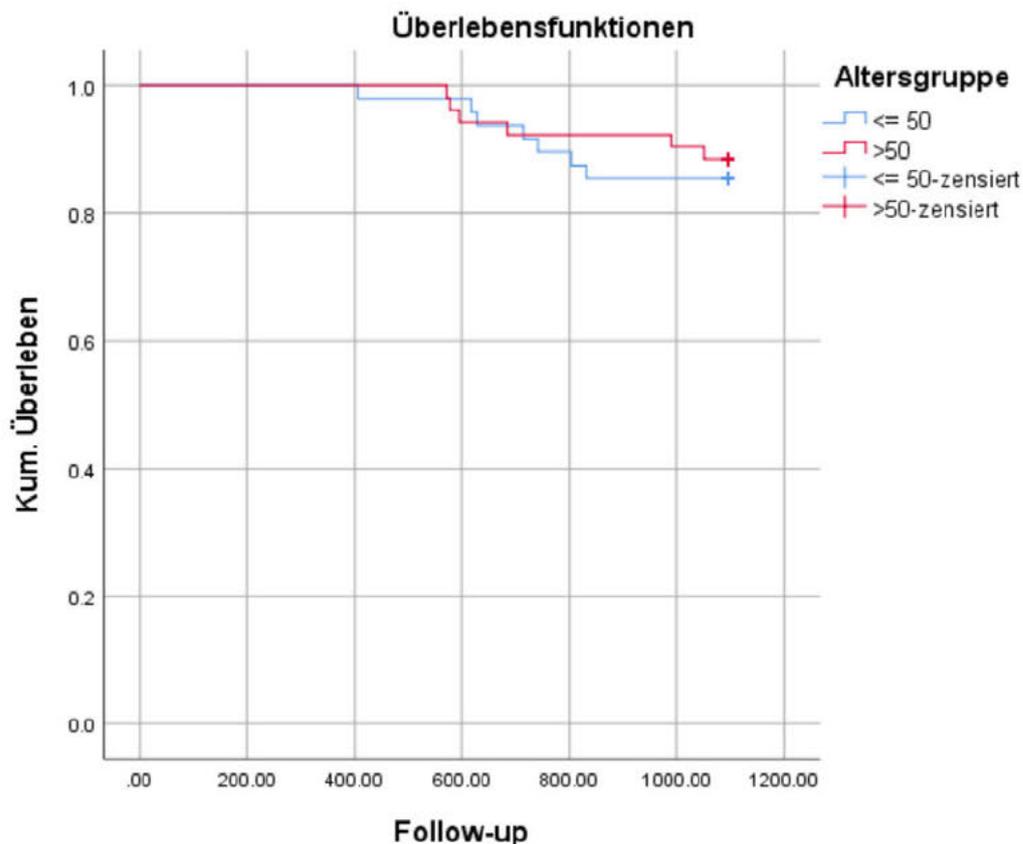


Abbildung 23 Überlebenszeit der verstorbenen Patienten unter Berücksichtigung der Altersgruppe.

3.2.7. Multivariate Analyse der Überlebensrate nach 36 Monaten

Um eine Beeinflussung der verschiedenen Variablen aufeinander zu untersuchen wurden sie mittels multivariater logistischer Regression auf ihre Unabhängigkeit überprüft. Hierbei zeigten sich die Tac-Spiegelhöhe und die Spiegelschwankungen als unabhängigen Einflussfaktor. Niedrigere Tac-Mittelwerte sind mit einem höheren Versterben innerhalb der ersten 36 Monate verbunden ($p= 0,008$) und kleinere Standardabweichungen, d.h. geringe Spiegelschwankungen sind mit einem geringeren Sterberisiko verbunden ($p= 0,012$) (vgl. Tab. 2).

Variablen in der Gleichung

	RegressionskoeffizientB	Standardfehler	Wald	df	Sig.	Exp(B)
Geschlecht(1.246	.834	2.232	1	.135	3.478
Altersgruppe	-.671	1.085	.382	1	.537	.511
Vorerkrankung			5.116	4	.276	
Vorerkrankung(1)	-.439	1.277	.118	1	.731	.645
Vorerkrankung(2)	-2.304	1.371	2.824	1	.093	.100
Vorerkrankung(3)	-2.444	1.256	3.785	1	.052	.087
Vorerkrankung(4)	-1.581	1.598	.979	1	.323	.206
Art der Tx(1)	.580	1.000	.336	1	.562	1.786
Tac Mittelwert (gruppiert)	2.256	.854	6.974	1	.008	9.545
Tac Standardabweichung (gruppiert)	-2.122	.846	6.293	1	.012	.120
Konstante	1.539	1.269	1.472	1	.225	.215

Tabelle 2: Ergebnis der multivariaten logistischen-Regression zur Untersuchung von möglichen Einflussvariablen auf die Überlebensrate nach 36 Monaten. Abk.: Tac = Tacrolimus, Geschlecht = männlich oder weiblich, Altersgruppe = > 60 Jahren oder < 60 Jahre, Vorerkrankung (1) = Interstitielle Lungenerkrankung, Vorerkrankung (2) = COPD und Alpha-1-Antitrypsinmangel, Vorerkrankung (3) = Cystische Fibrose, Vorerkrankung (4) = Andere Vorerkrankungen (n= 10), Art der Tx = SLTX oder DLTX, Tac Mittelwert (gruppiert) = Gruppe mit jeweils Tac-Spiegelmittelwert $\geq 11,8 \mu\text{g/l}$ oder Tac-Spiegelmittelwert $< 11,8 \mu\text{g/l}$, Tac Standardabweichung (gruppiert) = Gruppe mit jeweils Standardabweichung der Tac Spiegel $\geq 4,5$ oder $< 4,5$

3.2.8. Multivariate Analyse der Überlebenszeit der Patienten

Da eine Beeinflussung der Wirkung des Tac-Spiegels auf die Überlebenszeit der verstorbenen Patienten durch eine der Kovariablen nicht ausgeschlossen werden kann, wurde der Einfluss der Kovariablen mit einer multivariaten Cox-Regression überprüft.

Es zeigt sich, dass ein Tac-Mittelwert kleiner als der Gesamtmittelwert mit einer kürzeren Überlebenszeit verbunden ist ($p=0,01$). Des Weiteren weisen die Patienten mit höheren Tac-Standardabweichungen eine kürzeren Überlebenszeit auf ($p=0,015$). Diese Einflüsse bestehen jeweils unabhängig von den anderen Einflussvariablen (vgl. Tabelle 3).

Variablen in der Gleichung

							95.0% Konfidenzinterv. für	
							Exp(B)	
							Untere	Obere
	B	SE	Wald	df	Signifikanz	Exp(B)		
Geschlecht	.776	.666	1.357	1	.244	2.173	.589	8.021
Altersgruppe	-.803	.985	.665	1	.415	.448	.065	3.086
Vorerkrankung			4.744	4	.315			
Vorerkrankung(1)	-.070	1.047	.004	1	.947	.932	.120	7.254
Vorerkrankung(2)	-1.748	1.119	2.439	1	.118	.174	.019	1.562
Vorerkrankung(3)	-1.895	1.072	3.121	1	.077	.150	.018	1.230
Vorerkrankung(4)	-.678	1.293	.275	1	.600	.507	.040	6.392
Art der TX	.337	.850	.158	1	.691	1.401	.265	7.415
Tac Mittelwert (gruppiert)	1.882	.708	7.059	1	.008	6.564	1.638	26.304
Tac Standardabweichung (gruppiert)	-1.789	.736	5.908	1	.015	.167	.040	.707

Tabelle 3: Ergebnis der Cox-Regression zur Untersuchung von möglichen Einflussvariablen auf die Überlebenszeit der Patienten. Abk.: Tac = Tacrolimus, Geschlecht = männlich oder weiblich, Altersgruppe = > 60 Jahren oder < 60 Jahre, Vorerkrankung (1) = Interstitielle Lungenerkrankung, Vorerkrankung (2) = COPD und Alpha-1-Antitrypsinmangel, Vorerkrankung (3) = Cystische Fibrose, Vorerkrankung (4) = Andere ,Vorerkrankungen (n= 10), Art der Tx = SLTX oder DLTX, Tac Mittelwert (gruppiert) = Gruppe mit jeweils Tac-Spiegelmittelwert $\geq 11,8 \mu\text{g/l}$ oder Tac-Spiegelmittelwert $< 11,8 \mu\text{g/l}$, Tac Standardabweichung (gruppiert) = Gruppe mit jeweils Standardabweichung der Tac Spiegel $\geq 4,5$ oder $< 4,5$

3.3. CLAD der Patienten 24 Monate nach LTx in Abhängigkeit vom Tac-Spiegel

Von den 100 Patienten entwickelten 19 Patienten in den ersten 24 Monaten nach LTx eine CLAD. Bei den Patienten aus der Gruppe mit niedrigeren Tac-Spiegeln waren es 25,5% (n=12) und bei den Patienten aus der Gruppe mit höheren Tac-Spiegeln waren es 13,2% (n=7) (vgl. Abbildung 24). Ein konnte ein signifikantes selteneres Auftreten einer CLAD bei den Patienten mit höheren Tac-Spiegeln beobachtet werden. Dieser Zusammenhang besteht unabhängig von den anderen hier untersuchten Variablen ($p = 0,033$) (vgl. Tabelle 4).

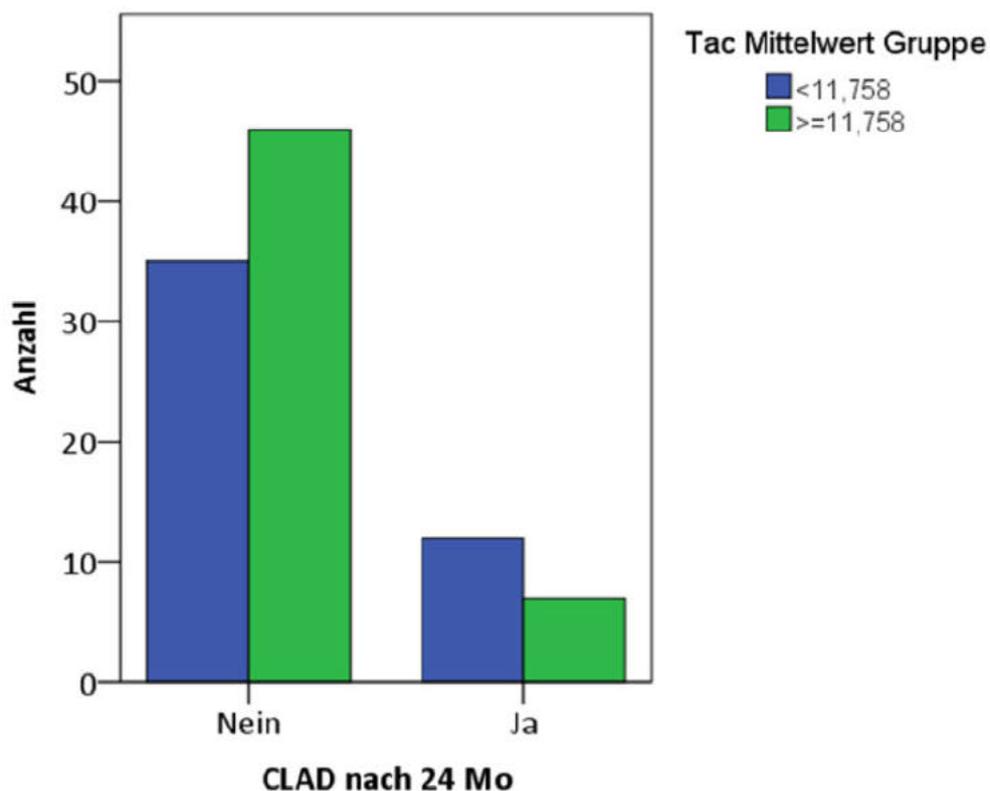


Abbildung 24: CLAD 24 Monaten nach LTx unter Berücksichtigung der Tac-Spiegel Gruppe. Abk. CLAD = Chronic Lung Allograft Dysfunction, Tac = Tacrolimus

Variablen in der Gleichung

	RegressionskoeffizientB	Standardfehler	Wald	df	Sig.	Exp(B)
Geschlecht(1)	.285	.594	.229	1	.632	1.329
Altersgruppe(1)	-.835	.811	1.060	1	.303	.434
Vorerkrankung			.834	4	.934	
Vorerkrankung(1)	.091	1.199	.006	1	.939	1.096
Vorerkrankung(2)	-.512	1.032	.246	1	.620	.599
Vorerkrankung(3)	-.615	1.010	.371	1	.542	.540
Vorerkrankung(4)	.029	1.371	.000	1	.983	1.030
Art der TX(1)	1.147	.692	2.747	1	.097	3.150
Tac Mittelwert (gruppiert)(1)	1.323	.619	4.570	1	.033	3.754
Tac Standardabweichung (gruppiert)(1)	-1.062	.597	3.164	1	.075	.346
Konstante	-1.436	1.093	1.728	1	.189	.238

Tabelle 4: Ergebnis der multivariaten logistischen-Regression zur Untersuchung von möglichen Einflussvariablen auf die Entstehung einer CLAD nach 24 Monaten. Abk.: Tac = Tacrolimus, CLAD = Chronic Lung Allograft Dysfunction, Geschlecht = männlich oder weiblich, Altersgruppe = > 60 Jahren oder < 60 Jahre, Vorerkrankung (1) = Interstitielle Lungenerkrankung, Vorerkrankung (2) = COPD und Alpha-1-Antitrypsinmangel, Vorerkrankung (3) = Cystische Fibrose, Vorerkrankung (4) = Andere, Vorerkrankungen (n= 10), Art der Tx = SLTX oder DLTX, Tac Mittelwert (gruppiert) = Gruppe mit jeweils Tac-Spiegelmittelwert $\geq 11,8 \mu\text{g/l}$ oder Tac-Spiegelmittelwert $< 11,8 \mu\text{g/l}$, Tac Standardabweichung (gruppiert) = Gruppe mit jeweils Standardabweichung der Tac Spiegel $\geq 4,5$ oder $< 4,5$

3.4. Serumkreatinin 24 Monate nach LTx in Abhängigkeit vom Tac-Spiegel

Das erste postoperative Serum-Kreatinin lag bei der Gruppe mit niedrigeren Tac-Spiegeln postoperativ bei einem Mittelwert von $0,9 \pm 0,04 \text{ mg/dl}$ und einem Median von $0,9 (0,7-1,0) \text{ mg/dl}$. Bei der Gruppe mit höheren Tac-Spiegeln lag der entsprechende Mittelwert bei $0,9 \pm 0,03 \text{ mg/dl}$ der der Median bei $0,9 (0,7-1,0) \text{ mg/dl}$ (vgl. Abbildung 25).

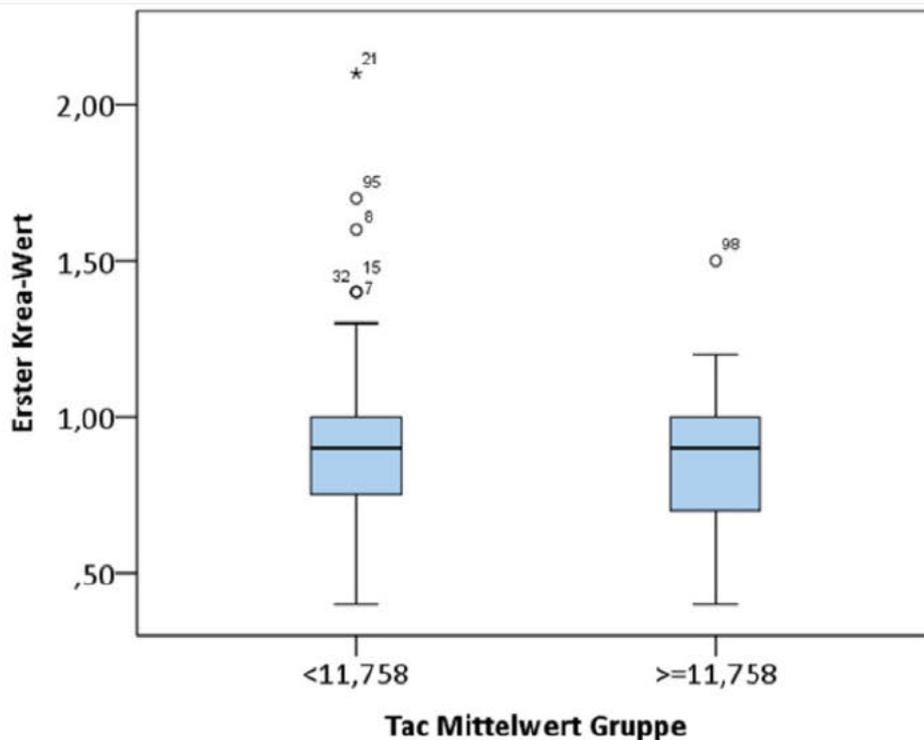


Abbildung 25: Erstes postoperativer Serum-Kreatinin (mg/dl) unter Berücksichtigung der verschiedenen Tac-Spiegelgruppen in Median und Interquartilabstand

24 Monaten nach LTx zeigte sich eine ausgeprägtere Verschlechterung des Serumkreatinins bei den Patienten mit niedrigen Tac-Spiegeln gegenüber den Patienten mit hohen Tac-Spiegeln. Bei den Patienten mit hohen Tac-Spiegeln stieg das Serum-Kreatinin auf einen Mittelwert von $1,6 \pm 0,07$ mg/dl und Median von 1,5 (1,3-1,8) mg/dl. Der entsprechenden Werte bei den Patienten mit niedrigen Tac-Spiegeln lagen mit einem Mittelwert von $2,1 \pm 0,2$ mg/dl und Median von 1,8 (1,3-2,4) mg/dl höher (vgl. Abbildung 26). Es konnte kein signifikanter Einfluss der Höhe des Tac-Spiegels oder einer anderen Variablen auf eine Kreatinin Erhöhung 24 Monate nach LTx nachgewiesen werden (vgl. Tabelle 5).

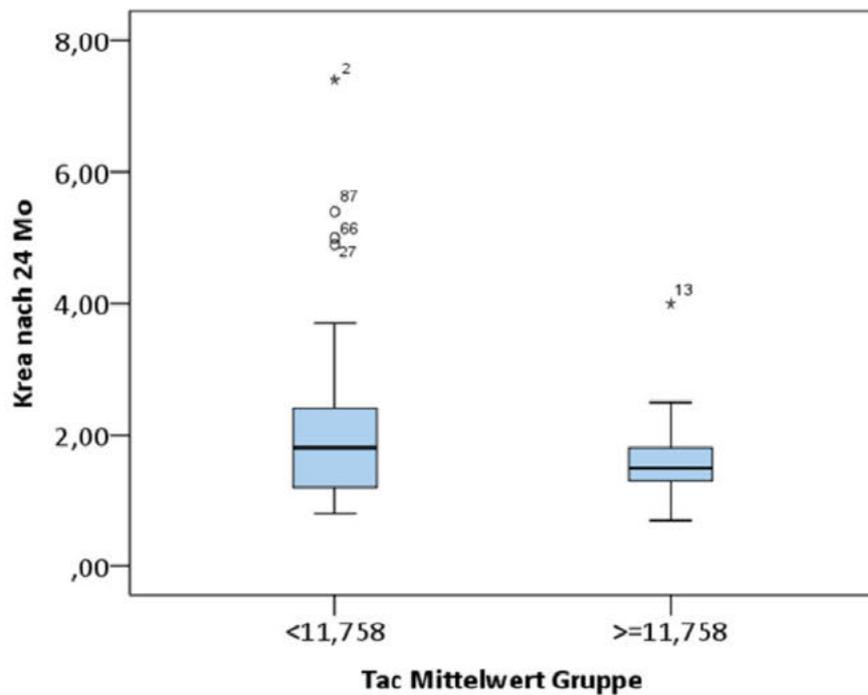


Abbildung 26: Serum-Kreatinin (in mg/dl) der verschiedenen Tac-Spiegelgruppen 24 Monate nach LTx in Median und Interquartilabstand. Abk.: Krea = Kreatinin, Tac = Tacrolimus

Variablen in der Gleichung

	RegressionskoeffizientB	Standardfehler	Wald	df	Sig.	Exp(B)
Geschlecht(1)	-1.153	1.243	.862	1	.353	.316
Altersgruppe(1)	-2.090	1.847	1.281	1	.258	.124
Vorerkrankung			2.972	4	.562	
Vorerkrankung(1)	1.210	1.589	.580	1	.446	3.354
Vorerkrankung(2)	2.375	1.665	2.034	1	.154	10.746
Vorerkrankung(3)	2.589	1.661	2.429	1	.119	13.315
Vorerkrankung(4)	21.478	18767.067	.000	1	.999	2126410924.526
Art der TX(1)	-2.936	1.831	2.573	1	.109	.053
Tac Mittelwert (gruppiert)(1)	-1.071	1.016	1.110	1	.292	.343
Tac Standardabweichung (gruppiert)(1)	-.535	1.002	.285	1	.593	.586

Tabelle 5: Ergebnis der multivariaten logistischen Regression zur Untersuchung einer Erhöhung des Serum-Kreatinin (in mg/dl) 24 Monate nach LTx. Abk.: Krea = Kreatinin, Tac =

Tacrolimus, Geschlecht = männlich oder weiblich, Altersgruppe = > 60 Jahren oder < 60 Jahre, Vorerkrankung (1) = Interstitielle Lungenerkrankung, Vorerkrankung (2) = COPD und Alpha-1-Antitrypsinmangel, Vorerkrankung (3) = Cystische Fibrose, Vorerkrankung (4) = Andere Vorerkrankungen (n= 10), Art der Tx = SLTX oder DLTX, Tac Mittelwert (gruppiert) = Gruppe mit jeweils Tac-Spiegelmittelwert $\geq 11,8 \mu\text{g/l}$ oder Tac-Spiegelmittelwert $< 11,8 \mu\text{g/l}$, Tac Standardabweichung (gruppiert) = Gruppe mit jeweils Standardabweichung der Tac Spiegel $\geq 4,5$ oder $< 4,5$

4. Diskussion

Für den Erfolg der Transplantation ist eine adäquate Immunsuppression von zentraler Bedeutung. Dabei zeigt sich das Immunsuppressivum Tac als wirkungsvolles Therapeutikum. Leider besitzt das Medikament aber eine hohe Nephrotoxizität. Die Kenntnis des therapeutischen Wirkungsbereichs ist daher von zentraler Bedeutung, um einerseits eine ausreichende Immunsuppression zu erreichen und andererseits eine Nierenfunktionsschädigung zu vermeiden.

Diese Arbeit befasst sich deshalb mit der Wirkung und der Nebenwirkung beim Einsatz von Tac im Rahmen einer LTx. Es wurden die 3-Jahres Überlebensrate, die Überlebenszeit, die Häufigkeit von CLAD 24 Monate nach LTx, und die Nephrotoxizität untersucht. Des Weiteren wurden die Variablen Alter, Geschlecht, Transplantationsart und Vorerkrankungen erfasst, um einen zusätzlichen Einfluss auf die Überlebenszeit und Überlebensrate zu überprüfen.

Die vorliegende Untersuchung zeigt eine Abhängigkeit von der Höhe der Tac-Spiegel auf den Transplantationserfolg. Es besteht ein signifikanter Vorteil für die Gruppe mit den höheren Tac-Spiegeln bezüglich der 3-Jahres-Überlebensrate und der Überlebenszeit nach LTx. Ein entscheidender Grund für diese Beobachtung stellt das seltenere Auftreten chronischer Abstoßung bei den

Patienten mit höheren Tac-Spiegeln da. Dies zeigt sich auch in der vorliegenden Arbeit. Das Risiko einer CLAD 24 Monate nach LTx ist in der Gruppe mit höheren Tac-Spiegeln signifikant niedriger. Durch die höhere Immunsuppression scheint es zu einem effektiveren Schutz gegen **Abstoßungsreaktionen** zu kommen. Zusammenfassend weisen die Ergebnisse darauf hin, dass höhere Tac-Spiegel **Abstoßungsreaktionen** reduzieren, wodurch die Überlebensrate und Überlebenszeit verbessert wird. Es wird trotz des Risikos von **verstärkten Nebenwirkungen** ein positiver Effekt auf das Überleben nach LTx erzielt.

In diesem Zusammenhang ist eine Studie von Gallagher et al. nach LTx interessant. In dieser retrospektiven Studie mit 110 Patienten zeigt sich in Übereinstimmung mit der vorliegenden Untersuchung, dass ein niedriger Tac-Spiegel ein signifikanter Risikofaktor für die Entstehung eines CLAD ist. Allerdings wurde kein signifikanter Einfluss auf das Überleben der Patienten festgestellt ²⁴. Ein weiterer interessanter Aspekt in dieser Studie von Gallagher et al. ist, dass auch der Umfang der Tac-Spiegelschwankungen eine prognostische Bedeutung hat. Die Spiegelschwankungen im Zeitraum von 6 bis 12 Monaten nach LTx erwiesen sich als **unabhängigen Risikofaktor**, sowohl für die Entwicklung einer CLAD als auch für das Versterben der Patienten ²⁴. Dieser Effekt wurde auch in weiteren Arbeiten nach Nierentransplantationen beobachtet ^{25,45}. In der vorliegenden Arbeit nach LTx bestätigte sich, dass Patienten mit höheren Spiegelschwankungen eine **signifikant kürzere Überlebenszeit** und eine **signifikant schlechtere Überlebensrate** besitzen. Dieser Einfluss zeigte sich unabhängig von Alter, Art der LTx, Geschlecht und Vorerkrankungen der Patienten. Offensichtlich korreliert eine schlechte Einstellung des Tac-Spiegels mit entsprechenden Über- und Unterschreitungen des therapeutischen Zielbereichs mit einem schlechteren Ausgang. Diese Patienten sind damit bei der Unterschreitung des therapeutischen Tac-Spiegels vermehrt der Gefahr einer

Abstoßung und bei der Überschreitung einer erhöhten Nephrotoxizität und Infektionsgefahr ausgesetzt. Als mögliche Ursachen dieser Schwankungen kann man unter anderem die Non-Compliance des Patienten, Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten und die Variabilität des Patientenmetabolismus diskutieren. Eine besondere Patientengruppe sind die Patienten mit CF, die auf Grund ihrer Erkrankung eine gestörte gastrointestinale Resorption haben und besonders für Spiegelfluktuationen gefährdet sind^{24,46}.

Dass ausreichend hohe Tac-Spiegel innerhalb des therapeutischen Bereichs wichtig sind, lässt sich auch aus Untersuchungen bei Nierentransplantationen ableiten. Godell et al. beurteilten in einer retrospektiven Studie mit 682 Patienten die Auswirkungen des Tac-Spiegels im Zeitraum von 6 bis 12 Monaten nach Nierentransplantation auf das Überleben der Patienten und das Entstehen einer chronischen Abstoßung innerhalb von 8 Jahren nach Nierentransplantation. Auch wenn sie keinen signifikanten Einfluss des Tac-Spiegels auf die Überlebensrate der Patienten nachweisen konnten, zeigte diese Arbeit, dass bei den Patienten mit einem niedrigeren Tac-Spiegel $\leq 5 \mu\text{g/L}$ eine signifikant häufigeres Transplantatversagen aufgrund von Abstoßungsreaktionen auftrat verglichen mit der Patientengruppe mit höheren Tac-Spiegeln⁴⁵.

Einschränkend muss man erwähnen, dass die therapeutischen Zielspiegel in verschiedenen Zentren variieren. So entstehen keine einheitlichen Gruppen bezüglich eines hohen oder niedrigen Tac-Spiegels. Dies erschwert den Vergleich der Studien untereinander. Des Weiteren können in retrospektiven Studien methodische Unterschiede, wie z.B. der Zeitpunkt der Blutabnahme für die Tac-Talspiegel, nicht ausgeschlossen werden. Indirekte Rückschlüsse aus größer angelegten Studien, wie zum Beispiel bei Nierentransplantationen sind interessant aber nur eingeschränkt übertragbar, da bei LTx grundsätzlich höhere

Medikamentenspiegel aufgebaut werden müssen. Dies liegt an der höheren immunogenetischen Aktivität des Lungengewebes³¹. Ein entscheidender Grund für insgesamt günstige 3-Jahres-Überlebensrate in dieser Arbeit könnte die besondere Patientenselektion sein. Zum einen wurden nur Patienten in die Studie aufgenommen, welche die ersten 12 Monate überlebt hatten und zum anderen waren nur Patienten in der Studie, deren immunsuppressive Medikation nicht auf Grund von Komplikationen umgestellt worden war.

Der Wunsch nach einem ausreichend hohen Tac-Spiegel korreliert mit einem höheren Risiko für Nephrotoxizität. In dieser Arbeit kommt es 24 Monate nach LTx bei allen Patienten zu einer erwarteten Erhöhung des Serumkreatinins. Dieser Aspekt gewinnt mit der zunehmenden Lebenserwartung nach LTx an Bedeutung. So liegt das Auftreten einer akuten Nierenschädigung bei Patienten unter Tac-Behandlung nach LTx zwischen 39% und 65%. 10 Jahre nach LTx sind 4,6% dialysepflichtig³¹.

In der vorliegenden Arbeit ergibt sich der überraschende Befund, dass bei annähernd gleichen postoperativen Ausgangswerten die Patienten mit den niedrigeren Tac-Spiegeln eine stärkere Erhöhung des Serumkreatinins aufweisen. Dieser Unterschied war nicht signifikant, man hätte aber die umgekehrte Tendenz, nämlich eine stärkere Erhöhung bei den Patienten mit höheren Tac-Spiegeln erwartet. Bei genauerer Betrachtung zeigt sich, dass die statistisch stärkere Beeinträchtigung der Nierenfunktion auf einige wenige Patienten mit exzessiver Verschlechterung der Nierenfunktion aus der Gruppe mit den niedrigen Tac-Spiegeln zurückzuführen ist. Einige Patienten erreichten Serumkreatininwerte von bis zu 7,4 mg/dl. Des Weiteren ist zu bedenken, dass bei Patienten mit schlechter Nierenfunktion eher niedrigere Tac-Spiegel in Kauf genommen wurden und diese daher überproportional in der Gruppe mit den niedrigeren Tac-Spiegeln vertreten sind. Dies kann die schlechteren

Nierenfunktionswerte bei den Patienten mit niedrigeren Tac-Spiegeln erklären. Trotzdem spricht dieses Ergebnis wie auch schon die Überlebenszeit und 3-Jahre-Überlebensrate für keine signifikante Zunahme der Nebenwirkungen von Tac bei Patienten mit höheren Tac-Spiegeln im Rahmen des therapeutischen Zielbereichs.

Der Einfluss der Operationsart auf die Überlebensrate und die Überlebenszeit der verstorbenen Patienten wurde in dieser Arbeit ebenfalls erfasst. Es zeigte sich kein signifikanter Einfluss der Operationsart auf die 3-jahres Überlebensrate der Patienten. Ein signifikanter Einfluss auf die Überlebenszeit konnte ebenfalls nicht nachgewiesen werden. Diese Befunde stehen in Übereinstimmung mit weiteren Studien. Zu den gleichen Ergebnissen kamen Burton et al. nach Beurteilung von 234 SLTx und 113 DLTx⁴⁸. Auch Speich et al. und Moffatt et al. konnte keinen Einfluss der Transplantationsart auf die Überlebensrate der Patienten feststellen^{44,49}.

Im Gegensatz dazu zeigte sich im ISHLT-Bericht von Christie et al. bezüglich der Überlebensrate bei DLTx ein signifikanter Vorteil gegenüber der SLTx. Während diese im ersten Jahr noch relativ gleich war zeigte sich dieser Vorteil vor allem in den späteren Jahren nach LTx^{10,47}. Es ist dabei zu beachten, dass eine SLTx häufiger bei älteren Patienten und Patienten mit Begleiterkrankungen durchgeführt wird¹⁰.

Nach den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit haben die Vorerkrankungen keinen signifikanten Einfluss auf die 3-jahres Überlebensrate und die Überlebenszeit der verstorbenen Patienten. Speich et al. kamen zu ähnlichen Ergebnissen. Bei ihnen konnte nur für Patienten mit einer pulmonalarteriellen Hypertonie eine signifikant schlechtere Überlebensrate beschrieben werden⁴⁴.

Im Gegensatz dazu konnte im Transplantationsbericht von Christie et al. drei Monate nach LTx eine deutlich höhere Überlebensrate für CF (90%) und COPD (91%) gegenüber pulmonalerterieller Hypertonie (76%) und ILD (85%) festgestellt werden. Diese Überlebensraten ändern sich bei Betrachtung des Langzeitüberlebens. Hier zeigten Patienten mit COPD und IPF eine signifikant schlechter Überlebensrate als die Patienten mit IPAH und CF. Dies liegt wahrscheinlich an dem höheren Alter der Gruppen mit COPD- und ILD-Patienten und dem damit einhergehenden vermehrten Auftreten von Begleiterkrankungen¹⁰.

Ein weiterer möglicher Risikofaktor für die Überlebensrate nach LTx ist das Alter der Patienten. In der Literatur spricht eine Mehrheit der Studien für einen solchen Einfluss. Christie et al. beschreiben in ihrem ISHLT Bericht einen signifikanten Unterschied in der Kurzzeit,- vor allem aber beim Langzeitüberleben in Abhängigkeit vom Alter. Während die Patientengruppen unter 50 Jahren keinen signifikanten Unterschied untereinander aufweisen, zeigt sich bei den älteren Patientengruppen eine signifikante Verschlechterung der 1- und 5-Jahresüberlebensrate¹⁰. Im Gegensatz dazu konnte in dieser Studie kein signifikanter Einfluss des Alters auf die Überlebensrate oder die Überlebenszeit festgestellt werden. Andere Studien wie De Perrott et al. konnten ebenfalls keinen signifikanten Einfluss des Alters auf das Überleben finden¹⁹.

Es wurde auch kein Einfluss des Geschlechts der Patienten auf die 3-Jahres-Überlebensrate oder die Überlebenszeit gefunden. Der Großteil anderer Studien kommt ebenfalls zu dem Ergebnis, dass das Geschlecht keinen Einfluss auf die Überlebensrate hat. Khalifa et al. konnten in einer retrospektiven Studie mit 259 Patienten 5 Jahre nach LTx keinen Einfluss des Geschlechts feststellen⁵⁰. Zu dem

gleichen Ergebnis gelangten auch Speich et al. , De Perrot et al. und Sharples et al. nach der Auswertung mehreren seit 1990 veröffentlichten Studien^{19,44,51}. Der ISHLT Bericht von Christie et al. konnte ebenfalls keinen Einfluss des Geschlechts nachweisen¹⁰. Eine Ausnahme bildet eine retrospektive Studie mit 98 Patienten von Roberts et al. In dieser zeigte sich 5 Jahre nach LTx das weibliche Geschlecht als ein signifikanter Vorteil bezüglich der Überlebensrate⁵². Zusammenfassend lässt sich aus den bisherigen Erkenntnissen noch kein klarer Vorteil eines Geschlechts bezüglich des Überlebens nach LTx feststellen.

Es scheint daher wenig wahrscheinlich, dass durch die Beachtung oder Beeinflussung oben genannter Parameter die Prognose nach LTx wesentlich beeinflusst werden kann. Im Gegensatz dazu zeigt die vorliegende Untersuchung, dass eine Optimierung der Immunsuppression mit Tac nach LTx einen vielversprechenden Ansatz darstellt. Dabei zeigten die negativen Auswirkungen von Spiegelschwankungen die Bedeutung von einer verlässlichen Medikamentenapplikation unter der Beachtung individueller Besonderheiten. Zur Bestätigung des in der vorliegenden Arbeit nachgewiesenen Einflusses des Tac-Spiegels und für die Ermittlung eines optimalen Tac-Zielspiegels sind prospektive Studien mit klar definierten, vergleichbaren therapeutischen Bereich bei ausreichend hoher Patientenzahl wünschenswert.

Literaturverzeichnis

- 1 Konstantinov IE. At the cutting edge of the impossible: a tribute to Vladimir P. Demikhov. *Tex Heart Inst J*. 2009;36(5):453-458.
- 2 Margreiter R. History of Lung and Heart-Lung Transplantation, With Special Emphasis on German-Speaking Countries. *Transplant Proc*. 2016;48(8):2779-2781. doi:10.1016/j.transproceed.2016.07.015.
- 3 Bankier AA, ed. *Imaging in Transplantation*. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2008.
- 4 Fischer S, Strüber M, Haverich A. Aktuelles bei der Lungentransplantation. *Medizinische Klinik*. 2002;97(3):137-143. doi:10.1007/s00063-002-1137-9.
- 5 Neurohr C, Behr J. Immunsuppression und Infektionsprophylaxe nach Lungentransplantation. <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/html/10.1055/s-0030-1255762>. Updated October 19, 2010. Accessed August 5, 2017.
- 6 Orens JB, Estenne M, Arcasoy S, et al. International guidelines for the selection of lung transplant candidates: 2006 update--a consensus report from the Pulmonary Scientific Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2006;25(7):745-755. doi:10.1016/j.healun.2006.03.011.
- 7 International guidelines for the selection of lung transplant candidates. The American Society for Transplant Physicians (ASTP)/American Thoracic Society(ATS)/European Respiratory Society(ERS)/International Society for Heart and Lung Transplantation(ISHLT). *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;158(1):335-339. doi:10.1164/ajrccm.158.1.15812.
- 8 Bundesärztekammer. Richtlinie gemäß § 16 Abs. 1 S. 1 Nrn. 2 u. 5 TPG für die Wartelistenführung und Organvermittlung zur Lungentransplantation. Accessed January 20, 2018.
- 9 Fegbeutel C, Gottlieb J, Warnecke G, Haverich A. Lungentransplantation. *Pneumologie*. 2014;11(6):539-550. doi:10.1007/s10405-014-0834-4.
- 10 Christie JD, Edwards LB, Kucheryavaya AY, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-seventh official adult lung and heart-lung transplant report--2010. *J Heart Lung Transplant*. 2010;29(10):1104-1118. doi:10.1016/j.healun.2010.08.004.
- 11 Dierich M, Fuehner T, Welte T, Simon A, Gottlieb J. Lungentransplantation. Indikationen, Langzeitergebnisse und die besondere Bedeutung der Nachsorge. *Internist (Berl)*. 2009;50(5):561-571. doi:10.1007/s00108-008-2271-0.
- 12 Gottlieb J, Simon A, Welte T. Lungentransplantation. *Pneumologie*. 2005;2(2):131-142. doi:10.1007/s10405-005-0030-7.

- 13 Whiting D, Banerji A, Ross D, et al. Liberalization of donor criteria in lung transplantation. *Am Surg.* 2003;69(10):909-912.
- 14 Bhorade SM, Vigneswaran W, McCabe MA, Garrity ER. Liberalization of donor criteria may expand the donor pool without adverse consequence in lung transplantation. *The Journal of Heart and Lung Transplantation.* 2000;19(12):1199-1204. doi:10.1016/S1053-2498(00)00215-1.
- 15 Gottlieb J, Smits J, Schramm R, et al. Lung Transplantation in Germany Since the Introduction of the Lung Allocation Score. *Dtsch Arztebl Int.* 2017;114(11):179-185. doi:10.3238/arztebl.2017.0179.
- 16 Sommerwerck. Lungentransplantation. <http://www.lutx.de/wp-content/uploads/2014/03/Lungentransplantation-Herz140107-end-mit-Tabellen-und-Abbildungen.pdf>. Accessed August 6, 2017.
- 17 Behr J. Indikation zur Lungen- oder Herz-/Lungen-Transplantation bei pulmonaler Hypertonie. *Z Herz-, Thorax-, Gefäßchir.* 2002;16(3):142-147. doi:10.1007/s00398-002-0350-4.
- 18 Meyers BF, Lynch J, Trulock EP, Guthrie TJ, Cooper JD, Patterson GA. Lung transplantation: A decade of experience. *Ann Surg.* 1999;230(3):362-70; discussion 370-1.
- 19 Perrot M de, Chaparro C, McRae K, et al. Twenty-year experience of lung transplantation at a single center: Influence of recipient diagnosis on long-term survival. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2004;127(5):1493-1501. doi:10.1016/j.jtcvs.2003.11.047.
- 20 Lungentransplantation: Überlebensraten. <https://www.lungeninformationsdienst.de/therapie/transplantation/erfolgsaussichten/index.html>. Accessed August 6, 2017.
- 21 Korom S, Boehler A, Weder W. Immunosuppressive therapy in lung transplantation: state of the art. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2009;35(6):1045-1055. doi:10.1016/j.ejcts.2009.02.035.
- 22 Schmauss D, Meiser B. Immunsuppression nach Herz- und Lungentransplantation. *Nephrologe.* 2010;5(2):126-132. doi:10.1007/s11560-009-0372-y.
- 23 Aktories K, Forth W, Allgaier C. *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie.* 10., überarb. Aufl. München: Elsevier Urban & Fischer; 2009.
- 24 Gallagher HM, Sarwar G, Tse T, et al. Erratic tacrolimus exposure, assessed using the standard deviation of trough blood levels, predicts chronic lung allograft dysfunction and survival. *J Heart Lung Transplant.* 2015;34(11):1442-1448. doi:10.1016/j.healun.2015.05.028.
- 25 Reichenspurner H, Kur F, Treede H, et al. Tacrolimus-based immunosuppressive protocols in lung transplantation. *Transplant Proc.* 1999;31(1-2):171-172. doi:10.1016/S0041-1345(98)01488-2.
- 26 Treede H, Klepetko W, Reichenspurner H, et al. Tacrolimus versus cyclosporine after lung transplantation: A prospective, open, randomized two-center trial comparing two different

- immunosuppressive protocols. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2001;20(5):511-517. doi:10.1016/S1053-2498(01)00244-3.
- 27 Hachem RR, Yusef RD, Chakinala MM, et al. A randomized controlled trial of tacrolimus versus cyclosporine after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2007;26(10):1012-1018. doi:10.1016/j.healun.2007.07.027.
- 28 Keenan RJ, Konishi H, Kawai A, et al. Clinical trial of tacrolimus versus cyclosporine in lung transplantation. *Ann Thorac Surg*. 1995;60(3):580-585. doi:10.1016/0003-4975(95)00407-C.
- 29 Reichenspurner H. Overview of tacrolimus-based immunosuppression after heart or lung transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2005;24(2):119-130. doi:10.1016/j.healun.2004.02.022.
- 30 Treede H, Glanville AR, Klepetko W, et al. Tacrolimus and cyclosporine have differential effects on the risk of development of bronchiolitis obliterans syndrome: Results of a prospective, randomized international trial in lung transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2012;31(8):797-804. doi:10.1016/j.healun.2012.03.008.
- 31 Ivulich S, Dooley M, Kirkpatrick C, Snell G. Clinical Challenges of Tacrolimus for Maintenance Immunosuppression Post-Lung Transplantation. *Transplant Proc*. 2017;49(9):2153-2160. doi:10.1016/j.transproceed.2017.07.013.
- 32 McCormack PL. Extended-release tacrolimus: A review of its use in de novo kidney transplantation. *Drugs*. 2014;74(17):2053-2064. doi:10.1007/s40265-014-0316-3.
- 33 Arora S, Gude E, Sigurdardottir V, et al. Improvement in renal function after everolimus introduction and calcineurin inhibitor reduction in maintenance thoracic transplant recipients: The significance of baseline glomerular filtration rate. *J Heart Lung Transplant*. 2012;31(3):259-265. doi:10.1016/j.healun.2011.12.010.
- 34 Schneer S, Kramer MR, Fox B, et al. Renal function preservation with the mTOR inhibitor, Everolimus, after lung transplant. *Clin Transplant*. 2014;28(6):662-668. doi:10.1111/ctr.12353.
- 35 Kang JS, Lee MH. Overview of therapeutic drug monitoring. *Korean J Intern Med*. 2009;24(1):1-10. doi:10.3904/kjim.2009.24.1.1.
- 36 Mohammadpour N, Elyasi S, Vahdati N, Mohammadpour AH, Shamsara J. A review on therapeutic drug monitoring of immunosuppressant drugs. *Iran J Basic Med Sci*. 2011;14(6):485-498.
- 37 Kamler M, Pizanis N. Aktueller Stand der Lungentransplantation. *Z Herz-, Thorax-, Gefäßchir*. 2013;27(6):383-390. doi:10.1007/s00398-013-1005-3.
- 38 Verleden G. CLAD_MS_prefinal. Accessed January 20, 2018.
- 39 Sato M. Chronic lung allograft dysfunction. *Curr Respir Care Rep*. 2014;3(3):71-78. doi:10.1007/s13665-014-0079-z.
- 40 Kneidinger N, Milger K, Janitzka S, et al. Lung volumes predict survival in patients with chronic lung allograft dysfunction. *Eur Respir J*. 2017;49(4). doi:10.1183/13993003.01315-2016.

- 41 Hayes D. A review of bronchiolitis obliterans syndrome and therapeutic strategies. *J Cardiothorac Surg*. 2011;6:92. doi:10.1186/1749-8090-6-92.
- 42 Gottlieb J, Welte T, Höper MM, Strüber M, Niedermeyer J. Lungentransplantation. Möglichkeiten und Grenzen. *Internist (Berl)*. 2004;45(11):1246-1259. doi:10.1007/s00108-004-1292-6.
- 43 Fuehner T, Welte T, Gottlieb J. Lungentransplantation. *Internist (Berl)*. 2012;53(5):567-574. doi:10.1007/s00108-012-3020-y.
- 44 Speich R, Nicod LP, Aubert J-D, et al. Ten years of lung transplantation in Switzerland: Results of the Swiss Lung Transplant Registry. *Swiss Med Wkly*. 2004;134(1-2):18-23.
- 45 Goodall DL, Willicombe M, McLean AG, Taube D. High Inpatient Variability of Tacrolimus Levels and Outpatient Clinic Nonattendance Are Associated With Inferior Outcomes in Renal Transplant Patients. *Transplant Direct*. 2017;3(8):e192. doi:10.1097/TXD.0000000000000710.
- 46 Sapir-Pichhadze R, Wang Y, Famure O, Li Y, Kim SJ. Time-dependent variability in tacrolimus trough blood levels is a risk factor for late kidney transplant failure. *Kidney Int*. 2014;85(6):1404-1411. doi:10.1038/ki.2013.465.
- 47 Trulock EP, Edwards LB, Taylor DO, Boucek MM, Keck BM, Hertz MI. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-second official adult lung and heart-lung transplant report--2005. *J Heart Lung Transplant*. 2005;24(8):956-967. doi:10.1016/j.healun.2005.05.019.
- 48 Burton CM, Milman N, Carlsen J, et al. The Copenhagen National Lung Transplant Group: Survival after single lung, double lung, and heart-lung transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2005;24(11):1834-1843. doi:10.1016/j.healun.2005.03.001.
- 49 Moffatt SD, Demers P, Robbins RC, et al. Lung transplantation: A decade of experience. *J Heart Lung Transplant*. 2005;24(2):145-151. doi:10.1016/j.healun.2003.10.020.
- 50 Khalifah AP, Hachem RR, Chakinala MM, et al. Respiratory viral infections are a distinct risk for bronchiolitis obliterans syndrome and death. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;170(2):181-187. doi:10.1164/rccm.200310-1359OC.
- 51 Sharples LD, McNeil K, Stewart S, Wallwork J. Risk factors for bronchiolitis obliterans: A systematic review of recent publications. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2002;21(2):271-281. doi:10.1016/S1053-2498(01)00360-6.
- 52 Roberts DH, Wain JC, Chang Y, Ginns LC. Donor-recipient gender mismatch in lung transplantation: Impact on obliterative bronchiolitis and survival. *J Heart Lung Transplant*. 2004;23(11):1252-1259. doi:10.1016/j.healun.2003.09.014.

Danksagung

Ich möchte mich hiermit bei Herrn Prof. Dr. med. Nikolaus Kneidinger, Leiter der Abteilung für Lungentransplantation und Interstitielle Lungenerkrankungen der medizinischen Klinik und Poliklinik V des Klinikums der Ludwig-Maximilians-Universität München bedanken, der mir die Möglichkeit gegeben hat, diese Arbeit unter seiner Leitung durchzuführen. Ich danke ihm insbesondere für seine Themastellung, die ständige Diskussions- und Hilfsbereitschaft und die mühevollen Arbeit des Korrekturlesens. Bei meinen Eltern und Geschwistern möchte ich mich ganz besonders herzlich bedanken für die uneingeschränkte, liebevolle und vielseitige Unterstützung während meines Studiums, ohne die diese Arbeit so nicht möglich gewesen wäre.

Affidavit



Eidesstattliche Versicherung

Klaubert, Niklas Phillip Tobias

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

Die Auswirkungen des Tacrolimusspiegels und dessen Schwankung nach Lungentransplantation auf das Überleben der Patienten

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 den 14.11.2022
Ort, Datum

Niklas Klaubert
Unterschrift Doktorandin bzw. Doktorand

