

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik V
Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. Jürgen Behr

Optimierung des Managements fortgeschrittener Lungenerkrankungen vor und nach Lungentransplantation



Kumulative Habilitationsschrift
zur Erlangung der Venia Legendi
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität München
für das Fach Innere Medizin

vorgelegt von

Dr. med. Tobias Veit

2022

**Meiner Familie und Cathrine
in Liebe und Dankbarkeit
gewidmet**

Inhaltsverzeichnis

1. Abkürzungsverzeichnis	1
2. Verzeichnis der in der Habilitationsschrift zusammengefassten Publikationen	2
3. Einleitung	4
4. Ergebnisse	9
A. FVC als prädiktiver Marker bei progredienten interstitiellen Lungenerkrankungen	9
B. Implementierung eines systematischen Cotinin-Screenings bei Patienten mit fortgeschrittenen Lungenerkrankungen.....	16
C. Einfluss antifibrotischer Therapie vor Lungentransplantation bei Patienten mit idiopathischer Lungenfibrose auf das unmittelbare postoperative Outcome	19
D. Einfluss von CMV-spezifischer T-Zell-immunität und Einsatz von Letermovir bei CMV-Infektionen nach Lungentransplantation	25
E. Einfluss von Polyomavirus-assoziiertes Nephropathie auf die Entwicklung der Nierenfunktion nach Lungentransplantation	34
F. Einfluss von Steroidstoßtherapien bei Patienten mit BOS und FEV1-Verlust ohne Nachweis einer akuten zellulären Abstoßung	39
5. Zusammenfassung und Ausblick	42
6. Literaturverzeichnis	45
7. Der Habilitation zugrunde liegende Publikationen im Original	51
8. Danksagung	54
9. Versicherung an Eides Statt	55

1. Abkürzungsverzeichnis

6MWT	6-Minuten-Gehtest
AE	akute Exazerbation
BAL	Bronchoalveoläre Lavage
BKV	BK-Virus
BOS	Bronchitis obliterans Syndrom
CF	Zystische Fibrose
CLAD	chronische Lungenallograftdysfunktion
CMV	Cytomegalievirus
CMV-CMI	CMV-spezifische zellulär vermittelte Immunität
CNI	Calcineurin-Inhibitor
COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CoV	Variationskoeffizienten
DLCO	Kohlenmonoxid- Diffusionskapazität
FEV1	Forcierte Einsekundenkapazität
FVC	Forcierte Vitalkapazität
ILD	interstitielle Lungenerkrankungen
IPF	idiopathische Lungenfibrose
JCV	JC-Virus
KBILD	King's Brief Interstitial Lung Disease questionnaire
LTx	Lungentransplantation
TBB	transbronchialen Biospie
PDG	primären Transplantatdysfunktion
PVAN	Polyomavirus-assoziierte Nephropathie
VAS	Visuelle Analogskala
WHO	Weltgesundheitsorganisation

2. Verzeichnis der in der Habilitationsschrift zusammengefassten Publikationen

Veit T, Barnikel M, Crispin A, Kneidinger N, Ceelen F, Arnold P, Munker D, Schmitzer M, Barton J, Schiopu S, Schiller HB, Frankenberger M, Milger K, Behr J, Neurohr C, Leuschner G. Variability of forced vital capacity in progressive interstitial lung disease: a prospective observational study. *Respir Res.* 2020 Oct 19;21(1):270. doi: 10.1186/s12931-020-01524-8. PMID: 33076914; PMCID: PMC7574190.

Veit T, Munker D, Leuschner G, Mümmler C, Sisic A, Kauke T, Schneider C, Irlbeck M, Michel S, Eser-Valerie D, Huber M, Barton J, Milger K, Meiser B, Behr J, Kneidinger N. High prevalence of falsely declaring nicotine abstinence in lung transplant candidates. *PLoS One.* 2020 Jun 18;15(6):e0234808. doi: 10.1371/journal.pone.0234808. eCollection 2020.

Leuschner G, Stocker F, **Veit T**, Kneidinger N, Winter H, Schramm R, Weig T, Matthes S, Ceelen F, Arnold P, Munker D, Klenner F, Hatz R, Frankenberger M, Behr J, Neurohr C. „Outcome of lung transplantation in idiopathic pulmonary fibrosis with previous anti-fibrotic therapy”. *J Heart Lung Transplant.* 2017 Jul 5:S1053-2498(17)31886-7. doi: 10.1016/j.healun.2017.07.002.

Veit T, Leuschner G, Sisic A, Ceelen F, Munker D, Schmitzer M, Weig T, Michel S, Schneider C, Meiser B, Crispin A, Neurohr C, Behr J, Milger K, Kneidinger N. „Pirfenidone exerts beneficial effects in patients with IPF undergoing single lung transplantation”. *Am J Transplant.* 2019 Apr 3. doi: 10.1111/ajt.15378.

Veit T, Pan M, Munker D, Arnold P, Dick A, Kunze S, Meiser B, Schneider C, Michel S, Zoller M, Böhm S, Walter J, Behr J, Kneidinger N, Kauke T. Association of CMV-specific T-cell immunity and risk of CMV infection in lung transplant recipients. *Clin Transplant.* 2021 Jun;35(6):e14294. doi: 10.1111/ctr.14294. Epub 2021 Apr 3. PMID: 33749938.

Veit T, Munker D, Barton J, Milger K, Kauke T, Meiser B, Michel S, Zoller M, Nitschko H, Keppler OT, Behr J, Kneidinger N. Letemovir in lung transplant recipients with cytomegalovirus infection: A retrospective observational study. *Am J Transplant.* 2021 Jun 12. doi: 10.1111/ajt.16718. PMID: 34118118.

Veit T, Munker D, Kauke T, Zoller M, Michel S, Ceelen F, Schiopu S, Barton J, Arnold P, Milger K, Behr J, Kneidinger N. „Letermovir for difficult to treat cytomegalovirus infection in lung transplant recipients”. *Transplantation*. 2020 Feb;104(2):410-414. doi: 10.1097/TP.0000000000002886.

Munker D*, **Veit T***, Schönermarck U, Arnold P, Leuschner G, Barton J, Mümmler C, Briegel I, Mumm J-N, Zoller M, Kauke T, Sisic A, Ghiani A, Walter J, Milger K, Mueller S, Michel S, Munker S, Keppler O, Fischereeder M, Meiser B, Behr J, Kneidinger N*, Neurohr C*. Polyomavirus exerts detrimental effects on renal function in patients after lung transplantation. *J Clin Virol*. 2021 Nov 13;145:105029. doi: 10.1016/j.jcv.2021.105029. PMID: 34798365.

Munker D, Arnold P, **Veit T**, Leuschner G, Ceelen F, Barnikel M, Schmitzer M, Barton J, Sonneck T, Milger K, Matthes S, Schiopu S, Kauke T, Weig T, Kneidinger N, Behr J, Neurohr C. „Safety and Efficacy of Steroid Pulse Therapy for Acute Loss of FEV1 in Lung Transplant Recipients After Exclusion of Acute Cellular Rejection”. *Transplant Proc*. 2020 Jan-Feb;52(1):309-314. doi: 10.1016/j.transproceed.2019.10.013. Epub 2020 Jan 8.

3. Einleitung

Progredient verlaufende Lungenerkrankungen sind, unabhängig von der Genese der Erkrankung, mit einem irreversiblen Verlust der Lungenfunktion, einer erheblichen Einschränkung der Lebensqualität sowie hoher sozioökonomischer Belastung verbunden [1]. Die Krankheitslast, d.h. die Beeinträchtigung des normalen, beschwerdefreien Lebens nimmt im Krankheitsverlauf zu. Chronische Lungenerkrankungen gehören weltweit aufgrund der hohen Prävalenz zu den häufigsten zum Tode führenden Erkrankungen. Schätzungen der Weltgesundheitsorganisation (WHO) beschreiben, dass ca. 1 Milliarde Menschen betroffen und 7% der jährlichen Todesfälle (4.2mio) durch chronische Lungenerkrankungen verursacht sind [2]. Durch dauerhafte Medikation, häufigere Inanspruchnahme des Gesundheitssystems, Fehlzeiten durch die Erkrankungen, Rehabilitationsmaßnahmen und Frühberentungen entstehen hohe direkte und indirekte Krankheitskosten [2, 3]. Bei fortschreitender Lungenerkrankung stellt die Lungentransplantation (LTx) eine Behandlungsform dar, welche das Überleben verbessert und die Lebensqualität steigert [4].

In der vorliegenden kumulativen Habilitationsschrift werden daher diagnostische Maßnahmen sowie Behandlungsoptionen bei chronischen Lungenerkrankungen insbesondere im Bereich der interstitiellen Lungenerkrankung und Lungentransplantation beschrieben und wissenschaftlich evaluiert. Zudem werden aktuelle Entwicklungen auf dem Gebiet der Abstoßungen sowie opportunistischen Infektionen nach Lungentransplantation vorgestellt und im wissenschaftlichen Kontext anderer Studien und Arbeiten bewertet.

Chronische Lungenerkrankungen sind komplexe Erkrankungen. Die exakte Diagnose einer chronischen Lungenkrankheit erfordert z.T. schwierige Abgrenzungen. Daher bedarf es der Integration verschiedener Informationen (familiär/genetisch, klinisch, radiologisch, Umwelt, etc.), um die definitive Diagnose zu stellen und die bestmögliche Therapieoption für den individuellen Patienten zu finden. Die korrekte Diagnose der Lungenerkrankung wiederum erlaubt jedoch häufig noch keine Vorhersage über den individuellen Verlauf der Erkrankung und die Prognose des Patienten. Diese können stark variieren. Aus diesem Grund bestehen große klinische und sozioökonomische Interesse an der „**Optimierung des Managements fortgeschrittener Lungenerkrankungen**“. Hierzu gehören Bereiche der Diagnostik sowie der Therapie.

Diagnostik: Aufgrund der großen Variabilität der klinischen Verläufe bei gleicher Diagnose besteht bei chronischen Lungenerkrankungen ein besonderer Bedarf an prädiktiven Markern,

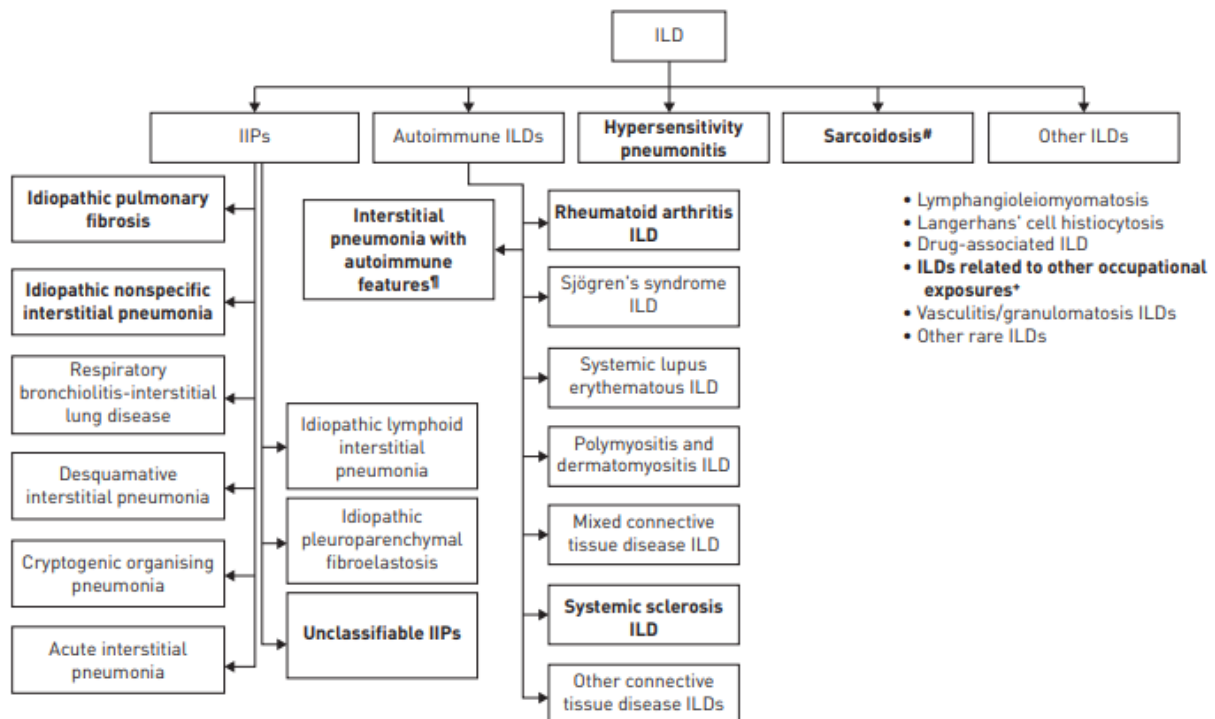
die es erlauben, Verläufe, Therapieansprechen, akute Verschlechterungen sowie gefährdete Patienten rechtzeitig zu erkennen und weiterführenden Therapien zuführen zu können. Diagnostische Mittel, sogenannte „Tools“, können in verschiedenen Bereichen der Medizin zum Einsatz kommen (z.B. FeNO-Messung zur Differenzierung verschiedener Asthma-Phänotypen bzw. zur Verlaufskontrolle, immunologische T-Zell-Messungen zur Bestimmung spezifischer Immunitäten gegenüber Infektionen bei immunsupprimierten Patienten oder chromatographischer Immuntest von Nikotinabbauprodukten in Urin/Serum zur Überprüfung der Compliance des Patienten) [5-7]. Messungen werden üblicherweise nur in Krankenhäusern und Arztpraxen durchgeführt. Aktuell nimmt die Digitalisierung ihren Einzug in der Pneumologie. Mobile Health bietet die Chance tiefere Einsichten in die Krankheitsverläufe seltener Lungenerkrankungen zu erhalten und frühzeitig Verschlechterungen detektieren zu können. Eine durchgeführte prospektive Studie mit täglichen Selbstmessungen der Lungenfunktion lieferte hierbei wertvolle Erkenntnisse zum Thema Früherkennen einer Krankheitsprogression bei Patienten mit fibrosierender ILD [8].

Therapie: Es besteht ein großer Bedarf an wirksamen Therapien für chronische Lungenerkrankungen. Verfügbare medikamentöse Behandlungsoptionen können z.T. mit schweren Nebenwirkungen assoziiert sein. Ein Absetzen der Medikation birgt aber immer das Risiko der Progression der Erkrankung.

Infektionen gehören zu den häufigsten Komplikationen fortgeschrittener Lungenerkrankungen. So liegt ein großes Augenmerk auf der Optimierung von komplexen, z.T. therapierefraktären Infektionskrankheiten im Bereich der Transplantationsmedizin. Einige Infektionen wie z.B. der Nachweis einer Pseudomonaden-Infektion oder die rezidivierende CMV-Infektion stellen isolierte Risikofaktoren dar und erhöhen die Mortalität und die Krankheits-spezifischen Kosten bei Patienten nach LTx signifikant [9, 10]. CMV-spezifische antivirale Therapien sind durch schwere toxische Nebenwirkungen oder Resistenzenentwicklungen limitiert. Daher besteht eine erhebliche Notwendigkeit individualisierte Therapie- und Prophylaxe-Konzepte mit verminderten toxischen Nebenwirkungen transplantierten Patienten mit opportunistischen Infektionen im Sinne der Präzisionsmedizin, wie sie heute bereits in vielen Bereichen der inneren Medizin und auch der Pneumologie (z.B. Lungenkarzinoms) möglich ist, zukommen zu lassen. So konnten wir durch den Einsatz eines neuen antiviralen Wirkstoffes mit völlig neuartigen Wirkmechanismus, namens Letemovir, erste wichtige Erkenntnisse und Informationen zum Thema Therapie von resistenten bzw. therapierefraktären CMV-Infektionen nach Lungentransplantation liefern [11, 12].

Innerhalb der chronischen Lungenerkrankungen nehmen die interstitiellen Lungenerkrankungen (interstitial lung diseases, ILD) eine Sonderstellung ein. Sie sind gekennzeichnet durch ihr seltenes Vorkommen, ihren chronisch-progredienten Verlauf sowie ihre hohe Lungenkrankheitsbedingte Mortalität [13]. Fibrotische Veränderungen im Lungenparenchym sind bei diversen Lungenerkrankungen aufzufinden. Mit über 200 möglichen Ätiologien stellen interstitielle Lungenerkrankungen eine Gruppe mit hoher Heterogenität dar [13, 14]. Durch inflammatorische und fibroproliferative Prozesse führen sie über einen längeren Zeitraum nicht nur zur Schädigung des Interstitiums und somit der Lungenarchitektur, sondern auch der für den Gasaustausch relevanten alveolokapillären Membran. Die Lungenfibrose, also die letztlich narbige Umwandlung des Alveolargewebes, stellt innerhalb dieser heterogenen Gruppe von Lungenerkrankungen die gemeinsame Endstrecke dar [15]. Nach der aktuellen Klassifikation unterteilt man die ILD in vier Gruppen (**Abb.1**): 1. Erkrankungen bekannter Ätiologie einschließlich der Kollagenosen; 2. Granulomatöse Erkrankungen; 3. andere spezielle Ursachen; 4. Idiopathische interstitielle Pneumonien; bei denen man wiederum anhand klinischer, radiologischer und histologischer Merkmale verschiedene Erscheinungsformen unterscheiden kann [16].

Abbildung 1. Klassifikation der interstitiellen Lungenerkrankungen [17].



Aufgrund der großen Variabilität der klinischen Verläufe und der oft schlechten Prognose stellen die interstitielle Lungenerkrankungen eine große medizinische Herausforderung in der

Pneumologie dar. Eine Vorhersage des klinischen Spontanverlaufs des individuellen Patienten ist bei Diagnosestellung oft nicht möglich. Bei den meisten Betroffenen beobachtet man eine langsame, aber beständige Progression ihres Krankheitszustandes. Einige verweilen auf einem stabilen Niveau, andere dagegen weisen einen rasant progredienten Verlauf auf [13]. Bei einer Minderheit der ILD-Patienten zeichnet sich der Verlauf durch schubweise auftretende akute unvorhersehbare Verschlechterungen der respiratorischen Funktion aus, sogenannte akute Exazerbationen (AE) [18]. Die jährliche Inzidenz einer AE wird in der Literatur z.B. bei der idiopathischen Lungenfibrose (idiopathic pulmonary fibrosis, IPF), eine chronische und zuletzt fatal verlaufende interstitielle Lungenerkrankung, zwischen 10% und 15% angegeben [18-20]. Neben der erhöhten Mortalität zeichnen sich ILD-assoziierte AE durch hohe Therapiekosten aus. So war ein Ziel der Habilitationsarbeit die Etablierung von diagnostischen Tools im ambulanten Bereich zur Analyse von individuellen klinischen Verläufen von Patienten mit progredienter interstitieller Lungenerkrankung sowie zur Identifikation möglicher prognostischer Marker von akuten Exazerbationen.

Da für chronische Lungenerkrankungen aktuell keine kurativen Therapieansätze zur Verfügung stehen, ist nach Ausschöpfung konservativer Therapiemaßnahmen die **Lungentransplantation** die letzte Therapieoption für eine Vielzahl von chronischen Lungenerkrankungen im Endstadium.

Obgleich die Lungentransplantation aufgrund des stetig zunehmenden Organmangels vergleichsweise selten durchgeführt wird, ist sie mittlerweile ein gut etabliertes Behandlungsverfahren, welches medizinisch und wissenschaftlich sowie ökonomisch ein bedeutendes Gebiet darstellt. Einerseits muss aufgrund der Organknappheit und der hohen Behandlungskosten, ein optimales Ergebnis erzielt werden; andererseits begrenzen Folgeerkrankungen, Komplikationen und Komorbiditäten den Langzeiterfolg. So liegt das 5-Jahresüberleben nach Lungentransplantation aktuell bei nur ungefähr 55% [21].

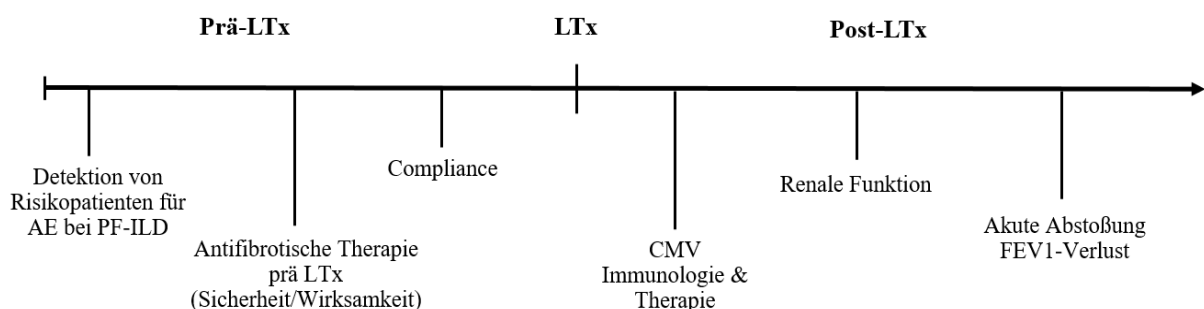
Neben der akuten und chronischen Abstoßung und der Entwicklung von malignen Erkrankungen ist der Krankheitsverlauf nach LTx vor allem durch interkurrente Infektionen bedroht, die sich oft auch langfristig auf das Gesamtergebnis der Transplantation auswirken. So stellen vor allem im ersten Jahr nach LTx Infektionen die häufigste Todesursache dar [21]. Dementsprechend nimmt das Infektionsmanagement, einschließlich Prophylaxe und Therapie, vor allem in der Frühphase nach LTx eine herausragende Stellung in unserem Transplantationsprogramm ein.

Empfänger von Lungentransplantaten sind mit opportunistischen Infektionen konfrontiert. Vor allem Virusinfektionen (CMV, Polyomaviren) und Pilzinfektionen (Aspergilli) stellen eine

Herausforderung für die durch die begleitende Immunsuppression geschwächte Abwehr dar und bedürfen ausgewogener Konzepte zur Prophylaxe und Therapie bis insbesondere die vulnerable Frühphase nach LTx überstanden ist. Viele Mechanismen, die zur Kontrolle latenter oder akuter Infektionen erforderlich sind, werden somit durch die begleitende Immunsuppression, die eine Transplantatabstoßung verhindern soll, gestört [22]. Erschwerend kommt hinzu, dass die lokale Abwehr der Lunge durch fehlende Lymphdrainage und Ischämie der Spenderbronchien zusätzlich kompromittiert ist [23]. Es besteht somit eine große klinische Notwendigkeit zur Etablierung von Prädiktoren bzw. diagnostischen Tools, um erfolgreiche Behandlungsstrategien und Präventionen im Sinne der Präzisionsmedizin entwickeln zu können. So stellt die immunologische Messung von CMV-spezifischen T-Zell-Immunitäten zur als möglicher Prädiktor für CMV-Infektionen ein wichtiger Ansatzpunkt zur Steuerung der CMV-Prophylaxe dar [24].

Des Weiteren stellt bereits der unmittelbare postoperative Verlauf nach Lungentransplantation eine große Herausforderung dar und kann durch das Auftreten einer primären Transplantatdysfunktion durch Ischämie- und Reperfusionsschaden sowie durch akute zelluläre Abstoßungen erschwert werden [25, 26]. Behandlungsoptionen bei akuten Lungenfunktionsverlusten bei chronischen Abstoßungen sind limitiert. In welchen Situationen eine Steroidstoßtherapie, welche mit multiplen Nebenwirkungen assoziiert sein kann, einen positiven Einfluss auf den Verlauf der Transplantatfunktion hat, ist in Fällen mit FEV1-Verlust und Ausschluss einer akuten zellulären Abstoßung unklar. Die strukturierte Auswertung von Steroidstoßtherapien unseres Transplantationsprogrammes ergab, dass nur ein kleiner Anteil von Patienten mit BOS und FEV1-Verlust ohne Nachweis einer akuten Abstoßung von einem Steroidstoß profitierte [27]. Diese wichtige Erkenntnis führte bereits zu einem kritischen Umgang mit dieser Therapieoption.

Abbildung 2. Schematischer Überblick über das Habilitationsprojekt.



AE, akute Exazerbation; CMV, Cytomegalievirus; FEV1, forcierte Einsekundenkapazität; LTx, Lungentransplantation, PF-ILD, progredient fibrosierende interstitielle Lungenerkrankung.

4. Ergebnisse

A. FVC als prädiktiver Marker bei progredienten interstitiellen Lungenerkrankungen

„Variability of forced vital capacity in progressive interstitial lung disease: a prospective observational study”. (Veit et al., Respir Res. 2020)

Fibrosierende interstitielle Lungenerkrankungen, wie die idiopathische Lungenfibrose, sind alle durch einen fibrotischen Umbau des Lungenparenchyms gekennzeichnet, weisen jedoch eine große Heterogenität in Bezug auf das klinische Erscheinungsbild und die Prognose auf. Darüber hinaus kann der individuelle klinische Verlauf der fibrotischenILD sehr variabel sein. Die Erkrankungen können stabil, langsam progredient oder schnell progredient verlaufen [13, 28]. Bei einer Minderheit der Patienten zeichnet sich der Verlauf durch schubweise auftretende akute unvorhersehbare Verschlechterungen der respiratorischen Funktion aus. Die jährliche Inzidenz solcher als akute Exazerbationen bezeichneten Ereignisse wird in der Literatur bei Patienten mitILD zwischen 3,3-19,0% angegeben [18-20]. Obwohl sich die diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen verbessert haben, sind die Prognosen, insbesondere der IPF, weiterhin als schlecht einzustufen [29].

Patienten mit progredient fibrosierenderILD leiden unter erheblichen Einschränkungen des täglichen Lebens [30]. Reduzierte körperliche Aktivität und trockener Reizhusten sind häufig bei Patienten mit interstitiellen Lungenerkrankungen zu beobachten. Daten über Vergleiche dieser Parameter zwischen unterschiedlichen Entitäten von Lungenfibrosen sowie Assoziationen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität sind limitiert. [31].

Bisher sind wenige Prädiktoren für eine Progression der Erkrankung bekannt. Für die Prognose entscheidend sind die Progression der respiratorischen Parameter, vor allem der Verlust an Vitalkapazität in der Lungenfunktion, die Exazerbationsrate und die körperliche Belastbarkeit. Die forcierte Vitalkapazität kann mit hoher Präzision und Reproduzierbarkeit mittels Spirometrie bestimmt werden. So reflektiert bei Patienten mit IPF die FVC und deren Abnahme im Zeitverlauf den zugrundeliegenden Krankheitsprozess. Zahlreiche Studien haben bereits einen konsistenten Zusammenhang zwischen Abfall FVC über die Zeit und Mortalität demonstriert [32]. Eine Abnahme der forcierten Vitalkapazität (FVC) im Verlauf von 6 oder 12 Monaten hat sich als der zuverlässigste Risikofaktor für das Fortschreiten der Krankheit erwiesen [33]. Bei der IPF ist bereits ein FVC-Verlust von 5-10% innerhalb von 6 Monaten mit vermehrten Hospitalisierungen und einem stark erhöhten Mortalitätsrisiko assoziiert [33, 34].

Eine akute respiratorische Verschlechterung tritt beispielsweise bei einer akuten Exazerbation auf, die bei nicht-IPF-ILD eine 1-Jahres-Inzidenz von 3,3 -11,5% und bei fortgeschrittener IPF von 14,2-19,0% hat [18-20]. Wichtig ist, dass akute Exazerbationen bei IPF und nicht-IPF-ILD mit einem stark erhöhten Mortalitätsrisiko verbunden sind. Etwa 50 % der Patienten, die wegen einer akuten IPF-Exazerbation ins Krankenhaus eingeliefert werden, sterben während des Krankenhausaufenthalts oder innerhalb von 3 Monaten [35]. Derzeit gibt es keine validierten Plasmabiomarker, die eine AE-IPF diagnostizieren oder vorhersagen können. Daher besteht aktuell ein erheblicher klinischer Bedarf akute Exazerbationen bei Patienten mit ILD frühzeitig zu identifizieren.

Aufgrund des variablen respiratorischen Zustandes können krankenhausbasierte Lungenfunktionstests, die in der Regel alle drei bis sechs Monate im Rahmen der Routineversorgung durchgeführt werden, das Krankheitsgeschehen nicht immer vollständig erfassen. So konnte bereits gezeigt werden, dass die tägliche vom Patienten selbst im häuslichen Umfeld durchgeführte Spirometrie (sogenannte Heimspirometrie) wichtige Informationen über den klinischen Verlauf der IPF liefern kann, indem sie möglicherweise dazu beiträgt, Patienten mit erhöhtem Risiko für akute Exazerbationen frühzeitig zu erkennen und neue wirksame Therapien zu entwickeln [36, 37].

Darüber hinaus bietet die tägliche häusliche Spirometrie die Möglichkeit eines detaillierteren Einblicks in die Veränderungen der FVC und macht somit ein mögliches Fortschreiten der Erkrankung frühzeitig erkennbarer. Bisher wurde die Heimspirometrie ausschließlich bei IPF-Patienten untersucht. Die Erfahrungen sind jedoch begrenzt und die Heimspirometrie stellt noch keine Routinekomponente in der Patientenversorgung in der ILD dar. In einer multizentrischen Placebo-kontrollierten randomisierten Studie, in der die Wirksamkeit und Sicherheit des Einsatzes von Pirfenidon im Vergleich zu Placebo bei Patienten mit fortschreitender fibrotischer unklassifizierbarer ILD untersucht wurde, konnte der primäre Endpunkt (tägliche Messung der FVC-Veränderung mittels tragbaren Handspirometer [CareFusion, Kent, UK]) aufgrund hoher intraindividuelle Variabilität der Spirometriewerte, technischer Fehler sowie geringer Anzahl von Messungen und daraus resultierender verminderter statistischer Auswertbarkeit nicht erreicht werden [38].

So wurde in dem Habilitationsprojekt die Durchführbarkeit der täglichen Heimspirometrie sowie der klinische Einfluss erstmals in einer Kohorte mit Nicht-IPF- und IPF-ILD-Patienten über einen Zeitraum von 6 Monaten untersucht. Zusätzlich wurden Husten mittels visueller Analogskala, 6-Minuten-Gehstrecke (6MWT) und Lebensqualitätsfragebögen (St. George's

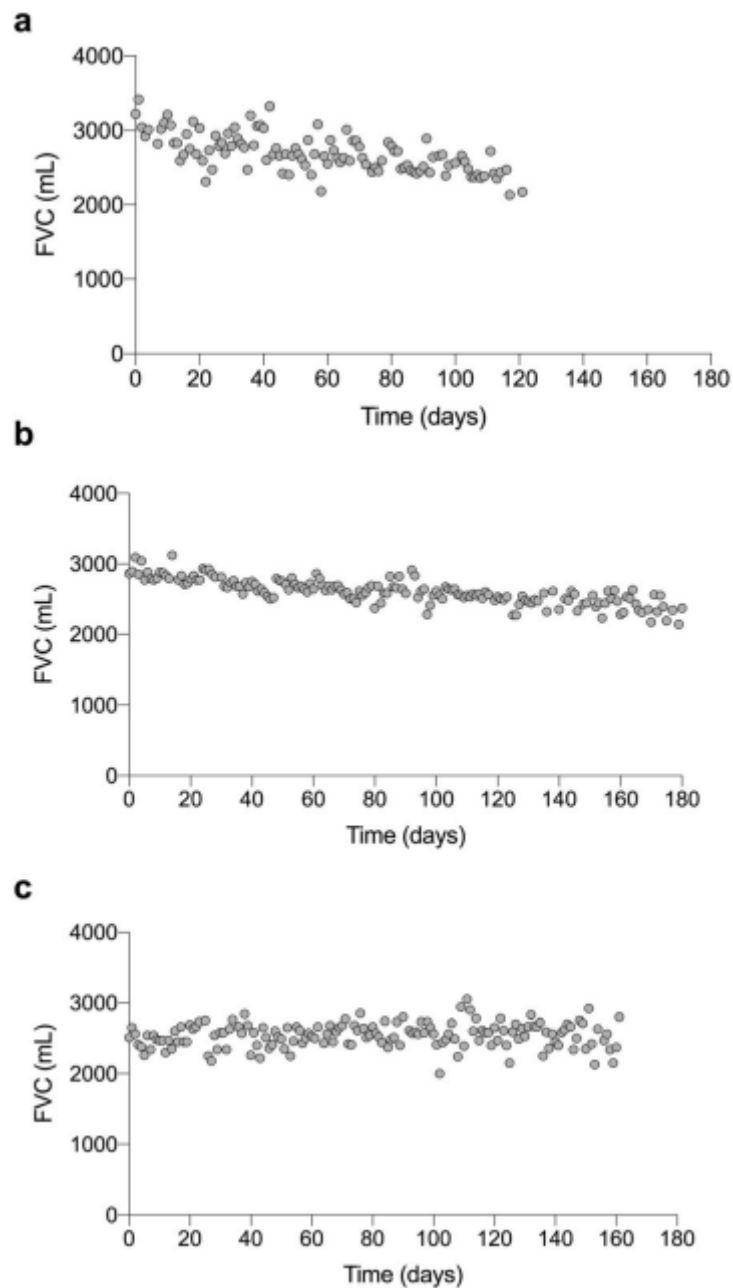
Respiratory Questionnaire (SGRQ), King's Brief Interstitial Lung Disease questionnaire (KBILD) bei Einschluss, nach 3 sowie 6 Monaten analysiert [39-42].

Es konnte gezeigt werden, dass die tägliche Heimspirometrie eine hohe Akzeptanz mit sich bringt, obgleich 8,5% der Studienpatienten aufgrund von Dyspnoe und technischen Problemen Schwierigkeiten mit der Durchführung hatten. Es konnte eine starke Korrelation zwischen den Krankenhaus-basierten FVC-Messungen und dem Mittelwert der häuslichen FCV-Messungen im Zeitraum der ersten 7 Tage, 3 und 6 Monate beobachtet werden, womit eine hohe Validität der Heimspirometrie angenommen werden kann.

Während der Studie kam es bei 12 Patienten (30.0%; IPF: n = 5; non-IPF n =7) zu einer Progression der ILD (definiert als Tod, Lungentransplantation, akute Exazerbation oder relativer FVC-Verlust > 10%). Beispiele für individuelle Verläufe der FVC sind in **Abbildung A1**. dargestellt.

Obwohl zu Beginn keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf Alter, FVC % vom Sollwert, DLCO, SGRQ oder VAS-Husten zwischen Patienten mit progressiver und stabiler Erkrankung bestanden, konnten bei Patienten mit Krankheitsprogression eine signifikante Abnahme der Gehstrecke sowie des K-BILD-Gesamtscore beobachtet werden, was auf stärkere Einschränkungen des subjektiven und körperlichen Wohlbefindens hinweist und die klinische Relevanz der FVC-Messung unterstreicht.

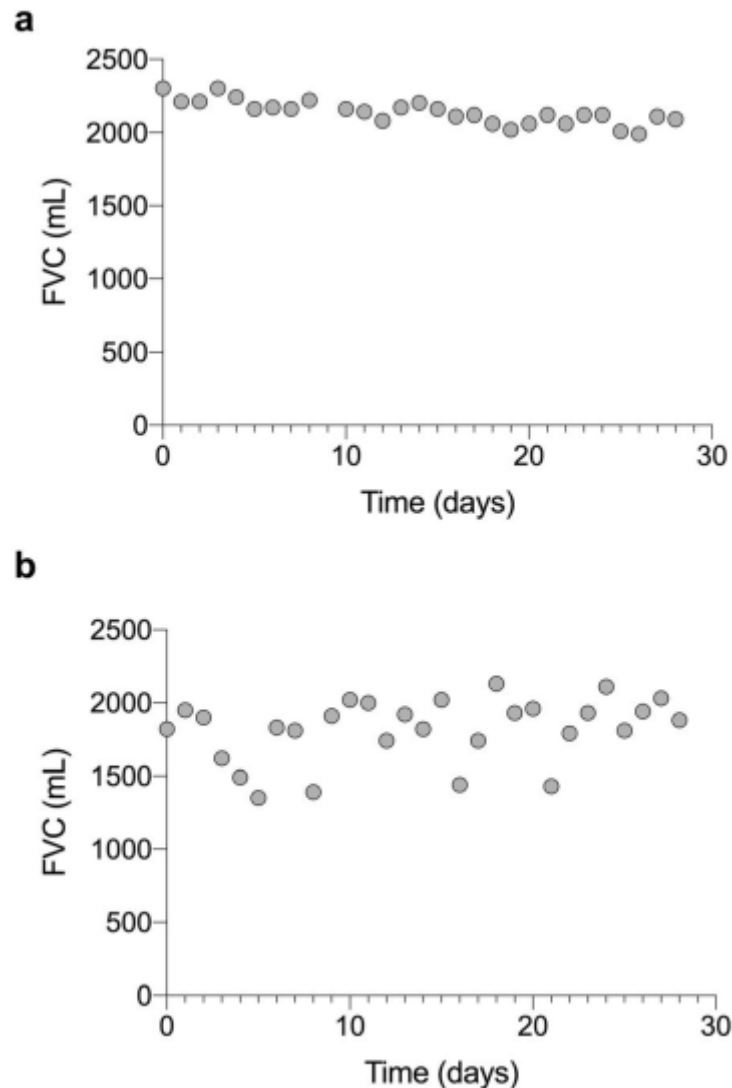
Abbildung A1. Individuelle FVC-Verläufe bei Patienten mit ILD.



A Patient mit nicht-IPF-ILD, der am Tag 128 verstorben ist. B Patient mit IPF und relativen FVC-Verlust von 15% über 6 Monate. C Patient mit nicht-IPF-ILD und stabiler Lungenfunktion. Modifiziert nach Veit et al 2020.

Interessanterweise konnte bei einer Gruppe von Patienten eine hohe Variabilität der täglichen FVC festgestellt werden. Die individuelle FVC-Variabilität wurde hierbei anhand des Variationskoeffizienten (CoV) aller Heimspirometriewerte berechnet (**Abbildung A2.**). So wiesen 60% des Studienkollektives eine FVC $\text{Cov} \geq 5\%$ and 15.0% eine FVC $\text{CoV} \geq 10\%$ auf. Der Median aller individuellen FVC CoVs betrug 5,9 % und reichte von 3,5 bis 17,8 %.

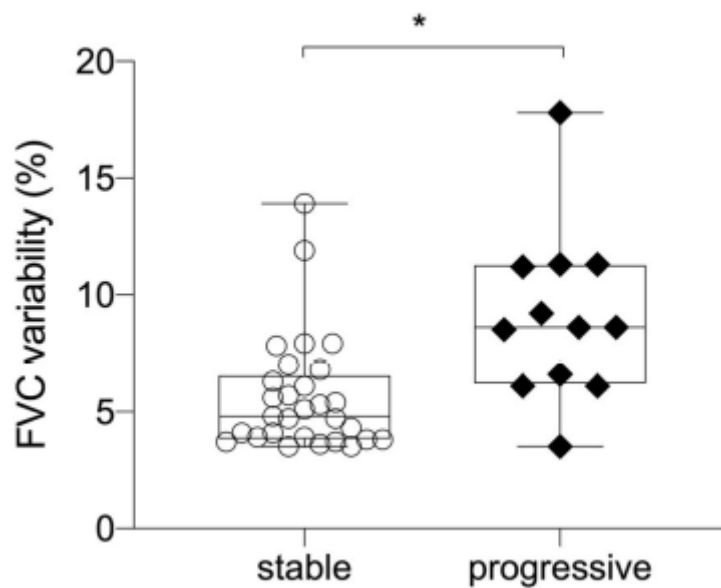
Abbildung A2. Unterschiedliche Variabilität der täglichen FVC bei ausgewählten Patienten innerhalb von 28 Tagen.



A Patient mit niedriger FVC-Variabilität (3,7% FVC COV). B Patient mit hoher FVC-Variabilität (11,9% FVC COV).
Modifiziert nach Veit et al 2020.

Das Ausmaß der Variation unterschied sich signifikant zwischen Patienten mit stabilem und progredientem Verlauf. Der mediane FVC CoV betrug 8,6 % (Range: 3,5 - 17,8 %) in der progredienten Gruppe und 4,8 % (Range: 3,5 - 13,9 %) in der stabilen Gruppe (**Abbildung A3.**). Außerdem konnten keine Zusammenhänge zwischen COV und zugrundeliegender ILD sowie COV und Einsatz von antifibrotischen Medikamenten beobachtet werden.

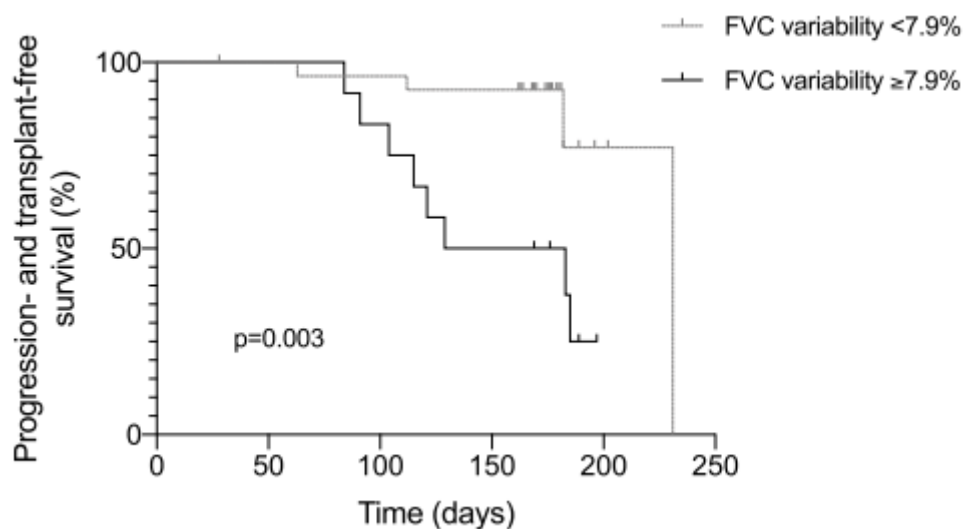
Abbildung A3. FVC-Variabilität bei Patienten mit stabilem Verlauf und Progression der Erkrankung.



Modifiziert nach Veit et al 2020.

In der Regressionsanalyse konnte gezeigt werden, dass die FVC-Variabilität über 28 Tage bzw. 3 Monate ein signifikanter Prädiktor für eine Krankheitsprogression ist. Hierbei wurde der optimale Grenzwert zur Unterscheidung zwischen Patienten mit geringer und hoher Variabilität mit 7,9 % ermittelt. Ebenfalls konnte in der Kaplan-Meier-Überlebenskurve festgestellt werden, dass Patienten mit einer hohen FVC-Variabilität ein signifikant kürzeres progressions- und transplantationsfreies Überleben hatten (**Abbildung A4.**).

Abbildung A4. Progressions- und transplantationsfreies Überleben bei Patienten mit niedriger und hoher FVC-Variabilität.



Modifiziert nach Veit et al 2020.

Zusammenfassend konnte in dem vorliegenden Habilitationsprojekt demonstriert werden, dass die tägliche Heimspirometrie wertvolle klinische Informationen im Bereich der ILD liefern kann und als diagnostisches Mittel bei Patienten mit IPF- und Non-IPF-ILD anwendbar und akzeptiert ist. Die tägliche Heimspirometrie erleichtert somit die Identifizierung von Patienten, die ein erhöhtes Risiko für das Fortschreiten ihrer Erkrankung haben und daher engmaschigere Kontrollen sowie intensiviertere medizinische Versorgung benötigen. Ob die FVC-Variabilität als Prädiktor für das Fortschreiten der Krankheit bei Patienten mit fibrotischer ILD bzw. zur frühen Identifikation von AE-ILD verwendet werden kann, muss in größeren multizentrischen Studien untersucht werden. Unsere Beobachtung führte jedoch zu der grundsätzlichen Überlegung, wonach eine akute Exazerbation nicht ein singuläres klinisches Ereignis sein könnte, sondern durch eine zunehmende respiratorische Instabilität ausgelöst wird. Diese Hypothese wird in zukünftigen Studien zur Prädiktion und Diagnose der AE-ILD überprüft.

B. Implementierung eines systematischen Cotinin-Screenings bei Patienten mit fortgeschrittenen Lungenerkrankungen

„High prevalence of falsely declaring nicotine abstinence in lung transplant candidates”.
(Veit et al., PLoS One. 2020)

Inhalativer Nikotinkonsum ist ein Risikofaktor für viele chronische Lungenerkrankungen und ist mit einer hohen individuellen und sozioökonomischen Belastung verbunden [28, 43]. So ist aktives Rauchen bei Empfängern von soliden Organtransplantationen mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten einer chronischen Lungenallograftdysfunktion (CLAD), kardiovaskulären Ereignissen sowie Malignität und Mortalität verbunden und gilt daher in den meisten Transplantationszentren als absolute Kontraindikation für die Aufnahme auf die Warteliste zur Lungentransplantation [44-47].

Bereits vorhandene Studien haben gezeigt, dass trotz der Schwere der Erkrankung und des Wissens, dass das Aufgeben des Rauchens langfristig große Vorteile mit sich bringen würde, zwischen 4-20% der Patienten nach der Transplantation das aktive Rauchen wieder aufnehmen [48, 49]. Es besteht daher ein großer klinischer Bedarf Risikopatienten vor Lungentransplantation zu identifizieren, da Therapien zur Entwöhnung angeboten und eine Wiederaufnahme des Tabakkonsums so möglicherweise verhindert werden können.

Im Habilitationsprojekt konnten wir durch die Implementierung eines systematischen Cotinin-Screenings im Serum und/oder Urin zeigen, dass in einer Kohorte von 620 Transplantationskandidaten mit fortgeschrittenen Lungenerkrankungen ca. 15% aktiv Nikotin, in Form von Zigarettenrauch oder Nikotinersatzpräparaten, zu sich nahmen. Hiervon behaupteten jedoch unabhängig vom Stadium vor der Lungentransplantation 80-90% aller Betroffenen vor dem Cotinin-Test, dies nicht zu tun (**Tabelle B1**).

Tabelle B1. Verteilung der Testergebnisse und Patienten nach Stadien

Stage	All 1-3	1	2	3
Number of test (%)	1306	272 (20.8)	551 (42.2)	483 (37.0)
Number of patients (%)	620	272 (43.7)	361 (58.2)	186 (30.0)
Positive tested patients, n (% ⁺)	92 (14.8)	53 (19.5)	29 (8.0)	10 (5.4)
Self-reported smoking, n (% [#])	11 (12.0)	8 (15.1)	3 (10.3)	0 (0.0)
Self-reported NR, n (% [#])	3 (3.3)	1 (1.9)	1 (3.4)	1 (10.0)
False self-report, n (% [#])	78 (84.8)	44 (83.0)	25 (86.2)	9 (90.0)

Daten präsentiert als absolute Zahl (%). Stadium 1: Erstvorstellung am Transplantationszentrum; Stadium 2: Evaluationsprozess; Stadium 3: Warteliste. NR, Nikotinersatzprodukt. Modifiziert nach Veit et al 2020

Auffällig war hierbei, dass Patienten mit einem positiven Testergebnis öfters eine COPD als grundlegende Erkrankung sowie begleitende psychiatrische Störungen bzw. Komorbiditäten aufwiesen (**Tabelle B2**).

Tabelle B2. Charakteristika der Lungentransplantationskandidaten nach Cotinin-Testergebnissen

	Patients with positive tests (n = 92)	Patients with negative tests (n = 528)	p-value
Age (years)	58.7 ± 6.2	52.9 ± 12.4	0.000
Sex (male), n (%)	57 (62.0)	298 (56.4)	0.362
BMI (kg/m ²)	22.3 ± 4.7	23.6 ± 4.9	0.017
Underlying diseases			
COPD, n (%)	74 (80.4)	183 (34.7)	0.000
ILD, n (%)	14 (15.2)	225 (42.6)	0.000
CF, n (%)	1 (1.1)	86 (16.3)	0.000
Others, n (%)	3 (3.3)	34 (6.4)	0.235
Smoking history			
Former smoker	76 (82.6)	337 (63.8)	0.000
Packyears, n	40.3 ± 19.0	29.5 ± 19.4	0.000
<1 year smoking cessation, n (%)	64 (80.0)	75 (23.1)	0.000
Time of smoking cessation (weeks) ^a	42.3 ± 50.1	101.7 ± 104.1	0.000
Lung Allocation Score	33.6 ± 2.5	39.5 ± 13.2	0.010
Psychiatric disorder, n (%)	20 (21.7)	60 (11.3)	0.011

Daten präsentiert als Mittelwert mit Standardabweichung oder als absolute Zahl (%). BMI, Body Mass Index; COPD, Chronisch obstruktive Lungenerkrankung; CF, zystische Fibrose; ILD, interstitielle Lungenerkrankung. Modifiziert nach Veit et al 2020.

In der multivariaten Regressionsanalyse konnte gezeigt werden, dass COPD als grundlegende Erkrankung, die Anzahl der Packungsjahre sowie eine Raucherentwöhnung innerhalb der letzten 12 Monate vor der Testdurchführung unabhängige Risikofaktoren für ein positives Testergebnis sind. Unsere Daten demonstrieren dennoch, dass auch Nicht-COPD-Patienten betroffen sein können und deshalb ebenfalls regelmäßig überprüft werden sollten. Bei der Mehrheit der Nicht-COPD-Patienten (72.2%) mit einem positiven Cotininnachweis lag die Dauer der Raucherentwöhnung unter einem Jahr. 21,7% der Patienten mit positiven Cotinintest (n=20) wurden im weiteren Verlauf bei erfolgreichem Nikotinstopp lungentransplantiert. Hiervon verstarben 7 Patienten im Mittel nach 12,9 Monaten nach Transplantation.

Zusammenfassend konnte im Rahmen des Habilitationsprojekts gezeigt werden, dass bei Patienten mit fortgeschrittenen Lungenerkrankungen mit aktiven Rauchkonsum oder Einnahme von Nikotinersatzprodukten, der Nikotinkonsum häufig nicht wahrheitsgemäß angegeben wird. Ein besonderes Risiko besteht bei Patienten, die in der Vergangenheit stark geraucht haben und nur eine kurze Raucherentwöhnung aufweisen. Ein systematisches Screening soll somit dabei helfen, Patienten mit fortbestehendem Suchtverhalten zu identifizieren, die Auswahl der

Kandidaten sowie die Vorbereitung zur Lungentransplantation zu verbessern sowie eine Hilfestellung zur Entwöhnung vor möglich Lungentransplantation gewährleisten.

C. Einfluss antifibrotischer Therapie vor Lungentransplantation bei Patienten mit idiopathischer Lungenfibrose auf das unmittelbare postoperative Outcome

„Outcome of lung transplantation in idiopathic pulmonary fibrosis with previous anti-fibrotic therapy”. (Leuschner et al., J Heart Lung Transplant. 2017)

Die idiopathische Lungenfibrose ist eine chronische und zuletzt fatal verlaufende Lungenerkrankung mit vielen variablen klinischen Verläufen. Die IPF zählt zu den großen medizinischen Herausforderungen der Lungenheilkunde. Sie ist charakterisiert durch ihren chronisch-progredienten Verlauf mit hohen Mortalitätsraten sowie ihr seltenes Vorkommen. Die mediane Überlebenserwartung nach Diagnosestellung variiert zwischen 3 und 4 Jahren [50, 51]. Eine Heilung der IPF auf medikamentösem Wege ist nach wie vor nicht möglich. Bis zur Zulassung der beiden antifibrotischen Therapien Pirfenidon und Nintedanib konnte das Fortschreiten des fibrotischen Umbaus durch immunsuppressive Therapieoptionen nicht beeinflusst werden [35, 52-54]. Eingesetzte immunsuppressive Therapieversuche erwiesen sich vor der Etablierung der antifibrotischen Therapien als ineffektiv, zum Teil als schädlich und waren mit erheblichen Nebenwirkungen assoziiert [52]. Pirfenidon als auch Nintedanib konnten bereits in zahlreichen experimentellen und klinischen Untersuchungen antifibrotische and antiinflammatorische Eigenschaften zugeschrieben werden [55-60].

Trotz der neuen antifibrotischen Therapieoptionen bleibt die IPF eine fortschreitende, häufig zum Tode führende Erkrankung, die bei geeigneten Patienten nur durch eine Lungentransplantation nachhaltig behandelt werden kann. Antifibrotische Medikamente können basierend auf ihren Wirkmechanismen zu Wundheilungsstörungen nach großen operativen Eingriffen sowie zu einer insuffizienten bronchialen Anastomosenbildung führen [61-64]. Aufgrund der Inhibition von vaskulären Wachstumsfaktoren kann Nintedanib theoretisch das perioperative Blutungsrisiko erhöhen und zu einer verzögerten Wundheilungsstörung führen [60, 62]. Die europäische Arzneimittelbehörde (EMA, European Medicines Agency) empfiehlt deshalb die Einnahme präoperativ zu beenden [65]. Andererseits könnte ein Absetzen der antifibrotischen Therapie, vor allem bei fortgeschrittener IPF die Mortalität auf der Warteliste erhöhen.

Inwiefern also eine antifibrotische Therapie bei interstitiellen Lungenerkrankungen bis zum Tag der Lungentransplantation aufgrund der möglichen Unterdrückung einer Inflammation, Angiogenese und Fibroblastenaktivierung den unmittelbaren postoperativen Verlauf ungünstig beeinflusst und ein Absetzen der Behandlung daher gerechtfertigt wäre, ist Gegenstand der aktuellen Forschung.

So wurde von uns in einer der ersten Studien zu diesem Thema in einer kleinen Kohorte mit 62 IPF-Patienten gezeigt, dass die Einnahme antifibrotischer Therapie bis zum Tag der Lungentransplantation keinen Einfluss auf die Wundheilung, bronchiale Anastomosenbildung oder perioperativen Blutproduktbedarf hatte (**Tabelle C1. und C2.**).

Tabelle C1. Perioperativer Blutverlust und Einsatz von Blutprodukten in der Studienkohorte

	Pirfenidone (n = 23)	Nintedanib (n = 7)	Control (n = 32)	p-value ^a
Intra-operative blood loss and utilization of blood products				
Intra-operative blood loss (ml)	2,445.2 ± 2,443.6	2,057.1 ± 2,297.0	2,312.9 ± 1,522.7	0.90
Erythrocyte concentrates (n)	3.2 ± 5.2	4.3 ± 3.7	5.7 ± 8.2	0.40
Thrombocyte concentrates (n)	0.55 ± 1.5	0.9 ± 1.5	1.3 ± 2.1	0.31
Fresh-frozen plasma (n)	5.6 ± 6.4	6.7 ± 7.5	9.2 ± 11.0	0.34
PPSB (IE)	434.8 ± 1,494.8	428.6 ± 1,133.9	431.3 ± 1,154.1	1.0
Fibrinogen (g)	0.76 ± 1.48	0.86 ± 1.57	1.16 ± 1.92	0.71
Cell saver blood (ml)	93.9 ± 159.5	0	56.8 ± 155.9	0.30
Post-operative utilization of blood products				
Erythrocyte concentrates (n)	4.2 ± 5.7	7.2 ± 8.1	9.3 ± 14.7	0.54
Thrombocyte concentrates (n)	0.73 ± 1.6	1.5 ± 2.9	2.6 ± 5.0	0.50
Fresh frozen plasma (n)	5.6 ± 6.4	7.7 ± 9.8	13.0 ± 18.2	0.39
PPSB (IE)	0	0	325.8 ± 1,486.8	0.50
Fibrinogen (g)	0.82 ± 3.84	0	0.50 ± 2.21	0.79

Daten präsentiert als Mittelwert mit Standardabweichung. PPSB, Prothrombinkomplex-Konzentrat. Modifiziert nach Leuschner et al 2017.

Chirurgische Revisionen aufgrund von Blutungen und/oder Wundheilungsstörungen bzw. Dehiscenzen waren in 18 Patienten (29.0%) notwendig (Pirfenidon 30.4%, Nintedanib 14.3%, Kontrolle 31.3%).

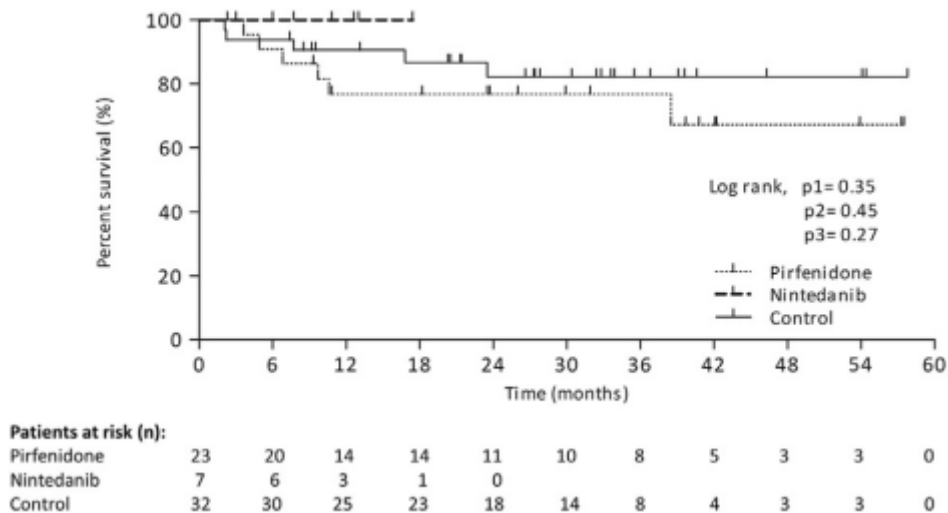
Tabelle C2. Operationsbedingte Komplikationen nach einer Lungentransplantation in der Studienkohorte

	Pirfenidone (n = 23)	Nintedanib (n = 7)	Control (n = 32)	p-value ^a
Anastomotic complications [n (%)]	1 (4.3)	1 (14.3)	7 (21.9)	0.20
Anastomosis insufficiency ^b [n (%)]	0	0	2 (6.3)	0.61
Days post-LTx			27.0 ± 4.2	
Anastomosis necrosis [n (%)]	1 (4.3)	1 (14.3)	5 (15.6)	0.42
Days post-LTx	10	8	15.4 ± 7.6	
Operative revision, patients [n (%)]	9 (39.1)	3 (42.9)	11 (34.4)	0.87
Due to bleeding [n (%)]	3 (13.0)	1 (14.3)	7 (21.9)	0.80
Days post-LTx	2.0 ± 1.0	1	2.3 ± 3.0	
Due to wound dehiscence [n (%)]	3 (13.0)	0	4 (12.5)	0.66
Days post-LTx	13.3 ± 7.6		26.0 ± 15.1	
Due to hernia [n (%)]	1 (4.3)	0	0	0.48
Days post-LTx	15			
Due to wound infection [n (%)]	2 (8.7)	2 (28.6)	1 (3.1)	0.07
Days post-LTx	15.0 ± 7.1	13.0 ± 4.2	36.0	
Pneumothorax [n (%)]	3 (13.0)	0	5 (15.6)	0.87
VAC therapy [n (%)]	0	0	1 (3.1)	1.0

Daten präsentiert als Mittelwert mit Standardabweichung oder als absolute Zahl (%). PPSB, Prothrombinkomplex-Konzentrat. Modifiziert nach Leuschner et al 2017.

Außerdem wurden während der Nachbeobachtungszeit keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf das Überleben festgestellt (**Abbildung C3.**).

Abbildung C3. Überlebenskurve nach Kaplan–Meier von IPF-Patienten mit und ohne vorangegangener antifibrotischer Therapie.



Übereinstimmend berichten Arbeitsgruppen nachfolgend, dass eine vorangegangene antifibrotische Therapie die chirurgischen Komplikationen und postoperative Mortalität nicht erhöht [66-68]. Dies ist von erheblicher klinischer Bedeutung und Interesse, da der Einsatz von antifibrotischen Medikamenten einem weiteren Krankheitsprogress und möglichen akuten Exazerbationen während der Zeit auf der Warteliste entgegenwirken könnte [69].

„Pirfenidone exerts beneficial effects in patients with IPF undergoing single lung transplantation” (Veit et al., Am J Transplant. 2019)

Experimentelle Untersuchungen weisen darauf hin, dass Pirfenidon zahlreiche antiinflammatorische Effekte bewirken kann [55-58, 70, 71]. Bei IPF-Patienten verlangsamt Pirfenidon das Fortschreiten der Erkrankung, verlängert das progressionsfreie Überleben und reduziert nachweislich das Auftreten von akuten Hospitalisierungen, welche mit einer deutlich erhöhten Mortalität assoziiert sind [53, 54, 72]. Es konnte bereits demonstriert werden, dass IPF-Patienten, die während einer akuten Exazerbation transplantiert wurden, ein signifikant schlechteres postoperatives Überleben im Vergleich zu Patienten, die im stabilen Zustand transplantiert wurden, aufweisen [73].

Der postoperative Verlauf nach Lungentransplantation stellt eine große Herausforderung dar und kann durch das Auftreten einer primären Transplantatdysfunktion (PDG) erschwert

werden. Ischämie- und Reperfusionsschäden, mechanische Beatmung, Volumenverschiebungen sowie Immunreaktionen können zu einer systemischen Inflammation und Organdysfunktion sowohl der transplantierten als auch nativen Lunge nach Einzellungentransplantation führen [25]. Akute Exazerbationen der nativen Lunge werden häufig bei IPF-Patienten im Rahmen von Lungentransplantationen beobachtet [74]. Neben der Reduktion von Exazerbationen konnte kürzlich gezeigt werden, dass Pirfenidon bei IPF-Patienten mit Lungenkrebs, die sich einer Operation unterziehen, das postoperative Auftreten von Exazerbationen verringert [75]. Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass Pirfenidon aufgrund seiner antiinflammatorischen Eigenschaften Reperfusions- und Ischämieschäden in einem experimentellen Modell abschwächen konnte [58].

In einem weiteren Habilitationsprojekt wurde deshalb der Einfluss von Pirfenidon bei 43 IPF-Patienten mit Einzellungentransplantation auf das unmittelbare postoperative Outcome untersucht. Dabei konnten wir zeigen, dass der Einsatz von Pirfenidon bei Patienten mit IPF bis zum Zeitpunkt der Transplantation sicher war und zu einer kürzeren Beatmungsdauer, kürzeren Aufenthalt auf der Intensivstation und geringen primären Transplantatdysfunktionen führt (**Tabelle C4**). Ein Einfluss auf das postoperative Auftreten von Exazerbationen der nativen Lunge konnte nicht beurteilt werden, da Computertomografien nicht routinemäßige auf der Intensivstation durchgeführten wurden.

Tabelle C4. Postoperativer Verlauf bei IPF-Patienten nach Einzellungentransplantation

	All (n = 43)	Pirfenidone (n = 17)	w/o antifibrotic treatment (n = 26)	P-value
Postoperative ECMO therapy, n (%)	3 (7.0)	2 (11.8)	1 (3.8)	.319
Venoarterial, n (%)	3 (7.0)	2 (11.8)	1 (3.8)	.319
Weaning time (h)	19.1 ± 11.7	25.8 ± 0.6	5.5	—
Venovenous, n (%)	1 (2.3)	0 (0.0)	1 (3.8)	.413
Weaning time (h)	49.5	—	49.5	—
Reintubation rate, n (%)	5 (11.6)	0 (0.0)	5 (19.2)	.054
PGD T72, grade	1.0 ± 1.2	0.3 ± 0.6	1.4 ± 1.3	.002
T72, n (%)				
Grade 0	24 (55.8)	13 (76.5)	11 (42.3)	.027
Grade 1	4 (9.3)	3 (17.6)	1 (3.8)	.128
Grade 2	8 (18.6)	1 (5.9)	7 (26.9)	.083
Grade 3	7 (16.3)	0 (0.0)	7 (26.9)	.019
Mechanical ventilation at T72, n (%)	13 (30.2)	3 (17.6)	10 (38.5)	.146
Use of inhaled nitric oxid, n (%)	12 (27.9)	5 (29.4)	7 (26.9)	.859
Mechanical ventilation (h)	86.5 ± 125.1	37.5 ± 34.8	118.5 ± 151.0	.016
Length of ICU stay (d)	12.0 ± 16.9	6.6 ± 7.1	15.6 ± 20.3	.089
ICU mortality, n (%)	3 (7.0)	1 (5.9)	2 (7.7)	.820
30-d mortality, n (%)	3 (7.0)	1 (5.9)	2 (7.7)	.820

Daten präsentiert als Mittelwert mit Standardabweichung oder als absolute Zahl (%). ECMO, extrakorporale Membranoxygenierung; ICU, Intensivstation; PDG, primäre Transplantatdysfunktion; T72, PDG 72 Stunden nach Lungentransplantation; SLTx, Einzellungentransplantation. Modifiziert nach Veit et al 2019.

Eine Arbeitsgruppe um Liu et al. konnte bereits in einem tierexperimentellen Transplantationsmodell demonstrieren, dass Pirfenidon Entzündungsreaktionen hemmt und eine Transplantatschädigung durch eine verringerte Rekrutierung von Neutrophilen und Lymphozyten im Transplantat verbessert [71]. So konnten wir interessanterweise einen positiven immunologischen Einfluss nach Transplantation beobachten. Obgleich Pirfenidon mit dem Tag der Transplantation abgesetzt wurde, führte eine vorangegangene antifibrotische Behandlung zu weniger zellulären Abstoßungen.

Zusammenfassend konnte im Rahmen des Habilitationsprojekts demonstriert werden, dass der Einsatz von Pirfenidon bei Patienten mit idiopathischer Lungenfibrose bis zum Zeitpunkt der Transplantation zu einer kürzeren Beatmungsdauer, geringen primären Transplantatdysfunktionen und weniger zellulären Abstoßungen führt. Aufgrund der

pleiotropen Eigenschaften der beiden antifibrotischen Medikamente, Pirfenidion und Nintedanib, sollten weitere Untersuchungen zum Einfluss auf den postoperativen Verlauf bezüglich Immunologie und möglicher CLAD-Therapie erfolgen. So werden die Ergebnisse einer randomisierten kontrollierten Studie, die die Fortführung von Nintedanib bei IPF-Patienten mit Einzellungentransplantation untersucht, mit Spannung erwartet (NCT03562416). Inwiefern die antifibrotischen Eigenschaften sich auf den Verlauf eines restriktiven Abstoßungssyndrom auswirken, ist ebenfalls Gegenstand aktueller Forschung (NCT03473340) [76-78].

D. Einfluss von CMV-spezifischer T-Zell-immunität und Einsatz von Letermovir bei CMV-Infektionen nach Lungentransplantation

„**Letermovir in lung transplant recipients with cytomegalovirus infection: A retrospective observational study**” (Veit et al., Transplantation. 2020) and „**Letermovir for difficult to treat cytomegalovirus infection in lung transplant recipients**” (Veit et al., Am J Transplant. 2021)

Das humane Cytomegalievirus (CMV) ist weltweit verbreitet. In der Allgemeinbevölkerung weist das CMV in Abhängigkeit des Herkunftslandes eine geschätzte Seroprävalenz von 45 % bis 100 % auf [79-81]. So liegt in Deutschland eine Durchseuchungsrate von 50-70% vor. Ca. 40-60% der Bewohner der westlichen Industrienationen und in etwa 80-100% jener in strukturschwächeren Regionen erkranken einmalig in ihrem Leben an einer CMV-Infektion. Als Risikofaktoren für die Seropositivität wurden Personen aus nichtwestlichen Ländern, das weibliche Geschlecht, ein geringes Bildungsniveau, Migration (1. Generation) sowie Kontakt mit Kleinkindern identifiziert [80]. Das CMV kann als Tröpfchen- oder Schmierinfektion auf unterschiedlichen Wegen übertragen werden, z. B. über den Speichel, beim Geschlechtsverkehr, beim Stillen, durch Bluttransfusionen und durch die Transplantation von Organen sowie hämatopoetischen Stammzellen [82].

So ist das humane Cytomegalievirus die führende opportunistische Infektion bei soliden Organ- und allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantationen [83, 84]. Der klinische Verlauf einer CMV-Infektion ist sehr variabel und kann in Abhängigkeit vieler Risikofaktoren (z.B. CMV Sero-status, Alter, Immunsuppression etc.) asymptomatisch, chronisch rezidivierend sowie Organkomplikationen aufweisen [85]. Das Risiko nach einer Organtransplantation eine CMV-Infektion zu entwickeln, hängt entscheidend vom CMV-Infektionsstatus des Organspenders (Donor, D) und Empfängers (Recipient, R) ab. So konnte gezeigt werden, dass CMV seronegative Transplantatempfänger (R-) eines positiven Transplantats (D+) im Vergleich zu seronegativen Empfängern (R-) mit einem seronegativen Spender (D-) ein deutlich erhöhtes Erkrankungsrisiko aufweisen. Der CMV-Serostatus beeinflusst ebenfalls die Dauer der antiviralen Prophylaxe maßgeblich [9]. Bei Lungentransplantationsempfängern ist eine CMV-Infektion mit früherem Transplantatversagen sowie erhöhter Morbidität und Mortalität verbunden [9, 10].

Immunologischen Reaktionen auf eine CMV-Infektion sind sehr komplex und beinhalten humorale, zelluläre, angeborene sowie adaptive Immunantworten. Viele Mechanismen, die zur Kontrolle latenter oder akuter Infektionen erforderlich sind, werden durch die begleitende

Immunsuppression, die eine Transplantatabstoßung verhindern soll, gestört [22]. So ist die Aufrechterhaltung eines *CMV spezifischen T-Zellgedächtnisses*, insbesondere bei Transplantierten mit Hochrisikokonstellation (D+/R-), essentiell für die Wirtsabwehr und Funktionsfähigkeit des Transplantats.

So bildet die antivirale Medikation den Grundstein für die Prävention und Behandlung von CMV-Infektion und -Erkrankung. In Abhängigkeit von der Risikokonstellation ist die Universalprophylaxe mit Valganciclovir in den ersten 3 bis 9 Monaten derzeit die am weitesten verbreitete Präventionsstrategie von CMV-Infektionen bei soliden Organtransplantationen [9, 85]. Ganciclovir und sein Prodrug Valganciclovir sind jedoch mit schweren Nebenwirkungen (v.a. Niereninsuffizienzen und Neutropenie) assoziiert. In einer 2020 publizierten Studie konnte gezeigt werden, dass Langzeitergebnisse nach Lungentransplantation vom Auftreten von schweren Neutropenien und dem konsekutiven Einsatz von Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor negativ beeinflusst werden. Es resultierte in diesem Patientenkollektiv ein erhöhtes Risiko für das Auftreten einer chronischen Transplantatdysfunktion sowie höhere Mortalitätsraten [86]. Darüber hinaus besteht bei längerer Behandlung mit antiviralen CMV-Medikamenten die Gefahr der Resistenzentwicklung, welche zu einem Therapieversagen führt [87]. Alternative Behandlungsoptionen wie Foscarnet and Cidofovir sind mit schweren metabolischen Störungen sowie verstärkter Nephrotoxizität verbunden und haben gezeigt, dass die Therapieergebnisse in Hinblick auf die virale Clearance, renale Funktion sowie Mortalität suboptimal sind [9].

Resistente oder therapierefraktäre CMV-Infektionen stellen eine große medizinische Herausforderung dar. Salvage-Therapien sind mit signifikanten Nebenwirkungen und hohen Therapiekosten verbunden [9]. Es besteht somit ein dringender Bedarf an neuen therapeutischen Optionen.

In den aktuellen Habilitationsprojekten beschrieben wir erstmalig den erfolgreichen Einsatz von Letermovir, einem neuen viralen Terminase-Inhibitor, bei 28 lungentransplantierten Patienten mit Ganciclovir-resistenter oder therapierefraktärer CMV-Infektion/Erkrankung (**Tabelle D1.**).

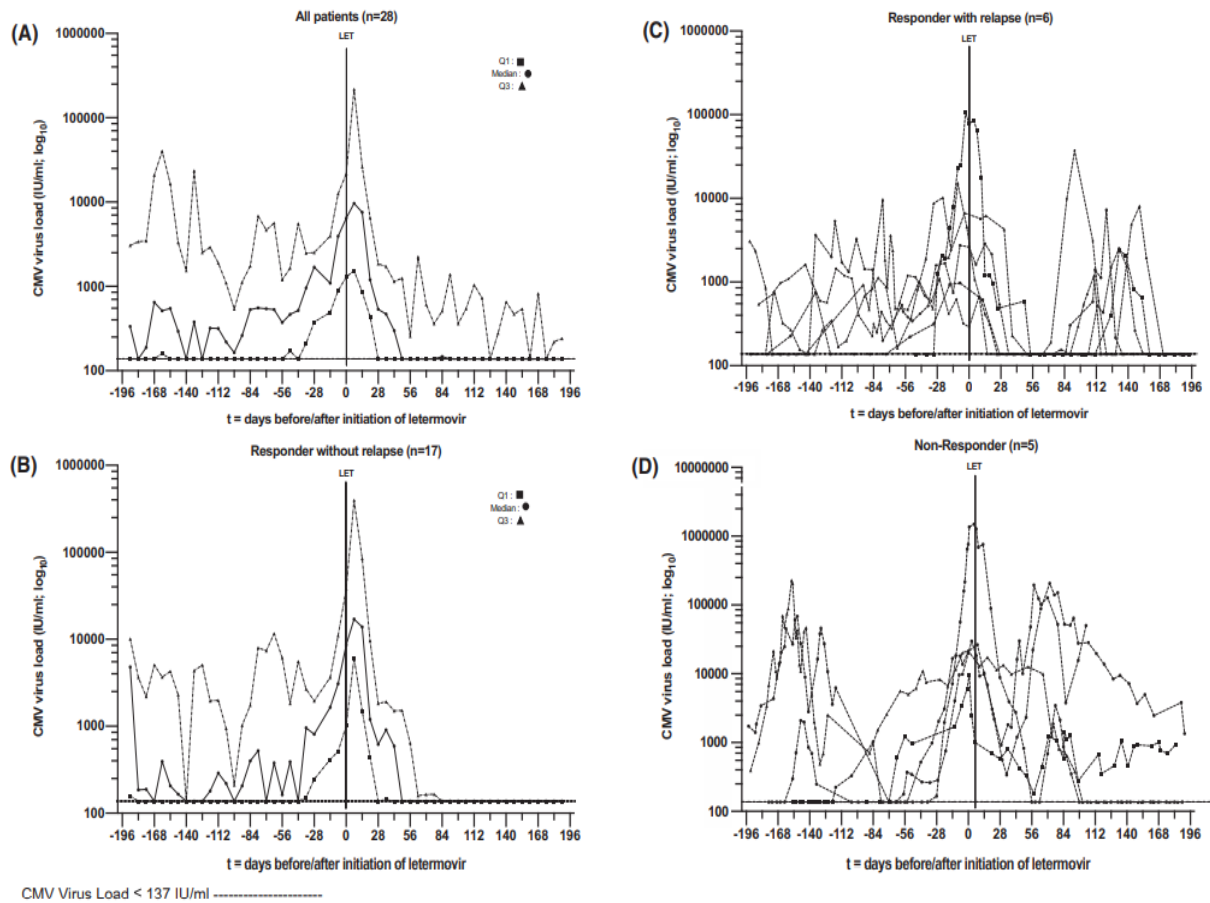
Tabelle D1. Patientencharakteristika

	All (n = 28)
Age (years)	53.7 ± 8.5
Sex (male), n (%)	13 (46.4)
BMI (kg/m ²)	22.6 ± 4.0
Underlying diseases	
COPD, n (%)	13 (46.4)
ILD, n (%)	10 (35.7)
CF, n (%)	4 (14.3)
Others, n (%)	1 (3.6)
CMV-serostatus, n (%)	
D+/R-	25 (89.3)
D+/R+	3 (10.7)
Induction therapy, n (%)	
0 (0.0)	
Maintenance immunosuppression, n (%)^a	
FK-506 + MMF + prednisone	19 (67.9)
Cyclosporine + MMF + prednisone	4 (14.3)
FK-506 + MMF + prednisone + mTOR ^b	5 (17.8)
Ganciclovir-resistance, n (%)	
UL 97 gene mutation	10 (35.7)
UL 97 + UL 54 gene mutation	2 (7.1)
CMV disease: organs, n (%) / patients, n (%)	
	16 (57.1) / 15 (53.6)
CMV pneumonitis	3 (10.7)
CMV gastritis/esophagitis	7 (25.0)
CMV colitis	5 (17.9)
CMV encephalitis	1 (3.6)
Time from transplantation to letermovir (months)	20.7 ± 26.2

Daten präsentiert als Mittelwert mit Standardabweichung oder als absolute Zahl (%). BMI, Body Mass Index; COPD, Chronisch obstruktive Lungenerkrankung; CF, zystische Fibrose; ILD, interstitielle Lungenerkrankung. Modifiziert nach Veit et al 2021.

Bei 23 Patienten (82,1%) wurde ein schnelles Therapieansprechen beobachtet und die CMV-Viruslast konnte nach einem Median von 17 Tagen (Range: 14-27 Tagen) signifikant gesenkt (>1 log₁₀) werden. In allen Fällen konnte eine CMV-Clearance erreicht werden. Lediglich fünf Patienten (17.9%) wurden als Non-Responder identifiziert. Dabei wurde bei drei Patienten eine Mutation der CMV-UL56-Terminase (UL-56-Gen: C325Y) beobachtet, die mit einer Letermovir-Resistenz assoziiert ist (**Abbildung D2**). Da ein zu frühes Absetzen der Therapie mit einem Relapse verbunden sein kann, muss in weitere Studien die optimale Therapiedauer noch ermittelt werden. Bei allen 6 Patienten mit Relapse konnte nach Wiederbeginn mit Letermovir die CMV-Viruslast erfolgreich gesenkt und gecleart werden.

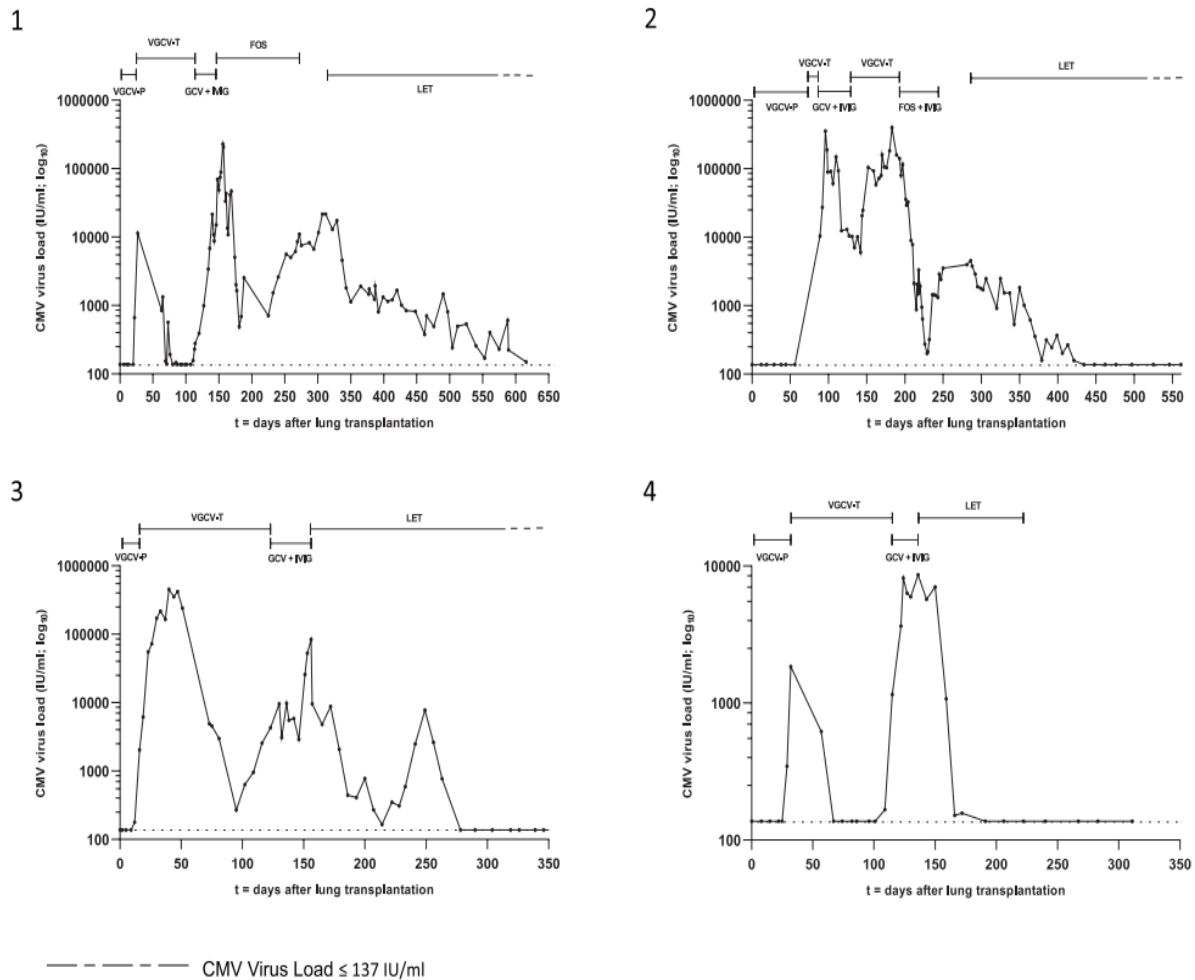
Abbildung D2. Verlauf der Cytomegalieviruslast vor und nach Einleitung einer Therapie mit Letemovir.



CMV, Cytomegalievirus; LET, Letemovir. Modifiziert nach Veit et al 2021.

Vier exemplarische Therapieverläufe, die die Komplexität einer Ganciclovir-resistenten oder therapierefraktären CMV-Infektion/Erkrankung visualisieren, sind in **Abbildung D3** dargestellt.

Abbildung D3. Verlauf der Cytomegalieviruslast und therapeutische Interventionen.



CMV, Cytomegalievirus; GCV, Ganciclovir; IVIG, CMV-spezifische Immunglobuline; LET, letermovir; VGCV-P, Valcyte in prophylaktischer Dosis; VGCV-T, Valcyte in therapeutischer Dosis. Modifiziert nach Veit et al 2020.

Die häufigsten Nebenwirkungen waren leicht und meist gastrointestinaler Natur. Lediglich bei Einleitung der Therapie mit Letermovir war eine geringfügige Anpassung der immunsuppressiven Medikamente erforderlich, sodass engmaschige Spiegelkontrollen der Immunsuppressiva bei Beginn oder Absetzen der Therapie empfohlen werden. Ebenfalls sollte bei Patienten mit fehlendem Ansprechen nach 4-6 Wochen an eine Letermovir-Resistenzentwicklung gedacht werden.

Zusammenfassend konnten wir somit in den vorliegenden Habilitationsprojekten zeigen, dass bei Lungentransplantierten mit schwer zu therapierbaren CMV-Infektionen Letermovir alleine

oder in Kombination mit anderen therapeutischen Maßnahmen (z.B. CMV-spezifische Immunglobuline, Valcyte Add-on, Umstellung oder Reduktion der Immunsuppression) erfolgreich eingesetzt werden kann und somit eine Nebenwirkungsärmere und effektive Alternative gegenüber den herkömmlichen Therapien darstellt. Ob eine initiale Prophylaxe mit Letemovir nach erfolgter solider Organtransplantation kostengünstiger und suffizienter in der Prävention von CMV-Infektion nach solider Organtransplantation ist, ist Gegenstand der aktuellen Forschung (NCT05041426).

„Association of CMV-specific T-cell immunity and risk of CMV infection in lung transplant recipients” (Veit et al., Clin Transplant. 2021)

Da Erfahrungen über die Dauer der CMV Prophylaxe, -Therapie und Veränderung der Immunsuppression begrenzt und die aktuell verfügbaren Standardtherapien mit signifikanten Nebenwirkungen assoziiert sind, steigt der klinische und sozioökonomische Bedarf nach validen diagnostischen Markern zur Therapiesteuerung weiter an [9]. Zusätzlich ist unklar, ob eine früh auftretende CMV-Infektion zu einer schützenden CMV-Immunität des Wirts führt und die Zahl der spät auftretenden CMV-Infektionen reduzieren kann. Der Schutz vor einer CMV-Infektion und die Aufrechterhaltung des CMV im latenten Stadium wird bei Empfänger von Organtransplantationen weitgehend durch CMV-spezifische T-Zellen gewährleistet [88-90].

So wurde in einer weiteren Studie des Habilitationsprojekt der Stellenwert der CMV-spezifischen T-Zell-Immunität als möglicher prädiktiver Marker für das Risiko einer CMV-Infektion kurz nach Lungentransplantation in einer Kohorte mit 50 Patienten mit Hochrisikokonstellation (D+/R-) untersucht. Es konnte beobachtet werden, dass ein hoher Anteil von Patienten an einer frühen oder späten CMV-Infektion oder -Organerkrankung erkrankte. Außerdem führten Nebenwirkungen der Immunsuppression und der antimikrobiellen Therapie zu einem verfrühten Abbruch der antiviralen Prophylaxe in 46% der Fälle. Neutrophilie sowie Hypogammaglobulinämie erhöhen signifikant das Risiko für CMV-Infektion, sodass regelmäßige Kontrollen der Antikörper und des Blutbildes erfolgen sollten (**Tabelle D4.**).

Tabelle D4. Zusammenhang zwischen ausgewählten Parameter und dem Auftreten einer frühen CMV-Infektion nach Lungentransplantation.

Characteristics	All (n = 50)	Early-onset CMV infection (n = 31)	w/o Early-onset CMV infection (n = 19)	p-value
Age (years)	51.9 ± 11.8	52.4 ± 13.4	51.6 ± 10.9	.830
Sex (male), n (%)	30 (60.0)	17 (54.8)	13 (68.4)	.341
BMI (kg/m ²)	24.1 ± 4.1	23.9 ± 4.3	24.3 ± 4.3	.745
Type of transplant, n (%)				
Bilateral lung transplantation (BLTx)	39 (78.0)	25 (80.6)	14 (73.7)	.824
Maintenance immunosuppression, n (%)				
Tacrolimus + mycophenolate mofetil/ sodium + prednisone	47 (94.0)	28 (90.3)	19 (100.0)	.162
Cyclosporine A + mycophenolate mofetil + prednisone	3 (6.0)	3 (9.7)	0 (0.0)	
Mean tacrolimus trough level within first 6 weeks after LTx ^a (ng/ml)	11.9 ± 1.5	11.9 ± 1.8	12.0 ± 1.3	.872
Mean tacrolimus trough level within first 3 months after LTx ^a (ng/ml)	12.5 ± 1.2	12.6 ± 1.2	12.5 ± 1.1	.832
GFR, ml/min				
Day 0	106.1 ± 21.2	109.6 ± 21.7	100.4 ± 19.7	.152
Day 90	74.0 ± 30.1	73.7 ± 31.3	74.7 ± 28.8	.913
Creatinine, mg/dl				
Day 0	0.86 ± 0.24	0.85 ± 0.24	0.89 ± 0.25	.549
Day 90	1.39 ± 0.60	1.42 ± 0.66	1.34 ± 0.50	.678
Total IgG concentration (g/L)				
Day 0	8.2 ± 3.6	7.7 ± 3.0	9.0 ± 4.2	.228
Day 90	6.9 ± 2.4	6.4 ± 2.3	7.9 ± 2.3	.038
<5 g/L within first 3 months after LTx	13 (26.0)	11 (35.5)	2 (10.5)	.053
Total IgM concentration (g/L)				
Day 0	0.84 ± 0.48	0.86 ± 0.42	0.80 ± 0.56	.669
Day 90	0.77 ± 0.46	0.76 ± 0.41	0.78 ± 0.55	.870
Leukocyte blood count (G/L)				
Day 0	11.6 ± 4.1	11.9 ± 4.1	11.1 ± 4.1	.526
Day 90	5.9 ± 3.2	5.5 ± 2.6	6.5 ± 4.0	.269
Patients with episodes of <2 G/L within first 3 months after LTx	10 (20.0)	9 (29.0)	1 (5.3)	.047
Lymphocyte blood count (G/L)				
Day 0	1.25 ± 0.67	1.17 ± 0.68	1.38 ± 0.64	.280
Day 90	1.17 ± 0.72	1.04 ± 0.59	1.37 ± 0.87	.065
Patients with episodes of <0.5 G/L with first 3 months	31 (62.0)	7 (36.8)	24 (77.4)	.004
Absolute neutrophil blood count				
Day 0	8.9 ± 5.0	9.1 ± 5.2	8.4 ± 4.6	.634
Day 90	3.2 ± 2.3	2.9 ± 2.1	3.7 ± 2.6	.288
Patients with episodes of moderate ANC (< 1.000) within first 3 months	11 (22.0)	11 (35.5)	0 (0.0)	.003
Patients with episodes of severe ANC (< 500) within first 3 months	6 (12.0)	6 (19.4)	0 (0.0)	.046
Lowest ANC within first 3 months after LTx	2.28 ± 1.70	1.68 ± 1.32	3.25 ± 1.83	.001

ANC, absolute Neutrophilenzahl; GFR, glomeruläre Filtrationsrate; LTx, Lungentransplantation. Modifiziert nach Veit et al 2021.

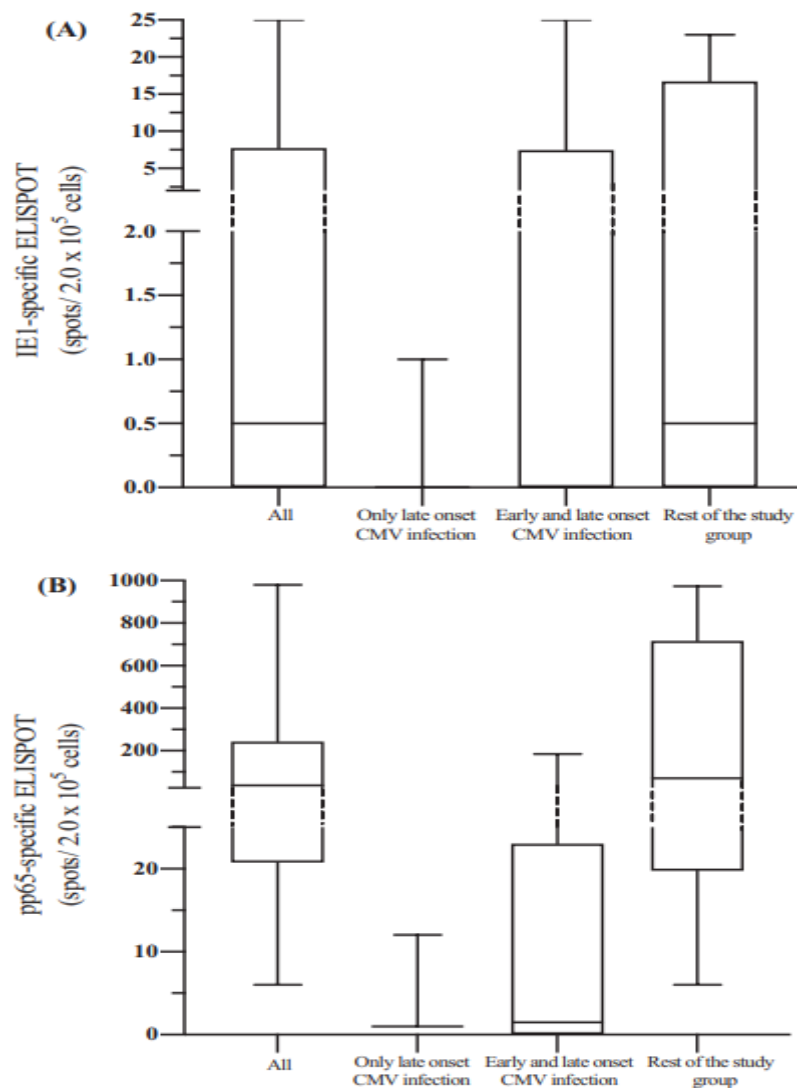
CMV-spezifische T-Zell-Immunitäten wurde mittels Interferon- γ Elispot Assay im Median 5,5 Monate (Range: 3.0-8.38) nach Lungentransplantation gemessen (**Tabelle D5. und Abbildung D6.**). Bei 8 Patienten (16%) konnte die Prophylaxe aufgrund des Nachweises einer CMV-spezifischen T-Zellimmunität beendet werden. Keiner dieser Patienten entwickelte im Verlauf eine CMV-Reaktivierung. In der Regressionsanalyse konnte gezeigt werden, dass Nachweis einer CMV-spezifischen zellulär vermittelten Immunität (CMV-CMI) signifikant mit einem niedrigeren Risiko für das Auftreten einer späten CMV-Infektion assoziiert ist.

Tabelle D5. CMV-spezifische T-Zell-Immunität.

Characteristics	All (n = 50)	Only late-onset CMV infection (n = 3)	Early-and late-onset CMV infection (n = 19)	Rest of the study group (n = 28)
Time to CMV-CMI test after LTx (months)	5.7 \pm 1.7	4.0	4.6 \pm 0.8	5.9 \pm 1.5
Positive CMV-specific cell-mediated immunity ^a	14 (28.0)	1 (33.3)	3 (5.3)	10 (35.7)

CMV-CMI, CMV-spezifische zellulär vermittelte Immunität; LTx, Lungentransplantation. CMV-spezifische T-Zellen, welche gegen CMV-IE1 sowie CMV-pp65 gerichtet sind, wurden mittels Interferon- γ Elispot Assay gemessen. Modifiziert nach Veit et al 2021.

Abbildung D6. Ergebnisse der CMV-spezifischen T-Zellimmunitäten.



CMV, Cytomegalievirus. CMV-spezifische T-Zellen, welche gegen CMV-IE1 sowie CMV-pp65 gerichtet sind, wurden mittels Interferon- γ Elispot Assay gemessen. Modifiziert nach Veit et al 2021.

Zusammenfassend konnte im Rahmen des Habilitationsprojekts gezeigt werden, dass eine verminderte CMV-spezifische T-Zell-Immunität im Median 5,5 Monate nach Lungentransplantation in einer Kohorte mit Hochrisikokonstellation (D+/R-) ein prädiktiver Marker für ein erhöhtes Risiko für das Auftreten weiterer CMV-Infektionen darstellt. Bei Nachweis einer guten CMV-spezifischen T-Zellimmunität kann so a priori im Falle von auftretenden signifikanten Nebenwirkungen auf eine Fortführung der Prophylaxe verzichtet werden.

E. Einfluss von Polyomavirus-assoziiierter Nephropathie auf die Entwicklung der Nierenfunktion nach Lungentransplantation

„Polyomavirus exerts detrimental effects on renal function in patients after lung transplantation” (Munker*, Veit* et al., J Clin Virol. 2021)

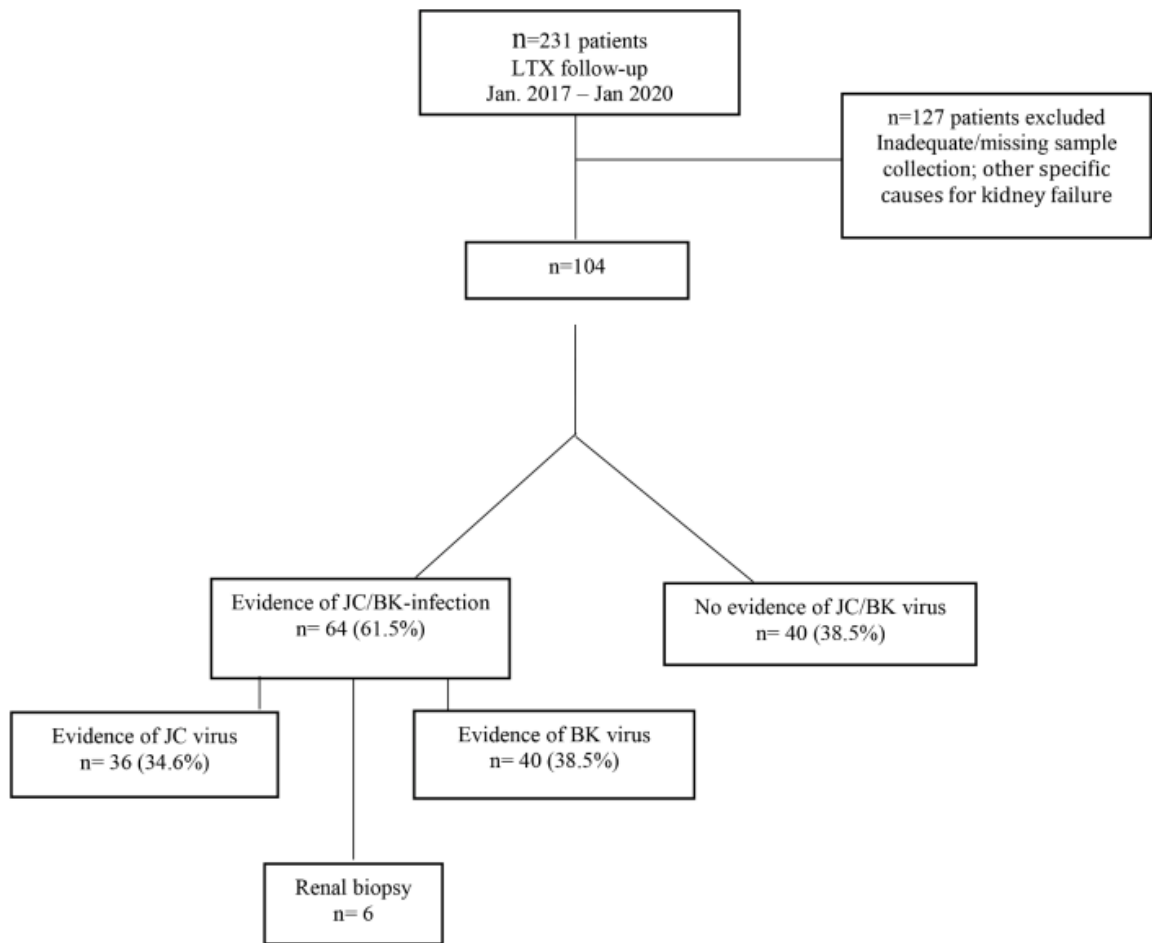
Chronische Niereninsuffizienz ist eine häufige und relevante Komorbidität bei Empfängern von Lungentransplantaten. Die Angaben in der Literatur zur Inzidenz von Nierenerkrankungen im Endstadium nach Lungentransplantation reichen von 4 bis 16% [91, 92]. Obwohl in vielen Fällen die Genese des Nierenversagen multifaktoriell bedingt ist, verursacht die Therapie mit Calcineurin-Inhibitoren (CNI) häufig eine Nephrotoxizität [93, 94]. Häufig vorzufindende Komorbiditäten wie Diabetes mellitus und arterielle Hypertonie können eine weitere Nierenschädigung nach LTX begünstigen [95].

JC-virus (JCV), BK-virus (BKV) und SV40 sind unbehüllte DNA-Polyomaviren und weltweit verbreitet. Die Durchseuchungsrate der Allgemeinbevölkerung mit dem BK-Virus und dem JC-Virus wird zwischen 70% und 90% angegeben [96, 97]. Nach der Primärinfektion, welche häufig in der Kindheit auftritt, persistieren sie gewöhnlich im Urothelium. Bei Beeinträchtigung des Immunsystems können Polyomaviren reaktiviert werden und dann durch Ausscheidung über die Harnwege das Urothel schädigen sowie eine hämorrhagische Zystitis oder PVAN verursachen [97].

Bei Nierentransplantatempfängern ist die Polyomavirus-assoziierte Nephropathie (PVAN oder BK-virus-Nephropathie) ein bekanntes Problem und führt zu einer Verschlechterung der renalen Funktion [98, 99]. Unbehandelt führt die PVAN bei Empfänger nach Nierentransplantation zu einer fortschreitenden Transplantatdysfunktion [98]. Nur wenige Studien haben bisher das Auftreten von Polyomaviren bei anderen soliden Organtransplantationen beschrieben. Keine von ihnen zeigte jedoch einen Zusammenhang zwischen der Nierenfunktion und der Polyomaviruslast im Urin oder Serum [96, 97, 100].

In der vorliegenden Habilitationsarbeit wurde in einem großen Kollektiv LTx-Patienten mit Nachweis einer viralen Infektion (JCV und/oder BKV) mit Patienten ohne Virusinfektion verglichen (**Abbildung E1.**). Patienten mit begleitender Nierentransplantation sowie anderen spezifischen Ursachen für ein Nierenversagen (z.B. Obstruktionen der ableitenden Harnwege, Herzversagen, Hypovolämie etc.) wurden von der weiteren Analyse ausgeschlossen.

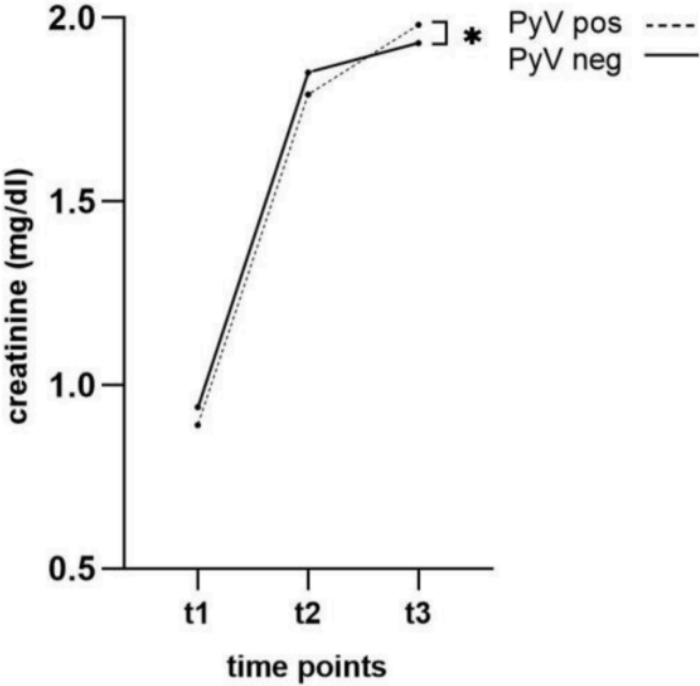
Abbildung E1. Klassifikation und Beschreibung der Studienkohorte.



BKV, BK-virus; JCV, JC-virus; LTx, Lungentransplantation. Modifiziert nach Veit et al 2021.

So gelang in 61,5% der Fälle der Nachweis von JC- und/oder BK-Virus im Urin und/oder Blut. Interessanterweise korrelierte die im Urin gemessene BK- und JC-Viruslast stark und waren in der Regressionsanalyse signifikant mit einer weiteren Verschlechterung der Nierenfunktion, gemessen am Serumkreatinin, im Vergleich zu Patienten ohne Polyomavirus assoziiert (**Abbildung E2**).

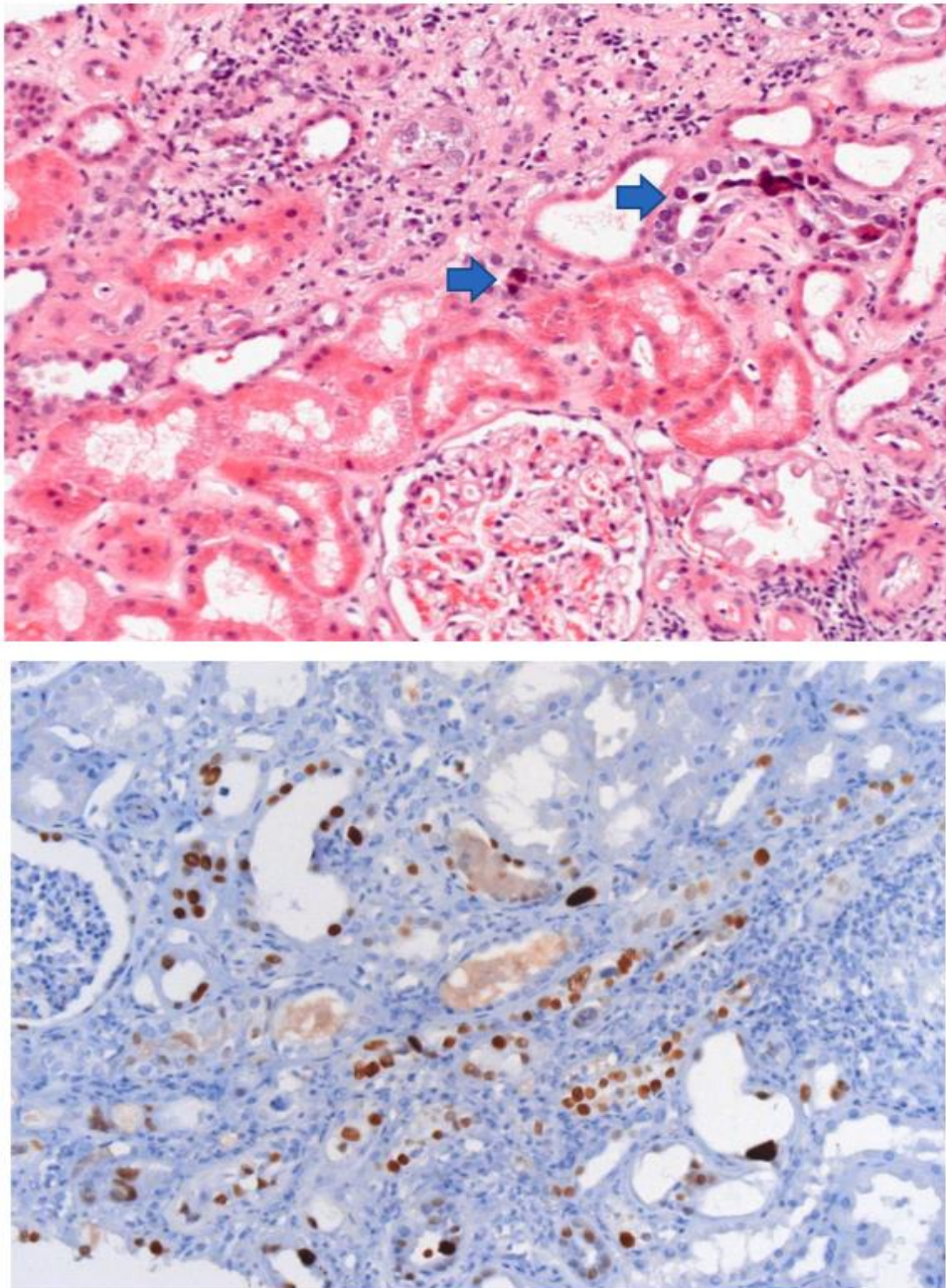
Abbildung E2. Vergleich von Kreatininwerten im Zeitverlauf zwischen Patienten mit und ohne Polyomavirus-Nachweis.



PyV, Polyomavirus. Modifiziert nach Veit et al 2021.

Nur eine von 6 Nierenbiopsien erbrachte den histologischen Nachweis für eine PVAN (Abbildung E3.). Die Einschränkung des histologischen Nachweises liegt wohl möglicherweise in der multifokalen Natur der PVAN.

Abbildung E3. A. Hämatoxylin-Eosin-Färbung (HE-Färbung) von tubulären Epithelzellkernen. B. Positive immunohistochemische Färbung (hellbraun) von Kernen tubulärer Epithelzellen mit SV-40 large T-Antigen (Polyomavirus). Modifiziert nach Munker et al 2021.



Zusammenfassend konnte im Rahmen des Habilitationsprojekts demonstriert werden, dass JC- und BK-Virämien bei Lungentransplantatempfängern häufig vorzufinden sind. Nierenfunktionsstörungen und das Auftreten einer Polyomaviruslast bei Patienten mit ausgeprägter Immunsuppression stellen ein Hinweis auf das mögliche Vorhandensein einer PVAN dar. Obgleich der histologische Nachweis selten ist, haben das JC-Virus und das BK-Virus signifikante nachteilige Auswirkungen auf die Nierenfunktion bei Patienten nach Lungentransplantation.

Die Therapie der PVAN ist schwierig. Der Einsatz von antiviralen Medikamenten und eine Reduktion der Immunsuppression sind die entscheidenden Therapieansätze, wobei die Verringerung der Immunsuppression bei Lungentransplantierten die Gefahr eine lebensbedrohlichen Abstoßungsreaktion mit sich bringen kann [101, 102].

F. Einfluss von Steroidstoßtherapien bei Patienten mit BOS und FEV1-Verlust ohne Nachweis einer akuten zellulären Abstoßung

„Safety and Efficacy of Steroid Pulse Therapy for Acute Loss of FEV1 in Lung Transplant Recipients After Exclusion of Acute Cellular Rejection”. (Munker, Arnold, Veit et al., Transplant Proc. 2020)

Ogleich sich das Überleben nach Lungentransplantation verbessert hat, wird aktuell nur ein durchschnittliches 5-Jahres-Überleben von 50-60% erreicht [21]. Neben postoperativen Komplikationen stellen primäre Transplantatdysfunktionen, akute zelluläre Abstoßungen, opportunistische Infektionen, sowie chronische Abstoßungen, weitere Hauptursachen für Morbidität und Mortalität dar [21].

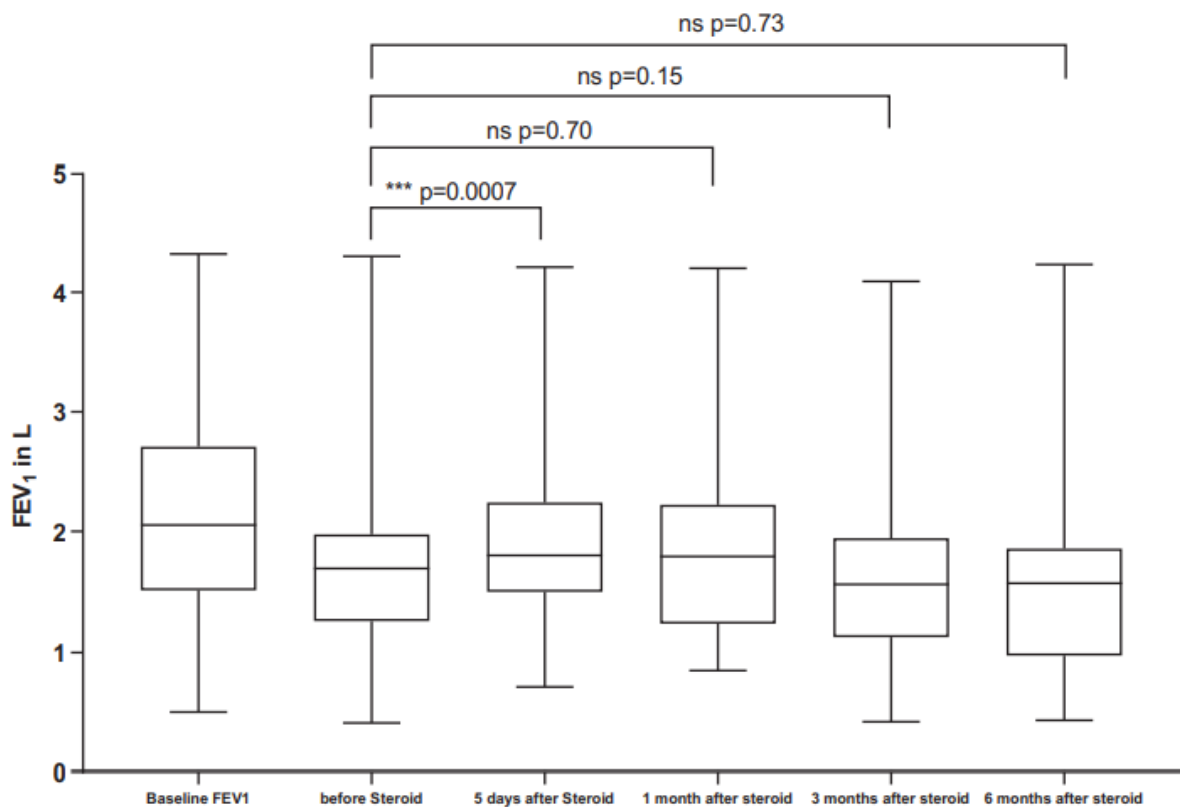
Die chronische Transplantatdysfunktion (chronic lung allograft dysfunction, CLAD) stellt einen Überbegriff für eine Gruppe von verschiedenen klinischen Phänotypen dar, von denen die häufigste Manifestation die Bronchiolitis obliterans (Bronchiolitis obliterans Syndrom, BOS) darstellt [103]. Im Falle eines FEV1-Verlustes nach Ausschluss spezifischer Ursachen stehen nur wenige Optionen zur Verfügung. Die Initialtherapie des BOS umfasst die Umstellung der Immunsuppression (z. B. Ciclosporin auf Tacrolimus) und die Behandlung mit Azithromycin, insbesondere bei Patienten mit ausgeprägter Neutrophilie in der bronchoalveolären Lavage (BAL) [104]. Bei progredienten BOS besteht die Möglichkeit des Einsatzes einer extrakorporalen Photophorese, welche möglichst rasch nach Sicherung der Diagnose erfolgen sollte [105]. Die Behandlung von BOS mit einer hochdosierten oralen Steroidtherapie zeigte keinen lungenfunktionellen Benefit [106]. Zusätzlich sind jedoch die unerwünschten Nebenwirkungen der Steroidtherapie zu berücksichtigen, welche zu schwerwiegenden Komplikationen wie Hyperglykämie, Bluthochdruck, Nebenniereninsuffizienz und Osteoporose führen können [107].

In unserem Zentrum stellt die temporäre hochdosierte Steroidtherapie eine Standardtherapie für Patienten mit FEV1-Verlust nach LTx dar. Auch Patienten, bei denen keine spezifischen Ursachen wie eine akute zelluläre Abstoßung in der transbronchialen Biospie (TBB) nachgewiesen werden konnte, wird eine Steroidstoßtherapie initiiert. Deshalb wurden in einer Kohorte von LTx-Patienten mit verschiedenen BOS-Stadien mit akutem FEV1-Verlust ohne histologischen Nachweis einer akuten zellulären Abstoßung und Ausschluss spezifischer Ursachen die Sicherheit und Wirksamkeit der hochdosierten Steroidstoßtherapie untersucht.

Die Auswertung von 33 Patienten zeigte, dass lediglich in den Lungenfunktionskontrollen nach 5 Tagen nach Steroidstoßtherapie eine signifikante Verbesserung der FEV1 im

Patientenkollektiv zu beobachten war (**Abbildung F1**). Insgesamt profitierte nach 3 bzw. 6 Monaten nur eine Minderheit der Patienten (12,1%) von einer Steroidstoßtherapie (FEV₁-Anstieg >10% zur Ausgangswert vor dem Steroidstoß). 23 Patienten (69,8%) wurden bereits vor der Steroidstoßtherapie mit Azithromycin behandelt. Bei weiteren 7 Patienten erfolgte simultan zur Steroidstoßtherapie eine Neueinleitung mit Azithromycin, was eine Limitation der Studie darstellt.

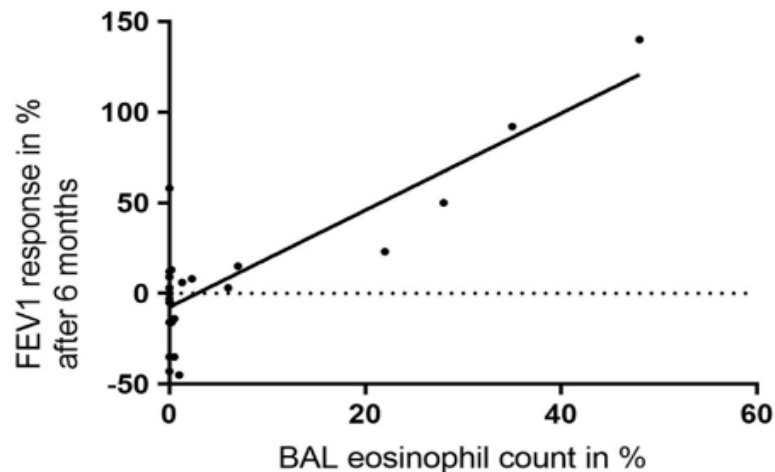
Abbildung F1. FEV₁-Veränderungen im zeitlichen Verlauf.



Fev₁, Einsekundenkapazität. forcierte Modifiziert nach Munker et al 2019.

Interessanterweise konnte beobachtet werden, dass Patienten mit steigender Eosinophilie in der BAL stärker auf eine Steroidstoßtherapie ansprechen (**Abbildung F2**).

Abbildung F2. Korrelation zwischen Eosinophilenzahl in der BAL und FEV1-Veränderung gegenüber dem Wert vor der Steroidtherapie nach 6 Monaten.



BAL, bronchoalveoläre Lavage; FEV1, Einsekundenkapazität. forcierte Modifiziert nach Munker et al 2019.

Schwere Nebenwirkungen konnten bei 4 Patienten festgestellt werden (n=2, Pneumonie mit einer Todesfolge nach protrahiertem intensivmedizinischem Verlauf; n=1, perforierte Sigmadivertikulitis sowie n=1, Erstdiagnose Diabetes mellitus)

Zusammenfassend bleibt somit festzuhalten, dass nur ein kleiner Anteil von Patienten mit BOS und FEV1-Verlust ohne Nachweis einer akuten Abstoßung von einem Steroidstoß profitierte. Patienten mit erhöhter Eosinophilie in der BAL wiesen ein stärkeres Therapieansprechen auf. Aufgrund der schweren potentiellen Nebenwirkungen und dem geringen klinischen Benefit sollten nur ausgewählte Patienten mit BOS und FEV1-Verlust ohne histologischen Nachweis einer Abstoßung für eine Steroidstoßtherapie in Betracht gezogen werden.

5. Zusammenfassung und Ausblick

In der vorliegenden Habilitationsarbeit konnten sowohl diagnostische Maßnahmen als auch Behandlungsoptionen von chronischen Lungenerkrankungen im Bereich der interstitiellen Lungenerkrankungen und Lungentransplantation beleuchtet, etabliert und optimiert werden.

Chronische Lungenerkrankungen im Endstadium, insbesondere die interstitiellen Lungenerkrankungen, stellen eine enorme individuelle und sozioökonomische Belastung dar und sind mit einem irreversiblen Verlust der Lungenfunktion, einer erheblichen Einschränkung der Lebensqualität sowie Reduktion des Überlebens verbunden [1].

Wenige Prädiktoren für eine Progression der interstitiellen Lungenerkrankung sind bekannt [13]. Die tägliche Heimspirometrie konnte bereits wichtige Informationen über den klinischen Verlauf der idiopathischen Lungenfibrose liefern [36, 37]. Die Erfahrungen sind jedoch begrenzt und die Heimspirometrie stellt bisher kein Routineverfahren in der Patientenversorgung im Bereich der ILD dar. Wir konnten zeigen, dass Patienten mit Progression ihrer Krankheit (definiert als Tod/Lungentransplantation, akute Exazerbationen oder FVC Rückgang $>10\%$ relativ) höhere Variabilitäten als Patienten mit stabilem Krankheitsverlauf aufwiesen. Darüber hinaus ist eine FVC-Variabilität $\geq 7,9\%$ (optimaler Cut-off-Wert) mit einem deutlich kürzeren progressions- und transplantationsfreien Überleben verbunden. Die tägliche Heimspirometrie erleichtert somit die Identifizierung von Patienten, die ein erhöhtes Risiko für das Fortschreiten ihrer Erkrankung haben und daher engmaschigere Kontrollen sowie intensiviertere medizinische Versorgung benötigen. Die Flächendeckung der pneumologischen ILD-Versorgung in Deutschland ist vielerorts unzureichend. Wie in anderen Bereichen hält die Digitalisierung auch in der Pneumologie Einzug. Mobile Health bietet enorme Chancen, Patienten mit chronischen Atemwegserkrankungen zu helfen, ihre Therapie korrekt und effektiv anzuwenden sowie frühzeitig Verschlechterungen zu identifizieren. Inwiefern sich also Krankheitsgeschehen durch eine mittels Heimspirometrie optimierte Patientenüberwachung verbessern lässt, soll in zukünftigen Studien untersucht werden. In einer folgenden Studie untersucht der Habilitand Aktivitätsmessungen, Husten und Lebensqualitätsfragebögen bei Patienten mit progredienter interstitieller Lungenerkrankung, um zu einem besseren Verständnis von individuellen klinischen Verläufen im Bereich der ILD beizutragen.

Bei Lungenerkrankungen im Endstadium ist in ausgewählten Fällen die Lungentransplantation die einzige Therapieoption. Jedoch sind die Langzeitergebnisse im Vergleich zu anderen soliden Organtransplantationen unbefriedigend [21]. Neben einer sorgfältigen *Patientenselektion* stellen die Therapie der *chronischen Transplantatabstoßung* sowie die *Prävention und Behandlung von Infektionskrankheiten* nach Lungentransplantation weitere wichtige Säulen dar, um den größtmöglichen Transplantationserfolg zu erzielen.

Der postoperative Verlauf stellt eine große Herausforderung dar und kann durch das Auftreten einer primären Transplantatdysfunktion durch Ischämie- und Reperfusionsschäden sowie systemischer Inflammationen erschwert werden [25, 26]. Experimentelle Untersuchungen weisen darauf hin, dass Pirfenidon durch zahlreiche antiinflammatorische Effekte Ischämie- und Reperfusionsschaden abschwächen und Abstoßungsreaktionen verhindern kann [56, 57, 70, 108, 109]. So konnten wir zeigen, dass der Einsatz von Pirfenidon bei Patienten mit idiopathischer Lungenfibrose bis zum Zeitpunkt der Transplantation zu einer kürzeren Beatmungsdauer, geringen primären Transplantatdysfunktionen und weniger zellulären Abstoßungen führt. Dies hat dazu beigetragen, dass heute die antifibrotische Therapie bis zum Tag der Lungentransplantation zum Standard gehört.

Inhalativer Nikotinkonsum ist ein Risikofaktor für viele chronische Lungenerkrankungen [28, 43]. Da der Nikotinkonsum nicht immer wahrheitsgemäß angegeben wird, konnten wir durch die Implementierung eines systematischen Cotinin-Screenings dabei helfen, Patienten mit fortbestehendem Suchtverhalten zu identifizieren und eine Hilfestellung zur Entwöhnung vor möglich Lungentransplantation gewährleisten. Die Implementierung hat die Auswahl der LTx-Kandidaten sowie die Vorbereitung zur Lungentransplantation optimiert und wird so langfristig das Transplantationsergebnis verbessern.

Die chronische Transplantatabstoßung ist ein weiterer Faktor, der das Langzeitüberleben beeinflusst [21]. Trotz moderner Immunsuppressiva kommt es bei einem Großteil der Patienten zu einem progredienten Lungenfunktionsverlust. In Anbetracht des Mangels an Daten und der begrenzten therapeutischen Möglichkeiten zur Behandlung des FEV1-Verlusts bei LTx-Empfängern mit BOS konnten wir wichtige neue Daten zu diesem Themengebiet liefern [103]. Wir konnten zeigen, dass eine ausgewählte Untergruppe von Patienten mit FEV1-Verlust ohne Nachweis einer zellulären Abstoßung von einer Steroidstoßtherapie, welche mit erheblichen Nebenwirkungen assoziiert sein kann, langfristig profitierte. So konnte bei Patienten mit begleitender eosinophiler Alveolitis in der bronchoalveolären Lavage eine größere Wahrscheinlichkeit für ein Therapieansprechen beobachtet werden.

Chronisches Nierenversagen ist eine häufige und relevante Komorbidität bei Lungentransplantationsempfängern [91, 92]. Bei Patienten mit Nierentransplantation ist die Polyomavirus-assoziierte Nephropathie ein bekanntes Problem, welche unbehandelt zu einem Verlust der Transplantatfunktion führen kann [98, 99, 101]. So konnte gezeigt werden, dass JC- und BK-Virämien sowie -Virurien bei Patienten nach Lungentransplantation häufig vorzufinden und mit einer Verschlechterung der Nierenfunktion verbunden sind. Inwiefern die Anwesenheit des Polyomavirus nach Lungentransplantation ein Biomarker oder ein indirekter Hinweis auf eine mögliche Überimmunsuppression darstellt, muss in zukünftigen multizentrischen Studien überprüft werden.

Resistente oder therapierefraktäre CMV-Infektionen stellen hierbei eine große medizinische Herausforderung im Bereich der Transplantationsmedizin dar und führen zu erheblichen Behandlungskosten [9, 87]. So konnten wir erstmalig den erfolgreichen Einsatz von Letemovir bei lungentransplantierten Patienten mit Ganciclovir-resistenter oder therapierefraktärer CMV-Infektion, welche mit früherem Transplantatversagen sowie erhöhter Morbidität und Mortalität verbunden ist, beschreiben [9, 10]. Neben der Verbesserung des Managements von schwer zu behandelbaren CMV-Infektionen konnten wir die CMV-Präventionsstrategie optimieren. So ist die Aufrechterhaltung eines CMV spezifischen T-Zellgedächtnisses essentiell für die Wirtsabwehr und Funktionsfähigkeit des Transplantats [88-90]. Wir konnten in einer Untersuchung zeigen, dass die Messung der CMV-spezifischen T-Zell-Immunität kurz nach Lungentransplantation ein prädiktiver Marker für das Risiko einer CMV-Infektion darstellt. Da ein dringender Bedarf an individualisierten Prophylaxe-Konzepten mit verminderten toxischen Nebenwirkungen besteht, wird eine Forschungsgruppe um den Habilitanden in Zusammenarbeit mit der Immunologie in zukünftigen prospektiven Arbeiten weitere Konzepte zur Prävention und Integration von spezifischen T-Zellimmunitäten mittels prospektiver Studien erarbeiten.

6. Literaturverzeichnis

1. *Prevalence and attributable health burden of chronic respiratory diseases, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017*. Lancet Respir Med, 2020. **8**(6): p. 585-596.
2. (WHO), W.H.O., *Global status report on noncommunicable diseases 2014*. WHO, Genf. 2014.
3. *Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015*. Lancet, 2016. **388**(10053): p. 1459-1544.
4. Bos, S., et al., *Survival in adult lung transplantation: where are we in 2020?* Curr Opin Organ Transplant, 2020. **25**(3): p. 268-273.
5. Pijnenburg, M.W., *The Role of FeNO in Predicting Asthma*. Front Pediatr, 2019. **7**: p. 41.
6. Nowak, J.M., A. Żuryń, and A. Grzanka, [*Cotinine--metabolism, application as a biomarker and the effects on the organism*]. Postepy Hig Med Dosw (Online), 2012. **66**: p. 996-1005.
7. Westall, G.P., N.A. Mifsud, and T. Kotsimbos, *Linking CMV serostatus to episodes of CMV reactivation following lung transplantation by measuring CMV-specific CD8+ T-cell immunity*. Am J Transplant, 2008. **8**(8): p. 1749-54.
8. Veit, T., et al., *Variability of forced vital capacity in progressive interstitial lung disease: a prospective observational study*. Respir Res, 2020. **21**(1): p. 270.
9. Kotton, C.N., et al., *The Third International Consensus Guidelines on the Management of Cytomegalovirus in Solid-organ Transplantation*. Transplantation, 2018. **102**(6): p. 900-931.
10. Kurihara, C., et al., *Long-Term Impact of Cytomegalovirus Serologic Status on Lung Transplantation in the United States*. Ann Thorac Surg, 2019. **107**(4): p. 1046-1052.
11. Veit, T., et al., *Letermovir in lung transplant recipients with cytomegalovirus infection: A retrospective observational study*. Am J Transplant, 2021. **21**(10): p. 3449-3455.
12. Veit, T., et al., *Letermovir for Difficult to Treat Cytomegalovirus Infection in Lung Transplant Recipients*. Transplantation, 2020. **104**(2): p. 410-414.
13. Adegunsoye, A. and C.J. Ryerson, *Diagnostic Classification of Interstitial Lung Disease in Clinical Practice*. Clin Chest Med, 2021. **42**(2): p. 251-261.
14. Neurohr, C. and J. Behr, [*Diagnosis and therapy of interstitial lung diseases*]. Dtsch Med Wochenschr, 2009. **134**(11): p. 524-9.
15. Montesi, S.B., et al., *Update in Interstitial Lung Disease 2019*. Am J Respir Crit Care Med, 2020. **202**(4): p. 500-507.
16. *American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. This joint statement of the American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS) was adopted by the ATS board of directors, June 2001 and by the ERS Executive Committee, June 2001*. Am J Respir Crit Care Med, 2002. **165**(2): p. 277-304.
17. Cottin, V., et al., *Presentation, diagnosis and clinical course of the spectrum of progressive-fibrosing interstitial lung diseases*. Eur Respir Rev, 2018. **27**(150).
18. Leuschner, G. and J. Behr, *Acute Exacerbation in Interstitial Lung Disease*. Front Med (Lausanne), 2017. **4**: p. 176.

19. Polke, M., et al., *Management of Acute Exacerbation of Idiopathic Pulmonary Fibrosis in Specialised and Non-specialised ILD Centres Around the World*. Front Med (Lausanne), 2021. **8**: p. 699644.
20. Kamiya, H. and O.M. Panlajui, *A systematic review of the incidence, risk factors and prognosis of acute exacerbation of systemic autoimmune disease-associated interstitial lung disease*. BMC Pulm Med, 2021. **21**(1): p. 150.
21. Chambers, D.C., et al., *The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: 37th adult lung transplantation report - 2020; focus on deceased donor characteristics*. J Heart Lung Transplant, 2020. **39**(10): p. 1016-1027.
22. Carbone, J., *The Immunology of Posttransplant CMV Infection: Potential Effect of CMV Immunoglobulins on Distinct Components of the Immune Response to CMV*. Transplantation, 2016. **100 Suppl 3**(Suppl 3): p. S11-8.
23. Nicolls, M.R., J.L. Hsu, and X. Jiang, *Microvascular injury after lung transplantation*. Curr Opin Organ Transplant, 2016. **21**(3): p. 279-84.
24. Veit, T., et al., *Association of CMV-specific T-cell immunity and risk of CMV infection in lung transplant recipients*. Clin Transplant, 2021. **35**(6): p. e14294.
25. Oto, T., et al., *Definitions of primary graft dysfunction after lung transplantation: differences between bilateral and single lung transplantation*. J Thorac Cardiovasc Surg, 2006. **132**(1): p. 140-7.
26. Soetanto, V., et al., *Early postoperative complications in lung transplant recipients*. Indian J Thorac Cardiovasc Surg, 2021: p. 1-11.
27. Munker, D., et al., *Safety and Efficacy of Steroid Pulse Therapy for Acute Loss of FEV(1) in Lung Transplant Recipients After Exclusion of Acute Cellular Rejection*. Transplant Proc, 2020. **52**(1): p. 309-314.
28. Behr, J., et al., *Management of patients with idiopathic pulmonary fibrosis in clinical practice: the INSIGHTS-IPF registry*. Eur Respir J, 2015. **46**(1): p. 186-96.
29. Chambers, D.C., et al., *The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-sixth adult lung and heart-lung transplantation Report-2019; Focus theme: Donor and recipient size match*. J Heart Lung Transplant, 2019. **38**(10): p. 1042-1055.
30. Bahmer, T., et al., *Prognosis and longitudinal changes of physical activity in idiopathic pulmonary fibrosis*. BMC Pulm Med, 2017. **17**(1): p. 104.
31. Lan, N.S.H., I. Moore, and F. Lake, *Understanding cough in interstitial lung disease: a cross-sectional study on the adequacy of treatment*. Intern Med J, 2021. **51**(6): p. 923-929.
32. Karimi-Shah, B.A. and B.A. Chowdhury, *Forced vital capacity in idiopathic pulmonary fibrosis--FDA review of pirfenidone and nintedanib*. N Engl J Med, 2015. **372**(13): p. 1189-91.
33. J. Behr, F.B., R. Bonnet, S. Gläser, C. Grohé, A. Günther, D. Koschel, M. Kreuter, D. Kirsten, C. Krögel, P. Markart, J. Müller-Quernheim, C. Neurohr, M. Pfeifer, A. Prasse, N. Schönfeld, J. Schreiber, H. Wirtz, C. Witt, U. Costabel, *Positionspapier zur Bedeutung der forcierten Vitalkapazität für Patienten mit idiopathischer Lungenfibrose (IPF)*. Pneumologie 2015: p. 69(08): 455 - 458.
34. Zappala, C.J., et al., *Marginal decline in forced vital capacity is associated with a poor outcome in idiopathic pulmonary fibrosis*. Eur Respir J, 2010. **35**(4): p. 830-6.
35. Richeldi, L., et al., *Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis*. N Engl J Med, 2014. **370**(22): p. 2071-82.
36. Johannson, K.A., et al., *Home monitoring improves endpoint efficiency in idiopathic pulmonary fibrosis*. Eur Respir J, 2017. **50**(1).

37. Russell, A.M., et al., *Daily Home Spirometry: An Effective Tool for Detecting Progression in Idiopathic Pulmonary Fibrosis*. Am J Respir Crit Care Med, 2016. **194**(8): p. 989-997.
38. Maher, T.M., et al., *Pirfenidone in patients with unclassifiable progressive fibrosing interstitial lung disease: design of a double-blind, randomised, placebo-controlled phase II trial*. BMJ Open Respir Res, 2018. **5**(1): p. e000289.
39. Furukawa, T., et al., *The St. George's Respiratory Questionnaire as a prognostic factor in IPF*. Respir Res, 2017. **18**(1): p. 18.
40. Kreuter, M., et al., *[German Validation of the "King's Brief Interstitial Lung Disease (K-Bild) Health Status Questionnaire"]*. Pneumologie, 2016. **70**(11): p. 742-746.
41. Morice, A.H., et al., *ERS guidelines on the assessment of cough*. Eur Respir J, 2007. **29**(6): p. 1256-76.
42. Patel, A.S., et al., *The development and validation of the King's Brief Interstitial Lung Disease (K-BILD) health status questionnaire*. Thorax, 2012. **67**(9): p. 804-10.
43. Mulpuru, S., et al., *Factors contributing to high-cost hospital care for patients with COPD*. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2017. **12**: p. 989-995.
44. Bauldoff, G.S., et al., *Cigarette smoking following lung transplantation: effects on allograft function and recipient functional performance*. J Cardiopulm Rehabil Prev, 2015. **35**(2): p. 147-53.
45. Duerinckx, N., et al., *Correlates and Outcomes of Posttransplant Smoking in Solid Organ Transplant Recipients: A Systematic Literature Review and Meta-Analysis*. Transplantation, 2016. **100**(11): p. 2252-2263.
46. Hofmann, P., et al., *Smoking resumption after heart or lung transplantation: a systematic review and suggestions for screening and management*. J Thorac Dis, 2018. **10**(7): p. 4609-4618.
47. Ruttens, D., et al., *Smoking resumption after lung transplantation: standardised screening and importance for long-term outcome*. Eur Respir J, 2014. **43**(1): p. 300-3.
48. Hofmann, P., et al., *Tobacco Use After Lung Transplantation: A Retrospective Analysis of Patient Characteristics, Smoking Cessation Interventions, and Cessation Success Rates*. Transplantation, 2019. **103**(6): p. 1260-1266.
49. Zmeškal, M., et al., *Continued Smoking in Lung Transplant Patients: A Cross Sectional Survey*. Zdr Varst, 2016. **55**(1): p. 29-35.
50. Maher, T.M., et al., *Global incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis*. Respir Res, 2021. **22**(1): p. 197.
51. Raghu, G., et al., *An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline: Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Update of the 2011 Clinical Practice Guideline*. Am J Respir Crit Care Med, 2015. **192**(2): p. e3-19.
52. Behr, J., et al., *German Guideline for Idiopathic Pulmonary Fibrosis - Update on Pharmacological Therapies 2017*. Pneumologie, 2018. **72**(2): p. 155-168.
53. Azuma, A., et al., *Double-blind, placebo-controlled trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis*. Am J Respir Crit Care Med, 2005. **171**(9): p. 1040-7.
54. King, T.E., Jr., et al., *A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis*. N Engl J Med, 2014. **370**(22): p. 2083-92.
55. Bizargity, P., et al., *Inhibitory effects of pirfenidone on dendritic cells and lung allograft rejection*. Transplantation, 2012. **94**(2): p. 114-22.
56. Chen, J.F., et al., *Pirfenidone inhibits macrophage infiltration in 5/6 nephrectomized rats*. Am J Physiol Renal Physiol, 2013. **304**(6): p. F676-85.
57. Du, J., et al., *Pirfenidone ameliorates murine chronic GVHD through inhibition of macrophage infiltration and TGF- β production*. Blood, 2017. **129**(18): p. 2570-2580.

58. Saito, M., et al., *Pirfenidone alleviates lung ischemia-reperfusion injury in a rat model*. J Thorac Cardiovasc Surg, 2019. **158**(1): p. 289-296.
59. Ubieta, K., M.J. Thomas, and L. Wollin, *The Effect of Nintedanib on T-Cell Activation, Subsets and Functions*. Drug Des Devel Ther, 2021. **15**: p. 997-1011.
60. Wollin, L., et al., *Mode of action of nintedanib in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis*. Eur Respir J, 2015. **45**(5): p. 1434-45.
61. Balestro, E., et al., *Safety of nintedanib before lung transplant: an Italian case series*. Respirol Case Rep, 2018. **6**(4): p. e00312.
62. George, P.M., et al., *Lung transplantation for idiopathic pulmonary fibrosis*. Lancet Respir Med, 2019. **7**(3): p. 271-282.
63. Leuschner, G., et al., *Outcome of lung transplantation in idiopathic pulmonary fibrosis with previous anti-fibrotic therapy*. J Heart Lung Transplant, 2017.
64. Tanaka, S., et al., *Lung transplant candidates with idiopathic pulmonary fibrosis and long-term pirfenidone therapy: Treatment feasibility influences waitlist survival*. Respir Investig, 2019. **57**(2): p. 165-171.
65. *Ofev: EPAR - Risk-management-plan summary*. 26.04.2022 13.02.2015]; Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/ofev>.
66. Delanote, I., et al., *Safety and efficacy of bridging to lung transplantation with antifibrotic drugs in idiopathic pulmonary fibrosis: a case series*. BMC Pulm Med, 2016. **16**(1): p. 156.
67. Lambers, C., et al., *Effect of antifibrotics on short-term outcome after bilateral lung transplantation: a multicentre analysis*. Eur Respir J, 2018. **51**(6).
68. Mackintosh, J.A., et al., *Risk of anastomotic dehiscence in patients with pulmonary fibrosis transplanted while receiving anti-fibrotics: Experience of the Australian Lung Transplant Collaborative*. J Heart Lung Transplant, 2019. **38**(5): p. 553-559.
69. Yu, Y.F., et al., *Association of early suspected acute exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis with subsequent clinical outcomes and healthcare resource utilization*. Respir Med, 2015. **109**(12): p. 1582-8.
70. Lehtonen, S.T., et al., *Pirfenidone and nintedanib modulate properties of fibroblasts and myofibroblasts in idiopathic pulmonary fibrosis*. Respir Res, 2016. **17**: p. 14.
71. Liu, H., et al., *Pirfenidone inhibits inflammatory responses and ameliorates allograft injury in a rat lung transplant model*. J Thorac Cardiovasc Surg, 2005. **130**(3): p. 852-8.
72. Noble, P.W., et al., *Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomised trials*. Lancet, 2011. **377**(9779): p. 1760-9.
73. Dotan, Y., et al., *Effect of Acute Exacerbation of Idiopathic Pulmonary Fibrosis on Lung Transplantation Outcome*. Chest, 2018. **154**(4): p. 818-826.
74. Bos, S., et al., *Antifibrotic drugs in lung transplantation and chronic lung allograft dysfunction: a review*. Eur Respir Rev, 2021. **30**(160).
75. Iwata, T., et al., *Effect of Perioperative Pirfenidone Treatment in Lung Cancer Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis*. Ann Thorac Surg, 2016. **102**(6): p. 1905-1910.
76. Vos, R., et al., *Pirfenidone: a potential new therapy for restrictive allograft syndrome?* Am J Transplant, 2013. **13**(11): p. 3035-40.
77. Vos, R., et al., *Pirfenidone in restrictive allograft syndrome after lung transplantation: A case series*. Am J Transplant, 2018. **18**(12): p. 3045-3059.
78. Suhling, H., B. Bollmann, and J. Gottlieb, *Nintedanib in restrictive chronic lung allograft dysfunction after lung transplantation*. J Heart Lung Transplant, 2016. **35**(7): p. 939-40.

79. Cannon, M.J., D.S. Schmid, and T.B. Hyde, *Review of cytomegalovirus seroprevalence and demographic characteristics associated with infection*. Rev Med Virol, 2010. **20**(4): p. 202-13.
80. Korndewal, M.J., et al., *Cytomegalovirus infection in the Netherlands: seroprevalence, risk factors, and implications*. J Clin Virol, 2015. **63**: p. 53-8.
81. Bate, S.L., S.C. Dollard, and M.J. Cannon, *Cytomegalovirus seroprevalence in the United States: the national health and nutrition examination surveys, 1988-2004*. Clin Infect Dis, 2010. **50**(11): p. 1439-47.
82. Adland, E., et al., *Ongoing burden of disease and mortality from HIV/CMV coinfection in Africa in the antiretroviral therapy era*. Front Microbiol, 2015. **6**: p. 1016.
83. Camargo, J.F. and K.V. Komanduri, *Emerging concepts in cytomegalovirus infection following hematopoietic stem cell transplantation*. Hematol Oncol Stem Cell Ther, 2017. **10**(4): p. 233-238.
84. Harvala, H., et al., *High risk of cytomegalovirus infection following solid organ transplantation despite prophylactic therapy*. J Med Virol, 2013. **85**(5): p. 893-8.
85. Razonable, R.R., *Cytomegalovirus in Solid Organ Transplant Recipients: Clinical Updates, Challenges and Future Directions*. Curr Pharm Des, 2020. **26**(28): p. 3497-3506.
86. Tague, L.K., et al., *Lung transplant outcomes are influenced by severity of neutropenia and granulocyte colony-stimulating factor treatment*. Am J Transplant, 2020. **20**(1): p. 250-261.
87. Chemaly, R.F., et al., *Definitions of Resistant and Refractory Cytomegalovirus Infection and Disease in Transplant Recipients for Use in Clinical Trials*. Clin Infect Dis, 2019. **68**(8): p. 1420-1426.
88. Akulian, J.A., et al., *High-quality CMV-specific CD4+ memory is enriched in the lung allograft and is associated with mucosal viral control*. Am J Transplant, 2013. **13**(1): p. 146-56.
89. Koval, C.E., *Prevention and Treatment of Cytomegalovirus Infections in Solid Organ Transplant Recipients*. Infect Dis Clin North Am, 2018. **32**(3): p. 581-597.
90. Elkington, R., et al., *Ex vivo profiling of CD8+-T-cell responses to human cytomegalovirus reveals broad and multispecific reactivities in healthy virus carriers*. J Virol, 2003. **77**(9): p. 5226-40.
91. Hellemons, M.E., et al., *Incidence of impaired renal function after lung transplantation*. J Heart Lung Transplant, 2012. **31**(3): p. 238-43.
92. Hornum, M., et al., *Estimating Renal Function Following Lung Transplantation*. J Clin Med, 2022. **11**(6).
93. Robinson, P.D., R.C. Shroff, and H. Spencer, *Renal complications following lung and heart-lung transplantation*. Pediatr Nephrol, 2013. **28**(3): p. 375-86.
94. Tang, C., et al., *Effect of MMF Immunosuppression Based on CNI Reduction on CNI-Related Renal Damage after Lung Transplantation*. J Healthc Eng, 2022. **2022**: p. 8099684.
95. de Mattos, A.M., A.J. Olyaei, and W.M. Bennett, *Nephrotoxicity of immunosuppressive drugs: long-term consequences and challenges for the future*. Am J Kidney Dis, 2000. **35**(2): p. 333-46.
96. Hu, J., et al., *Incidence, risk factors and the effect of polyomavirus infection in hematopoietic stem cell transplant recipients*. J Int Med Res, 2017. **45**(2): p. 762-770.
97. Vigil, D., et al., *BK nephropathy in the native kidneys of patients with organ transplants: Clinical spectrum of BK infection*. World J Transplant, 2016. **6**(3): p. 472-504.

98. Hirsch, H.H., et al., *Polyomavirus-associated nephropathy in renal transplantation: interdisciplinary analyses and recommendations*. *Transplantation*, 2005. **79**(10): p. 1277-86.
99. Kwak, E.J., et al., *Pathogenesis and management of polyomavirus infection in transplant recipients*. *Clin Infect Dis*, 2002. **35**(9): p. 1081-7.
100. Thomas, L.D., et al., *Polyomavirus infection and its impact on renal function and long-term outcomes after lung transplantation*. *Transplantation*, 2009. **88**(3): p. 360-6.
101. Hirsch, H.H. and P.S. Randhawa, *BK polyomavirus in solid organ transplantation-Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice*. *Clin Transplant*, 2019. **33**(9): p. e13528.
102. Rinaldo, C.H., G.D. Tylden, and B.N. Sharma, *The human polyomavirus BK (BKPyV): virological background and clinical implications*. *Apmis*, 2013. **121**(8): p. 728-45.
103. Yoshiyasu, N. and M. Sato, *Chronic lung allograft dysfunction post-lung transplantation: The era of bronchiolitis obliterans syndrome and restrictive allograft syndrome*. *World J Transplant*, 2020. **10**(5): p. 104-116.
104. Bedair, B. and R.R. Hachem, *Management of chronic rejection after lung transplantation*. *J Thorac Dis*, 2021. **13**(11): p. 6645-6653.
105. Jaksch, P. and R. Knobler, *ECP and solid organ transplantation*. *Transfus Apher Sci*, 2014. **50**(3): p. 358-62.
106. Arjuna, A., et al., *An update on current treatment strategies for managing bronchiolitis obliterans syndrome after lung transplantation*. *Expert Rev Respir Med*, 2021. **15**(3): p. 339-350.
107. Grennan, D. and S. Wang, *Steroid Side Effects*. *Jama*, 2019. **322**(3): p. 282.
108. www.ema.europa.eu/en/medicines/, E.M.A.O.E.P.A.R. and h.E.o.D.I.u.J. 2021.
109. Visner, G.A., et al., *Pirfenidone inhibits T-cell activation, proliferation, cytokine and chemokine production, and host alloresponses*. *Transplantation*, 2009. **88**(3): p. 330-8.

7. Der Habilitation zugrunde liegende Publikationen im Original

Michel S, Buchholz S, Buech J, **Veit T**, Fabry T, Abicht J, Dashkevich A, Juchem G, Brenner P, Thierfelder N, Mueller C, Rosenthal L, Pabst von Ohain J, Haas N, Hörer J, Hagl C. Bridging Patients in Cardiogenic Shock with the Berlin Heart Excor® Biventricular Assist Device to Heart Transplantation – A Single Center Experience. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2022 Mar 24;61(4):942-949. doi: 10.1093/ejcts/ezab547. PMID: 35020902.

Munker D*, **Veit T***, Schönermarck U, Arnold P, Leuschner G, Barton J, Mümmler C, Briegel I, Mumm J-N, Zoller M, Kauke T, Sisic A, Ghiani A, Walter J, Milger K, Mueller S, Michel S, Munker S, Keppler O, Fischereder M, Meiser B, Behr J, Kneidinger N*, Neurohr C*. Polyomavirus exerts detrimental effects on renal function in patients after lung transplantation. *J Clin Virol*. 2021 Nov 13;145:105029. doi: 10.1016/j.jcv.2021.105029. PMID: 34798365
* gleichwertiger Beitrag

Munker D*, **Veit T***, Mertsch P, Mümmler C, Osterman A, Kathamzas E, Barnikel M, Hellmuth J, Münchhoff M, Walter J, Munker S, Dinkel J, Behr J, Kneidinger N, Milger K. Pulmonary function impairment of asymptomatic and persistently symptomatic patients four months after COVID-19 according to disease severity. *Infection*. 2021 Jul 28 : 1–12. doi: 10.1007/s15010-021-01669-8. * gleichwertiger Beitrag

Munker D, Osterman A, Stubbe H, Muenchhoff M, **Veit T**, Weinberger T, Barnikel M, Mumm J-N, Milger K, Khatamzas E, Klauss S, Scherer C, Hellmuth J, Giessen-Jung C, Zoller M, Herold T, De Toni E N, Schulz C, Kneidinger N, Keppler O T, Behr J, Mayerle J, Munker S. Dynamics of SARS-CoV-2 shedding in the respiratory tract depends on the severity of disease in COVID-19 patients. *Eur Respir J*. 2021 Jul 20;58(1):2002724. doi: 10.1183/13993003.2021.02724-2020. PMID: 33602859; PMCID: PMC7898160.

Veit T, Munker D, Barton J, Milger K, Kauke T, Meiser B, Michel S, Zoller M, Nitschko H, Keppler OT, Behr J, Kneidinger N. Letermovir in lung transplant recipients with cytomegalovirus infection: A retrospective observational study. *Am J Transplant*. 2021 Jun 12. doi: 10.1111/ajt.16718. PMID: 34118118.

Veit T, Pan M, Munker D, Arnold P, Dick A, Kunze S, Meiser B, Schneider C, Michel S, Zoller M, Böhm S, Walter J, Behr J, Kneidinger N, Kauke T. Association of CMV-specific T-cell immunity and risk of CMV infection in lung transplant recipients. *Clin Transplant*. 2021 Jun;35(6):e14294. doi: 10.1111/ctr.14294. Epub 2021 Apr 3. PMID: 33749938.

Veit T, Barnikel M, Crispin A, Kneidinger N, Ceelen F, Arnold P, Munker D, Schmitzer M, Barton J, Schioppa S, Schiller HB, Frankenberger M, Milger K, Behr J, Neurohr C, Leuschner G. Variability of forced vital capacity in progressive interstitial lung disease: a prospective observational study. *Respir Res.* 2020 Oct 19;21(1):270. doi: 10.1186/s12931-020-01524-8. PMID: 33076914; PMCID: PMC7574190.

Mümmler C, Munker D, Barnikel M, **Veit T**, Kayser M, Welte T, Behr J, Kneidinger N, Suhling H, Milger K. Dupilumab improves asthma control and lung function in patients with insufficient outcome during previous antibody therapy. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020 Sep 24:S2213-2198(20)30962-4. doi: 10.1016/j.jaip.2020.09.014.

Leuschner G, Lauseker M, Howanietz AS, Milger K, **Veit T**, Munker D, Schneider C, Weig T, Michel S, Barton J, Meiser B, Dinkel J, Neurohr C, Behr J, Kneidinger N. Longitudinal lung function measurements in single lung transplant recipients with chronic lung allograft dysfunction. *J Heart Lung Transplant.* 2020 Aug 26:S1053-2498(20)31699-5. doi: 10.1016/j.healun.2020.08.008.

Veit T, Munker D, Leuschner G, Mümmler C, Sisic A, Kauke T, Schneider C, Irlbeck M, Michel S, Eser-Valerie D, Huber M, Barton J, Milger K, Meiser B, Behr J, Kneidinger N. High prevalence of falsely declaring nicotine abstinence in lung transplant candidates. *PLoS One.* 2020 Jun 18;15(6):e0234808. doi: 10.1371/journal.pone.0234808. eCollection 2020.

Veit T, Munker D, Kauke T, Zoller M, Michel S, Ceelen F, Schioppa S, Barton J, Arnold P, Milger K, Behr J, Kneidinger N. „Letermovir for difficult to treat cytomegalovirus infection in lung transplant recipients”. *Transplantation.* 2020 Feb;104(2):410-414. doi: 10.1097/TP.0000000000002886.

Munker D, Arnold P, **Veit T**, Leuschner G, Ceelen F, Barnikel M, Schmitzer M, Barton J, Sonneck T, Milger K, Matthes S, Schioppa S, Kauke T, Weig T, Kneidinger N, Behr J, Neurohr C. „Safety and Efficacy of Steroid Pulse Therapy for Acute Loss of FEV1 in Lung Transplant Recipients After Exclusion of Acute Cellular Rejection”. *Transplant Proc.* 2020 Jan-Feb;52(1):309-314. doi: 10.1016/j.transproceed.2019.10.013. Epub 2020 Jan 8.

Veit T, Leuschner G, Sisic A, Ceelen F, Munker D, Schmitzer M, Weig T, Michel S, Schneider C, Meiser B, Crispin A, Neurohr C, Behr J, Milger K, Kneidinger N. „Pirfenidone exerts beneficial effects in patients with IPF undergoing single lung transplantation”. *Am J Transplant.* 2019 Apr 3. doi: 10.1111/ajt.15378.

Leuschner G, Reiter F, Stocker F, Crispin A, Kneidinger N, **Veit T**, Klenner F, Ceelen F, Zimmermann G, Leuchte H, Reu S, Dinkel J, Behr J, Neurohr C. „Idiopathic Pulmonary Fibrosis Among Young Patients: Challenges in Diagnosis and Management”. *Lung*. 2018 Aug;196(4):401-408. doi: 10.1007/s00408-018-0123-9. Epub 2018 May 14.

Leuschner G, Stocker F, **Veit T**, Kneidinger N, Winter H, Schramm R, Weig T, Matthes S, Ceelen F, Arnold P, Munker D, Klenner F, Hatz R, Frankenberger M, Behr J, Neurohr C. „Outcome of lung transplantation in idiopathic pulmonary fibrosis with previous anti-fibrotic therapy”. *J Heart Lung Transplant*. 2017 Jul 5:S1053-2498(17)31886-7. doi: 10.1016/j.healun.2017.07.002.

8. Danksagung

Herzlich bedanken möchte ich mich zuallererst bei Herrn Prof. Nikolaus Kneidinger, der mich während meiner gesamten Ausbildungszeit als Assistenzarzt unterstützt und motiviert hat. Ohne seine hervorragenden Ideen, den stets professionellen Input sowie den kritischen Fragen wäre diese Arbeit nicht in diesem Zeitraum entstanden.

Bedanken möchte ich mich auch bei Herrn Prof. Jürgen Behr, Direktor der medizinischen Klinik und Poliklinik V, der es mir ermöglicht hat, meine Forschungsarbeiten mit dem dazugehörigen Freiraum an seiner Klinik durchzuführen und der mir stets mit gutem Rat zur Seite steht.

Ein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dennis Nowak, Direktor des Instituts und der Poliklinik für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin, für die hervorragende Betreuung im Rahmen des Fachmentorats und die außerordentlich detaillierte wissenschaftliche Beratung im Rahmen dieser Habilitation.

Von ganzem Herzen bedanke ich mich vor allem auch bei meiner Freundin Cathrine, die mir immer den Rücken freigehalten hat, wenn die Abende vor dem Schreibtisch mal wieder länger wurden.

Meinem Kollegen Dr. med. Dieter Munker der medizinischen Klinik und Poliklinik V möchte ich für die ausgezeichnete wissenschaftliche und auch klinische Zusammenarbeit danken.

Abschließend möchte ich mich ganz besonders bei meiner Familie, meiner Mutter Anette, meinem Vater Otmar, meinem Bruder Daniel und meiner Schwägerin Valerie bedanken, die immer für mich da sind.

9. Versicherung an Eides Statt

Hiermit erkläre ich Dr. med. Tobias Veit an Eides Statt, dass ich die schriftliche Habilitationsleistung selbständig verfasst und die Herkunft des verwendeten oder zitierten Materials ordnungsgemäß kenntlich gemacht habe.

Des Weiteren erkläre ich, dass ich an keiner anderen Hochschule habilitiert, ein Habilitationsgesuch eingereicht habe oder ein Habilitationsverfahren ohne Erfolg beendet habe.

Ich erkläre weiter, dass mir kein akademischer Grad entzogen wurde und auch kein entsprechendes Verfahren gegen mich anhängig ist.

Dr. med. Tobias Veit

München, 19.04.2022