

Aus der Klinik für Anaesthesiologie

LMU Klinikum der Universität München

Direktor: Professor Dr. Bernhard Zwißler

## **Herausforderungen der intensivmedizinischen Therapie nach Lungentransplantation**

Kumulative Habilitationsschrift zur Erlangung der Lehrbefähigung im Fach  
Anaesthesiologie

vorgelegt von Dr. med. Ines Schroeder

München 2023



## Inhalt

Bedeutung der Arbeiten für das Fachgebiet .....	3
Wissenschaftlicher Hintergrund .....	4
Fragestellung .....	6
Methodische Umsetzung .....	7
Ergebnisse .....	9
1. Identifikation von gruppenspezifischen Besonderheiten in Hinblick auf die Prophylaxe von Komplikationen während/nach Lungentransplantation. ....	9
Fragestellung 1 a. ....	9
Welche Substanzen sind geeignet zur antifungalen Prophylaxe in Hinblick auf das Erreichen des Zielspiegels und Infektionsoutcome? .....	9
Fragestellung 1 b. ....	11
Welche Konzentrationen von Meropenem werden nach perioperativer Antibiotikaprophylaxe im Zielorgan Lunge erreicht? .....	11
2. Identifikation von gruppenspezifischen Besonderheiten in Hinblick auf die Diagnose von Komplikationen nach Lungentransplantation. ....	12
Fragestellung 2 a. ....	12
Kann mittels Lungensultraschall in der frühen Phase nach Lungentransplantation ein sinnvoller Mehrwert für die Diagnose der primären Transplantatdysfunktion erreicht werden? .....	12
Fragestellung 2 b. ....	16
Hat die Gabe von Verdauungsenzymen einen Einfluss auf die Aspergillendiagnostik? .....	16
3. Identifikation von gruppenspezifischen Besonderheiten in Hinblick auf die Therapie von Komplikationen nach Lungentransplantation. ....	19
Fragestellung 3 a. ....	19
Können Antibiotikakonzentrationen im Blut als Surrogat für Antibiotikakonzentrationen im Zielorgan Lunge dienen? .....	19
Fragestellung 3 b. ....	24
Welche Zielbereiche von Meropenem korrelieren mit dem therapeutischen Erfolg? .....	24
Zusammenfassung .....	28
Übertragung der Ergebnisse in die Klinik .....	29
Ausblick .....	30
Literaturverzeichnis .....	31

## Bedeutung der Arbeiten für das Fachgebiet

Die Intensivmedizin ist eine der entscheidenden Säulen, die die frühe Prognose nach Lungentransplantation mit beeinflussen. Die frühe intensivmedizinische Behandlung von Patient\*innen nach Lungentransplantation ist ausgesprochen komplex und betrifft nahezu alle Organsysteme. Das Wissen um gruppenspezifische Besonderheiten im Kollektiv der lungentransplantierten Patient\*innen kann die Prophylaxe, die Diagnose und die Therapie von Komplikationen nach Lungentransplantation verbessern. Die dieser Habilitationsschrift zu Grunde liegenden Arbeiten tragen dazu bei, dieses Wissen zu erweitern und zu vertiefen. Die Ergebnisse der hier vorgestellten Arbeiten lassen sich konkret in den klinischen Alltag übertragen und umsetzen mit dem langfristigen Ziel, die Behandlungsqualität nach Lungentransplantation weiter zu verbessern.

## Wissenschaftlicher Hintergrund

Die Lungentransplantation (LTX) ist im Endstadium bestimmter Lungenerkrankungen nach Ausschöpfung der konservativen Behandlungsmöglichkeiten oft die letzte Therapieoption. Je nach Grunderkrankung kann sie die Lebensqualität verbessern und/oder die Lebenserwartung verlängern. Die Anzahl der jährlich durchgeführten Lungentransplantationen stieg in den letzten 20 Jahren stetig. Im Jahr 2020 wurden in Deutschland 344 Lungentransplantationen durchgeführt [1]. Obwohl sich die Ergebnisse nach Lungentransplantation sowohl in Hinblick auf die Lebensqualität als auch auf das Überleben in den letzten Jahren deutlich gebessert haben, liegt das 1-Jahres Überleben mit 85% und das 5-Jahres Überleben mit 59% weiterhin deutlich hinter den Überlebensraten anderer solider Organtransplantationen [2].

Ursächlich hierfür sind unter anderem frühe postoperative Komplikationen, wie Infektionen durch Pilze und Bakterien. Daher ist eine effektive Prophylaxe von Infektionen wichtig und etabliert. Substanz- sowie Dosierungsempfehlungen sowohl für die perioperative Antibiotikaprophylaxe während der LTX als auch für die postoperative antifungale Prophylaxe fehlen allerdings.

Eine weitere relevante Frühkomplikation ist die primäre Transplantat Dysfunktion (primary graft dysfunction, PGD), die bei 10 bis 30% der Patient\*innen nach LTX auftritt und damit relevant die Letalität im frühen Verlauf nach LTX beeinflusst. Ihre frühe und korrekte Diagnose ist zur Einleitung einer Therapie essenziell, stellt in der Intensivmedizin aber weiterhin eine Herausforderung dar. Beispielsweise spielt die Röntgen-Thorax-Aufnahme nach Definition der International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) für die Diagnosestellung einer PGD eine entscheidende Rolle, ist aber im klinischen Alltag auf Grund von bildmorphologischen Überlappungen verschiedener Pathologien dafür häufig wenig spezifisch.

Auch die Therapie von Komplikationen nach LTX weist Besonderheiten auf. Das Patient\*innenkollektiv ist auf Grund der chronischen Erkrankung gefährdet durch Infektionen mit multiresistenten Erregern. Das Erreichen ausreichender Zielspiegel von antimikrobiellen Substanzen ist daher besonders essenziell. Die genauen Zielspiegel für Antibiotika sind aktuell weder für Blut noch für das Zielkompartiment Lunge definiert.

Die Optimierung der Prophylaxe, Diagnose und Therapie von Komplikationen nach LTX könnte daher dazu beitragen, das Outcome nach LTX weiter zu verbessern.

## Fragestellung

Prophylaxe, Diagnostik und Therapie von Komplikationen nach LTX unterscheiden sich in relevanten Aspekten von denen anderer intensivmedizinischer Patient\*innenkollektiven und zeigen wiederum gruppenspezifische Gemeinsamkeiten. Die Erweiterung der Kenntnis über diese gruppenspezifischen Besonderheiten ist Ziel der vorliegenden Habilitationsarbeit. Hierfür wurden die folgenden Fragestellungen bearbeitet:

1. Identifikation von gruppenspezifischen Besonderheiten in Hinblick auf die Prophylaxe von Komplikationen während/nach Lungentransplantation:
  - a. Welche Substanzen sind geeignet zur antifungalen Prophylaxe in Hinblick auf das Erreichen des Zielspiegels und Infektionsoutcome?
  - b. Welche Konzentrationen von Meropenem werden nach perioperativer Antibiotikaprophylaxe im Zielorgan Lunge erreicht?
2. Identifikation von gruppenspezifischen Besonderheiten in Hinblick auf die Diagnose von Komplikationen nach Lungentransplantation:
  - a. Kann mittels Lungensonographie in der frühen Phase nach Lungentransplantation ein sinnvoller Mehrwert für die Diagnose der primären Transplantatdysfunktion erreicht werden?
  - b. Hat die Gabe von Verdauungsenzymen einen Einfluss auf die Aspergillendiagnostik?
3. Identifikation von gruppenspezifischen Besonderheiten in Hinblick auf die Therapie von Komplikationen nach Lungentransplantation:
  - a. Können Antibiotikakonzentrationen im Blut als Surrogat für Antibiotikakonzentrationen im Zielorgan Lunge dienen?
  - b. Welche Zielbereiche von Meropenem korrelieren mit therapeutischem Erfolg?

## Methodische Umsetzung

Die genannten Fragestellungen verdeutlichen, dass die Datenlage zum Komplikationsmanagement nach LTX unvollständig ist. Die folgenden Projekte wurden initiiert, um diese Lücke zu verkleinern:

In einer monozentrischen retrospektiven Studie (Registrierungsnummer Ethikkommission München: 20-168) wurden verschiedene antifungale Prophylaxeregimes miteinander verglichen und zwar sowohl in Hinblick auf das Erreichen der etablierten Zielspiegel als auch auf das infektiologische Outcome. Die unter 1.a. vorgestellte Publikation ist im Rahmen dieser Studie entstanden.

Die **ALF-Studie** (Antibiotic concentration in Lung Fluid) (NCT03970265, Registrierungsnummer Ethikkommission München: 18-928) stellt eine prospektive Interventionsstudie dar, bei der in verschiedenen Kompartimenten in explantiertem Lungengewebe nach Lungentransplantation die Konzentration von Meropenem bestimmt wurde. Damit sollte die Frage beantwortet werden, ob das therapeutische Drug Monitoring (TDM) im Blut als sinnvolles Surrogat für entsprechende Spiegel im Zielorgan verwendet werden kann und ob die Konzentrationen im Zielorgan nach etablierter perioperativer Antibiotikagabe ausreichend sind. Die unter 1.b. und 3.a. vorgestellte Publikation ist im Rahmen dieser Studie entstanden.

Die **LUS-Studie** (Lungenultraschall nach Lungentransplantation) (NCT04891094, Registrierungsnummer Ethikkommission München: 16-283) stellt eine prospektive Interventionsstudie an Patient\*innen nach Lungentransplantation dar. Primäres Studienziel war es, zu überprüfen, ob Lungenultraschall nach Lungentransplantation im frühen postoperativen Verlauf durchführbar ist. Sekundäres Studienziel war es, zu analysieren, ob Lungenultraschall geeignet ist, die primäre Transplantatdysfunktion zu diagnostizieren. Die unter 2.a. vorgestellte Publikation ist im Rahmen dieser Studie entstanden.

Mit Einführung des therapeutischen Drug Monitorings (TDM) am LMU Klinikum in die klinische Routine wurde die **TAPSI-Studie** (therapeutisches Drug Monitoring von Antiinfektiva bei Intensivpatienten) (NCT03985605, Registrierungsnummer Ethikkommission München: 18-578) initiiert. Ziel dieser Studie war es, herauszufinden, welche Zielspiegel mit welchen Dosierungen erreicht wurden, die Einflussfaktoren darauf zu identifizieren sowie Therapieeffekte durch verschiedene Zielspiegel zu untersuchen. Als sekundäre Studienziele

wurden spezifische Subgruppen (wie Patient\*innen nach Transplantationen, Patient\*innen mit spezifischen Organdysfunktionen) identifiziert und die Variabilität der Zielspiegel in diesen Gruppen untersucht. Zudem war der Effekt des Erreichens verschiedener Zielspiegel in Hinblick auf das Infektionsoutcome (z.B. Infektionsparameter) eines der sekundären Studienziele. Die unter 3.b. vorgestellte Publikation ist im Rahmen dieser Studie entstanden.

## Ergebnisse

Nachfolgend werden die einzelnen Publikationen vorgestellt, die Teile des Habilitationsprojekts sind. Die Reihenfolge orientiert sich an der unter „Fragestellung“ vorgestellten Gliederung.

### 1. Identifikation von gruppenspezifischen Besonderheiten in Hinblick auf die Prophylaxe von Komplikationen während/nach Lungentransplantation.

#### Fragestellung 1 a.

Welche Substanzen sind geeignet zur antifungalen Prophylaxe in Hinblick auf das Erreichen des Zielspiegels und Infektionsoutcome?

**Studie:** *Comparing posaconazole and itraconazole for antifungal prophylaxis in critically ill lung transplant recipients: Efficacy and plasma concentrations. Transpl Infect Dis 23(4) (2021) e13675 [3].*

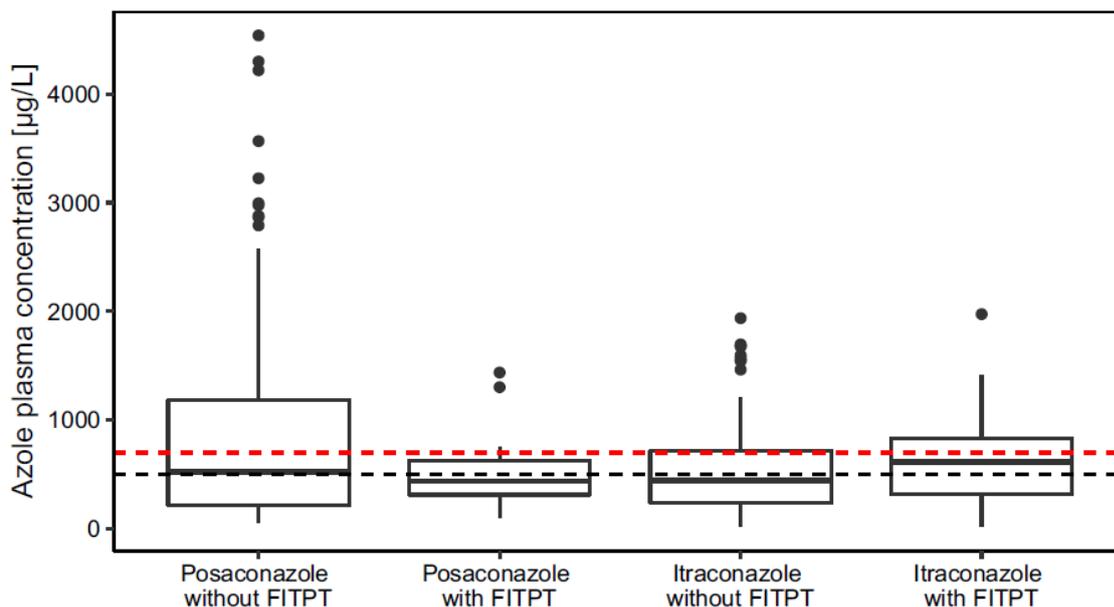
Auf Grund des hohen Risikos für Pilzinfektionen wird nach Lungentransplantation eine Pilzprophylaxe empfohlen [4]. Die dafür am häufigsten verwendeten Substanzen sind Itraconazol und Posaconazol [5]. Kritisch kranke Intensivpatient\*innen unterliegen aufgrund von pharmakokinetischen Veränderungen (z. B. einem erhöhten Verteilungsvolumen) dem Risiko suboptimaler Arzneimittelspiegel bei Standarddosierung. Frühere Studien konnten in der Tat eine hohe Variabilität und subtherapeutische Konzentrationen von Itraconazol und Posaconazol in dieser Population zeigen [6, 7]. Daher wird für beide Substanzen ein therapeutisches Drug Monitoring (TDM) empfohlen. Die British Society of Mycology empfiehlt eine Zielkonzentration im Steady State von  $\geq 500 \mu\text{g/L}$  für Itraconazol und  $\geq 700 \mu\text{g/L}$  für Posaconazol. Niedrigere Spiegel waren mit einer höheren Letalität assoziiert [8-10]. Ziel der hier vorgestellten Studie war es daher, zu untersuchen, wie viele Intensivpatient\*innen nach LTX unter antifungaler Prophylaxe mit entweder Itraconazol oder Posaconazol ausreichende Plasmaspiegel aufwiesen. Des Weiteren wurde untersucht, wie häufig auf Grund einer fungalen Durchbruchinfektion von antifungaler Prophylaxe auf antifungale Therapie gewechselt wurde.

Hierzu wurden in einem retrospektiven Studiendesign die Daten aller Patient\*innen analysiert, die zwischen Februar 2016 und November 2019 nach Lungentransplantation entweder Itraconazol Tabletten, Posaconazol Tabletten oder Posaconazol Suspension als

antifungale Prophylaxe erhalten hatten, sofern eine ausreichende Anzahl von Spiegelbestimmungen in einem sinnvollen Zeitintervall vorlag, so dass von Steady-State Bedingungen ausgegangen werden konnte. Positive Pilznachweise (Direktnachweis oder Antigennachweis) wurden dann als klinisch relevante Durchbruchinfektion gewertet, wenn nach klinischem Ermessen innerhalb von 7 Tagen nach Erstbefund von antifungaler Prophylaxe auf antifungale Therapie gewechselt wurde. Die Plasmakonzentrationen der Azole wurden mittels Massenspektrometrie unter Verwendung eines kommerziell erhältlichen Kits (Chromsystems, Gräfelfing, Deutschland) im Rahmen der klinischen Routine gemessen.

Insgesamt wurden 275 Proben von 73 Patient\*innen analysiert: 49 Patient\*innen wurden mit Itraconazol und 31 mit Posaconazol behandelt. 60% der Posaconazol Proben zeigten subtherapeutische Talspiegel ( $< 700 \mu\text{g/L}$ ), wobei nach Gabe von Posaconazol Tabletten nur 10%, nach Gabe von Posaconazol Suspension 68% der Proben subtherapeutische Talspiegel aufwiesen. Dieser Unterschied war signifikant ( $p > 0,01$ ). 55% der Itraconazol Proben zeigten subtherapeutische Talspiegel ( $< 500 \mu\text{g/L}$ ). Bei insgesamt 19 Patient\*innen (26%) wurde nach Nachweis eines Pilzbefundes von antifungaler Prophylaxe auf antifungale Therapie gewechselt („Durchbruchinfektion“). Durchbruchinfektionen zeigten sich signifikant häufiger in der Itraconazol Gruppe ( $p = .029$ , odds ratio 4,4-fach erhöht) als in der Posaconazol Gruppe und zwar unabhängig davon, ob in den jeweiligen Gruppen die Zielspiegel erreicht wurden oder nicht. Itraconazol zeigte sich somit als weniger wirksam als Posaconazol, selbst wenn die Zielspiegel erreicht wurden. Die folgende Abbildung zeigt die Azol Plasmakonzentrationen mit und ohne Durchbruchinfektion (gestrichelte Linien geben die Ziel-Targets an, rot: Itraconazol; schwarz: Posaconazol).

Abbildung 1: Azol Plasmakonzentration mit/ohne Durchbruchinfektion (nach [3]).



Diese Daten unterstützen somit den in der Literatur beschriebenen Vorteil von Posaconazol gegenüber Itraconazol zur Pilzprophylaxe in einem immunsupprimierten Hochrisikokollektiv [11, 12]. Da suffiziente Zielspiegel unter Posaconazol Tabletten signifikant häufiger erreicht wurden als unter Suspension, sollte, wann immer möglich, diese Galenik bevorzugt werden. Alternativ wird in der Literatur daher auch die intravenöse Applikation diskutiert [13, 14]. Die Ergebnisse der Studie fanden Berücksichtigung in der aktualisierten klinikinternen SOP zur antifungalen Prophylaxe nach Lungentransplantation.

#### Fragestellung 1 b.

Welche Konzentrationen von Meropenem werden nach perioperativer Antibiotikaprophylaxe im Zielorgan Lunge erreicht?

**Studie:** *Target site pharmacokinetics of meropenem: Measurement in human explanted lung tissue by bronchoalveolar lavage, microdialysis and homogenized lung tissue. Antimicrob Agents Chemother, 65 (2021) e0156421 [15].*

Die genannte Publikation enthält Ergebnisse sowohl für den Gliederungspunkt 1.b. als auch 3.a. und wird unter 3.a. vorgestellt.

## 2. Identifikation von gruppenspezifischen Besonderheiten in Hinblick auf die Diagnose von Komplikationen nach Lungentransplantation.

### Fragestellung 2 a.

Kann mittels Lungensonographie in der frühen Phase nach Lungentransplantation ein sinnvoller Mehrwert für die Diagnose der primären Transplantatdysfunktion erreicht werden?

**Studie:** *Lung ultrasound as a promising diagnostic tool for Primary Graft Dysfunction after Lung Transplantation. Accepted 2.1.2023, European Journal of Ultrasound, EJU-06-2022-4094-OA.R1 (2023) [16].*

Mit bis zu 30% ist die primäre Transplantatdysfunktion (Primary Graft Dysfunction: PGD) nach Lungentransplantation weiterhin die relevanteste Komplikation im frühen postoperativen Verlauf, die sowohl die Letalität als auch die Morbidität negativ beeinflusst [17]. Das histopathologische Korrelat der PGD ist ein diffuser Alveolarschaden mit Ödemen durch erhöhte Gefäßpermeabilität. Bei der Entstehung der PGD werden verschiedene Mechanismen, vor allem aber der Ischämie-Reperfusionsschaden, diskutiert. Eine frühe Diagnose ist für ein optimales Handling essenziell. Gemäß der International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT) wird PGD definiert durch das Auftreten diffuser Infiltrate im Röntgen-Thorax-Bild kombiniert mit einer Hypoxämie innerhalb der ersten 72 Stunden nach Transplantation [18]. Es handelt sich jedoch um eine Ausschlussdiagnose, da beispielsweise ein kardiales Lungenödem, eine Obstruktion der Pulmonalvenen oder eine Pneumonie klinisch und röntgenmorphologisch ein ähnliches Bild erzeugen können. Das bildmorphologische Korrelat der PGD ist somit wenig spezifisch. Die zentrale Rolle des Röntgenbildes in der PGD-Definition wurde daher seither kritisiert [19]. Mit Hilfe des Lungensonographs kann man spezifischer zwischen verschiedenen intrathorakalen und intrapulmonalen Pathologien unterscheiden. Über die Quantifizierung der B-Linien mit Hilfe des Sonographs kann beispielsweise ein interstitielles Syndrom/Lungenödem diagnostiziert werden. B-Linien zeigen sich als vertikal verlaufende, sich atemsynchron bewegende, echoreiche Linien, die ohne Abschwächung von der Pleura ausgehend das Lungenparenchym überlagern [20]. B-Linien sind Artefakte, die an der Grenzfläche zwischen Wasser und Luft insbesondere dann entstehen, wenn der Wassergehalt im Gewebe zunimmt. Ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten von B-Linien und dem intrapulmonalen Flüssigkeitsgehalt wurde bereits gezeigt [21,

22]. Ziel der hier vorgestellten Studie war es nun, zu untersuchen, ob die Anzahl der B-Linien mit der Referenzdiagnostik der primären Transplantatdysfunktion korreliert.

Dazu wurden prospektiv Patient\*innen nach Lungentransplantation eingeschlossen und bettseitig täglich innerhalb der ersten 72 Stunden nach LTX mittels Ultraschall die Anzahl der B-Linien quantifiziert. Die Ultraschalluntersuchung erfolgte mit den Geräten Vivid S5 oder S6 der Firma General Electric und wurde mit einem 2,5-5 MHz „Sektor“-Schallkopf durchgeführt unter Verwendung eines simplifizierten 4-Regionen Protokolls [22]. Die B-Linien wurden mittels B-Linien Score quantifiziert, indem die Anzahl der B-Linien pro Interkostalraum (0-8) zu einem Gesamtscore summiert wurden (0-32). Die Referenzdiagnose für PGD nach den Diagnosekriterien der ISHLT wurde durch den/die behandelnde(n) Intensivmediziner\*in gestellt, der/die verblindet war für die Ergebnisse der Ultraschalluntersuchung. Zudem wurden die Befunde der Röntgen-Thorax-Bilder ausgewertet, sofern diese im Rahmen der klinischen Routine angefordert worden waren. Hierzu wurden die validierten Befunde der Abteilung für Radiologie des LMU Klinikums verwendet.

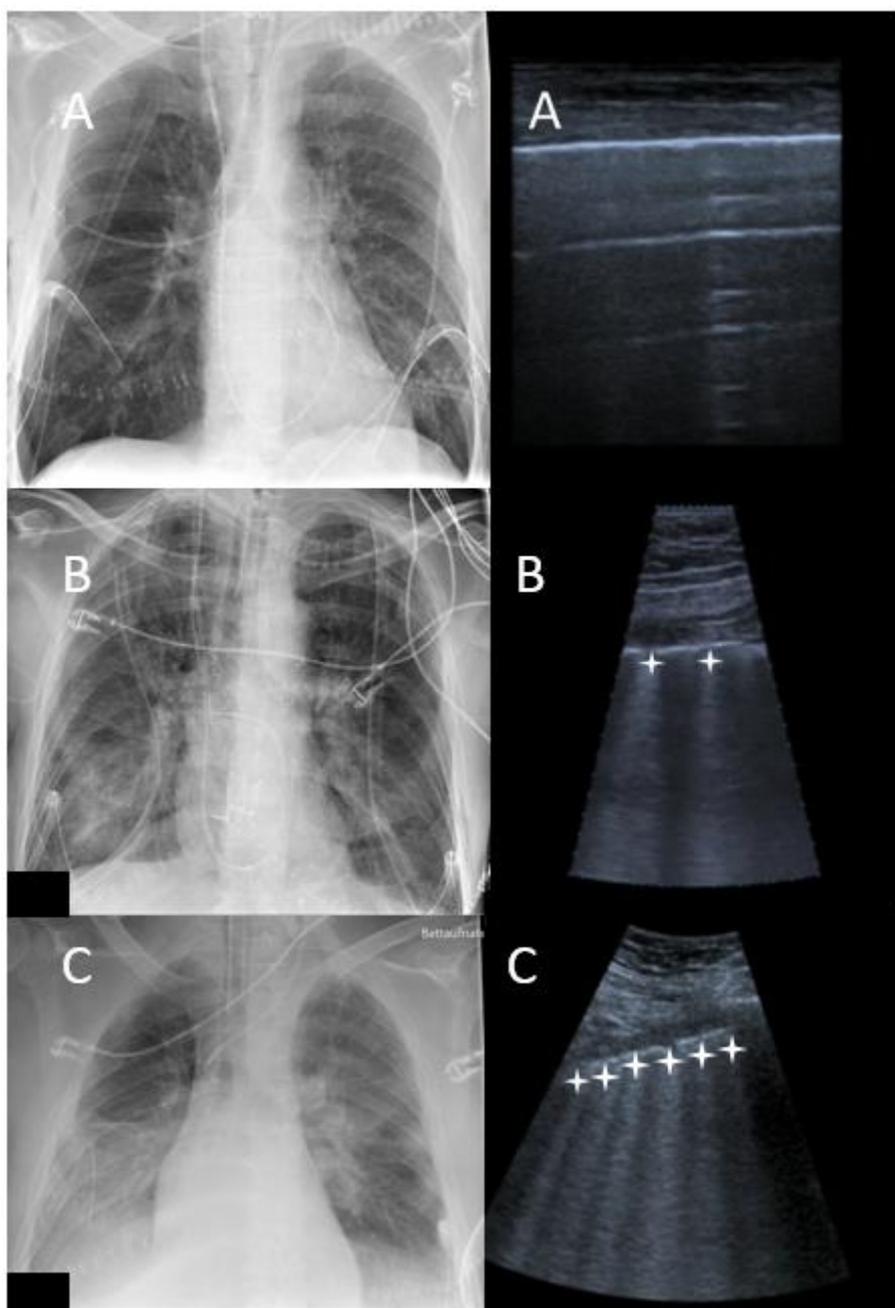
32 Patient\*innen konnten in die Studie eingeschlossen werden, von denen insgesamt 91 Lungenultraschalluntersuchungen und 59 Röntgenbilder ausgewertet wurden. Es zeigte sich, dass die Lungenultraschalluntersuchung nach Lungentransplantation in den meisten Fällen problemlos und rasch möglich war (Median der Dauer der Untersuchung 97.5 Sekunden [IQR: 85 seconds, 120 seconds] bei guten bis moderaten Schallbedingungen. Im Folgenden sind Beispielbilder dargestellt, die die röntgenmorphologische sowie sonografische Präsentation nach LTX veranschaulichen sollen.

Abbildung 2: Röntgenmorphologische und sonografische Präsentationen nach Lungentransplantation; \* = B-Linie. (nach [16]).

(A: keine primäre Transplantatdysfunktion nach ISHLT: Röntgen richtig negativ, Lungensonographie keine B-Linien; B-line Score 2.

B: keine primäre Transplantatdysfunktion nach ISHLT: Röntgen falsch positiv, Lungensonographie B-line Score 5.

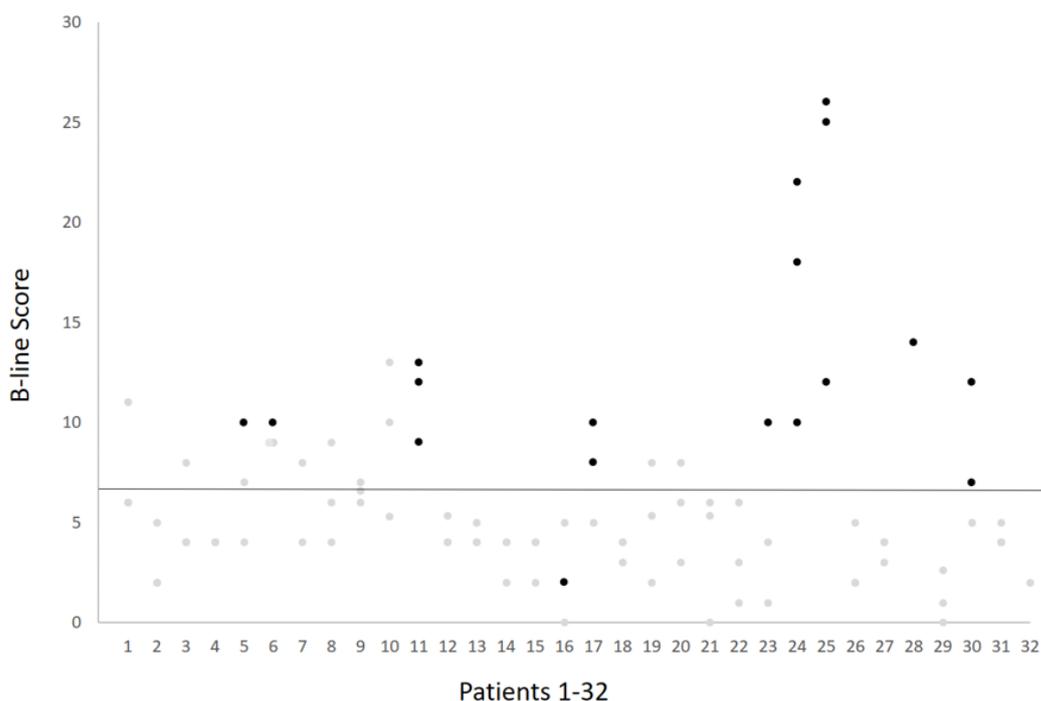
C: primäre Transplantatdysfunktion nach ISHLT: Röntgen richtig positiv, Lungensonographie B-line Score 24.)



Der mediane B-Linien Score lag bei 5 [IQR: 4, 8]. Der B-Linien Score korrelierte signifikant mit der Referenz-Diagnose PGD ( $r = 0.59$ ,  $p < 0.001$ ). Die folgende Abbildung enthält die B-Linien Scores aller Ultraschalluntersuchungen, farblich unterteilt nach dem Vorliegen einer primären Transplantatdysfunktion entsprechend der Referenzdiagnose nach ISHLT (schwarz: PGD laut Referenzdiagnose vorliegend / grau: PGD laut Referenzdiagnose nicht vorliegend). Ein B-Linien Score von 6,8 erwies sich nach Prüfung der Sensitivität und Spezifität als optimal ausgewogenes Diagnosekriterium für die PGD (Sensitivität = 94,4 %, Spezifität = 83,3 %). 17 Patient\*innen (53 %) hatten mindestens einen B-Linien-Score über 6,8, bei insgesamt 29 (32 %) Untersuchungen.

Abbildung 3: B-Linien Scores (nach [16]).

(graue Linie markiert den optimalen Score zur Diagnose einer primären Transplantatdysfunktion)



Zudem zeigte sich eine signifikante negative Korrelation zwischen B-Linien Score und Oxygenierungsindex ( $r = -0.41$ ,  $p < 0.001$ ). Auch zwischen Röntgenbildern und der Diagnose PGD fand sich eine signifikante, wenn auch nur moderate Korrelation ( $r = 0.34$ ,  $p = 0.008$ ), nicht aber zwischen Röntgenbildern und Oxygenierungsindex. Der B-Linien-Score erwies sich

bei der Diagnose PGD gegenüber der Röntgenaufnahme in den Receiver-Operating-Characteristics-Kurven mit einem Wert für die Fläche unter der Kurve von 0,921 gegenüber 0,708 als überlegen.

Der B-Linien Score zeigte sich somit als vielversprechendes diagnostisches Tool, ein primäres Transplantatversagen bettseitig, rasch und zuverlässig vorherzusagen. Seine Überlegenheit gegenüber der kritisierten Röntgen-Thorax Übersichtsaufnahme ist eindrucksvoll. Daher sollten nach Ansicht der Autorin weitere Studien folgen, um die Rolle des Lungenschall bei der Diagnose der primären Transplantatdysfunktion zu validieren.

Fragestellung 2 b.

Hat die Gabe von Verdauungsenzymen einen Einfluss auf die Aspergillendiagnostik?

**Studie:** *Digestive enzymes of fungal origin as a relevant cause of false positive Aspergillus antigen testing in intensive care unit patients. Infection 49(2) (2021) 241-248 [23].*

Die Diagnose einer Invasiven Aspergillose (IA) ist im klinischen Alltag bei immunsupprimierten Intensivpatient\*innen eine Herausforderung. Hilfestellung bei der Diagnose können die Kriterien der European Organization for Treatment of Cancer/Mycosis (EORTC) geben, die allerdings für neutropene Patient\*innen aus dem hämatologischen Formenkreis validiert wurden [24]. Nach diesen setzt sich die Diagnose der IA aus verschiedenen Kriterien (wie Bildgebung, Patient\*innenfaktoren, histopathologischen und mikrobiologischen Befunden) zusammen. Je nach Befundkonstellation kann eine IA dann mit unterschiedlicher Sicherheit diagnostiziert werden (possible/probable/proven IA). Als ein Bestandteil zur frühen Detektion einer möglichen Aspergilleninfektion hat sich das Galactomannan-Antigen aus dem Serum bzw. aus der bronchoalveolären Lavage (BAL) etabliert. Galactomannan (GM) ist ein Polysaccharid und ein wichtiger Bestandteil der Zellwände von Aspergillus-Arten. Es kann während einer invasiven Infektion im Blutkreislauf des Wirtes nachgewiesen werden. Der GM-Antigen-Test ist ein Doppelsandwich-Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA), der weitverbreitet zur Untersuchung auf IA verwendet wird. Die Sensitivität des GM-Tests für IA liegt bei immunsupprimierten neutropenen Patient\*innen zwischen 70 und 85 % und die Spezifität zwischen 78 und 91 % [25]. Es liegen keine ausreichenden Daten über die Performance des Tests bei Patient\*innen nach einer soliden Organtransplantation vor. Sensitivität und Spezifität könnten in dieser Situation geringer sein. Im klinischen Alltag wird

dennoch häufig bereits bei positivem GM-Antigen-Nachweis bei immunsupprimierten Patient\*innen eine aspergillenwirksame Therapie eingeleitet. Umso wichtiger ist es, Störfaktoren auf die Testperformance zu kennen. Falsch-positive GM-Antigenbefunde wurden bereits beschrieben, insbesondere im Zusammenhang mit der Verabreichung von Piperacillin/Tazobactam, am Ehesten auf Grund einer Kontamination mit Pilzstrukturen [26]. Ein Einfluss von Verdauungsenzymen auf die diagnostische Aussagekraft des GM-Antigen-Tests wurde bisher noch nicht untersucht. Verdauungsenzympräparate wie Nortase<sup>®</sup> enthalten Pilzenzyme, die von *Aspergillus oryzae* synthetisiert werden, der, wie *Aspergillus fumigatus*, ebenfalls GM in seiner Zellwand enthält.

Nortase<sup>®</sup> wird zur Enzymsubstitution bei exokriner Pankreasinsuffizienz eingesetzt. Der Vorteil von Nortase<sup>®</sup> auf der Intensivstation im Gegensatz zu alternativen Formeln ist, dass die Kapseln geöffnet werden können und das enthaltene Pulver gegenüber der Magensäure stabil ist. Daher ist eine enterale Anwendung über Ernährungssonde möglich. Nortase<sup>®</sup> ist somit die bevorzugte Substanz für enteral ernährte Patient\*innen mit exokriner Pankreasinsuffizienz, die nicht in der Lage sind, Medikamente oral einzunehmen - in unserem Fall meist Patient\*innen mit Cystischer Fibrose nach Lungentransplantation.

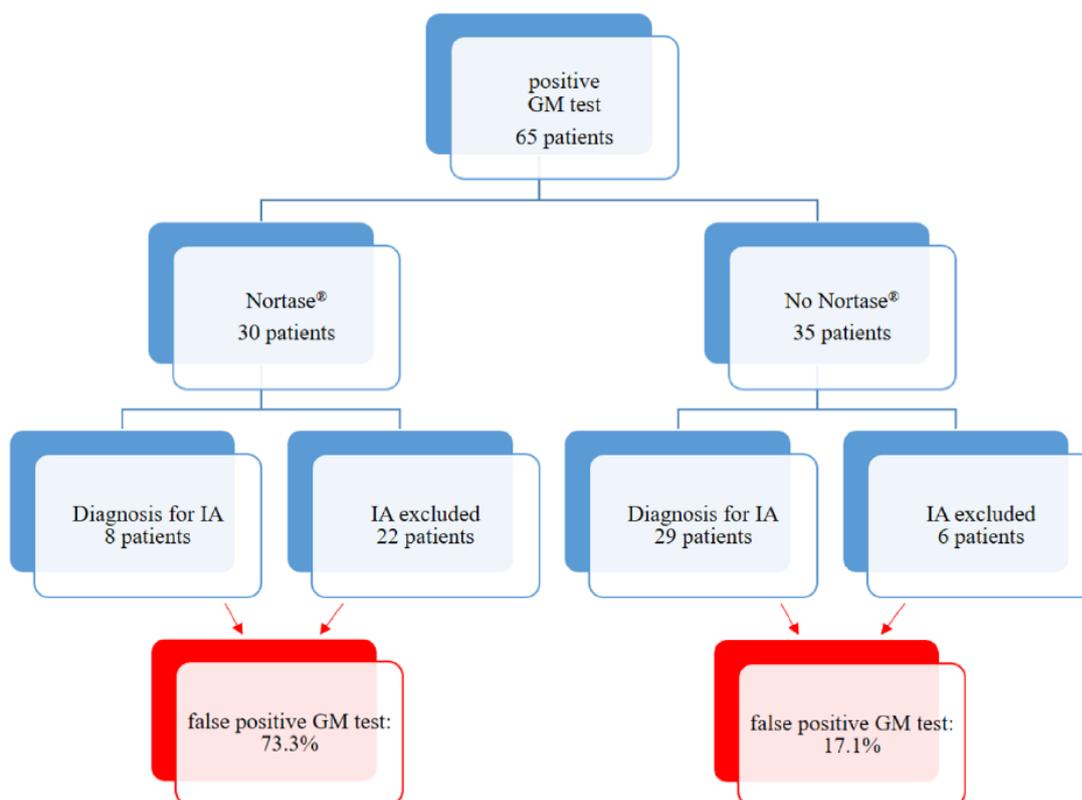
In einer monozentrischen, retrospektiven Observationsstudie untersuchten wir, ob die Gabe von Nortase<sup>®</sup> über Magensonde bei kritisch kranken Patient\*innen einen Einfluss auf die Validität des Galactomannan-Antigen-Tests hat. Hierzu wurden alle Patient\*innen analysiert, die zwischen Januar 2016 und April 2020 auf den anästhesiologischen Intensivstationen einen positiven Galactomannan-Antigen-Test im Serum aufwiesen. Diese wurden in zwei Gruppen unterteilt: Patient\*innen, die während des intensivmedizinischen Aufenthaltes Nortase<sup>®</sup> erhalten hatten und Patient\*innen, die keine Nortase<sup>®</sup> erhalten hatten. Mit Hilfe der Patient\*innenakten wurde an Hand der oben genannten EORTC-Kriterien untersucht, ob die Patient\*innen eine IA aufwiesen. Zusätzlich wurden In vitro Untersuchungen an Nortase<sup>®</sup>-Proben auf GM und dem panfungalen Marker  $\beta$ -1,3-D-glucan (BDG) durchgeführt.

65 Patient\*innen zeigten im Analysezeitraum mindestens einen positiven GM-Antigen Nachweis. Davon hatten 30 Nortase<sup>®</sup> erhalten und 35 keine Nortase<sup>®</sup> erhalten. Die Indikation für die Applikation von Nortase<sup>®</sup> war in 90% der Fälle (27 von 30 Patient\*innen) die exokrine Pankreasinsuffizienz bei Mukoviszidose bei Patient\*innen nach Lungentransplantation.

In der Nortase®-Gruppe wiesen insgesamt 8 Patient\*innen eine IA gemäß den Kriterien der EORTC auf. 22 Patient\*innen zeigten zwar einen positiven GM-Antigen-Test, aber trotz intensiver Diagnostik ansonsten keinerlei Hinweis auf eine IA. Folglich wurden diese 22 Patient\*innen (73,3 %) mit GM-Antigenämie als einzigem Parameter der auf IA hinwies, als falsch-positiv eingestuft.

Im Gegensatz dazu wurden bei 29 Patient\*innen der nicht-Nortase®-Gruppe gemäß den Kriterien der EORTC eine IA diagnostiziert und nur sechs Patient\*innen (17,1%) wurden als falsch positiv klassifiziert. In der folgenden Abbildung wird dieser Zusammenhang grafisch zusammengefasst.

Abbildung 4: Galactomannan Test Performance mit/ohne Nortase® (nach [23]).



Die Gesamtrate der falsch-positiven Ergebnisse der GM-Tests lag bei 43,1 %. Falsch-positive Ergebnisse zeigten sich signifikant häufiger in der in der Nortase®-Gruppe (73,3 %) als in der Kontrollgruppe (17,1 %,  $p < 0,001$ ). Während der positive prädiktive Wert des GM-Tests in der Kontrollgruppe bei 0,83 lag, sank er in der Nortase®-Gruppe drastisch auf 0,27. In-vitro-

Analysen bewiesen, dass das Nortase<sup>®</sup>-Enzympräparat hochpositiv für die Pilzantigene GM und  $\beta$ -1,3-D-Glucan war.

Die Ergebnisse erlaubten die Schlussfolgerung, dass die Verabreichung von Verdauungsenzymen pilzlichen Ursprungs wie Nortase<sup>®</sup> die Testergebnisse des GM-Antigen-Tests zumindest bei intensivmedizinischen Patient\*innen verfälschen. Ursächlich für den Übertritt ins Blut könnte eine gestörte Schleimhautintegrität des Gastrointestinaltraktes sein, die zu einer Translokation von GM in die Zirkulation führen könnte. Das Phänomen der intestinalen Hyperpermeabilität wird regelhaft bei kritisch kranken Patient\*innen beobachtet und könnte bei Patient\*innen mit Mukoviszidose zusätzlich verstärkt auftreten [27].

Die Studienergebnisse wurden auch von der herstellenden Firma Repha als so relevant eingestuft, dass nach Veröffentlichung der Studie ein Warnhinweis in der Packungsbeilage von Nortase<sup>®</sup> zu finden ist: „Es gab Berichte über positive Versuchsergebnisse bei der Verwendung des Bio-Rad Laboratories Platelia Aspergillus EIA-Tests bei intensivmedizinischen Patienten, die Nortase<sup>®</sup> über eine Magensonde erhalten haben und bei denen anschließend festgestellt wurde, dass sie keine Aspergillus-Infektion hatten. Daher sollten positive Ergebnisse bei Patienten, die Nortase<sup>®</sup> erhalten, mit Vorsicht interpretiert werden und durch weitere diagnostische Methoden bestätigt werden [28]“.

### 3. Identifikation von gruppenspezifischen Besonderheiten in Hinblick auf die Therapie von Komplikationen nach Lungentransplantation.

Fragestellung 3 a.

Können Antibiotikakonzentrationen im Blut als Surrogat für Antibiotikakonzentrationen im Zielorgan Lunge dienen?

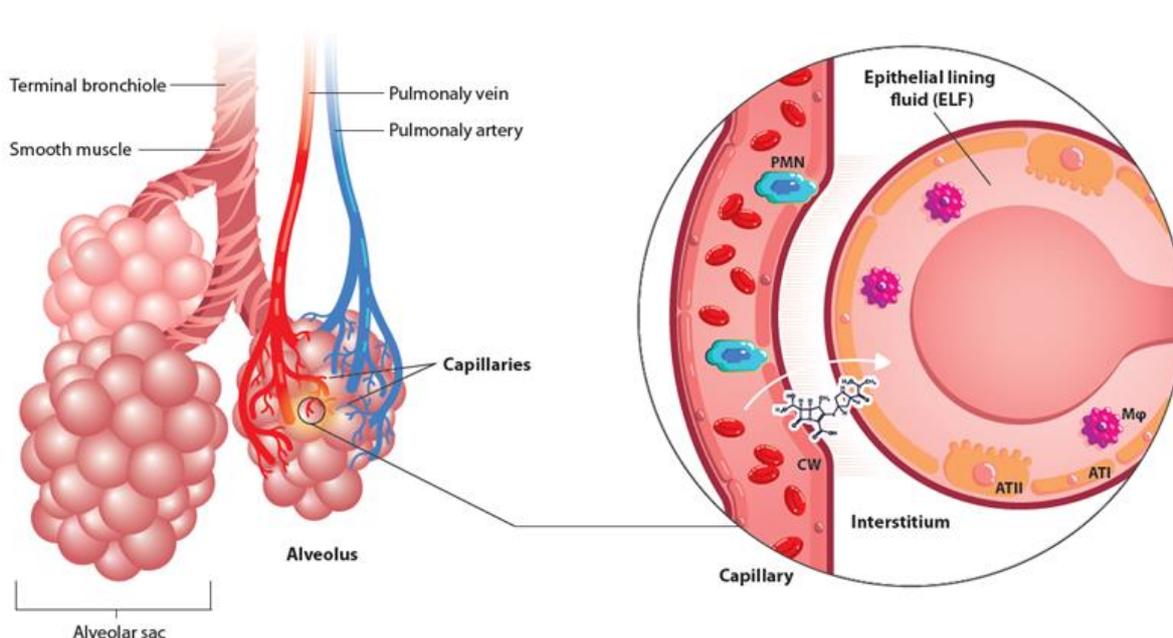
**Studie:** *Target site pharmacokinetics of meropenem: Measurement in human explanted lung tissue by bronchoalveolar lavage, microdialysis and homogenized lung tissue . Antimicrob Agents Chemother 65(12) (2021) e0156421 [15].*

Bei dem üblicherweise durchgeführten TDM im Blut dient die Antibiotikakonzentration im Blut als Surrogatparameter für die Konzentration am Zielort der Infektion. Über die Gewebepenetration von Meropenem in die unterschiedlichen Lungenkompartimente existieren verhältnismäßig wenige Daten, insbesondere bei pneumonisch verändertem Lungengewebe. Zudem zeigten verschiedene Studien, dass die Gewebekonzentration von

Meropenem im Zielorgan Lunge signifikant unter der im Blut lag [29]. Dazu kommt, dass die Lunge aus unterschiedlichen Subkompartimenten besteht, in denen sich Infektionen abspielen können: Während Viren und atypische Erreger häufig intrazellulär agieren, ereignet sich die typische Pneumonie in den Alveolen des unteren Respirationstraktes. Diese Alveolen werden durch die Epithelial Lining Fluid (ELF) ausgekleidet, die durch eine bronchoalveoläre Lavage zur Bestimmung von Arzneimittelspiegeln gewonnen werden kann. Nach intravenöser Gabe muss das Antibiotikum zunächst die Blut-Alveolar-Schranke überwinden, um in die ELF zu gelangen. Diese Schranke besteht aus der fenestrierten alveolären Kapillarwand, dem Interstitium und den Zellen des alveolären Epithels, die über Tight-Junctions verbunden sind. Dies stellt eine signifikante Barriere für die Penetration von Substanzen dar. Im Verlauf kann bei konsolidierter Pneumonie die Alveolarwand penetriert werden und sich die Pneumonie im tieferen Kompartiment, dem Interstitium, ausbreiten. Daher stellt auch das Interstitium der Lunge ein wichtiges Zielkompartiment für antibiotische Substanzen dar. Die unterschiedlichen Kompartimente der Lunge werden in der folgenden Grafik veranschaulicht.

Abbildung 5: Schematische Darstellung der unterschiedlichen Kompartimente der Lunge (nach [15]).

(ATI/ATII: Type I and II epithelial cells, M $\phi$ : alveolar macrophage, CW: capillary walls, PMN: migrating polymorphonuclear leukocytes)



Aktuell werden Antibiotikakonzentrationen im Lungengewebe bevorzugt in den Subkompartimenten ELF und Interstitium bestimmt. Allerdings ist die Bestimmung

methodisch herausfordernd sowie invasiv. Die ELF wird üblicherweise im Rahmen einer Bronchoskopie über eine BAL gewonnen. Daher gibt es in den meisten Studien nur wenige Datenpunkte pro Studienteilnehmer\*in. Während der BAL ist die Applikation von Flüssigkeit erforderlich, so dass anschließend die Verdünnung herausgerechnet werden muss. Dies erhöht die Fehleranfälligkeit und stellt Limitationen für die Methodik dar. Die freie Antibiotikakonzentration im Interstitium kann mittels Mikrodialyse (MD) bestimmt werden. Dabei handelt es sich um ein semiinvasives Verfahren: Zur Messung wird ein Katheter in das zu untersuchende Gewebe eingeführt. Die Spitze des Katheters besteht aus einer semipermeablen Membran, die für Wasser und andere niedermolekulare Substanzen durchlässig ist und über die die Diffusion von ungebundenem Wirkstoffmoleküle dem Konzentrationsgradienten folgend aus dem Interstitium in das arzneimittelfreie Perfusat erfolgt. Das nun entstandene Mikrodialysat wird auf der anderen Seite des Katheters freigegeben, gesammelt und nach Kalibrationsschritten gemessen.

Eine weitere Methode zur Bestimmung der Antibiotikakonzentration im Gewebe stellt die Messung aus dem Gesamtgewebe, dem Homogenisat, dar. Methodisch ist die Bestimmung der Antibiotikakonzentration aus dem Homogenisat zuverlässig und etabliert. Allerdings kann im Homogenisat nicht zwischen intra- und extrazellulär unterschieden werden. Das Homogenisat stellt somit kein eigenes Kompartiment im eigentlichen Sinne, sondern eine Mischung aus allen Kompartimenten dar. Die Aussagekraft der Messung von Antibiotikaspiegeln aus dem Homogenisat ist somit limitiert.

Das Ziel der hier vorgestellten Studie war es, in explantierten Lungenflügeln unmittelbar nach Lungentransplantation in den Lungenkompartimenten ELF, Interstitium und Homogenisat die Meropenemkonzentration zu bestimmen und mit der im Blut zu korrelieren. Hierzu wurden 10 Patient\*innen eingeschlossen, die während der Einleitung zur Lungentransplantation Meropenem (1 oder 2 Gramm über 30 Minuten) als perioperative Antibiotikaphylaxe erhalten hatten. Die der Lungentransplantation zu Grunde liegenden Diagnosen waren in absteigender Reihenfolge der Häufigkeit: Zystische Fibrose (n = 4), interstitielle pulmonale Fibrose (n = 4), COPD (n = 1) und Sarkoidose (n = 1). Während der Lungentransplantation wurden zum Zeitpunkt des Klemmens der jeweiligen Pulmonalarterie die Meropenemkonzentrationen im Blut bestimmt. In den explantierten Lungenflügeln wurde unmittelbar nach Explantation noch im Operationssaal eine Bronchoskopie über den abgesetzten Bronchus zur Gewinnung der ELF durchgeführt. Zusätzlich wurden ein

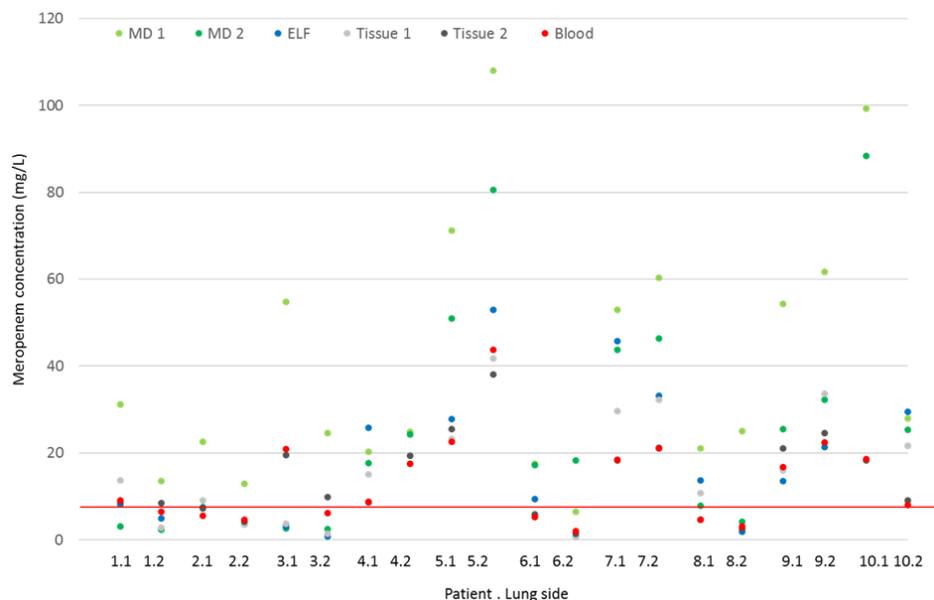
Mikrodialyse-Katheter zur Gewinnung der interstitiellen Flüssigkeit (IF) in das Gewebe implantiert sowie ein Gewebestück zur Bestimmung der Antibiotikakonzentration aus dem Homogenisat asserviert. Die Meropenembestimmung im Blut und im Mikrodialysat erfolgte nach einer bereits publizierten HPLC-MS/MS Methode [30, 31]. Die Konzentration des ungebundenen Meropenems in der IF wurde an Hand der folgenden Formel kalkuliert:

$$\text{MER}_{\text{IF}} = \frac{\text{MER}_{\text{dialysat}}}{1 - (\text{MER}_{\text{retrodialysate}} / \text{MER}_{\text{retroperfusate}})}$$

Die Messung in der BAL und im Homogenisat erfolgte mittels einer Isotope Dilution Ultra High Performance Liquid Chromotography Tandem-Massenspektrometrie (UHPLC-MS/MS) nach der Methode von Zander et al [32].

Die folgende Abbildung zeigt die Meropenemkonzentrationen der einzelnen Patient\*innen in den unterschiedlichen Kompartimenten pro Lungenflügel. Die rote Linie markiert die Zielkonzentration von 8 mg/l, die bei Meropenem nach EUCAST Clinical Breakpoint bei unklarem Erregerspektrum als orientierender Ziel-Talspiegel genannt wird.

Abbildung 6: Meropenemkonzentrationen der unterschiedlichen Kompartimente (nach [15]).



Die meisten Blutspiegel lagen über diesem Zielspiegel. 37,5% der Gewebespiegel lagen jedoch darunter. Auf Grund des Studiensettings konnten keine Talkonzentrationen nach Erreichen des Steady-State gemessen werden, so dass die Interpretation schwierig ist. Dennoch können wir schlussfolgern, dass eine wirksame Zielortkonzentration zum Zeitpunkt einer möglichen Infektion bei einer relevanten Anzahl von Patient\*innen nicht erreicht wurde, was bei der Verwendung der Blutkonzentration als Surrogat ohne kritisches Verständnis übersehen worden wäre. Möglicherweise auf Grund der niedrigen Patient\*innenanzahl konnte kein Einfluss der der Lungentransplantation zu Grunde liegenden Diagnose (interstitielle versus obstruktive Lungenerkrankung) auf die Gewebespiegel und die Gewebepenetration gefunden werden. Auch zur Untersuchung dieser Fragestellung wird aktuell ein größerer Datensatz (n=30) untersucht, der im Rahmen dieser Studie generiert wurde. Mit Hilfe pharmakokinetischer-/dynamischer Modelle soll dadurch eine Dosierungsempfehlung zur perioperativen Antibiotikaphylaxe zur Lungentransplantation mit Meropenem generiert werden.

### Fragestellung 3 b.

#### Welche Zielbereiche von Meropenem korrelieren mit dem therapeutischen Erfolg?

**Studie:** *The higher the better? Defining the optimal beta-lactam target for critically ill patients to reach infection resolution and improve outcome. J Intensive Care 8(1) (2020) 86 [33].*

Bisher gibt es nur wenig valide Daten zur optimalen Zielkonzentration von Betalaktamantibiotika. Es ist bekannt, dass der für die Wirkung von Betalaktamantibiotika entscheidende Zielparameter die Zeit ist, die die Antibiotikakonzentration über der minimalen Hemmkonzentration (MHK) liegt ( $T > \text{MHK}$ ). Die empfohlenen Zielbereiche für Talspiegel liegen zwischen 40-60 % der Zeit oberhalb der einfachen MHK [34] bis hin zu 100 % der Zeit oberhalb der 4- bis 8-fachen MHK. [35]. Bisher ungeklärt ist, ob diese hohen Zielspiegel mit einer Verbesserung des Outcome, sowohl in Hinblick auf Infektkontrolle als auch Überleben, assoziiert sind. Ziel der hier vorliegenden Studie war es somit, diese Frage für die Betalaktamantibiotika Piperacillin und Meropenem zu untersuchen [33].

Gescreent wurden Daten von fast 1400 Patient\*innen, die während ihres intensivmedizinischen Aufenthaltes mit einer der beiden Substanzen behandelt wurden. Da 50% dieser Patient\*innen im Rahmen einer Transplantation intensivmedizinisch behandelt wurden und sich aus den Ergebnissen wichtige Schlüsse für dieses Kollektiv ziehen lassen, wurde diese Studie in die Habilitationsschrift inkludiert, obwohl sie sich nicht exklusiv auf das Transplantations-Kollektiv bezieht. Ein besonderer Ansatzpunkt der vorliegenden Studie war es, durch spezielle Datenselektion nur die Daten der Patient\*innen zu analysieren, bei denen die Antibiotikagabe mutmaßlich die relevante kausale Therapie bei der Behandlung der Infektion war. Eingeschlossen wurden somit nur Patient\*innen, bei denen mindestens drei Talspiegel gemessen wurden, keine weiteren antibakteriellen Substanzen gegeben wurde und eine Infektion (nicht Besiedelung) mit einem Keim nachgewiesen wurde, der sensibel auf die analysierten Substanzen war. Die folgende Abbildung zeigt die Selektion der Patient\*innen nach den genannten Kriterien.

Abbildung 7: Selektion der Studienpopulation (nach [33]).



Nach dieser Selektion verblieben 55 Patient\*innen, die nun abhängig von ihrem erreichten Target in drei Gruppen eingeteilt wurden: Gruppe 1 enthielt 17 Patient\*innen, die einen Talspiegel aufwiesen, der unterhalb der MHK des detektierten Keims lag. Gruppe 2 bestand aus 24 Patient\*innen, deren Talspiegel im Bereich der 1- bis 4-fachen MHK und Gruppe 3 aus 14 Patient\*innen, deren Talspiegeln oberhalb der 4-fachen MHK lag.

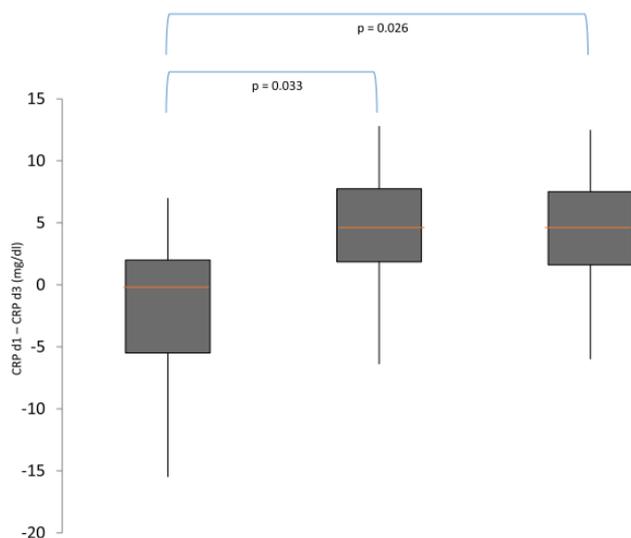
Analysiert wurde, ob sich die Gruppen unterschieden in Hinblick auf einen Abfall der Entzündungsparameter an Tag 3 nach Beginn der antibiotischen Therapie sowie in Bezug auf den Unterschied zwischen erwarteter und tatsächlicher 28-Tage-Letalität. Die erwartete Letalität wurde mit Hilfe des APACHE II Scores aus der Literatur extrahiert [36]. Zur Detektion der Gruppenunterschiede wurde eine einseitige Varianzanalyse (ANOVA) mit dem post-hoc Tukey-Test durchgeführt. Einflussfaktoren auf die Krankenhaussterblichkeit wurden mittels bivariater logistischer Regressionsanalyse detektiert. Der Vergleich zwischen erwarteter und tatsächlicher Letalität wurde mit Hilfe des Mann Whitney U-Tests durchgeführt.

Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied in Bezug auf die Änderung der Inflammationsmarker (c-reaktives Protein, CRP,  $\Delta$ CRP) von Beginn der Antibiotikatherapie bis Tag 3 zwischen den Gruppen. Signifikant größer war der CRP-Abfall von Gruppe 2 im Vergleich

zu Gruppe 1 ( $p = 0,033$ , 95% Konfidenzintervall: -11,2 bis -0,4mg/dl), sowie von Gruppe 1 zu Gruppe 3 ( $p = 0,026$ , 95% Konfidenzintervall: -12,9 bis -0,7 mg/dl), wohingegen sich zwischen Gruppe 2 und 3 kein signifikanter Unterschied in Hinblick auf die Dynamik des CRP-Abfalls zeigte. Die folgende Abbildung veranschaulicht diese Zusammenhänge graphisch:

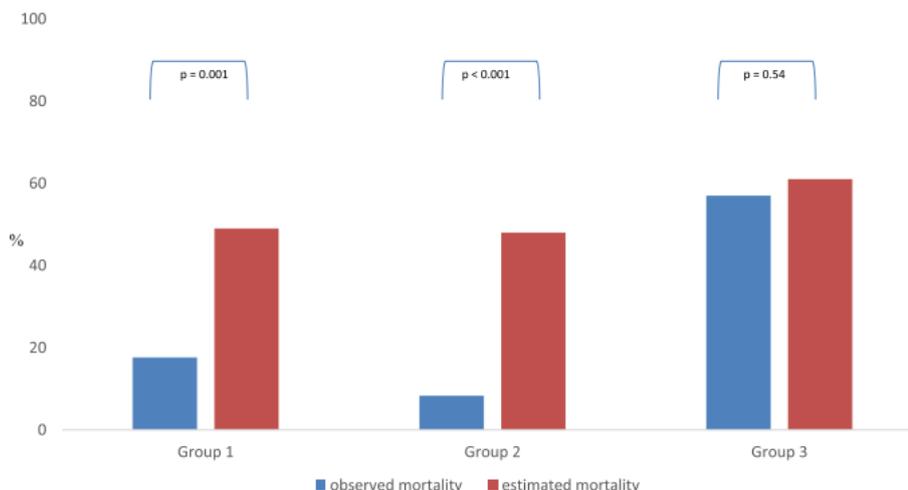
Abbildung 8:  $\Delta$ CRP (Tag 1 bis Tag 3) in den 3 Gruppen (nach [33]).

(rote Linie: Median; graue Box: IQR)



Die beobachtete Krankenhaussterblichkeit in den Gruppen 1,2 und 3 lag bei 17,6, 8,3 und 57,0%. Die erwartete Sterblichkeit nach APACHE II Score betrug 49,0, 48,0 und 61,0%. Somit zeigte sich eine signifikant niedrigere beobachtete Letalität im Vergleich zur erwarteten Letalität in den Gruppen 1 und 2 ( $p = 0,001$ ,  $p = < 0,001$ ), nicht hingegen in der Gruppe 3 ( $p = 0,54$ ). Diese Zusammenhänge veranschaulicht die folgende Abbildung.

Abbildung 9: Erwartete (estimated) und beobachtete (observed) Letalität nach Gruppen (nach [33]).



Zusammengefasst zeigt die vorliegende Studie die Problematik der Analyse des idealen Zielbereichs: Das Studiensetting muss retrospektiv erfolgen, da das Anstreben einer studienbedingten Zielkonzentration unterhalb der MHK ethisch nicht durchführbar wäre. Zudem ist eine durchdachte Patient\*innenselektion essenziell, um eine Dilution der Effekte zu vermeiden. Unter Beachtung dieser Aspekte ist bereits in kleinen Gruppengrößen ein signifikanter Outcomeeffekt zu sehen, der, zumindest nach den Ergebnissen dieser Studie, den Trend zu immer höheren Zielbereichen kritisch hinterfragen lässt. Auf Grund des Einschlusses von 50% transplantierten Patient\*innen könnte die Polymedikation, die in diesem Patient\*innen-Kollektiv häufig erforderlich ist, durch zunehmende Toxizität bei höheren Zielspiegeln diesen Effekt möglicherweise erklären [37]. Eine bedachte Anpassung der Antibiotikadosierungen nach TDM zur Vermeidung subtherapeutischer, aber vor allem auch supratherapeutischer Talspiegel ist besonders in Hinblick auf dieses vulnerable Klientel zu empfehlen.

## Zusammenfassung

Zusammenfassend lassen sich die folgenden Erkenntnisse aus den vorgestellten Projekten ziehen:

Posaconazol ist nach Lungentransplantation zur antifungalen Prophylaxe gut geeignet und dem Itraconazol in Hinblick auf die Vermeidung von fungalen Durchbruchinfektionen überlegen.

Mittels Lungenscintigraphie kann die primäre Transplantatdysfunktion valide diagnostiziert werden und zeigt sich gegenüber der Röntgenthoraxaufnahme überlegen.

Ein positiver Galactomannan-Antigen-Test unter Applikation von fungalen Verdauungsenzymen wie Nontase® kann nicht sinnvoll verwertet werden, da dieser häufig falsch positiv ist.

Bei perioperativer Antibiotikaprophylaxe während Lungentransplantation mit Meropenem ist der Rückschluss auf ausreichende Antibiotikakonzentrationen im Zielkompartiment Lunge aus Antibiotikakonzentrationen im Blut nicht valide möglich. Die Konzentrationen im Zielkompartiment Lunge sind häufig niedriger als im Blut und unterhalb der empfohlenen Zielspiegel. Dies ist insbesondere vor dem Hintergrund problematisch, dass zu hohe Antibiotikaspiegel wiederum möglicherweise mit einem schlechteren Outcome assoziiert sind.

## Übertragung der Ergebnisse in die Klinik

Die hier vorgestellten Studien lassen sich konkret in die klinische Praxis übertragen und können somit mutmaßlich das Management nach Lungentransplantation weiter verbessern.

Die Ergebnisse der Studie zur antifungalen Prophylaxe nach LTX (siehe 1.a.) fanden bereits Berücksichtigung in der entsprechenden klinikinternen SOP.

Die Erkenntnis, dass die Gabe von Nortase® die Aspergillen Antigen Diagnostik verfälscht, führte zur Aufnahme einer entsprechenden Warnung in die Packungsbeilage. Im klinischen Alltag hat sich die Praxis seither verändert und bei Patient\*innen, die Nortase® erhalten, wird bei positivem GM Befund keine antifungale Therapie eingeleitet, sofern sich in der weiterführenden Diagnostik kein weiterer Hinweis für eine invasive Aspergillose zeigt.

Zum Ausschluss/zur Bestätigung einer primären Transplantatdysfunktion wird im klinischen Alltag bereits regelmäßig der Lungensonographie hinzugezogen, sofern das Röntgen-Thoraxbild differentialdiagnostische Zweifel aufwirft. Gerade die Kombination aus Röntgenbild und Lungensonographie lässt nach Einschätzung der Autorin meist eine eindeutige Diagnose zu, so dass rasch therapeutische Schritte eingeleitet bzw. unnötige Maßnahmen vermieden werden können.

Die optimalen Zielspiegel von Antibiotika im Blut stellen weiterhin eine Herausforderung dar: So sehen wir einerseits, dass zu hohe Zielspiegel möglicherweise das Outcome verschlechtern, zumindest aber nicht zu einer besseren Infektionskontrolle beitragen. Andererseits muss aber auch vor der vereinfachten Annahme gewarnt werden, dass entsprechende Blutspiegel zu ausreichenden Gewebespiegeln im Zielorgan der Infektion führen. Hier bedarf es weiterer Studien zur Definition des optimalen Blut- wie Zielorgan-Zielspiegels, um sub- wie supratherapeutische Antibiotikakonzentrationen zu vermeiden.

## Ausblick

Ziel der hier vorgestellten Forschungsarbeit ist es, das Outcome nach Lungentransplantation weiter zu verbessern mit dem Schwerpunkt auf dem Management der Prophylaxe, der Diagnostik und der Therapie der frühen postoperativen Komplikationen im Rahmen der intensivmedizinischen Therapie.

Im Rahmen dieser Forschungsarbeit sind bereits weitere Projekte initiiert bzw. weit fortgeschritten:

Aktuell befinden sich die Daten von 30 Patient\*innen nach Lungentransplantation, deren Meropenemkonzentrationen in verschiedenen Kompartimenten der Lunge und im Blut im Rahmen des ALF-Projektes bestimmt wurden (siehe 1.b., 3.a.), zur Erstellung eines pharmakokinetischen Modells bei der Arbeitsgruppe „Pharmakokinetische Datenanalyse“ von Frau Professor Kloft an der Freien Universität Berlin. Ziel ist es, mit Hilfe dieses Modells eine Dosierungsempfehlung zur perioperativen Antibiotikaphylaxe bei Lungentransplantation zu generieren. Mit Ergebnissen rechnen wir im Jahr 2023.

Bereits abgeschlossen ist der experimentelle Teil eines vom BMBF geförderten Verbundforschungsprojekts des LMU Klinikums, der Katholischen Universität Eichstätt sowie der Reactive Robotics GmbH. Ziel des Projekts war es, die Voraussetzungen für die Implementierung eines robotischen Systems zur Frühmobilisierung auf Intensivstationen zu schaffen. Als Studienkollektiv dienten ausschließlich Patient\*innen unmittelbar nach Lungentransplantation. Als sekundäre Studienziele wurden unter anderem die Änderung der mittels Ultraschall bestimmten Muskelmasse (Musculus quadriceps femoris, Zwerchfell) sowie verschiedene funktionelle Outcome Parameter (wie die Ermittlung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität mit Hilfe des Short Form Gesundheitsfragebogens (SF-36)) definiert. Daten von historischen Patient\*innen dienten als Vergleichsgruppe. Insgesamt konnten über 30 Patient\*innen in die Interventionsgruppe eingeschlossen werden, was aktuell die größte Studienpopulation zum Thema roboterassistierte Frühmobilisation auf Intensivstationen darstellt. Das Projekt wird im Frühjahr 2023 abgeschlossen [38, 39].

## Literaturverzeichnis

- [1] Deutsche Stiftung Organtransplantation: DSO Jahresbericht 2020, (2020).
- [2] D.C. Chambers, W.S. Cherikh, M.O. Harhay, D. Hayes, Jr., E. Hsich, K.K. Khush, B. Meiser, L. Potena, J.W. Rossano, A.E. Toll, T.P. Singh, A. Sadavarte, A. Zuckermann, J. Stehlik, H. International Society for, T. Lung, 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*, 38 (2019) 1042-1055.
- [3] S. Kallee, C. Scharf, I. Schroeder, M. Paal, M. Vogeser, M. Irlbeck, J. Zander, M. Zoller, J. Jung, N. Kneidinger, C. Schneider, S. Michel, U. Liebchen, Comparing posaconazole and itraconazole for antifungal prophylaxis in critically ill lung transplant recipients: Efficacy and plasma concentrations, *Transpl Infect Dis*, 23 (2021) e13675.
- [4] T.F. Patterson, G.R. Thompson, 3rd, D.W. Denning, J.A. Fishman, S. Hadley, R. Herbrecht, D.P. Kontoyiannis, K.A. Marr, V.A. Morrison, M.H. Nguyen, B.H. Segal, W.J. Steinbach, D.A. Stevens, T.J. Walsh, J.R. Wingard, J.A. Young, J.E. Bennett, Executive Summary: Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Aspergillosis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America, *Clin Infect Dis*, 63 (2016) 433-442.
- [5] K.M. Pennington, K.J. Yost, P. Escalante, R.R. Razonable, C.C. Kennedy, Antifungal prophylaxis in lung transplant: A survey of United States' transplant centers, *Clin Transplant*, 33 (2019) e13630.
- [6] K. Vandewoude, D. Vogelaers, J. Decruyenaere, P. Jaqmin, K. De Beule, A. Van Peer, R. Woestenborghs, K. Groen, F. Colardyn, Concentrations in plasma and safety of 7 days of intravenous itraconazole followed by 2 weeks of oral itraconazole solution in patients in intensive care units, *Antimicrob Agents Chemother*, 41 (1997) 2714-2718.
- [7] D. Storzinger, S. Borghorst, S. Hofer, C.J. Busch, C. Lichtenstern, G. Hempel, M.A. Weigand, T. Hoppe-Tichy, Plasma concentrations of posaconazole administered via nasogastric tube in patients in a surgical intensive care unit, *Antimicrob Agents Chemother*, 56 (2012) 4468-4470.
- [8] A. Glasmacher, C. Hahn, C. Leutner, E. Molitor, E. Wardelmann, C. Losem, T. Sauerbruch, G. Marklein, I.G. Schmidt-Wolf, Breakthrough invasive fungal infections in neutropenic patients after prophylaxis with itraconazole, *Mycoses*, 42 (1999) 443-451.
- [9] H.R. Ashbee, R.A. Barnes, E.M. Johnson, M.D. Richardson, R. Gorton, W.W. Hope, Therapeutic drug monitoring (TDM) of antifungal agents: guidelines from the British Society for Medical Mycology, *J Antimicrob Chemother*, 69 (2014) 1162-1176.
- [10] J. Brett, O. Chong, G.G. Graham, J.E. Ray, D. Marriott, K.M. Williams, R.O. Day, Antifungal use and therapeutic monitoring of plasma concentrations of itraconazole in heart and lung transplantation patients, *Ther Drug Monit*, 35 (2013) 133-136.
- [11] M.S. Copley, M. Waldron, V. Athans, S.C. Welch, K.D. Brizendine, E. Cober, C. Siebenaller, Itraconazole vs. posaconazole for antifungal prophylaxis in patients with acute myeloid leukemia undergoing intensive chemotherapy: A retrospective study, *Int J Antimicrob Agents*, 55 (2020) 105886.
- [12] O.A. Cornely, J. Maertens, D.J. Winston, J. Perfect, A.J. Ullmann, T.J. Walsh, D. Helfgott, J. Holowiecki, D. Stockelberg, Y.T. Goh, M. Petrini, C. Hardalo, R. Suresh, D. Angulo-Gonzalez, Posaconazole vs. fluconazole or itraconazole prophylaxis in patients with neutropenia, *N Engl J Med*, 356 (2007) 348-359.
- [13] F.B. Sime, J. Stuart, J. Butler, T. Starr, S.C. Wallis, S. Pandey, J. Lipman, J.A. Roberts, Pharmacokinetics of Intravenous Posaconazole in Critically Ill Patients, *Antimicrob Agents Chemother*, 62 (2018).
- [14] S.C. Mellinghoff, J. Panse, N. Alakel, G. Behre, D. Buchheidt, M. Christopeit, J. Hasenkamp, M. Kiehl, M. Koldehoff, S.W. Krause, N. Lehnert, M. von Lilienfeld-Toal, A.Y. Lohnert, G. Maschmeyer, D. Teschner, A.J. Ullmann, O. Penack, M. Ruhnke, K. Mayer, H. Ostermann, H.H. Wolf, O.A. Cornely, Primary prophylaxis of invasive fungal infections in patients with haematological malignancies: 2017 update of the recommendations of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society for Haematology and Medical Oncology (DGHO), *Ann Hematol*, 97 (2018) 197-207.

- [15] M. Paal, C. Scharf, A.K. Denninger, L. Ilia, C. Kloft, N. Kneidinger, U. Liebchen, S. Michel, C. Schneider, S. Schropf, C. Schuster, M. Vogeser, F. Weinelt, J. Zander, M. Zoller, I. Schroeder, Target Site Pharmacokinetics of Meropenem: Measurement in Human Explanted Lung Tissue by Bronchoalveolar Lavage, Microdialysis, and Homogenized Lung Tissue, *Antimicrob Agents Chemother*, 65 (2021) e0156421.
- [16] I. Schroeder, C. Scharf, J. Schneider, P. Weggesser, L. Hübner, N. Kneidinger, S. Michel, C. Schneider, D. Clevert, B. Sabel, M. Irlbeck, P. Scheiermann, Lung ultrasound as a promising diagnostic tool for Primary Graft Dysfunction after Lung Transplantation, *European Journal of Ultrasound*, EJU-06-2022-4094-OA.R1 (2023).
- [17] S.S. Avtaar Singh, N.R. Banner, S. Rushton, A.R. Simon, C. Berry, N. Al-Attar, ISHLT Primary Graft Dysfunction Incidence, Risk Factors, and Outcome: A UK National Study, *Transplantation*, 103 (2019) 336-343.
- [18] G.I. Snell, R.D. Yusen, D. Weill, M. Strueber, E. Garrity, A. Reed, A. Pelaez, T.P. Whelan, M. Perch, R. Bag, M. Budev, P.A. Corris, M.M. Crespo, C. Witt, E. Cantu, J.D. Christie, Report of the ISHLT Working Group on Primary Lung Graft Dysfunction, part I: Definition and grading-A 2016 Consensus Group statement of the International Society for Heart and Lung Transplantation, *J Heart Lung Transplant*, 36 (2017) 1097-1103.
- [19] S. Schwarz, M. Muckenhuber, A. Benazzo, L. Beer, F. Gittler, H. Prosch, S. Rohrich, R. Milos, T. Schweiger, P. Jaksch, W. Klepetko, K. Hoetzenecker, Interobserver variability impairs radiologic grading of primary graft dysfunction after lung transplantation, *J Thorac Cardiovasc Surg*, 158 (2019) 955-962 e951.
- [20] G. Volpicelli, M. Elbarbary, M. Blaivas, D.A. Lichtenstein, G. Mathis, A.W. Kirkpatrick, L. Melniker, L. Gargani, V.E. Noble, G. Via, A. Dean, J.W. Tsung, G. Soldati, R. Copetti, B. Bouhemad, A. Reissig, E. Agricola, J.J. Rouby, C. Arbelot, A. Liteplo, A. Sargsyan, F. Silva, R. Hoppmann, R. Breikreutz, A. Seibel, L. Neri, E. Storti, T. Petrovic, U. International Liaison Committee on Lung Ultrasound for International Consensus Conference on Lung, International evidence-based recommendations for point-of-care lung ultrasound, *Intensive Care Med*, 38 (2012) 577-591.
- [21] A. Anile, J. Russo, G. Castiglione, G. Volpicelli, A simplified lung ultrasound approach to detect increased extravascular lung water in critically ill patients, *Crit Ultrasound J*, 9 (2017) 13.
- [22] P. Enghard, S. Rademacher, J. Nee, D. Hasper, U. Engert, A. Jorres, J.M. Kruse, Simplified lung ultrasound protocol shows excellent prediction of extravascular lung water in ventilated intensive care patients, *Crit Care*, 19 (2015) 36.
- [23] I. Schroeder, K. Dichtl, U. Liebchen, J. Wagener, M. Irlbeck, M. Zoller, C. Scharf, Digestive enzymes of fungal origin as a relevant cause of false positive *Aspergillus* antigen testing in intensive care unit patients, *Infection*, 49 (2021) 241-248.
- [24] J.P. Donnelly, S.C. Chen, C.A. Kauffman, W.J. Steinbach, J.W. Baddley, P.E. Verweij, C.J. Clancy, J.R. Wingard, S.R. Lockhart, A.H. Groll, T.C. Sorrell, M. Bassetti, H. Akan, B.D. Alexander, D. Andes, E. Azoulay, R. Bialek, R.W. Bradsher, S. Bretagne, T. Calandra, A.M. Caliendo, E. Castagnola, M. Cruciani, M. Cuenca-Estrella, C.F. Decker, S.R. Desai, B. Fisher, T. Harrison, C.P. Heussel, H.E. Jensen, C.C. Kibbler, D.P. Kontoyiannis, B.J. Kullberg, K. Lagrou, F. Lamothe, T. Lehrnbecher, J. Loeffler, O. Lortholary, J. Maertens, O. Marchetti, K.A. Marr, H. Masur, J.F. Meis, C.O. Morrissey, M. Nucci, L. Ostrosky-Zeichner, L. Pagano, T.F. Patterson, J.R. Perfect, Z. Racil, E. Roilides, M. Ruhnke, C.S. Prokop, S. Shoham, M.A. Slavin, D.A. Stevens, G.R. Thompson, J.A. Vazquez, C. Viscoli, T.J. Walsh, A. Warris, L.J. Wheat, P.L. White, T.E. Zaoutis, P.G. Pappas, Revision and Update of the Consensus Definitions of Invasive Fungal Disease From the European Organization for Research and Treatment of Cancer and the Mycoses Study Group Education and Research Consortium, *Clin Infect Dis*, 71 (2020) 1367-1376.
- [25] M.M. Leeflang, Y.J. Debets-Ossenkopp, J. Wang, C.E. Visser, R.J. Scholten, L. Hooft, H.A. Bijlmer, J.B. Reitsma, M. Zhang, P.M. Bossuyt, C.M. Vandenbroucke-Grauls, Galactomannan detection for invasive aspergillosis in immunocompromised patients, *Cochrane Database Syst Rev*, (2015) CD007394.
- [26] A. Alhambra, M.S. Cuetara, M.C. Ortiz, J.M. Moreno, A. del Palacio, J. Ponton, A. del Palacio, False positive galactomannan results in adult hematological patients treated with piperacillin-tazobactam, *Rev Iberoam Micol*, 24 (2007) 106-112.

- [27] N.J. Klingensmith, C.M. Coopersmith, The Gut as the Motor of Multiple Organ Dysfunction in Critical Illness, *Crit Care Clin*, 32 (2016) 203-212.
- [28] Rote Liste Service GmbH: Fachinformation Nortase, (2021).
- [29] A.J. Heffernan, F.B. Sime, J. Lipman, J. Dhanani, K. Andrews, D. Ellwood, K. Grimwood, J.A. Roberts, Intrapulmonary pharmacokinetics of antibiotics used to treat nosocomial pneumonia caused by Gram-negative bacilli: A systematic review, *Int J Antimicrob Agents*, 53 (2019) 234-245.
- [30] M. Paal, M. Zoller, C. Schuster, M. Vogeser, G. Schutze, Simultaneous quantification of cefepime, meropenem, ciprofloxacin, moxifloxacin, linezolid and piperacillin in human serum using an isotope-dilution HPLC-MS/MS method, *J Pharm Biomed Anal*, 152 (2018) 102-110.
- [31] C. Schuster, S. Sterz, D. Teupser, M. Brugel, M. Vogeser, M. Paal, Multiplex Therapeutic Drug Monitoring by Isotope-dilution HPLC-MS/MS of Antibiotics in Critical Illnesses, *J Vis Exp*, (2018).
- [32] J. Zander, B. Maier, A. Suhr, M. Zoller, L. Frey, D. Teupser, M. Vogeser, Quantification of piperacillin, tazobactam, cefepime, meropenem, ciprofloxacin and linezolid in serum using an isotope dilution UHPLC-MS/MS method with semi-automated sample preparation, *Clin Chem Lab Med*, 53 (2015) 781-791.
- [33] C. Scharf, U. Liebchen, M. Paal, M. Taubert, M. Vogeser, M. Irlbeck, M. Zoller, I. Schroeder, The higher the better? Defining the optimal beta-lactam target for critically ill patients to reach infection resolution and improve outcome, *J Intensive Care*, 8 (2020) 86.
- [34] F.S. Taccone, P.F. Laterre, T. Dugernier, H. Spapen, I. Delattre, X. Wittebole, D. De Backer, B. Layeux, P. Wallemacq, J.L. Vincent, F. Jacobs, Insufficient beta-lactam concentrations in the early phase of severe sepsis and septic shock, *Crit Care*, 14 (2010) R126.
- [35] R. Guilhaumou, S. Benaboud, Y. Bennis, C. Dahyot-Fizelier, E. Dailly, P. Gandia, S. Goutelle, S. Lefeuvre, N. Mongardon, C. Roger, J. Scala-Bertola, F. Lemaitre, M. Garnier, Optimization of the treatment with beta-lactam antibiotics in critically ill patients-guidelines from the French Society of Pharmacology and Therapeutics (Societe Francaise de Pharmacologie et Therapeutique-SFPT) and the French Society of Anaesthesia and Intensive Care Medicine (Societe Francaise d'Anesthesie et Reanimation-SFAR), *Crit Care*, 23 (2019) 104.
- [36] W.A. Knaus, APACHE 1978-2001: the development of a quality assurance system based on prognosis: milestones and personal reflections, *Arch Surg*, 137 (2002) 37-41.
- [37] F.S. Taccone, E.G. Bogossian, R.M. Tironi, E. Antonucci, M. Hites, C. Knoop, I. Etienne, F. Jacobs, J. Creteur, Early beta-lactam concentrations and infectious complications after lung transplantation, *Am J Transplant*, 21 (2021) 2489-2497.
- [38] I. Schroeder, A. Klamt, J. Frey, A. Warmbein, I. Rathgeber, I. Eberl, U. Fischer, C. Scharf, S. Schaller, M. Zoller, Frühmobilisation auf der Intensivstation – Sind robotergestützte Systeme die Zukunft?, *Anaesthesiologie*, (2022).
- [39] A.C. Klamt, L. Schmidbauer, A. Warmbein, I. Rathgeber, U. Fischer, I. Eberl, Very Early Robot-Assisted Mobilization of Intensive Care Patients - A Scoping Review, *Stud Health Technol Inform*, 281 (2021) 1073-1074.