

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

Untersuchungen zur kritischen Balance von viralen Infektionen und Immunstatus



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. Dieter Munker

2024

**Meinem Sohn
Marvin
in Liebe gewidmet**

Inhaltsverzeichnis

1. Abkürzungsverzeichnis	1
2. Verzeichnis der in der Habilitationsschrift zusammengefassten Publikationen	3
3. Einleitung	4
4. Ergebnisse	10
A. Dynamik der SARS-CoV-2 Ausscheidung im Respirationstrakt und ihr Einfluss auf die Schwere der COVID-19 Erkrankung	10
B. Lungenfunktionelle Veränderungen vier Monate nach einer COVID-19 Erkrankung.....	14
C. Einfluss von immunsuppressiver und antifibrotischer Therapie auf den perioperativen Verlauf der Lungentransplantation.....	14
D. Letermovir für lungentransplantierte Patienten mit Cytomegalie-Virus Infektion.....	22
E. Einfluss von Polyomaviren auf die Nierenfunktion nach Lungentransplantation.....	26
F. Sicherheit und Effizienz von Steroidstoßtherapien bei Patienten mit FEV1-Verlust ohne Nachweis einer akuten zellulären Abstoßung	30
5. Zusammenfassung und Ausblick	33
6. Literaturverzeichnis	35
7. Der Habilitation zugrunde liegende Publikationen im Original	40
8. Danksagung	43
9. Versicherung an Eides Statt	44

1. Abkürzungsverzeichnis

6MWT	6-Minuten-Gehtest
BAL	Bronchoalveoläre Lavage
ADV	Adenovirus
ARDS	Acute Respiratory Distress Syndrome
BAL	Bronchoalveoläre Lavage
BKPyV	BK-Virus
BMI	Body Mass Index
BOS	Bronchiolitis obliterans Syndrom
CF	Zystische Fibrose
CLAD	Chronische Lungenallograft Dysfunktion
CMV	Cytomegalievirus
CNI	Calcineurin-Inhibitor
COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CoV	Coronavirus
CRP	C-reaktives Protein
DLCO	Kohlenmonoxid- Diffusionskapazität
EBV	Eppstein-Bar-Virus
ECMO	Extrakorporale Membranoxygenierung
FEV1	Forcierte Einsekundenkapazität
FOS	Foscarnet
FVC	Forcierte Vitalkapazität
GCV	Ganciclovir
HE	Hämatoxylin-Eosin-Färbung
HIV	Humanes Immundefizienz Virus

HPV	Humanes Papilloma Virus
HSV	Herpes-Simplex-Virus
IL-6	Interleukin 6
ILD	interstitielle Lungenerkrankungen
IPF	idiopathische Lungenfibrose
JCPyV	JC-Virus
LAS	Lung Allocation Score
LET	Letermovir
LTx	Lungentransplantation
MERS	Middle East Respiratory Syndrome
NPS	Nasen-Rachen-Abstrich
NTx	Nierentransplantation
PCT	Procalcitonin
TBB	transbronchiale Biopsie
TLC	Totale Lungkapazität
PCR	Polymerase Ketten Reaktion
PDG	primären Transplantatdysfunktion
PPF	Progrediente Pulmonale Fibrose
PyVAN	Polyomavirus-assoziierte Nephropathie
PyV	Polyomavirus
RSV	Respiratory Syncytial Virus
SARS	Severe Acute Respiratory Syndrome
TTV	Torque Teno Virus
WHO	Weltgesundheitsorganisation

2. Verzeichnis der in der Habilitationsschrift zusammengefassten Publikationen

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 Feb 18;2002724. doi: 10.1183/13993003.02724-2020. Online ahead of print. PMID: 33602859. IF 16.67 (2021)

Munker D, Veit T, Barton J, Mertsch P, Mümmmler C, Osterman A, Khatamzas E, Barnikel M, Hellmuth JC, Münchhoff M, Walter J, Ghiani A, Munker S, Dinkel J, Behr J, Kneidinger N, Milger K.; “Pulmonary function impairment of asymptomatic and persistently symptomatic patients 4 months after COVID-19 according to disease severity.”; *Infection*. 2021 Jul 28;1-12. doi: 10.1007/s15010-021-01669-8. IF 7.455 (2021)

Munker D, Arnold P, Leuschner G, Irlbeck M, Michel S, Kauke T, Meiser B, Behr J, Kneidinger N, Veit T; “Impact of ILD-Specific Therapies on Perioperative Course in Patients with Progressive Interstitial Lung Disease Undergoing Lung Transplantation.” *J Clin Med*. 2023, 2023 Jul 29;12(15):4996; doi: 10.3390/jcm12154996. IF 3.9 (2022)

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. IF 4,743 (2020)

*geteilte Erstautorenschaft

Munker D, Veit T, Schönermarck U, Arnold P, Leuschner G, Barton J, Mümmmler C, Briegel I, Mumm JN, 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 Dec;145:105029. doi: 10.1016/j.jcv.2021.105029. Epub 2021 Nov 13. *J Clin Virol*. 2021.; IF 14.48 (2022)

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. IF 1.066 (2021)

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, Veit T, et al.; “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. IF: 2.863 (2020)

Veit T, **Munker D**, Barton J, Milger K, Kauke T, Meiser B, Michel S, Zoller M, Nitschko H, Keppler OT, Behr J, Kneidinger N. et al. "Letermovir in lung transplant recipients with cytomegalovirus infection: A retrospective observational study." Am J Transplant. 2021 Oct;21(10):3449-3455. doi: 10.1111/ajt.16718. IF 8.086 (2020)

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. IF 8,057 (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. IF 8,486 (2017)

3. Einleitung

Virale Infektionen führen weltweit zu einer hohen Morbidität und Mortalität. Insbesondere in der klinischen Pneumologie spielen sie eine große Rolle. Sie können bei immunkompetenten Patienten und insbesondere bei immunsupprimierten Patienten (z.B. nach Lungentransplantation, LTx) zu schweren Krankheitsverläufen und Komplikationen bis hin zum Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) führen (1). Neben den üblichen meist saisonalen aerogenen Infektionsviren (**Tabelle 1**), wie Adenoviren, Respiratory Syncytial Viren (RSV), Influenza- und Parainfluenzaviren, hat die vergangene COVID-19 Pandemie auf eindrückliche Weise die internationalen Gesundheitssysteme an ihre Belastungsgrenzen gebracht (**2, 3**).

Für immunsupprimierte Patienten ergibt sich auch mit den Varianten des SARS-CoV-2 ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf (**4**). LTx Patienten sind auf Grund der Notwendigkeit von lebenslanger Immunsuppression besonders betroffen (**5, 6**). Die intensive Herabregulation des Immunsystems soll akute und chronische Abstoßungsreaktionen verhindern, führt allerdings z.B. auch im Falle einer COVID-19 Infektion zu erhöhter Viruslast, prolongierter Virusausscheidung und folglich erhöhtes Risiko für Komplikationen und Mortalität (**7**).

Virusstamm	Subklassifikation	Klinische Manifestation	Transmissionsweg
Influenza-Viren	Influenza-A (H1-6, N1-9); Influenza-B; Influenza-C	Grippe, Bronchitis, Pneumonie, selten ARDS, sehr hohes Risiko für Pandemien	Aerosole
Respiratory Syncytial Virus (RSV)	Subtypen A und B, seltener: S2, RSS-2	Grippale Infekte, Bronchitis, Bronchiolitis und virale Pneumonien (insbesondere bei Kindern)	Aerosole
Coronaviren	Alpha; Beta (SARS-CoV, MERS-CoV, SARS-CoV-2); Gamma; Delta	Grippale Infekte, Bronchitis, virale Pneumonien, ARDS, Thromboseneigung, Long COVID,	Aerosole
Picornaviren	Rhinoviren A-C	Grippale Infekte	Aerosole
Adenoviren (ADV)	ADV 1-56	Respiratorische Infektionen, Pneumonie, Bronchitis, Gastritis, Konjunktivitis, Zystitis	Aerosole, Fäkal-oral
Paramyxoviridae	RSV, Humanes Metapneumonia Virus, Parainfluenza Virus Typ 1-4	Resp. Infektionen, Pneumonie, Bronchiolitis, Krupp	Aerosole
Seltener mit klinischer Relevanz unter Immunkompetenz: Herpesviren (HSV), Cytomegalie Virus (CMV), Coxsackieviren, Enteroviren und Andere			

Tabelle 1 Respiratorische Viren Die häufigsten respiratorischen Viren, die sowohl bei Immunkompetenten als auch bei immunsupprimierten Patienten Infektionen auslösen. Ihre Übertragung verläuft meist aerogen. Modifiziert nach B. Tesini 2022 (8)

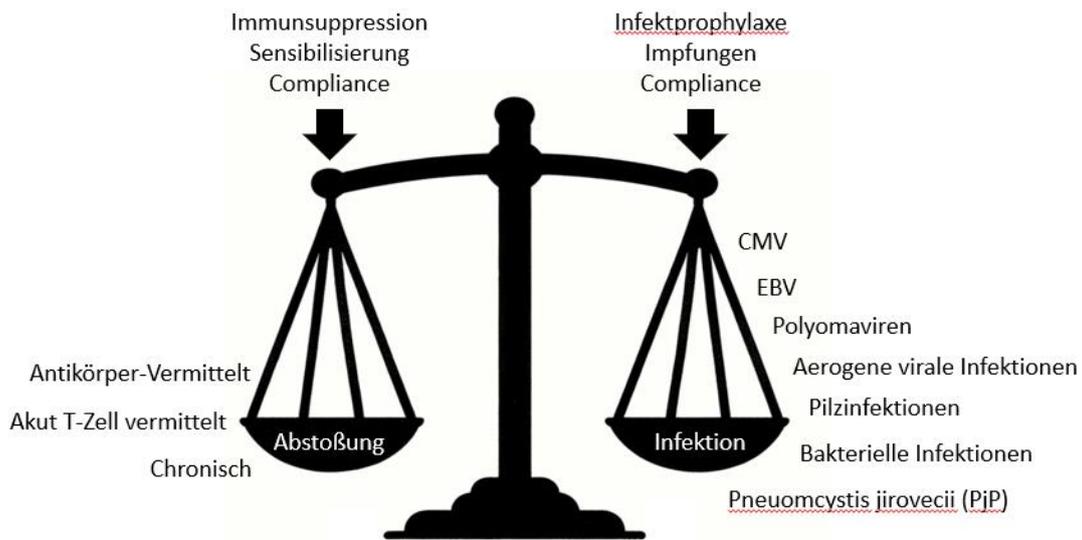
Unter dauerhafter Immunsuppression werden neben respiratorischen Infektionen häufig auch Herpesviren (HSV 1-8, darunter Cytomegalie-Virus, CMV und Epstein-Barr-Virus, EBV), Polyomaviren (PyV, darunter BK-Viren, BKPyV und JC-Viren, JCPyV), Torque Teno Virus (TTV) im Serum nachgewiesen **Tabelle 2 (9)**. Diese Viren werden oft auch bei Immunkompetenten Patienten nachgewiesen, verlaufen allerdings bei Erstinfektion meist asymptomatisch und führen nur sehr selten zu leichten bis mittelschweren Krankheitsverläufen (10, 11). Bei immunsupprimierten Patienten können Viren neben unmittelbar akuten

Infektionen, auch zu chronischen Infektionen und Folgeerkrankungen führen. CMV-Reaktivierungen korrelieren mit der Entstehung von Chronischen Abstoßungsreaktionen (Chronic Lung Allograft Dysfunction, CLAD; Bronchiolitis obliterans Syndrome, BOS) während PyV Virämien mit einem Nierenfunktionsverlust einhergehen können (12-17).

Virusstamm	Subklassifikation	Klinische Manifestation	Transmissionsweg
Herpesviren	HSV 1-8 u.a. CMV und EBV	Pneumonitis, Chronische Abstoßungsreaktionen (CLAD), Oral- und Genitalherpes, Varizella zoster und Herpes zoster, Infektiöse Mononukleose, Lymphome, Karzinome, Retinitis, Ösophagitis, Colitis, Sarkome, Rosolea	Aerosole, Respiratorisches Sekret, Körperkontakte, Speichel parenteral, vertikal
Polyomaviren (PyV):	BK-Viren (BKPyV) JC-Viren (JCPyV)	BK-Nephropathie, Urethra- Stenose, Nephritis, Hämorrhagische Progressive multifokale Leukenzephalopathie, Zystitis	Aerosole, Respiratorisches Sekret, Urin
Anelloviridae	Torque-Teno Virus (TTV-1 und weitere)	Kein Krankheitswert. Potenzieller Marker von übermäßiger Immunsuppression	Fäkal-oral, parenteral
Papillomaviren (HPV)	HPV 1-58	Papillome, respiratorische Papillomatose, Warzen, Cervix-Karzinome	Haut, Mukosa, Fäkal-oral
<p>Weitere Viren: Respiratorische Viren wie in Tabelle 1 aufgelistet können bei Immunsupprimierten Patienten zu schwereren Verläufen, sowie zu prolongierter Virusausscheidung führen. Humanes Immundefizienz Virus (HIV), Noroviren und weitere</p>			

Tabelle 2 Viren unter Immunsuppression Auflistung der häufigsten opportunistischen Viren, die meist unter Immunsuppression einen Krankheitswert mit variabler Ausprägung und zahlreichen Komplikationen erlangen. Modifiziert nach Ramamurthy M. (18)

Eine erhöhte Viruslast von CMV, BKV, TTV und sind oft mit einer für den individuellen Patienten übermäßigen Immunsuppression korreliert. Dies führt zum einen zu einer erhöhten Infektionsanfälligkeit für opportunistische Infektionen und zum anderen können direkt durch die Immunsuppressiva (CNI-Toxizität, Knochenmarkstoxizität) sekundäre Organschädigungen folgen (19-21).



Modifiziert nach [Kotecha S et. al](#)

Abbildung 1 Schematische Darstellung des „Immunebalancing“ nach Lungentransplantation: Die Balance zwischen ausreichender Immunsuppression zum Schutz vor Abstoßungsreaktionen und Reduktion zum Schutz opportunistischer Infektionen und Medikamentennebenwirkungen (21).

In der vorliegenden kumulativen Habilitationsschrift werden daher virale Infektionen, ihre Komplikationen und Behandlungsoptionen in Abhängigkeit vom Immunstatus der Patienten im Bereich der pneumologischen Virologie und Lungentransplantation beschrieben und wissenschaftlich evaluiert. Es werden zwei Abschnitte unterschieden:

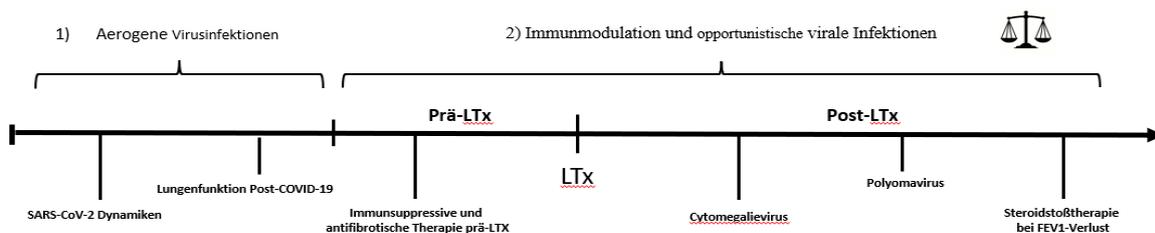


Abbildung 2. Schematischer Überblick über das Habilitationsprojekt.

1) Aerogene Virale Infektionen in Abhängigkeit von Vorerkrankungen und Immunstatus: Aerogene Virusinfektionen bei immunkompetenten Patienten führen meist zu Infektionen mit leichtem bis mittelschwerem Verlauf (10). Hierfür sind meist eine Vielzahl an unterschiedlichen Virusklassen verantwortlich (Tabelle 1). Selten kommt es zu einem schweren Verlauf mit der Notwendigkeit einer stationärer oder intensivstationärer Behandlung. Die COVID-19 Pandemie hob die Variabilität der Krankheitsverläufe bei aerogenen Virusinfektionen auf eindruckliche Weise hervor (2, 3). Um Ursachen dieser Variabilität in Abhängigkeit von den Krankheitsverläufen besser zu verstehen, wurde die Dynamik der SARS-CoV-2 Viruslast aus dem Respirationstrakt gemessen. Hierfür wurden unter anderem vorangegangener Immunstatus der Patienten und immunsuppressive Therapie, sowie auch immunmodulierende Therapien in die Analysen integriert (7).

Aerogene Virusinfektionen sind auch an der Induktion immunologischer Prozesse beteiligt, die über die akutfektiöse Phase hinweg heterogene negative Effekte für den Patienten mit sich bringen können. Beispielsweise können virale Erkältungen asthmatische Episoden provozieren oder die Asthma-Kontrolle verschlechtern. Während bei der Chronisch Obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) die virale (und bakterielle) Infektexazerbation eine bekanntes Krankheitsbild ist, konnte man kürzlich mittels Metaanalyse ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer idiopathischen Lungenfibrose (IPF) nach Virusinfektionen nachweisen (22-28). Nicht zuletzt hat auch der Wildtyp des Severe Acute Respiratory Syndrome-Co-Virus 2 (SARS-CoV-2) schwerwiegende virale Pneumonien mit ARDS und in der Folge teils schwerwiegenden fibrotischen Lungenerkrankungen ausgelöst. Unter anderem haben immunsupprimierte Patienten, aber auch Patienten mit kardiovaskulärem Risikoprofil ein deutlich erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf (1-4, 6). Es können lungenfunktionelle Veränderungen auch bei nicht vorerkrankten Patienten nach einem milden Verlauf nach einer subklinischen COVID-19 Pneumonie auftreten. Um dieser Fragestellung weiter nachzugehen, wurden lungenfunktionelle Veränderungen in Abhängigkeit vom Krankheitsverlauf, sowie Immunstatus und Vorerkrankungen analysiert (29).

2) Immunmodulation und opportunistische virale Infektionen: Abstoßungsreaktionen einerseits, sowie opportunistische virale Infektionen unter Immunsuppression andererseits, führen zu einer erheblichen Morbidität und Mortalität. Die hohe Immunogenität der Lunge erfordert eine höhere Immunsuppression nach LTx, die eine erhöhte Komplikationsrate bedingt. Einerseits werden die Patienten in vielen Fällen über mehrere Jahre entsprechend ihrer Grunderkrankung spezifisch vorbehandelt. Besonders interstitielle Lungenerkrankungen

erfordern neben antifibrotischen Therapien zum Teil auch hochspezifische immunsuppressive Behandlungen. Der immunmodulatorische Einfluss dieser Therapien auf den perioperativen Verlauf war bisher unklar und wurde evaluiert (30).

Während immunsuppressive und antifibrotische Therapien vor einer LTx vorteilhaft sein können, bringt andererseits eine übermäßige Immunsuppression nach einer LTx neben der Gefahr opportunistischer bakterieller und mykotischer Infektionen auch das Risiko für virale Erstinfektionen und Reaktivierungen mit sich. Patienten werden meist mit einer drei- bis vierfachen Immunsuppression behandelt, um die Gefahren akuter und chronischer Abstoßungsreaktionen zu reduzieren. Hierbei kommen häufig Calcineurin-Inhibitoren (CNI, u.a. Tacrolimus, Ciclosporin), mTOR-Inhibitoren (u.a. Everolimus, Sirolimus), Inhibitoren der Inosinmonophosphat-Dehydrogenase (IMDPH, Mycophenolat) und kortisonhaltige Präparate zum Einsatz (insbesondere Prednisolon) (19-21). Im Rahmen dieses Habilitationsprojektes wurde auch der Einfluss und die Sicherheit von Steroidstoßtherapien bei Lungentransplantierten mit lungenfunktionellen Verschlechterungen evaluiert. Diesbezüglich wurde auch der Fokus auf infektiologische Komplikationen gelegt (31).

CMV kann zu vielfältigen Infektionen und Komplikationen führen. Neben akuten Erkrankungen (CMV-Pneumonien, CMV-Gastritis und CMV-Retinitis u.a.), können langwierige CMV-Reaktivierungen mit hoher Viruslast auch zu einem erhöhten Risiko einer CLAD führen und folglich zum Transplantatversagen (15, 16, 32). Neben der Erniedrigung der Immunsuppressionsdosis und der damit verbundenen Risiken von Abstoßungsreaktionen, waren die verfügbaren antiviralen Therapien bisher auf Valganciclovir, Ganciclovir, Foscarnet und Cidofovir beschränkt. Die Limitationen begründen sich einerseits mit den schweren therapieassoziierten Nebenwirkungen (Nephrotoxizität und Knochenmarkstoxizität) und andererseits mit der Gefahr der Resistenzbildung. Mit Letemovir steht ein neuer Wirkstoff zu Verfügung, der durch Hemmung der Viurs-Terminase die Virusreplikation unterbindet. Im Rahmen dieser Arbeit wurde Letemovir als alternative und gegebenenfalls nebenwirkungsärmere Therapiemöglichkeit bei Patienten mit CMV-Reaktivierungen nach LTx evaluiert (33, 34).

Des Weiteren ist bekannt, dass Polyomaviren nach einer Nierentransplantation im Rahmen von BK-Virus-Nephropathien (BKPyVAN) einen negativen Einfluss auf die Nierenfunktion haben können (35). Da Nierenfunktionsverlust nach einer Lungentransplantation eine häufige Komplikation darstellt, wurde folglich analysiert, inwiefern Polyomaviren auch in dieser Situation eine Rolle spielen können (12).

Die vorliegenden Projekte zeigen die Komplexität des Managements nach einer Lungentransplantation, insbesondere im Hinblick auf die Balance zwischen notwendiger Immunsuppression und dem Risiko für opportunistische Infektionen.

4. Ergebnisse

A. Dynamik der SARS-CoV-2 Ausscheidung im Respirationstrakt und ihr Einfluss auf die Schwere der COVID-19 Erkrankung

„Dynamics of SARS-CoV-2 shedding in the respiratory tract depends on the severity of disease in COVID-19 patients.” (Munker et al. 2020)

Bei COVID-19 mit dem initialen Wild-Typ Erreger wurde häufig eine rasche Verschlechterung der Lungenfunktion nach einer anfänglichen Phase der Symptomstabilität beobachtet. Klinische Merkmale der Infektion der SARS-CoV-2 Infektion bzw. COVID-19 wurden zuvor berichtet (2, 3, 36). Mehrere Berichte zeigten, dass die virale Ausscheidung über längere Zeiträume erfolgen kann (37, 38). Eine vertiefte Analyse der viralen Ausscheidung kann im Allgemeinen wertvolle Einblicke in die zugrunde liegenden immunologischen Mechanismen geben (37, 39-42). Die Pneumonie stellt die wichtigste klinische Manifestation der COVID-19-Infektion dar und ist der Hauptfaktor für die Prognose bei schwer kranken Patienten. Es gibt eine bemerkenswerte Heterogenität im individuellen Verlauf und in der Schwere der Erkrankung. Daher ist die pulmonale Clearance des Virus von besonderem Interesse. Sowohl eine übermäßige Immunantwort (Zytokin-Sturm) als auch eine verminderte immunabhängige virale Clearance bei einigen Patienten kann den Krankheitsverlauf negativ beeinflussen (43). Unterschiede des viralen Tropismus, der viralen Ausscheidungsmenge, der Dauer der viralen Ausscheidung und der viralen Gewebeverteilung können dabei eine Rolle spielen.

In 92 Fällen wurde die SARS-CoV-2-Infektion während des Untersuchungszeitraum in Atemwegsproben durch Echtzeit-PCR bestätigt. Die Patienten wurden retrospektiv als bestätigte COVID-19-Fälle identifiziert. Bei der Aufnahme atmete die Mehrheit der Fälle (85 von 92) spontan und hatte eine nicht schwere Erkrankung. Sieben Patienten wurden bereits mechanisch beatmet in unser Krankenhaus verlegt. Von den 85 nicht schweren Patienten bei Aufnahme entwickelten 34 Patienten im Verlauf des Krankenhausaufenthalts einen schweren Krankheitsverlauf. Ein signifikanter Anteil der Patienten hatte mehrere Begleiterkrankungen mit einem durchschnittlichen (IQR) Charlson-Komorbiditätsindex von 2,5.

In **Abbildung 3** wird die virale Ausscheidung von SARS-CoV-2 in Abhängigkeit von der Schwere der Erkrankung dargestellt. Die anfängliche Viruslast unterschied sich nicht zwischen Patienten mit schwerem oder nicht schwerem Verlauf (**Abbildung 3b**). In Proben von Nasen-Rachen-Abstrichen der Patienten mit nicht schwerer Erkrankung zeigte die virale Ausscheidung von SARS-CoV-2 einen signifikanten Abfall in der zweiten Woche ($p=0,0098$), dritten Woche ($p=0,0003$) und vierten Woche ($p=0,0004$) im Vergleich zur ersten Woche (**Abbildung 3d**). Unter den Patienten mit schwerer Erkrankung unterschied sich die virale Ausscheidung in der zweiten Woche nicht ($p=0,3089$), nahm aber in der dritten Woche ($p=0,0056$) und vierten Woche ($p<0,0001$) ab (**Abbildung 3e**).

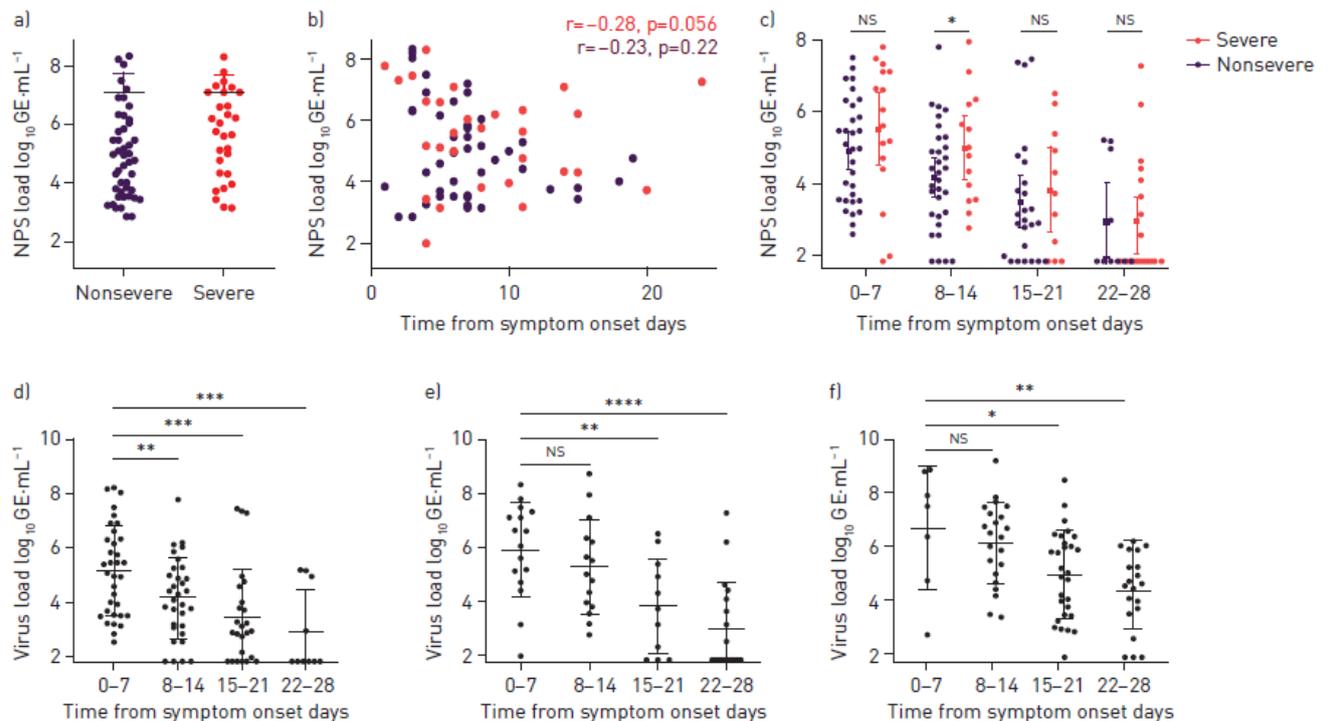


ABBILDUNG 3 Virale Ausscheidungsdynamik des schweren akuten respiratorischen Syndroms Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) nach Krankheitsschwere, Probenart und Zeitpunkt nach Symptombeginn. NPS: Nasen-Rachen-Abstrich; GE: genomische Äquivalente. a) Vergleich der anfänglichen Virusausscheidungsmenge von SARS-CoV-2 in NPS-Proben je nach Krankheitsschwere. b) Anfängliche Viruslast nach Zeitpunkt nach Symptombeginn, mit entsprechender Pearson-Korrelation. c) Vergleich der Virusausscheidung in NPS-Proben bei Patienten mit nicht schwerem und schwerem Verlauf je nach Zeitpunkt nach Symptombeginn. d, e) Dynamik der Virusausscheidung in NPS-Proben von Patienten mit d) nicht schwerem Verlauf (n=51) und e) schwerem Verlauf (n=41). f) Dynamik der Virusausscheidung, gemessen ausschließlich in Endotrachealaspiraten von Patienten mit schwerem Verlauf (n=41). Nicht schwerer Verlauf umfasst milde und moderate Verläufe. Fehlerbalken zeigen Mittelwert±Standardabweichung. Die p-Werte wurden mit dem t-Test berechnet. *: $p<0,05$; **: $p<0,01$; ***: $p<0,001$; ****: $p<0,0001$; NS: nicht signifikant.

Um den zeitlichen Einfluss der Inflammation auf die virale Ausscheidung und die Schwere der Erkrankung weiter zu charakterisieren, haben wir den Verlauf von CRP, IL-6 und PCT analysiert (**Abbildung 4 a–d**). Die statistische Analyse zeigte signifikant erhöhte Werte von CRP, IL-6 und PCT in der Gruppe mit schwerem Verlauf in den frühen Zeitpunkten (Wochen 1–2). In den späteren Zeitpunkten (Wochen 3–4) nahmen CRP und IL-6 ab, nicht aber PCT. Die anfängliche Viruslast korrelierte nicht mit dem Höchstwert von IL-6, dem Höchstwert von CRP oder dem Höchstwert von PCT (**Abbildung 3e–g**).

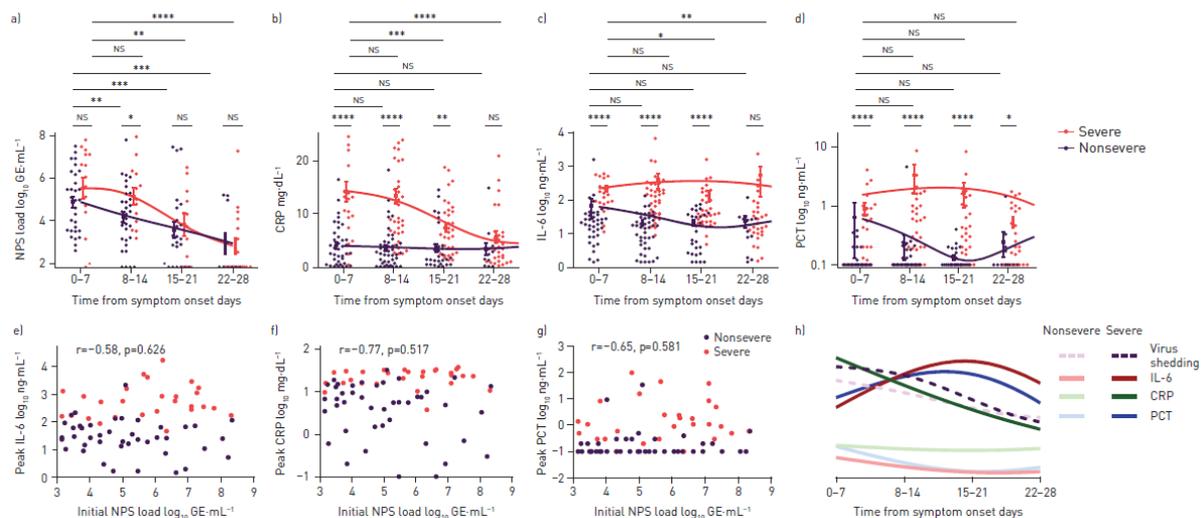


Abbildung 4 Zeitverlauf der Entzündungsreaktion bei Patienten mit nicht schwergradigem und schwergradigem Verlauf. NPS: Nasen-Rachen-Abstrich; GE: genomische Äquivalente; CRP: C-reaktives Protein; IL: Interleukin; PCT: Procalcitonin. **a)** Virusausscheidung in NPS-Proben und Serum-Messungen von **b)** CRP, **c)** IL-6 und **d)** PCT wurden im Zeitverlauf dargestellt und nach Krankheitsschwere gruppiert. Mittelwert±Standardabweichung wird angegeben. **e–g)** Die anfängliche Viruslast (nur NPS-Proben von spontan atmenden Patienten bei Aufnahme) wurde gegen die Spitzenwerte von **e)** IL-6, **f)** CRP und **g)** PCT geplottet, und Pearson-Korrelation wurde berechnet. **h)** Übersicht über den longitudinalen Verlauf der Entzündungsparameter und der Virusausscheidung in NPS-Proben. Zur Kurvenanpassung wurde ein Spline mit vier Knoten berechnet. Fehlerbalken zeigen Mittelwert±Standardfehler. Der t-Test wurde verwendet, um Unterschiede der Mittelwerte festzustellen. *: $p < 0,05$; **: $p < 0,01$; ***: $p < 0,001$; ****: $p < 0,0001$; NS: nicht signifikant.

Die Dauer der viralen Ausscheidung korrelierte mit der Notwendigkeit der mechanischen Beatmung mit einem Youden-Index von 0,467. Eine verlängerte virale Ausscheidung (>17 Tage) wurde bei 34% der 92 Fälle beobachtet. Die Dauer der viralen Ausscheidung variierte je nach Schweregrad der Erkrankung, wie in **Abbildung 5** dargestellt. Interessanterweise wurden keine signifikanten Korrelationen zwischen Dauer der viralen Ausscheidung und Immunsuppression oder Charlson-Index festgestellt.

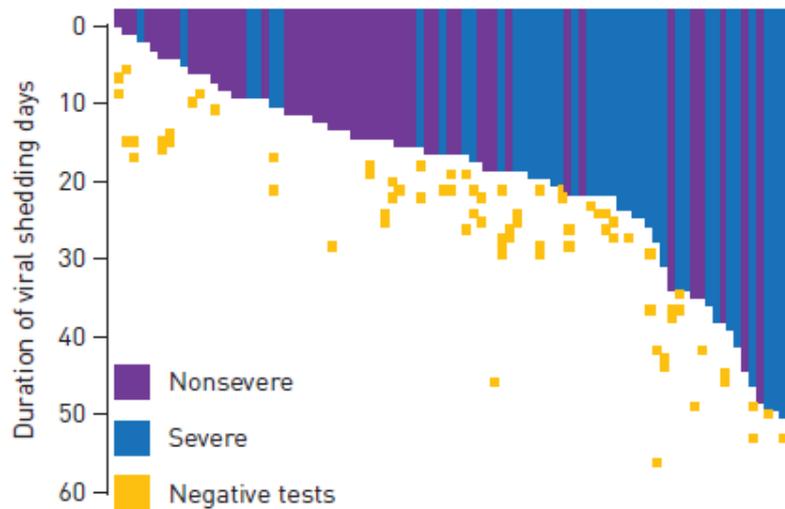


Abbildung 5 Dauer der Virusausscheidung je nach Krankheitsschwere. Die farbigen Streifen stellen die Dauer der Virusausscheidung von jedem Patienten dar, beginnend mit dem ersten positiven Test bis zum letzten positiven Test. Negative Tests sind ebenfalls gekennzeichnet.

Im Rahmen des Habilitationsprojektes wurden die virale Ausscheidung von SARS-CoV-2 bei COVID-19-Patienten und deren Korrelationen mit der Krankheitsschwere analysiert. In den ersten beiden Wochen nach Symptombeginn war die virale Ausscheidung bei Patienten mit schwerer Erkrankung signifikant höher. Besonders in NPS zeigte sich ein deutlicher Unterschied.

Ein interessanter Aspekt der Studie ist die Untersuchung von Atemwegsproben, die aufzeigte, dass Patienten mit schweren Verläufen eine erhöhte virale Ausscheidung in den tieferen Atemwegen aufwiesen. Dies deutet darauf hin, dass die Lokalisierung des Virus in den Atemwegen eine Rolle bei der Schwere der Erkrankung spielen könnte. Zudem betont die Studie die Wichtigkeit der getrennten Analyse von Proben aus den oberen und unteren Atemwegen, um mögliche Verzerrungen zu vermeiden.

Die Analyse der entzündlichen Marker zeigte, dass IL-6 und PCT in den Wochen 2-3 nach Symptombeginn bei den Patienten weiterhin erhöht waren, nachdem CRP in der zweiten Woche abgenommen hatte. Dies spiegelt anhaltende Entzündungsreaktionen wider, die bei schwer erkrankten Patienten häufiger auftraten. Interessanterweise entwickelten einige Patienten trotz ähnlicher anfänglicher Viruslasten einen schweren Verlauf, das auf individuelle immunologische Prozesse hinweist.

Zusammenfassend zeigten die Ergebnisse, dass die virale Ausscheidung bei schweren COVID-19-Verläufen länger anhält und dass anhaltende Entzündungsreaktionen zur Schwere der Erkrankung beitragen könnten. Es ist von entscheidender Bedeutung, individuelle Wirtsfaktoren und die zugrunde liegenden Mechanismen zu erforschen, um ein besseres Verständnis viraler Erkrankungen zu erlangen.

**B. Lungenfunktionelle Veränderungen vier Monate nach einer COVID-19 Erkrankung
„Pulmonary function impairment of asymptomatic and persistently symptomatic patients
4 months after COVID-19 according to disease severity.“ (Munker et al., Infection, 2022)**

Nach einer COVID-19 Infektion wird die weitere Verschlechterung der Lungenfunktion durch eine Kaskade von inflammatorischen Reaktionen vermittelt, die häufig nach einer anfänglichen Phase der Symptomstabilität beobachtet wird. Eine COVID-19-Pneumonie und folglich die Inflammation können bleibende parenchymale Schäden verursachen. Darüber hinaus neigen Patienten mit moderater bis schwerer COVID-19-Erkrankung eher dazu, Multiorganerkrankungen wie Myokarditis, thromboembolische Komplikationen, Leberversagen und Pneumothorax zu entwickeln (44-47). Ähnlich leiden Patienten nach dem akuten Atemnotsyndrom (ARDS) unter langfristigen körperlichen Problemen und einer Verschlechterung der Lungenfunktion (47).

Im Rahmen des Habilitationsprojektes wurden lungenfunktionelle Veränderungen nach COVID-19-Erkrankung aller Schweregrade, bei anhaltend symptomatischen und asymptomatischen Patienten vier Monate nach der Infektion gemessen. Darüber hinaus wurden die Prädiktoren für die Beeinträchtigung der Lungenfunktion nach Schweregrad der Erkrankung in dieser COVID-19 Kohorte analysiert.

In dieser Studie wurden bis Dezember 2020 insgesamt 76 COVID-19-Patienten untersucht. Das Durchschnittsalter betrug 49,6 Jahre, wobei 43,3% der Patienten männlich waren. 46,1% der Patienten hatten milde Verläufe und wurden ambulant behandelt, während 53,9% hospitalisiert wurden. Von den hospitalisierten Patienten entwickelten 32,9% eine moderate/schwere Erkrankung, und 21,1% benötigten eine mechanische Beatmung.

Die Lungenfunktionstests nach 4 Monaten zeigten, dass die Diffusionskapazität (DLCO) nach schweren Erkrankungen signifikant niedriger war als bei moderaten/schweren und milden Verläufen. Ähnliche Ergebnisse wurden für Totale Lungenkapazität (TLC), Forcierte Vitalkapazität (FVC) und Einsekundenkapazität (FEV1) gefunden. Der kapilläre

Sauerstoffpartialdruck (paO₂) in Ruhe war nach schweren Erkrankungen signifikant niedriger im Vergleich zu moderaten/schweren und milden Verläufen.

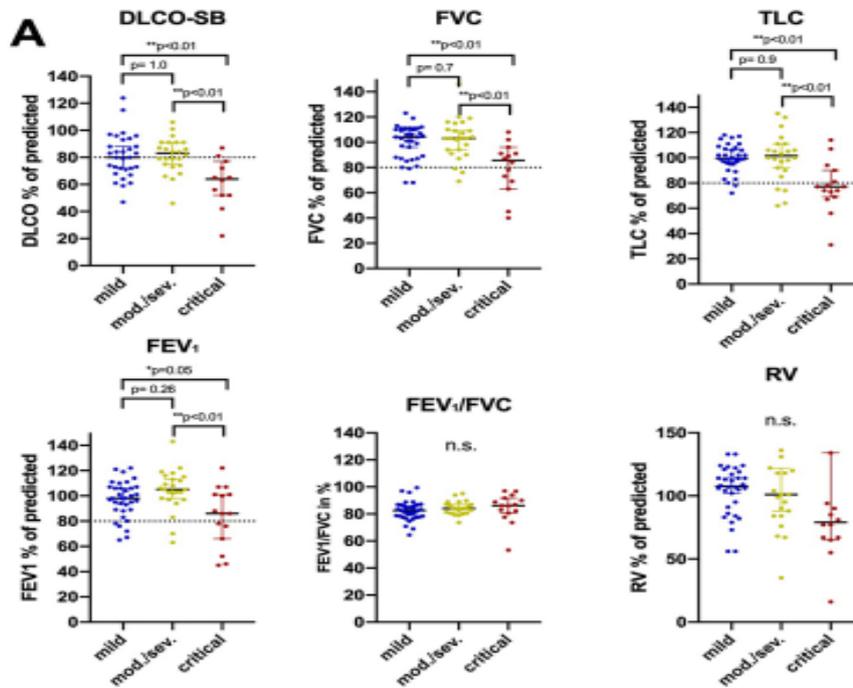


Abbildung 6 A. Lungenfunktionstest 4 Monate nach akuter Erkrankung bei Patienten mit leichtem, mittelschwerem/schwerem und kritischem Krankheitsverlauf. Mittelwerte und individuelle Werte sind dargestellt, alle Parameter werden als % des vorhergesagten angegeben. DLCOcSB steht für die Diffusionskapazität für Kohlenmonoxid (Single Breath), FVC für das forcierte Vitalkapazität, TLC für die Totale Lungenkapazität, FEV₁ für Einsekundenkapazität und RV für das Residualvolumen.

Die Risikofaktoren für Beeinträchtigungen der Lungenfunktion umfassten maschinelle Beatmung, Dauer der maschinellen Beatmung, Dauer des Krankenhausaufenthalts, Sauerstoffinsufflation, Begleiterkrankungen wie COPD und Raucherstatus. In der multivariaten Analyse war die maschinelle Beatmung der stärkste Risikofaktor für anhaltende Lungenfunktionsstörungen (**Tabelle 3**).

All patients, n = 76, multivariate regression	DLCOcSB		TLC		FVC		FEV ₁	
	MLR		MLR		MLR		MLR	
	p value	Coeff. beta	p value	Coeff. beta	p value	Coeff. beta	p value	Coeff. beta
Mechanical ventilation (yes = 1, no = 0)	0.009**	- 0.308	< 0.001*	- 0.49	< 0.001**	- 0.506	0.001**	- 0.352
Duration of mech. ventilation	0.913	0.016	0.608	- 0.08	0.781	- 0.043	0.894	- 0.022
Duration of hospitalization (days)	0.51	0.086	0.472	- 0.099	0.427	0.102	0.546	0.089
Oxygen insufflation necessary (yes = 1, no = 0)	0.44	0.113	0.732	0.048	0.589	0.07	0.146	0.216
Charlson Index	0.282	0.126	0.059	0.198	0.065	- 0.547	0.256	- 0.128
COPD (yes = 1, no = 0)	0.007**	- 0.264	0.001**	- 0.318	0.003**	- 0.296	0.004**	- 0.312
SARS-CoV-2 IgG Antibodies	0.014*	- 0.291	0.105	- 0.199	0.245	- 0.134	0.845	- 0.026

Tabelle 3 Multivariate Regression der gesamten Kohorte (n=76)

Eine signifikante Verschlechterung der Lungenfunktion (Pulmonary Function Impairment, PFI) wurde bei 52,6% der Patienten festgestellt, und es gab interessanterweise keinen signifikanten Unterschied in den Lungenfunktionsparametern zwischen asymptomatischen und symptomatischen Patienten.

Insgesamt deuten die Ergebnisse darauf hin, dass schwere COVID-19-Verläufe mit einer signifikanten Beeinträchtigung der Lungenfunktion und anhaltenden Symptomen verbunden sein können. Die mechanische Beatmung und vorbestehende Lungenerkrankungen waren wichtige Risikofaktoren für Lungenfunktionsstörungen.

Die am häufigsten festgestellte lungenfunktionelle Abweichung war eine Reduktion der Diffusionskapazität der Lunge für Kohlenmonoxid (DLCO). Interessanterweise unterschied sich diese Studie von früheren Untersuchungen, da sie auch Patienten mit milden Verläufen ohne Hospitalisierung einschloss. Dennoch wurde bei einigen dieser Patienten ebenfalls eine PFI festgestellt. Dies deutet auf das Auftreten subklinischer COVID-19-Pneumonien bzw. pulmonalen Befall in einer relevanten Patientenzahl hin.

Die reduzierte DLCO und die verringerten Lungenvolumina legen nahe, dass interstitielle Lungenschäden in der post-akuten Phase von COVID-19 eine wichtige Rolle spielen könnten. Diese Schädigungen traten häufiger nach schweren COVID-19-Verläufen auf.

Eine interessante Erkenntnis dieser Studie war die negative Korrelation zwischen dem SARS-CoV-2-Titer (Antikörpersniveau) und der DLCO. In Voruntersuchungen wurde bereits eine signifikante Korrelation des SARS-CoV-2 Antikörpertiters mit dem Schweregrad der Erkrankung nachgewiesen. Folglich könnte dies auf die übermäßige Immunantwort und die daraus resultierenden schädlichen Auswirkungen auf das Lungenparenchym hindeuten.

Des Weiteren wurde bei einigen Patienten (n=4) mit milden Verläufen eine bronchiale Hyperreagibilität nach Metacholin (MCH) Testung bzw. nach Bronchospasmolyse festgestellt. Dies legt nahe, dass eine asthmatische Episode, wie sie nach anderen Atemwegsinfektionen beobachtet wird, auch durch SARS-CoV-2 getriggert werden könnte.

Die Studie hebt hervor, dass anhaltende COVID-19-spezifische Symptome bei den Patienten in der Nachsorge weit verbreitet waren, jedoch keine signifikante Korrelation zwischen diesen Symptomen und der Beeinträchtigung der Lungenfunktion festgestellt wurde.

C. Einfluss von immunsuppressiver und antifibrotischer Therapie auf den perioperativen Verlauf der Lungentransplantation

„Impact of ILD-Specific Therapies on Perioperative Course in Patients with Progressive Interstitial Lung Disease Undergoing Lung Transplantation.”. (Munker et al., J Clin Med 2023)

Lungenfibrosen, wie progrediente pulmonale Fibrosen (PPF) und idiopathische Lungenfibrosen (IPF) sind mit einer irreversiblen Einschränkung der Lungenfunktion und erheblichen Einbußen in der Lebensqualität sowie der Überlebensdauer verbunden, und zwar unabhängig von der zugrunde liegenden Erkrankung (48-50). Daher kann für ausgewählte Patienten, bei denen die Therapie der schweren interstitiellen Lungenerkrankungen (ILD) versagt hat, eine Lungentransplantation als letzte Behandlungsoption angeboten werden.

Das Überleben nach einer Lungentransplantation wird durch verschiedene Faktoren begrenzt. Die Hauptherausforderung in der postoperativen Phase besteht darin, die immunologischen Reaktionen unter Kontrolle zu bringen und die Schädigungen durch die passagere Ischämie zu reduzieren. Diese Faktoren können zu akuter systemischer Entzündung beitragen, die transplantierten Lungen schädigen und zu einer primären Transplantatdysfunktion (PGD) führen (51).

In den letzten Jahren hat sich das Behandlungsspektrum für fibrotische Lungenerkrankungen nach randomisierten Studien geändert, die die klinische Wirksamkeit der antifibrotischen Therapie bei Patienten mit IPF gezeigt haben. Darüber hinaus haben zwei antifibrotische Medikamente, Pirfenidon und Nintedanib, die ursprünglich zur Behandlung der idiopathischen pulmonalen Fibrose (IPF) zugelassen wurden, konsistente Wirkungen auf den Abfall der Lungenfunktion in mehreren anderen interstitiellen Lungenerkrankungen mit progredient fibrotischen Verlauf gezeigt (52-55).

Dennoch sind Erfahrungen mit Patienten, die eine Lungentransplantation (LTx) mit vorheriger Behandlung von Immunsuppressiva, Antifibrotika oder einer Kombination aus beidem durchlaufen haben, begrenzt. Die meisten Daten beschränken sich auf Patienten, die zuvor mit Prednisolon-Monotherapie oder IPF-Patienten, die mit Antifibrotika vorbehandelt wurden (56-61).

Im Rahmen meiner Habilitation wurden die potenziellen Auswirkungen verschiedener Behandlungsregime auf Outcome und immunologische Prozesse bei Patienten mit IPF und PPF nach LTx in einer retrospektiven Kohorte bewertet.

Im Zeitraum von Januar 2014 bis Dezember 2021 wurden 563 Lungentransplantationen durchgeführt, bei denen 286 Patienten (50,8%) eine endgradige fibrotische interstitielle Lungenerkrankung (ILD) als zugrunde liegende Diagnose hatten. Diese ILD-Patienten wurden in vier Gruppen unterteilt: "Antifibrotische Monotherapie" (82 Patienten), "Kombination von antifibrotischen Medikamenten mit immunsuppressiver Therapie" (33 Patienten), "Immunsuppressive Behandlung" (147 Patienten) und "ohne spezifische Behandlung" (24 Patienten).

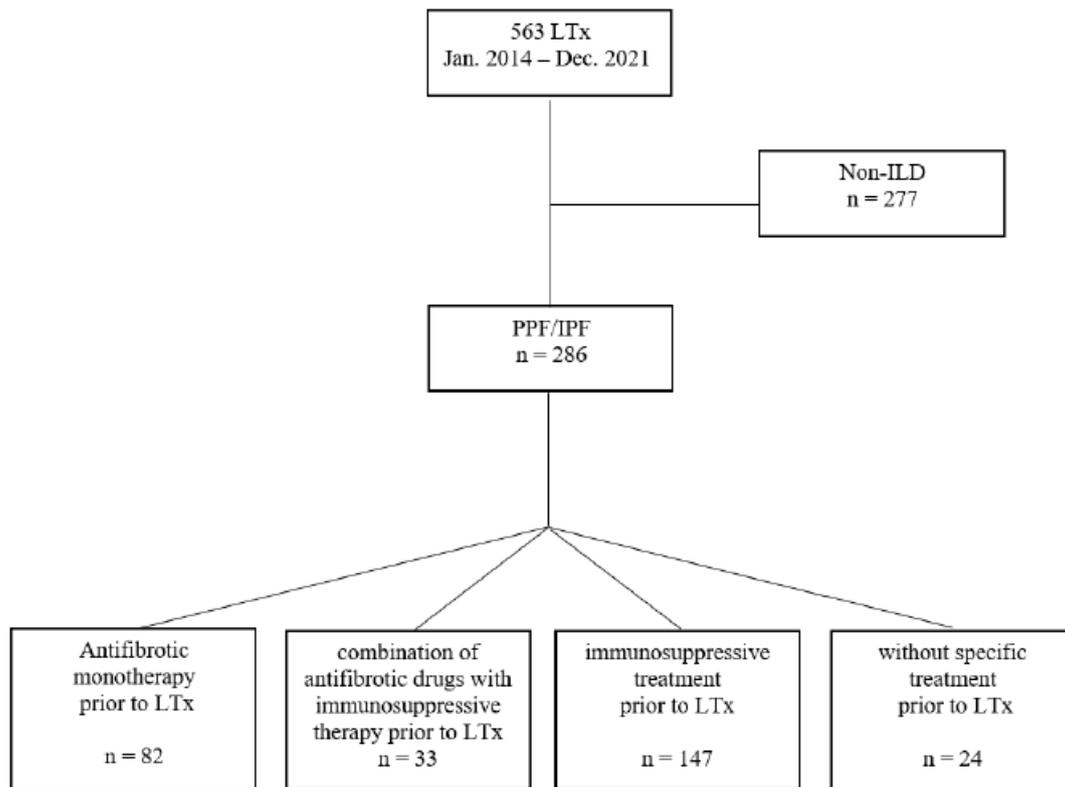


Abbildung 7. Beschreibung der Studienkohorte und Klassifikation. IPF: idiopathische Lungenfibrose; LTx: Lungen-Transplantation; PPF: progrediente pulmonale Fibrose.

Im perioperativen Verlauf zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen hinsichtlich akuter respiratorischer Verschlechterung, mechanischer Beatmung oder ECMO-Therapie. Der intraoperative Blutverlust war in den Gruppen mit immunsuppressiver Behandlung oder ohne spezifische Behandlung erhöht. Die meisten Patienten konnten erfolgreich von der intraoperativen ECMO-Therapie entwöhnt werden. Die Dauer der

mechanischen Beatmung war in den Gruppen mit antifibrotischer Vorbehandlung kürzer, und die Schwere der primären Grafftunktionsstörung (PGD) nach 72 Stunden war niedriger.

Die Prävalenz akuter zellulärer Abstoßungen war nach antifibrotischer Behandlung niedriger, während die Entwicklung von de novo donor-spezifischen HLA-Antikörpern (DSA) in den Gruppen ohne antifibrotische Vorbehandlung höher war. Antifibrotische Monotherapie war mit einem geringeren Risiko für die Entwicklung von DSA im ersten Jahr nach der Transplantation assoziiert.

Das Gesamtüberleben nach einem Monat betrug 97,9%, nach sechs Monaten 97,2% und nach einem Jahr 91,6%, ohne signifikante Unterschiede zwischen den vier Behandlungsgruppen. Die Cox-Regression ergab, dass der intraoperative Blutverlust, die ILD-Ätiologie, das Alter und der LAS-Score mit einem kürzeren Überleben assoziiert waren, jedoch keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsregimen vor LTx aufwiesen.

Die Vorbehandlung mit antifibrotischer Therapie, die Kombination von antifibrotischen Medikamenten mit Immunsuppression, ein niedriger BMI und geringerer intraoperativer Blutverlust korrelierten unabhängig voneinander mit einer verbesserten primären Transplantatfunktion 72 Stunden nach LTx in der multivariaten Regressionsanalyse ($p < 0,001$) (**Tabelle 4**).

All Patients (n = 286)	Grade of PGD			
	UR		MLR	
	p-Value	Coeff. r	p-Value	Coeff. Beta
Gender (m = 1)	0.042	0.123	0.033	0.275
IPF (1) vs. Non-IPF (0)	0.017	-0.143	0.205	0.198
CTD-ILD	0.887	0.009	0.160	-0.285
Age for GAP ILD	0.001	-0.203	0.232	-0.009
SLTX (0) vs. BLTX (1)	0.088	0.103	0.952	-0.006
Use of ECMO before LTX	<0.001	0.222	0.077	0.703
BMI	0.072	0.123	0.022	0.038
LAS Score	0.003	0.178	0.945	<0.001
Time from diagnosis to LTX (months)	0.043	0.122	0.149	0.012
Intraoperative blood loss (ml)	<0.001	0.282	0.003	0.181
Antifibrotics *	<0.001	-0.237	0.011	-0.532
Antifibrotics and immunosuppression before LTX	0.012	-0.151	0.025	-0.519
Steroid (Prednisolone > 5 mg) before LTX	0.036	0.126	0.246	-0.240
Combined Immunosuppression before LTX **	0.024	0.135	0.182	0.255
w/o specific treatment before LTX	0.039	0.124	0.837	-0.049

Tabelle 4. Univariate Regression (UR, Pearson-Korrelation, Koeffizient r und multivariate lineare Regression (MLR, Koeffizient Beta) Analysen von Faktoren, die mit dem Grad der PGD nach 72 Stunden in Verbindung stehen. Definition der Abkürzungen: BLTx, beidseitige LTx; BMI, Body-Mass-Index; CTD-ILD, Connective-Tissue-Disease-ILD; ECMO, extrakorporale Membranoxygenierung; IPF, idiopathische Lungenerkrankung; LAS, Lung Allocation Score; PAP, pulmonaler arterieller Druck; PGD, primäre Transplantatdysfunktion; SLTx, einseitige LTx; T72, PGD nach 72 Stunden nach der Transplantation.

Im Rahmen des Habilitationsprojektes wurden die Auswirkungen verschiedener Behandlungsregime auf eine LTx bei Patienten mit fortgeschrittenen interstitiellen Lungenerkrankungen (ILD) bewertet. In den letzten Jahren hat sich die Behandlung von ILD-Patienten erheblich weiterentwickelt, da randomisierte Studien die Wirksamkeit von antifibrotischen Therapien bei IPF und PPF gezeigt haben. Die Studie umfasste eine große Kohorte von ILD-Patienten, die verschiedene immunmodulierende und antifibrotische Therapien erhielten.

Es gab zuvor keine Daten zum Einfluss von immunmodulierenden Medikamenten auf die LTX-Ergebnisse bei PPF-Patienten, abgesehen von Prednisolon. Die Studie ergab jedoch, dass niedrige Dosen von Prednisolon vor der Transplantation keinen signifikanten Einfluss auf das Ergebnis der LTx hatten.

Die Auswirkungen von anderen immunsuppressiven Medikamenten vor der LTX waren wenig erforscht. Die Studie schloss Azathioprin, Methotrexat und Mycophenolatmofetil ein und zeigte keine signifikanten Unterschiede bei anastomotischen Komplikationen oder operativen Revisionen bei vorbehandelten Patienten. Allerdings entwickelten diese Patienten häufiger HLA-Antikörper und benötigten eine längere Beatmungsdauer.

Die Studie bestätigt, dass antifibrotische Medikamente keine signifikanten Risiken für Komplikationen wie Anastomoseninsuffizienzen oder Blutungen mit sich bringen. Dies wurde im Rahmen der Habilitation bereits in einer Kohorte von 62 Patienten von Leuschner et al. erstmalig evaluiert (59). Tatsächlich hatten Patienten, die vor der LTX mit Antifibrotika vorbehandelt wurden, eine kürzere Beatmungsdauer und eine geringere Wahrscheinlichkeit, eine schwere Transplantatfunktionsstörung (PGD) zu entwickeln.

Interessanterweise wiesen antifibrotisch vorbehandelte Patienten auch eine geringere Inzidenz von de novo donor-spezifischen HLA-Antikörpern auf. Dies könnte auf die immunmodulatorischen Eigenschaften von Antifibrotika zurückzuführen sein, die die Aktivierung von T-Zellen hemmen und schützende Auswirkungen auf das Transplantat haben könnten. Gegebenenfalls können unterschiedliche Altersgruppen (IPF) und Vorekrankungen (insbesondere Autoimmunerkrankungen) Confounding Effekte zeigen.

Insgesamt legen die Ergebnisse nahe, dass die Vorbehandlung mit Antifibrotika und Immunsuppressiva vor LTX sicher ist und Vorteile in Bezug auf Beatmungsdauer und PGD haben kann.

D. Letermovir für lungentransplantierte Patienten mit Cytomegalie-Virus Infektion

D.“Letermovir in lung transplant recipients with cytomegalovirus infection: A retrospective observational study.”

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

Cytomegalovirus (CMV) ist einer der häufigsten opportunistischen viralen Erreger von Infektionen bei Lungentransplantatempfängern mit verschiedenen nachteiligen Auswirkungen. Die Infektion verursacht Gewebeschäden, die durch indirekte immunologische Effekte verschlimmert werden und zu einer Anfälligkeit für weitere Infektionen und chronische Lungentransplantatdysfunktion führen (62, 63).

Die Entwicklung und Verfügbarkeit wirksamer antiviraler Medikamente haben die mit CMV assoziierte Sterblichkeit verringert. Dennoch sind Arzneimitteltoxizität und Resistenz begrenzende Faktoren bei der Behandlung von CMV-Infektionen (64, 65). Trotz systematischer CMV-Prophylaxe sind Patienten gefährdet, insbesondere wenn seronegative Empfänger Transplantate von seropositiven Spendern erhalten. Neutropenie ist die Hauptnebenwirkung der Prophylaxe und Behandlung mit (Val)ganciclovir, die oft eine Dosisreduktion oder das Absetzen der Behandlung erfordert. Unvollständige Behandlung und CMV-Reaktivierung können zur Entwicklung von (Val)ganciclovir-Resistenzen führen. Die Verwendung alternativer Behandlungen wie Foscarnet (FOS) oder Cidofovir wird oft durch Nieren- und Knochenmarkinsuffizienz eingeschränkt und ist häufig nicht gut verträglich (66).

Letermovir, ein viraler Terminase-Inhibitor, hat sich in der Prophylaxe von CMV-Infektionen und -Krankheiten bei erwachsenen CMV-seropositiven Empfängern einer allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation (HSCT) als wirksam erwiesen. Erfahrungen mit Letermovir nach LTx waren zuvor begrenzt (67, 68).

Weitere Daten zur therapeutischen Wirksamkeit von Letermovir bei Lungentransplantatempfängern waren wichtig, da ein hoher Bedarf an Therapien für Patienten bestand, bei denen die verfügbaren Medikamente versagten oder Nebenwirkungen auslösten. Im Rahmen meiner Habilitation wurde die Sicherheit und Wirksamkeit von Letermovir bei 4

Lungentransplantatempfängern beschrieben, bei denen die Behandlung mit den antiviralen Standardpräparaten gegen CMV-Infektionen und -Krankheiten fehlgeschlagen war.

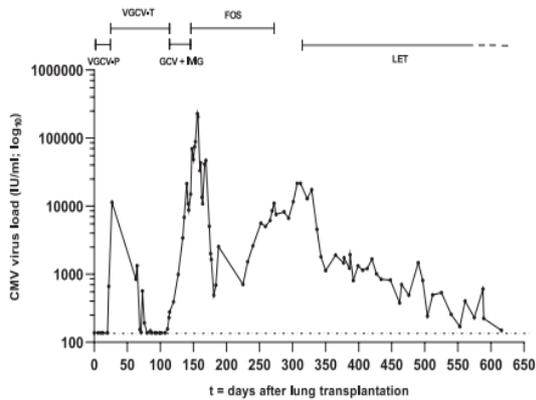
Fall 1: Ein 59-jähriger seronegativer männlicher Patient erhielt eine Lungentransplantation bei COPD von einem seropositiven Spender. Nach CMV-Infektion und GCV-Resistenz wurde auf FOS und später auf Letermovir umgestellt, was zu einer Verbesserung der Nierenfunktion und einer CMV-Kontrolle führte.

Fall 2: Eine 65-jährige seronegative Frau erhielt eine Lungentransplantation von einem seropositiven Spender. Trotz verschiedener CMV-Behandlungen, einschließlich GCV und FOS, stieg die Viruslast weiter an. Letermovir wurde eingeleitet und führte zu einer anhaltenden Abnahme der Viruslast und Verbesserung der Symptome.

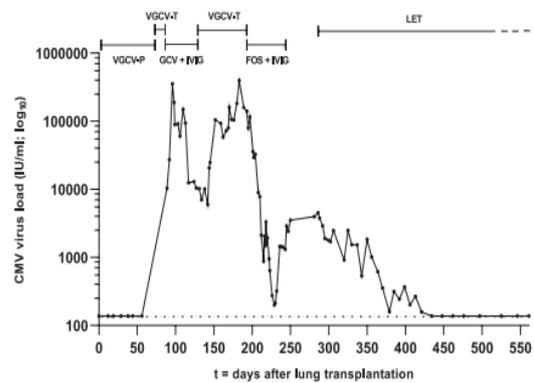
Fall 3: Eine 49-jährige seronegative Frau nach Lungentransplantation von einem seropositiven Spender entwickelte CMV-Infektion und GCV-Resistenz. Letermovir wurde erfolgreich eingesetzt, führte zu einer Abnahme der Viruslast und Verbesserung der peripheren Neuropathie.

Fall 4: Eine 39-jährige seropositive Patientin mit zystischer Fibrose erhielt eine Lungentransplantation von einem seronegativen Spender. Trotz GCV-Resistenz und verschiedenen Behandlungen zeigte sie keine CMV-spezifischen Symptome. Letermovir wurde eingeleitet, führte zu einer schnellen Abnahme der Viruslast. Die Behandlung konnte rezidivfrei beendet werden.

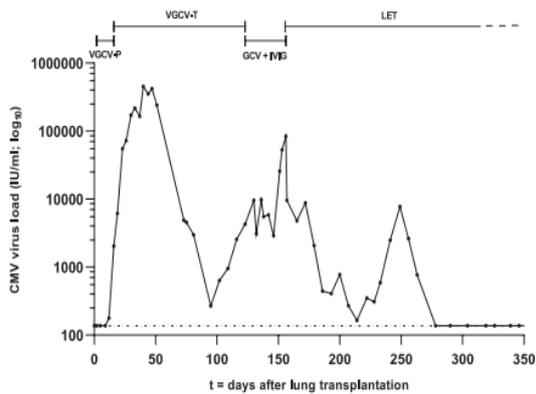
1



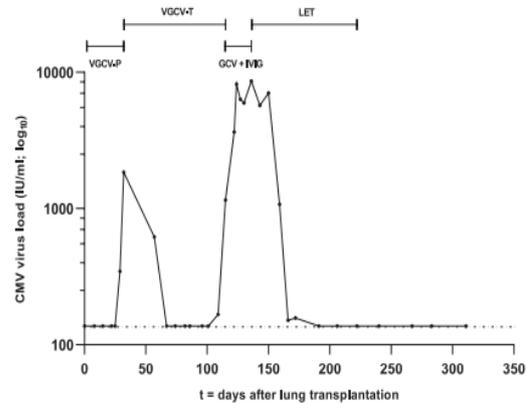
2



3



4



----- CMV Virus Load \leq 137 IU/ml

Abbildung 8. 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.

Im Rahmen des Habilitationsprojektes wurden im Anschluss 23 konsekutive Patienten mit schwer behandelbarer CMV-Infektion nach LTX evaluiert. Auch hier konnte die CMV-Viruslast signifikant um mehr als eine Log-Stufe nach durchschnittlich 17 Tagen gesenkt werden [14-27]. In diesen Patienten konnte das Virus vollständig eliminiert werden. Bei fünf Patienten (17,9%) wurde jedoch keine positive Reaktion beobachtet und sie wurden als Nicht-Responder klassifiziert. Von diesen zeigten drei Patienten (60%) eine Entwicklung einer Mutation im CMV UL56 Terminase-Gen (UL-56-Gen: C325Y), die gegen Letermovir resistent war. Häufige Nebenwirkungen waren mild und hauptsächlich gastrointestinal. Bei Beginn der Behandlung mit Letermovir waren leichte Anpassungen der immunsuppressiven Medikamente erforderlich. Letermovir erwies sich neben anderen Maßnahmen als wirksam bei der Behandlung von schwer zu behandelnden CMV-Infektionen bei Lungentransplantat-Empfängern.

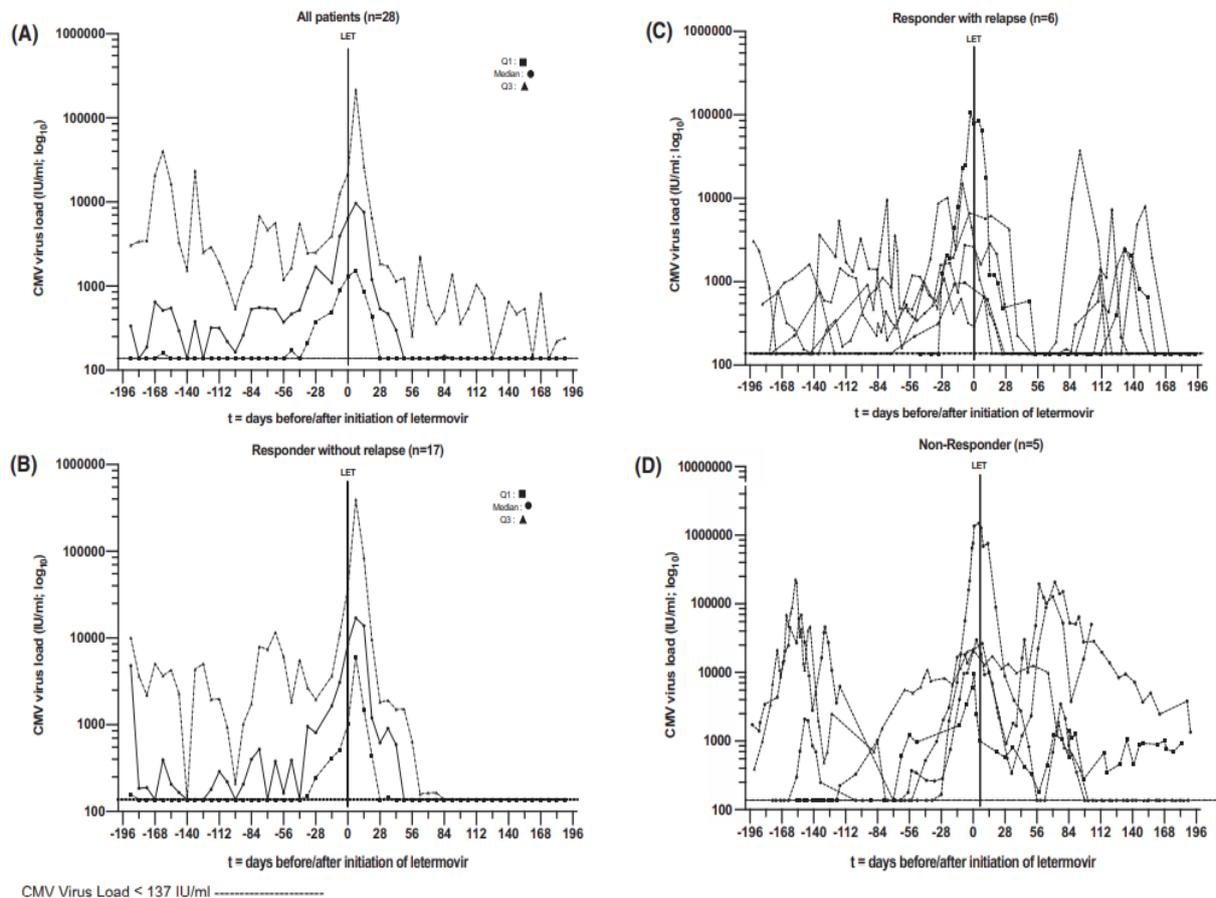


Abbildung 9. Verlauf der Cytomegalieviruslast vor und nach Einleitung einer Therapie mit Letermovir. CMV, Cytomegalievirus; LET, Letermovir. Modifiziert nach Veit et al 2021.

Im Gegensatz zu früheren Studien, in denen Letermovir zur Prophylaxe eingesetzt wurde, erhielten unsere Patienten Letermovir erst nach dem Versagen anderer Therapien. Letermovir zeigte eine vielversprechende therapeutische Wirkung, insbesondere bei Patienten mit hoher Viruslast, CMV-Komplikationen und Nierenversagen.

Berichtete Nebenwirkungen von Letermovir waren insgesamt mild, wobei nur ein Patient leichte Übelkeit, Erbrechen und Durchfall durchmachte.. Es wurden keine schwerwiegenden myelotoxischen oder nephrotoxischen Ereignisse beobachtet.

Die Erfahrung mit Letermovir bei thorakalen Organtransplantationen ist begrenzt. Es wurde darauf hingewiesen, dass eine regelmäßige Letermovir-Resistenz Testung während der Behandlung wichtig ist, da einige Patienten möglicherweise eine erworbene Resistenz entwickeln könnten.

Die Studie deutet auch darauf hin, dass ein Teil der Behandlungsreaktion auf eine erworbene CMV-Immunität zurückzuführen sein könnte, obwohl dies nicht systematisch bewertet wurde.

Im Rahmen der Habilitation wurde im Folgeprojekt gezeigt, dass eine reduzierte CMV-spezifische T-Zell-Immunität im Median 5,5 Monaten nach LTx in einer Kohorte mit Hochrisikokonstellation (D+/R-) ein prädiktiver Marker für ein erhöhtes Risiko für das Auftreten CMV-Infektionen und Reaktivierungen darstellt (69). Bei Nachweis einer guten CMV-spezifischen T-Zellimmunität kann bei auftretenden signifikanten Nebenwirkungen gegebenenfalls auf eine toxische Prophylaxe mittels Valganciclovir verzichtet werden.

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

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

Chronische Niereninsuffizienz stellt eine häufige und bedeutsame Begleiterkrankung bei Patienten nach LTx dar. Die Prävalenz von schweren Nierenerkrankungen nach LTx variiert in der Literatur zwischen 4% und 16% (70, 71). Obwohl die Ursachen für Nierenversagen nach Lungentransplantation vielfältig sind, ist die Verwendung von Calcineurin-Inhibitoren (CNI) eine bekannte und führende Ursache für Nephrotoxizität (70, 72). Weitere Risikofaktoren wie Diabetes mellitus und Bluthochdruck können die Nierenfunktion nach der Transplantation zusätzlich beeinträchtigen (73).

Polyomaviren, darunter das JCPyV, das BKPyV und das SV40-Virus, sind unbehüllte DNA-Polyomaviren, die weltweit verbreitet sind. Die Durchseuchungsraten in der Allgemeinbevölkerung mit BKPyV und JCPyV liegen zwischen 70% und 90% (74, 75). Nach einer Primärinfektion, die oft in der Kindheit auftritt, verbleiben diese Viren normalerweise im Urothel des Körpers latent. Unter Immunsuppression können jedoch Reaktivierungen von Polyomaviren folgen, die dann über die Harnwege das Urothel schädigen und Erkrankungen wie eine hämorrhagische Zystitis oder Polyomavirus-assoziierte Nephropathie (PyVAN) verursachen können (74).

Bei Patienten nach Nierentransplantation (NTx) ist die Polyomavirus-assoziierte Nephropathie (PyVAN oder BK-Virus-Nephropathie, BKPyVAN) als Problem bekannt, das zu einer Verschlechterung der Nierenfunktion führen kann (35, 76). Unbehandelt kann PyVAN nach

NTx zu einer fortschreitenden Dysfunktion des transplantierten Organs führen. Bisher gibt es nur begrenzte Daten darüber, ob Polyomaviren ebenfalls eine pathogene Rolle bei anderen soliden Transplantationen spielen können. Keine der bisherigen Studien konnte jedoch einen klaren Zusammenhang zwischen der Nierenfunktion und der Menge an Polyomavirus im Urin oder Serum nachweisen (74, 75, 77).

In dieser vorliegenden Habilitationsarbeit wurde eine Gruppe von Patienten nach LTx untersucht, bei der JCPyV und/oder BKPyV nachgewiesen wurde. Diese Patientengruppe wurde mit Patienten nach LTx verglichen, bei denen keine PyV Nachweis erbracht wurde.

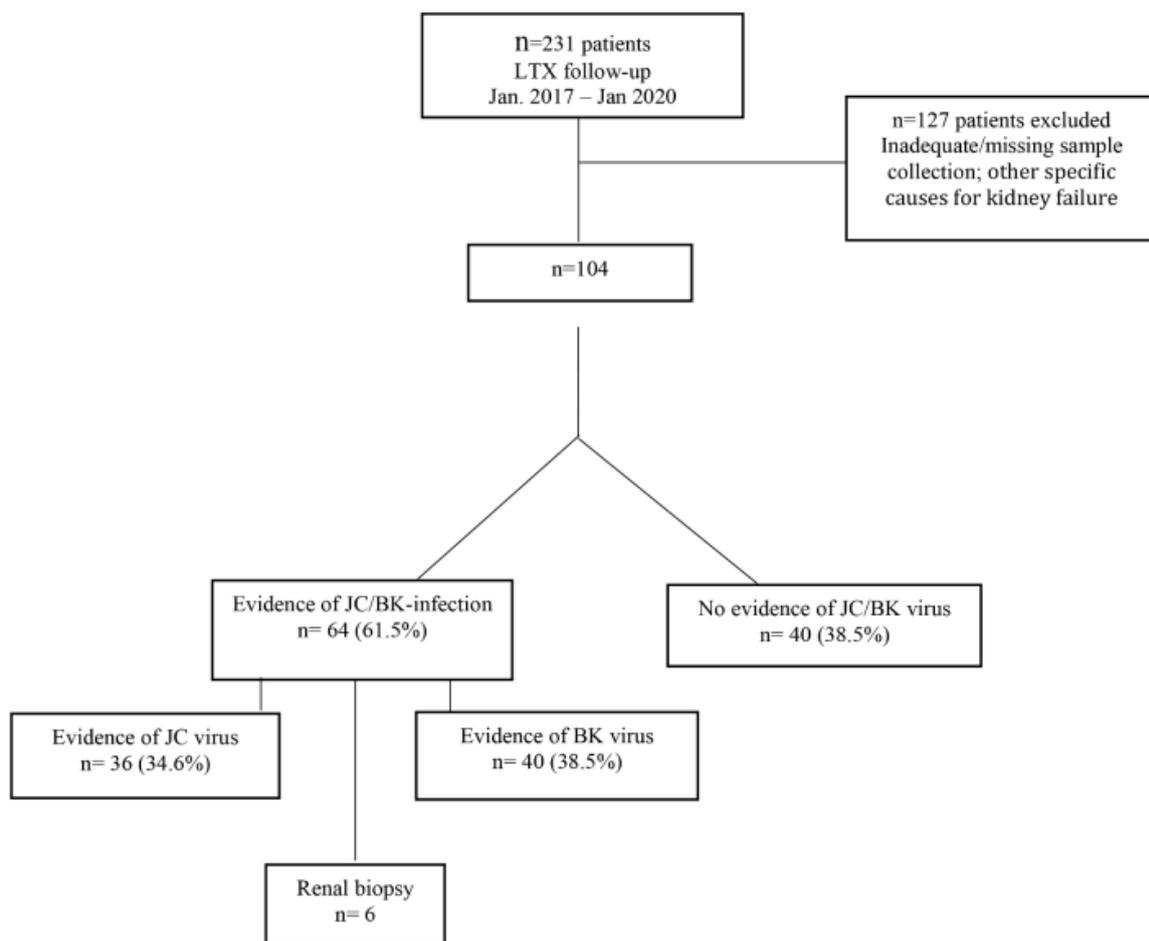


Abbildung 10 Klassifikation und Beschreibung der Studienkohorte. BKPyV, BK-virus; JCPyV, JC-virus; LTx, Lungentransplantation. Modifiziert nach Munker et al 2021

Die Ergebnisse zeigten, dass in 61,5% der Fälle das JCPyV und/oder BKPyV im Urin und/oder Blut nachgewiesen werden konnte. Interessanterweise ergab die Analyse, dass die im Urin gemessene Virusmenge (sowohl BKPyV als auch JCPyV) signifikant mit einer

Verschlechterung der Nierenfunktion korrelierte, wie durch den Anstieg des Serumkreatinins gemessen, im Vergleich zu Patienten ohne Polyomavirus-Infektion.

Abbildung E2.

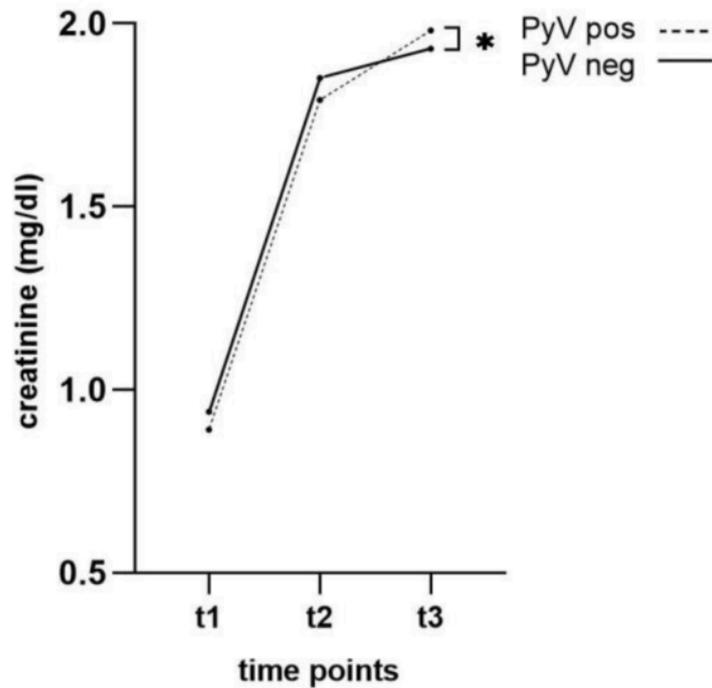


Abbildung 11 Vergleich von Kreatininwerten im Zeitverlauf zwischen Patienten mit und ohne Polyomavirus-Nachweis. PyV, Polyomavirus. Modifiziert nach Munker et al 2021.

Obwohl nur eine von sechs Nierenbiopsien den histologischen Nachweis einer PyVAN erbrachte (**Abbildung 12**), deuten die Ergebnisse darauf hin, dass sowohl das JCPyV als auch das BKPyV signifikante nachteilige Auswirkungen auf die Nierenfunktion bei Patienten nach LTx haben könnten.

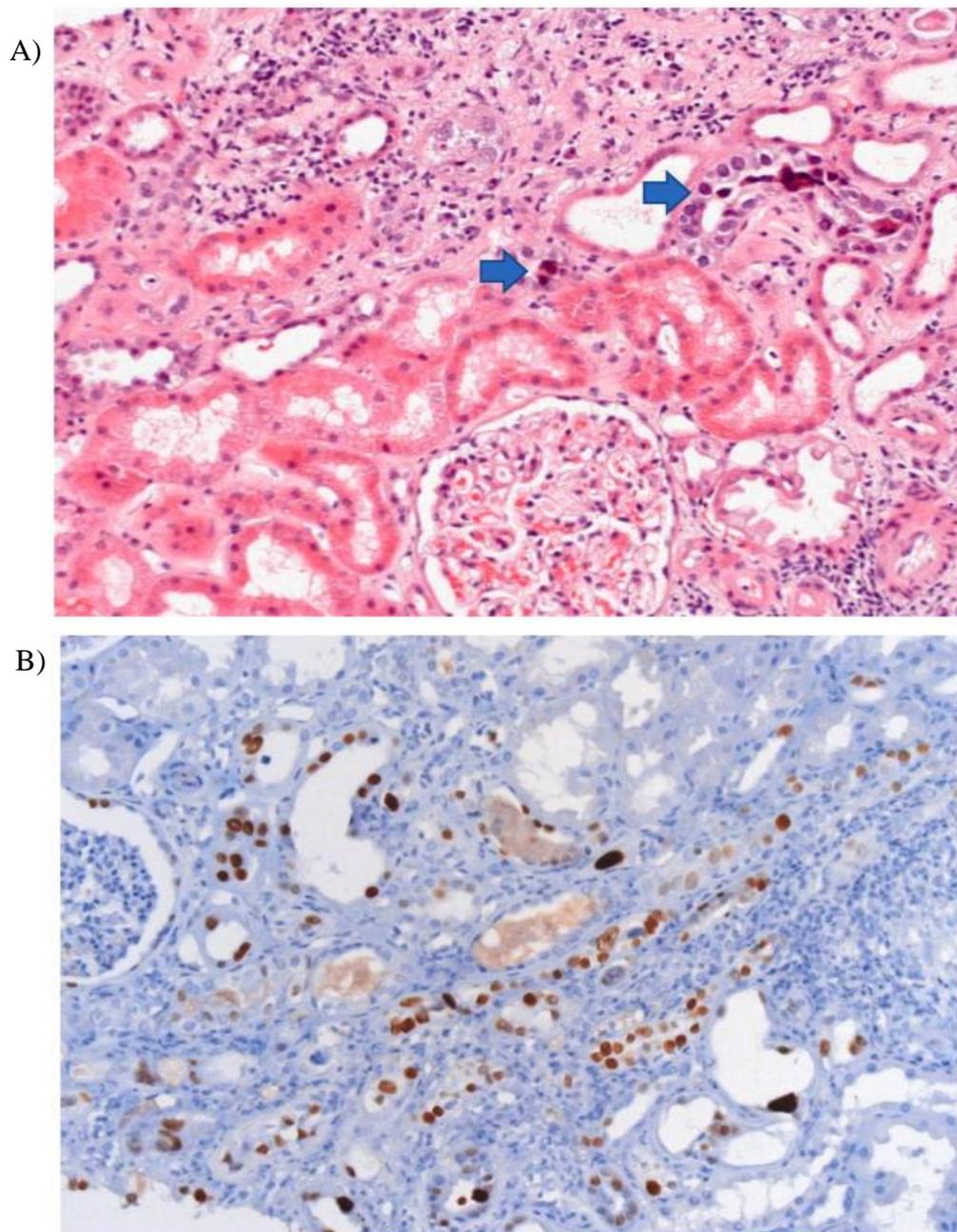


Abbildung 12 **A.** Hämatoxylin-Eosin-Färbung (HE-Färbung) von tubulären Epithelzellkernen. **B.** Positive immunohistochemische Färbung (hellbraun) von Kernen tubulärer Epithelzellen mit SV-40 large T-Antigen (Polyomavirus). Modifiziert nach Munker et al 2021.

Zusammenfassend konnte im Rahmen dieser Studie gezeigt werden, dass das JCPyV- und BKPyV bei Empfängern nach LTx häufig vorkommen. Nierenfunktionsstörungen und das Vorhandensein einer hohen Menge an Polyomavirus sind bei Patienten mit starker Immunsuppression Indikatoren für das mögliche Vorhandensein einer PyVAN. Obwohl der histologische Nachweis dieser Erkrankung selten ist, können sowohl das JCPyV als auch das BKPyV signifikant negative Effekte auf die Nierenfunktion bei Patienten nach LTx haben.

Die Behandlung der PyVAN stellt eine Herausforderung dar und umfasst normalerweise die Reduktion der Immunsuppression und den Einsatz von antiviralen Medikamenten. Dabei ist zu

beachten, dass die Verringerung der Immunsuppression bei LTx das Risiko einer chronischer und akuter Abstoßungsreaktionen erhöhen kann (78, 79).

Es bleibt Gegenstand zukünftiger Projekte zu eruieren in welchem Grad PyV bei LTx Patienten zu einer Nephrotoxizität führen und inwiefern sie als Surrogatmarker für eine übermäßige Immunsuppression dienen können. Eine ausgewogene Immunbalance kann hier ein Schlüssel zur Optimierung des Managements nach LTx sein.

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 et al., Transplant Proc. 2020)

Obwohl sich die Überlebensrate nach LTx verbessert hat, liegt das durchschnittliche 5-Jahres-Überleben derzeit bei 50-60% (80). Neben den postoperativen Komplikationen sind PGD, akute zelluläre Abstoßungen, opportunistische Infektionen und chronische Abstoßungen die Hauptursachen für Morbidität und Mortalität (80).

Die chronische Transplantatdysfunktion (CLAD) umfasst verschiedene klinische Phänotypen, wobei BOS die häufigste Manifestation ist (81). Wenn es zu einem FEV1-Verlust kommt und keine spezifischen Ursachen gefunden werden, stehen nur begrenzte Behandlungsoptionen zur Verfügung. Die Anfangsbehandlung für BOS beinhaltet eine Änderung der Immunsuppression (z.B. von Ciclosporin auf Tacrolimus) und die Verwendung von Azithromycin, insbesondere bei Patienten mit hoher Neutrophilenzahl in der bronchoalveolären Lavage (BAL) (82). Bei fortschreitendem BOS kann eine extrakorporale Photophorese in Betracht gezogen werden, die nach Diagnosestellung schnell durchgeführt werden sollte (83). Die hochdosierte orale Steroidtherapie zeigte keinen Vorteil für die Lungenfunktion bei der Behandlung von BOS (84). Es ist jedoch wichtig, die Nebenwirkungen der Steroidtherapie zu berücksichtigen, die zu schwerwiegenden Komplikationen wie Hyperglykämie, Bluthochdruck, Nebenniereninsuffizienz, Osteoporose und Infektionen führen können (85).

In unserem und in vielen anderen Lungentransplantationszentren wird die vorübergehende hochdosierte Steroidtherapie als Standardbehandlung für Patienten mit FEV1-Verlust ohne Nachweis einer akuten Abstoßung nach LTx eingesetzt. Daher haben wir die Sicherheit und

Wirksamkeit der hochdosierten Steroidstoßtherapie bei einer solchen Kohorte von LTx Patienten untersucht.

Die Analyse von 33 Patienten ergab, dass nur in den Lungenfunktionskontrollen nach 5 Tagen nach der Steroidstoßtherapie eine signifikante Verbesserung des FEV1 im Kollektiv festgestellt wurde (**Abbildung 13**). Insgesamt profitierten nach 3 bzw. 6 Monaten nur wenige Patienten (12,1%) von der Steroidstoßtherapie (FEV1-Anstieg >10% im Vergleich zum Ausgangswert vor der Steroidstoßtherapie).

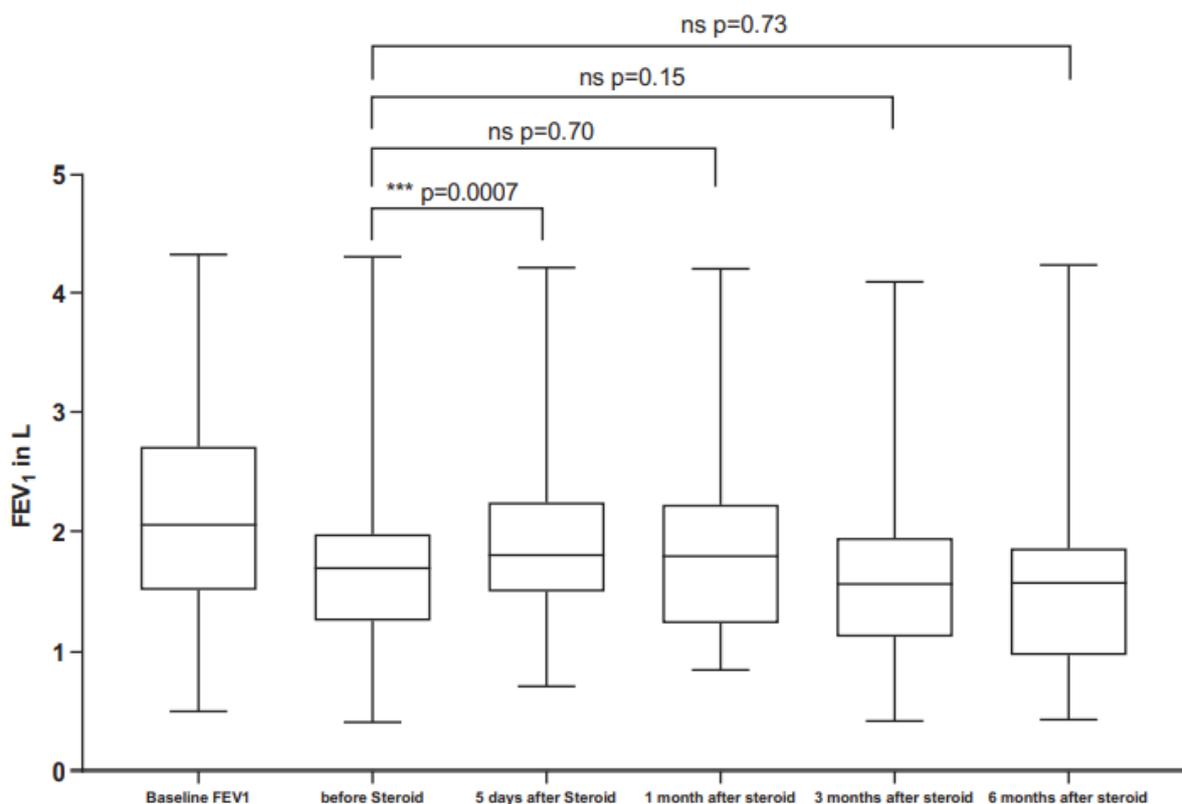


Abbildung 13. FEV1-Veränderungen im zeitlichen Verlauf.

Es konnte beobachtet werden, dass Patienten mit Eosinophilie in der BAL besser auf eine Steroidstoßtherapie ansprechen (**Abbildung 14**).

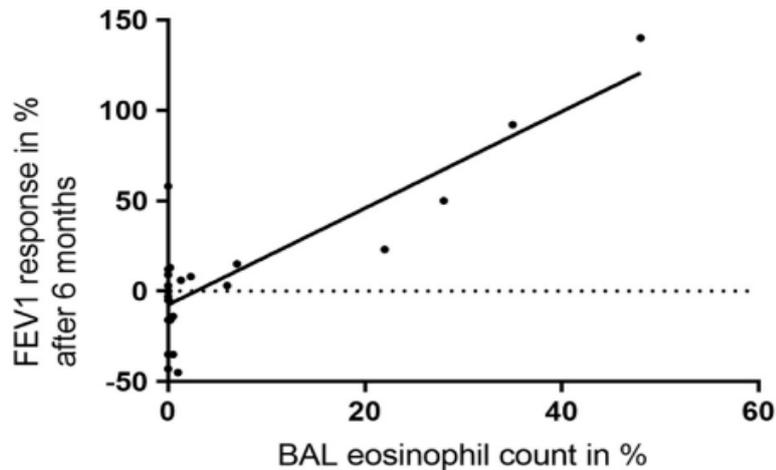


Abbildung 14. Korrelation zwischen Eosinophilenzahl in der BAL und FEV1-Veränderung gegenüber dem Wert vor der Steroidtherapie nach 6 Monaten. BAL, bronchoalveoläre Lavage; FEV1, Einsekundenkapazität, forciert. Modifiziert nach Munker et al 2019.

Unerwünschte Ereignisse aufgrund der Hochdosis-Steroidbehandlung traten bei 4 Patienten (12,1%) auf. Ein Patient entwickelte wenige Wochen nach der Therapie einen steroidinduzierten Diabetes mellitus Typ 3. Ein weiterer Patient musste drei Tage nach Entlassung mit einer perforierten Sigmadivertikulitis notfallmäßig operiert werden. Bei zwei Patienten wurde eine schwere Pneumonie diagnostiziert, von denen beide intensivmedizinisch versorgt werden mussten. Einer dieser Patienten (männlich, BLTx, 45 Jahre alt) verstarb nach mechanischer Beatmung aufgrund von respiratorischer Insuffizienz. Die andere Patientin (weiblich, BLTx, 49 Jahre alt) erholte sich von einer HSV-Lungenentzündung nach antiviraler und antibiotischer Therapie mit intermittierender nicht-invasiver Beatmung. Diese negativen Effekte verdeutlichen die Bedeutung einer ausgewogenen Immunsuppression in Abhängigkeit von der Transplantatfunktion und von Host-Faktoren, wie Verträglichkeit der Immunsuppression und Tendenz zu Infekten unter Immunsuppression.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass nur eine geringe Anzahl von Patienten mit FEV1-Verlust ohne histologischen Nachweis einer akuten Abstoßung von der Steroidstoßtherapie profitierte. Patienten mit erhöhten Eosinophilen in der BAL ($\geq 3\%$) zeigten ein stärkeres Ansprechen auf die Therapie.

Aufgrund der schweren potenziellen infektiösen Nebenwirkungen und des begrenzten klinischen Nutzens sollten nur sorgfältig ausgewählte Patienten mit FEV1-Verlust ohne histologischen Nachweis einer Abstoßung für eine Steroidstoßtherapie in Betracht gezogen werden.

5. Zusammenfassung und Ausblick

Das Zusammenspiel von Immunsuppression und Virusinfektionen am Beispiel des SARS-CoV-2 Pandemie und bei Patienten vor und nach Lungentransplantation ist zentraler Gegenstand dieser Habilitationsschrift. Virale Infektionen und ihre Komplikationen stellen weltweit eine erhebliche Belastung für Gesundheitssysteme dar und spielen in der klinischen Pneumologie eine bedeutende Rolle.

In den letzten Jahrzehnten kam es wiederholt zum Auftreten von Krankheitserregern aus wilden oder domestizierten Tierreservoirs in menschlichen Populationen, angefangen von HIV-1 und HIV-2 über das Influenzavirus von 1918 bis hin zum Coronavirus des MERS und SARS-CoV-2 (86-88).

Die COVID-19-Pandemie hat in eindrückliche Weise die Vulnerabilität vorerkrankter und immunsupprimierter Patienten aufgezeigt, die einem erhöhten Risiko für schwere Verläufe ausgesetzt sind. Während einer Pandemie mit neuartigen Erregern ist ein rascher Informationsgewinn über Infektionswege, Kontagiosität, infektiöse Periode, Virusdynamiken, potenzielle Therapien (Vakzine, antivirale Therapien) und Folgeerkrankungen von Bedeutung.

Im Rahmen dieser Habilitationsschrift wurden insbesondere SARS-CoV-2 Virusdynamiken, sowie lungenfunktionelle Folgeerscheinungen nach einem viermonatigen Intervall untersucht (7, 29). Die Virusausscheidung in Bezug auf die Viruslast und Dauer der Ausscheidung hing von dem Schweregrad der COVID-19 Erkrankung ab und wich in der zweiten Woche der Hospitalisierung signifikant von milden Verläufen. Eine persistierende virale Ausscheidung wurde bei Schwerekranken >50 Tage nach Erstdiagnose dokumentiert. Wichtig ist hierbei zu unterstreichen, dass ein prolongierter Nachweis nicht mit einer prolongierten Infektiosität einher geht. Vielmehr handelt es sich meist um nichtinfektiöse Viruspartikel, die durch eine insuffiziente Immun-Clearance der schwererkranken bzw. immunsupprimierten Patienten über ein Intervall ausgeschieden werden (7).

Ebenfalls waren lungenfunktionelle Diffusionseinschränkungen bei Patienten mit schweren Verläufen häufiger. Es fiel jedoch auf, dass hier auch ein signifikanter Anteil an mild bis mittelgradig erkrankten Patienten lungenfunktionelle Einschränkungen vier Monate nach einer COVID-19 Erkrankung erlitten (29). Dies ist von zunehmender Bedeutung da aerogene virale Infektionen jährlich weltweit steigende Inzidenzen aufweisen und im Rahmen der Globalisierung, sowie dem kontinuierlichen Bevölkerungswachstum das Risiko von Pandemien

steigt (89). Virale Infektionen wiederum triggern und aggravieren ein breites Spektrum an chronischen Atemwegs- und Lungenerkrankungen (22-29, 90, 91). Um diese vulnerablen Patientengruppen besser zu schützen, bedarf es einer zukunftsorientierten Forschung. Hierbei sollten mehrere Faktoren beachtet werden: Vor allem sollte der Fokus auf demografische, klimatische und technologische Faktoren gerichtet werden um gemeinsam das Risiko für das Auftreten von Krankheitserregern, Veränderungen der Infektionsdynamik und ihre globale Verbreitung, sowie schwere Erkrankungen und Folgeerkrankungen positiv beeinflussen zu können (89).

Des Weiteren beleuchtet das Habilitationsprojekt die Herausforderungen immunsuppressiver und immunmodulatorischer Therapien, sowie den Einfluss von opportunistischen viralen Infektionen bei Patienten nach LTx. Eine suffiziente Immunsuppression ist notwendig, um Abstoßungsreaktionen zu verhindern, erhöht jedoch das Risiko für virale Erstinfektionen und Reaktivierungen. Neben anderen spielen hier Herpesviren und Polyomaviren eine wesentliche Rolle (Tabelle 1). Eine effektive und nebenwirkungsärmere Therapieoption zur Behandlung der häufigen CMV-Infektion nach LTx stellt Letemovir dar (33, 34).

Neben antiviraler Therapie sollte bei persistierenden opportunistischen Infektionen nach Möglichkeit die Dosis der Immunsuppression angepasst werden. Insbesondere kann eine Anpassung einerseits zu einer Reduktion der Myelotoxizität und Nephrotoxizität (CNI, Mycophenolat, etc) führen (72, 73). Wie im Habilitationsprojekt beschrieben, kann eine Verminderung der Immunsuppression andererseits Infektionskomplikationen wie opportunistische virale Infektionen und deren Folgeerscheinungen reduziert werden (12, 16, 20, 21, 92). Durch eine Reduktion der Immunsuppression erhöht sich das Risiko chronischer und akuter Abstoßungen, die ihrerseits eine intensivere Immunsuppression (Steroidstoßtherapien, Anhebung der Zielspiegel etc.) bedürfen, um ein Transplantatversagen zu vermeiden (31, 81-84). Hierbei erscheint eine ausgewogene Balance zwischen erhöhter Immunsuppression zu Gunsten der Abstoßungsprophylaxe und Reduktion zu Gunsten der Infektprophylaxe essenziell, um den erwähnten Circulus vitiosus zu verhindern (Abbildung 1). Folglich werden in letzter Zeit Bemühungen unternommen Surrogat Marker für eine balancierte Immunsuppression zu finden. Neben Polyomaviren und anderen sind nicht-pathogene Torque Teno Viren (TTV) im Fokus. Potentiell könnte eine erhöhte TTV Last eine übermäßige Immunsuppression anzeigen (12, 20, 21, 92). Neben den Bemühungen der adäquaten Immunsuppression vor und nach Lungentransplantation, sollte auch hier der Fokus auf der Entwicklung neuer nebenwirkungsarmen und gezielten immunsuppressiven und antiviralen

Therapien, sowie der Entwicklung neuartiger Vakzine liegen (93, 94). Die Analyse der T-Zell-spezifischen Immunität gegen spezifische Viren und der therapeutische Einsatz von CART-Cells sind weitere vielversprechende Ansätze für ein verbesserte Prophylaxe und Therapie viraler Infektionen bei immunsupprimierten Patienten (95).

6. Literaturverzeichnis

1. Kurihara C, Manerikar A, Querrey M, Felicelli C, Yeldandi A, Garza-Castillon R, Jr., et al. Clinical Characteristics and Outcomes of Patients With COVID-19-Associated Acute Respiratory Distress Syndrome Who Underwent Lung Transplant. *JAMA*. 2022;327(7):652-61.
2. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497-506.
3. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020;395(10223):507-13.
4. Corey L, Beyrer C, Cohen MS, Michael NL, Bedford T, Rolland M. SARS-CoV-2 Variants in Patients with Immunosuppression. *N Engl J Med*. 2021;385(6):562-6.
5. Saez-Gimenez B, Berastegui C, Barrecheguren M, Revilla-Lopez E, Los Arcos I, Alonso R, et al. COVID-19 in lung transplant recipients: A multicenter study. *Am J Transplant*. 2021;21(5):1816-24.
6. Koczulla RA, Szczepanski B, Koteczki A, Kuhnert S, Hecker M, Askevold I, et al. SARS-CoV-2 infection in two patients following recent lung transplantation. *Am J Transplant*. 2020;20(10):2928-32.
7. Munker D, Osterman A, Stubbe H, Muenchhoff M, Veit T, Weinberger T, et al. Dynamics of SARS-CoV-2 shedding in the respiratory tract depends on the severity of disease in COVID-19 patients. *Eur Respir J*. 2021;58(1).
8. Brenda T. Overview of Viral Respiratory Infections. *MDS Manual*. 2022;09/22.
9. Munting A, Manuel O. Viral infections in lung transplantation. *J Thorac Dis*. 2021;13(11):6673-94.
10. Couch RB, Englund JA, Whimbey E. Respiratory viral infections in immunocompetent and immunocompromised persons. *Am J Med*. 1997;102(3A):2-9; discussion 25-6.
11. Vanchiere JA, Nicome RK, Greer JM, Demmler GJ, Butel JS. Frequent detection of polyomaviruses in stool samples from hospitalized children. *J Infect Dis*. 2005;192(4):658-64.
12. Munker D, Veit T, Schonermarck U, Arnold P, Leuschner G, Barton J, et al. Polyomavirus exerts detrimental effects on renal function in patients after lung transplantation. *J Clin Virol*. 2021;145:105029.
13. Peghin M, Hirsch HH, Len O, Codina G, Berastegui C, Saez B, et al. Epidemiology and Immediate Indirect Effects of Respiratory Viruses in Lung Transplant Recipients: A 5-Year Prospective Study. *Am J Transplant*. 2017;17(5):1304-12.
14. Fisher CE, Preiksaitis CM, Lease ED, Edelman J, Kirby KA, Leisenring WM, et al. Symptomatic Respiratory Virus Infection and Chronic Lung Allograft Dysfunction. *Clin Infect Dis*. 2016;62(3):313-9.
15. Stern M, Hirsch H, Cusini A, van Delden C, Manuel O, Meylan P, et al. Cytomegalovirus serology and replication remain associated with solid organ graft rejection and graft loss in the era of prophylactic treatment. *Transplantation*. 2014;98(9):1013-8.

16. Snyder LD, Finlen-Copeland CA, Turbyfill WJ, Howell D, Willner DA, Palmer SM. Cytomegalovirus pneumonitis is a risk for bronchiolitis obliterans syndrome in lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;181(12):1391-6.
17. Khalifah AP, Hachem RR, Chakinala MM, Schechtman KB, Patterson GA, Schuster DP, et al. Respiratory viral infections are a distinct risk for bronchiolitis obliterans syndrome and death. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;170(2):181-7.
18. Mageshbabu Ramamurthy RK, Asha Mary Abraham, Gopalan Sridharan. Viral Infections in Immunocompromised Hosts. *Proc Natl Acad Sci Sect B Biol Sci.* 2012;82:95–109.
19. Scheffert JL, Raza K. Immunosuppression in lung transplantation. *J Thorac Dis.* 2014;6(8):1039-53.
20. McDermott JK, Girgis RE. Individualizing immunosuppression in lung transplantation. *Glob Cardiol Sci Pract.* 2018;2018(1):5.
21. Kotecha S, Ivulich S, Snell G. Review: immunosuppression for the lung transplant patient. *J Thorac Dis.* 2021;13(11):6628-44.
22. Sheng G, Chen P, Wei Y, Yue H, Chu J, Zhao J, et al. Viral Infection Increases the Risk of Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A Meta-Analysis. *Chest.* 2020;157(5):1175-87.
23. On R, Matsumoto T, Kushima H, Hirano R, Fujita M. Prevalence of viral infection in acute exacerbation of interstitial lung diseases in Japan. *Respir Investig.* 2020;58(6):473-8.
24. Satia I, Adatia A, Yaqoob S, Greene JM, O'Byrne PM, Killian KJ, Johnston N. Emergency department visits and hospitalisations for asthma, COPD and respiratory tract infections: what is the role of respiratory viruses, and return to school in September, January and March? *ERJ Open Res.* 2020;6(4).
25. Jartti T, Bonnelykke K, Elenius V, Feleszko W. Role of viruses in asthma. *Semin Immunopathol.* 2020;42(1):61-74.
26. Oliver BG, Robinson P, Peters M, Black J. Viral infections and asthma: an inflammatory interface? *Eur Respir J.* 2014;44(6):1666-81.
27. Wedzicha JA. Role of viruses in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc.* 2004;1(2):115-20.
28. Linden D, Guo-Parke H, Coyle PV, Fairley D, McAuley DF, Taggart CC, Kidney J. Respiratory viral infection: a potential "missing link" in the pathogenesis of COPD. *Eur Respir Rev.* 2019;28(151).
29. Munker D, Veit T, Barton J, Mertsch P, Mummler C, Osterman A, et al. Pulmonary function impairment of asymptomatic and persistently symptomatic patients 4 months after COVID-19 according to disease severity. *Infection.* 2022;50(1):157-68.
30. Munker D, Arnold P, Leuschner G, Irlbeck M, Michel S, Kauke T, et al. Impact of ILD-Specific Therapies on Perioperative Course in Patients with Progressive Interstitial Lung Disease Undergoing Lung Transplantation. *J Clin Med.* 2023;12(15).
31. Munker D, Arnold P, Veit T, Leuschner G, Ceelen F, Barnikel M, 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):309-14.
32. Azevedo LS, Pierrotti LC, Abdala E, Costa SF, Strabelli TM, Campos SV, et al. Cytomegalovirus infection in transplant recipients. *Clinics (Sao Paulo).* 2015;70(7):515-23.
33. Veit T, Munker D, Kauke T, Zoller M, Michel S, Ceelen F, et al. Letemovir for Difficult to Treat Cytomegalovirus Infection in Lung Transplant Recipients. *Transplantation.* 2020;104(2):410-4.
34. Veit T, Munker D, Barton J, Milger K, Kauke T, Meiser B, et al. Letemovir in lung transplant recipients with cytomegalovirus infection: A retrospective observational study. *Am J Transplant.* 2021;21(10):3449-55.

35. Hirsch HH, Brennan DC, Drachenberg CB, Ginevri F, Gordon J, Limaye AP, et al. Polyomavirus-associated nephropathy in renal transplantation: interdisciplinary analyses and recommendations. *Transplantation*. 2005;79(10):1277-86.
36. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;323(11):1061-9.
37. Liu WD, Chang SY, Wang JT, Tsai MJ, Hung CC, Hsu CL, Chang SC. Prolonged virus shedding even after seroconversion in a patient with COVID-19. *J Infect*. 2020;81(2):318-56.
38. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10229):1054-62.
39. Wolfel R, Corman VM, Guggemos W, Seilmaier M, Zange S, Muller MA, et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature*. 2020;581(7809):465-9.
40. Atkinson B, Petersen E. SARS-CoV-2 shedding and infectivity. *Lancet*. 2020;395(10233):1339-40.
41. Zou L, Ruan F, Huang M, Liang L, Huang H, Hong Z, et al. SARS-CoV-2 Viral Load in Upper Respiratory Specimens of Infected Patients. *N Engl J Med*. 2020;382(12):1177-9.
42. He X, Lau EHY, Wu P, Deng X, Wang J, Hao X, et al. Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. *Nat Med*. 2020;26(5):672-5.
43. Lucas C, Wong P, Klein J, Castro TBR, Silva J, Sundaram M, et al. Longitudinal analyses reveal immunological misfiring in severe COVID-19. *Nature*. 2020;584(7821):463-9.
44. Tan BK, Mainbourg S, Friggeri A, Bertoletti L, Douplat M, Dargaud Y, et al. Arterial and venous thromboembolism in COVID-19: a study-level meta-analysis. *Thorax*. 2021;76(10):970-9.
45. Spiro JE, Sisovic S, Ockert B, Bocker W, Siebenburger G. Secondary tension pneumothorax in a COVID-19 pneumonia patient: a case report. *Infection*. 2020;48(6):941-4.
46. Bieber S, Kraechan A, Hellmuth JC, Muenchhoff M, Scherer C, Schroeder I, et al. Left and right ventricular dysfunction in patients with COVID-19-associated myocardial injury. *Infection*. 2021;49(3):491-500.
47. Needham DM, Davidson J, Cohen H, Hopkins RO, Weinert C, Wunsch H, et al. Improving long-term outcomes after discharge from intensive care unit: report from a stakeholders' conference. *Crit Care Med*. 2012;40(2):502-9.
48. Raghu G, Remy-Jardin M, Richeldi L, Thomson CC, Inoue Y, Johkoh T, et al. Idiopathic Pulmonary Fibrosis (an Update) and Progressive Pulmonary Fibrosis in Adults: An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2022;205(9):e18-e47.
49. Kwon BS, Choe J, Chae EJ, Hwang HS, Kim YG, Song JW. Progressive fibrosing interstitial lung disease: prevalence and clinical outcome. *Respir Res*. 2021;22(1):282.
50. Brown KK, Martinez FJ, Walsh SLF, Thannickal VJ, Prasse A, Schlenker-Herceg R, et al. The natural history of progressive fibrosing interstitial lung diseases. *Eur Respir J*. 2020;55(6).
51. Oto T, Griffiths AP, Levvey BJ, Pilcher DV, Williams TJ, Snell GI. Definitions of primary graft dysfunction after lung transplantation: differences between bilateral and single lung transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2006;132(1):140-7.
52. Behr J, Prasse A, Kreuter M, Johow J, Rabe KF, Bonella F, et al. Pirfenidone in patients with progressive fibrotic interstitial lung diseases other than idiopathic pulmonary fibrosis (RELIEF): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2b trial. *Lancet Respir Med*. 2021;9(5):476-86.

53. Wells AU, Flaherty KR, Brown KK, Inoue Y, Devaraj A, Richeldi L, et al. Nintedanib in patients with progressive fibrosing interstitial lung diseases-subgroup analyses by interstitial lung disease diagnosis in the INBUILD trial: a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial. *Lancet Respir Med.* 2020;8(5):453-60.
54. Flaherty KR, Wells AU, Cottin V, Devaraj A, Walsh SLF, Inoue Y, et al. Nintedanib in Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases. *N Engl J Med.* 2019;381(18):1718-27.
55. Distler O, Highland KB, Gahlemann M, Azuma A, Fischer A, Mayes MD, et al. Nintedanib for Systemic Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease. *N Engl J Med.* 2019;380(26):2518-28.
56. McAnally KJ, Valentine VG, LaPlace SG, McFadden PM, Seoane L, Taylor DE. Effect of pre-transplantation prednisone on survival after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2006;25(1):67-74.
57. de Boer WJ, Mannes GP, van der Bij W. Preoperative corticosteroids. A contraindication to lung transplantation? *Chest.* 1994;105(6):1908.
58. Veit T, Leuschner G, Sisic A, Ceelen F, Munker D, Schmitzer M, et al. Pirfenidone exerts beneficial effects in patients with IPF undergoing single lung transplantation. *Am J Transplant.* 2019;19(8):2358-65.
59. Leuschner G, Stocker F, Veit T, Kneidinger N, Winter H, Schramm R, et al. Outcome of lung transplantation in idiopathic pulmonary fibrosis with previous anti-fibrotic therapy. *J Heart Lung Transplant.* 2017.
60. Mackintosh JA, Munsif M, Ranzenbacher L, Thomson C, Musk M, Snell G, 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):553-9.
61. Lambers C, Boehm PM, Lee S, Ius F, Jaksch P, Klepetko W, et al. Effect of antifibrotics on short-term outcome after bilateral lung transplantation: a multicentre analysis. *Eur Respir J.* 2018;51(6).
62. Kurihara C, Fernandez R, Safaeinili N, Akbarpour M, Wu Q, Budinger GRS, Bharat A. Long-Term Impact of Cytomegalovirus Serologic Status on Lung Transplantation in the United States. *Ann Thorac Surg.* 2019;107(4):1046-52.
63. Zamora MR. Cytomegalovirus and lung transplantation. *Am J Transplant.* 2004;4(8):1219-26.
64. Kneidinger N, Giessen C, von Wulffen W, Milger K, Schramm R, Jager G, et al. Trip to immunity: resistant cytomegalovirus infection in a lung transplant recipient. *Int J Infect Dis.* 2014;28:140-2.
65. Eid AJ, Razonable RR. New developments in the management of cytomegalovirus infection after solid organ transplantation. *Drugs.* 2010;70(8):965-81.
66. Singh N. Cytomegalovirus infection in solid organ transplant recipients: new challenges and their implications for preventive strategies. *J Clin Virol.* 2006;35(4):474-7.
67. Kaul DR, Stoelben S, Cober E, Ojo T, Sandusky E, Lischka P, et al. First report of successful treatment of multidrug-resistant cytomegalovirus disease with the novel anti-CMV compound AIC246. *Am J Transplant.* 2011;11(5):1079-84.
68. Cherrier L, Nasar A, Goodlet KJ, Nailor MD, Tokman S, Chou S. Emergence of letermovir resistance in a lung transplant recipient with ganciclovir-resistant cytomegalovirus infection. *Am J Transplant.* 2018;18(12):3060-4.
69. Veit T, Pan M, Munker D, Arnold P, Dick A, Kunze S, et al. Association of CMV-specific T-cell immunity and risk of CMV infection in lung transplant recipients. *Clin Transplant.* 2021;35(6):e14294.
70. Robinson PD, Shroff RC, Spencer H. Renal complications following lung and heart-lung transplantation. *Pediatr Nephrol.* 2013;28(3):375-86.

71. Hellemons ME, Bakker SJ, Postmus D, Verschuuren EA, Erasmus ME, Navis G, van der Bij W. Incidence of impaired renal function after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2012;31(3):238-43.
72. Tang C, Wang W, Xue Y, Yang J. Effect of MMF Immunosuppression Based on CNI Reduction on CNI-Related Renal Damage after Lung Transplantation. *J Healthc Eng.* 2022;2022:8099684.
73. de Mattos AM, Olyaei AJ, Bennett WM. Nephrotoxicity of immunosuppressive drugs: long-term consequences and challenges for the future. *Am J Kidney Dis.* 2000;35(2):333-46.
74. Vigil D, Konstantinov NK, Barry M, Harford AM, Servilla KS, Kim YH, et al. BK nephropathy in the native kidneys of patients with organ transplants: Clinical spectrum of BK infection. *World J Transplant.* 2016;6(3):472-504.
75. Hu J, Li S, Yang M, Xu L, Zhang X, Zhao H, et al. Incidence, risk factors and the effect of polyomavirus infection in hematopoietic stem cell transplant recipients. *J Int Med Res.* 2017;45(2):762-70.
76. Kwak EJ, Vilchez RA, Randhawa P, Shapiro R, Butel JS, Kusne S. Pathogenesis and management of polyomavirus infection in transplant recipients. *Clin Infect Dis.* 2002;35(9):1081-7.
77. Thomas LD, Milstone AP, Vilchez RA, Zanwar P, Butel JS, Dummer JS. Polyomavirus infection and its impact on renal function and long-term outcomes after lung transplantation. *Transplantation.* 2009;88(3):360-6.
78. Rinaldo CH, Tylden GD, Sharma BN. The human polyomavirus BK (BKPyV): virological background and clinical implications. *APMIS.* 2013;121(8):728-45.
79. Hirsch HH, Randhawa PS, Practice ASTIDCo. BK polyomavirus in solid organ transplantation-Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant.* 2019;33(9):e13528.
80. Chambers DC, Zuckermann A, Cherikh WS, Harhay MO, Hayes D, Jr., Hsich E, 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):1016-27.
81. Yoshiyasu N, Sato M. Chronic lung allograft dysfunction post-lung transplantation: The era of bronchiolitis obliterans syndrome and restrictive allograft syndrome. *World J Transplant.* 2020;10(5):104-16.
82. Bedair B, Hachem RR. Management of chronic rejection after lung transplantation. *J Thorac Dis.* 2021;13(11):6645-53.
83. Jaksch P, Knobler R. ECP and solid organ transplantation. *Transfus Apher Sci.* 2014;50(3):358-62.
84. Arjuna A, Olson MT, Walia R, Bremner RM, Smith MA, Mohanakumar T. An update on current treatment strategies for managing bronchiolitis obliterans syndrome after lung transplantation. *Expert Rev Respir Med.* 2021;15(3):339-50.
85. Grennan D, Wang S. Steroid Side Effects. *JAMA.* 2019;322(3):282.
86. Zhou P, Shi ZL. SARS-CoV-2 spillover events. *Science.* 2021;371(6525):120-2.
87. Plowright RK, Parrish CR, McCallum H, Hudson PJ, Ko AI, Graham AL, Lloyd-Smith JO. Pathways to zoonotic spillover. *Nat Rev Microbiol.* 2017;15(8):502-10.
88. Karesh WB, Dobson A, Lloyd-Smith JO, Lubroth J, Dixon MA, Bennett M, et al. Ecology of zoonoses: natural and unnatural histories. *Lancet.* 2012;380(9857):1936-45.
89. Baker RE, Mahmud AS, Miller IF, Rajeev M, Rasambainarivo F, Rice BL, et al. Infectious disease in an era of global change. *Nat Rev Microbiol.* 2022;20(4):193-205.
90. Clementi N, Ghosh S, De Santis M, Castelli M, Criscuolo E, Zanoni I, et al. Viral Respiratory Pathogens and Lung Injury. *Clin Microbiol Rev.* 2021;34(3).
91. Britto CJ, Brady V, Lee S, Dela Cruz CS. Respiratory Viral Infections in Chronic Lung Diseases. *Clin Chest Med.* 2017;38(1):87-96.

92. Gottlieb J, Reuss A, Mayer K, Weide K, Schade-Brittinger C, Hoyer S, Jaksch P. Viral load-guided immunosuppression after lung transplantation (VIGILung)-study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2021;22(1):48.
93. Chiappesi F, Wussow F. The quest for a cytomegalovirus vaccine continues. *Lancet Infect Dis*. 2023;23(12):1330-2.
94. Das R, Blazquez-Gamero D, Bernstein DI, Gantt S, Bautista O, Beck K, et al. Safety, efficacy, and immunogenicity of a replication-defective human cytomegalovirus vaccine, V160, in cytomegalovirus-seronegative women: a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2b trial. *Lancet Infect Dis*. 2023;23(12):1383-94.
95. Seif M, Einsele H, Loffler J. CAR T Cells Beyond Cancer: Hope for Immunomodulatory Therapy of Infectious Diseases. *Front Immunol*. 2019;10:2711.

7. Der Habilitation zugrunde liegende Publikationen im Original

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 Feb 18:2002724. doi: 10.1183/13993003.02724-2020. Online ahead of print. PMID: 33602859. [IF 16.67 \(2021\)](#)

Munker D, Veit T, Schönermarck U, Arnold P, Leuschner G, Barton J, Mümmmler C, Briegel I, Mumm JN, 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 Dec;145:105029. doi: 10.1016/j.jcv.2021.105029. Epub 2021 Nov 13. *J Clin Virol*. 2021.; [IF 14.48 \(2021\)](#)

Munker D, Arnold P, Leuschner G, Irlbeck M, Michel S, Kauke T, Meiser B, Behr J, Kneidinger N, Veit T “Impact of ILD-Specific Therapies on Perioperative Course in Patients with Progressive Interstitial Lung Disease Undergoing Lung Transplantation.” *J Clin Med*. 2023, 2023 Jul 29;12(15):4996; doi: 10.3390/jcm12154996. [IF 3.9 \(2022\)](#)

Veit T*, **Munker D***, Leuschner G, Mümmmler 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. [IF 2,870 \(2020\)](#)

*geteilte Erstautorenschaft

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. [IF 4,743 \(2020\)](#)

*geteilte Erstautorenschaft

Munker D, Veit T, Barton J, Mertsch P, Mümmeler C, Osterman A, Khatamzas E, Barnikel M, Hellmuth JC, Münchhoff M, Walter J, Ghiani A, Munker S, Dinkel J, Behr J, Kneidinger N, Milger K.; “Pulmonary function impairment of asymptomatic and persistently symptomatic patients 4 months after COVID-19 according to disease severity.”; *Infection*. 2021 Jul 28;1-12. doi: 10.1007/s15010-021-01669-8. IF 7.455 (2021)

Munker D, Arnold P, Veit T, Leuschner G, Ceelen F, Barnikel M, Schmitzer M, Barton J, Sonneck T, Milger K, Matthes S, Schiopus 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. IF 1.066 (2021)

Munker D, Peikert K, Veit T, Hermann A, Nowak L, Kahnert K, Kneidinger N, Behr J, Remi J, Danek A; ” Polysomnographic findings in the ultra-rare McLeod syndrome: further documentation of sleep apnea as possible feature. *J Clin Sleep Med*. 2023 Oct 9. doi: 10.5664/jcsm.10854. PMID: 37811906; IF 4.3 (2023)

Bolt T, Tufman A, Sellmer L, Kahnert K, Mertsch P, Kovács J, Kauffmann-Guerrero D, **Munker D**, Manapov F, Schneider C, Behr J, Walter J.; Changes in Behavior After Vaccination and Opinions Toward Mask Wearing: Thoracic Oncology Patient-Reported Experiences During the COVID-19 Pandemic. *Clin Med Insights Oncol*. 2022 Sep 27;16:11795549221123618. doi: 10.1177/11795549221123618. IF: 2.2 (2022)

Veit T, Barnikel M, Kneidinger N, **Munker D**, Arnold P, Barton J, Crispin A, Milger K, Behr J, Neurohr C, Leuschner G; Clinical Impact of Physical Activity and Cough on Disease Progression in Fibrotic Interstitial Lung Disease. *J Clin Med*. 2023 May 31;12(11):3787. doi: 10.3390/jcm12113787. IF: 3.9 (2023)

Ghiani A, Tsitouras K, Paderewska J, **Munker D**, Walcher S, Neurohr C, Kneidinger N. Ghiani A, et al.; “Tracheal stenosis in prolonged mechanically ventilated patients: prevalence, risk factors, and bronchoscopic management.”; *BMC Pulm Med*. 2022 Jan 6;22(1):24. doi: 10.1186/s12890-022-01821-6. IF: 2.99 (2020)

Muenchhoff M, Graf A, Krebs S, Quartucci C, Hasmann S, Hellmuth JC, Scherer C, Osterman A, Boehm S, Mandel C, Becker-Pennrich AS, Zoller M, Stubbe HC, Munker S, **Munker D**, Milger K, Gapp M, Schneider S, Ruhle A, Jocham L, Nicolai L, Pekayvaz K, Weinberger T, Mairhofer H, Khatamzas E, Hofmann K, Spaeth PM, Bender S, Käab S, Zwissler B, Mayerle J, Behr J, von Bergwelt-Baildon, M, Reincke M, Grabein B, Hinske CL, Blum H, Keppler OT.; “Genomic epidemiology reveals multiple introductions of SARS-CoV-2 followed by community and nosocomial spread, Germany, February to May 2020.” *Euro Surveill*. 2021 Oct;26(43):2002066. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2021.26.43.2002066 IF: 4.8 (2020)

Mumm JN, Ledderose S, Ostermann A, Rudelius M, Hellmuth JC, Münchhoff M, **Munker D**, Scherer C, Volz Y, Ebner B, Giessen-Jung C, Lampert C, Vilsmaier T, Schneider S, Gapp M, Milger-Kneidinger K, Behr J, von Bergwelt-Baildon M, Keppler OT, Stief C, Magistro G, Staehler M, Rodler S., “Dynamics of urinary and respiratory shedding of Severe acute respiratory syndrome virus 2 (SARS-CoV-2) RNA excludes urine as a relevant source of viral transmission.”; *Infection*. 2021 Oct 30:1-8. doi: 10.1007/s15010-021-01724-4. IF 3.553 (2020)

Mümmler C, Dünzelmann K, Kneidinger N, Barnikel M, **Munker D**, Gröger M, Canis M, Behr J, Koch A, Haubner F, Milger K.; “Real-life effectiveness of biological therapies on symptoms in severe asthma with comorbid CRSwNP.” *Clin Transl Allergy*. 2021 Jul;11(5):e12049. doi: 10.1002/ctt2.12049. IF 5.871 (2020)

Mumm J-N, Osterman A , Ruzicka M , Stihl C , Vilsmaier T , **Munker D** , Khatamzas E , Giessen-Jung C , Stief C , Staehler M , Rodler S. Urinary Frequency as a Possibly Overlooked Symptom in COVID-19 Patients: Does SARS-CoV-2 Cause Viral Cystitis? *Eur Urol*. 2020 Oct;78(4):624-628. doi: 10.1016/j.eururo.2020.05.013. Epub 2020 May 19. IF 21.259 (2020)

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. IF 7,574 (2020)

Schiopu S R I, Zacherl M , Todica A , Bartenstein P , Milger K , Leuschner G, **Munker D** , Bauer M, Massberg S , Behr J, Neurohr C, Huber B C, Kneidinger N. Feasibility and accuracy of SPECT myocardial perfusion imaging in end-stage lung disease. *J Nucl Cardiol*. 2020 Jun;27(3):903-911. doi: 10.1007/s12350-019-01851-4. Epub 2019 Aug 19. IF 3.366 (2020)

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. IF 3,890 (2020)

Matthes S, Stadler J, Barton J, Leuschner G, **Munker D**, Arnold P, Villena-Hermoza H, Frankenberger M, Probst P, Koch A, Kneidinger N, Milger K, Behr J, Neurohr C. Asthma features in severe COPD: Identifying treatable traits. *Respir Med*. 2018 Dec;145:89-94. doi: 10.1016/j.rmed.2018.10.027. Epub 2018 Oct 26. PMID: 30509722. IF 3.095 (2018)

8. Danksagung

In gleichem Maße möchte ich mich herzlich bei Prof. Nikolaus Kneidinger und bei Prof. Claus Neurohr bedanken, die mich sowohl wissenschaftlich als auch klinisch an der LMU München stets gefördert und gelehrt haben.

Herzlich bedanken möchte ich mich auch bei Herrn Prof. Jürgen Behr, Direktor der medizinischen Klinik und Poliklinik V, der es mir ermöglicht hat, meine Projekte in einem stets professionellen Umfeld an seiner Klinik zu entfalten.

Ein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Rudolf Hatz, Direktor der Thoraxchirurgie, für die hervorragende Betreuung im Rahmen des Fachmentorats und die außerordentliche wissenschaftliche Beratung im Rahmen dieser Habilitation.

Herzlich danken möchte ich meinem Kollegen und Bruder Dr. Stefan Munker, der mit seinem exzellenten wissenschaftlichen Geist und seiner brüderlichen Hilfe diese Habilitation mitgetragen hat.

Meinem Kollegen Dr. med. Tobias Veit der medizinischen Klinik und Poliklinik V möchte ich für die ausgezeichnete wissenschaftliche, klinische und freundschaftliche Zusammenarbeit danken.

Abschließend möchte ich mich ganz besonders bei meiner Familie, meiner Kollegin und Mutter Mirta, meinem Vater Reinhold, meinem Sohn Marvin, seiner Mutter Stefanie bedanken, die stets an meiner Seite sind.

9. Versicherung an Eides Statt

Hiermit erkläre ich Dr. med. Dieter Munker 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. Dieter Munker

München, 19.01.2024