

Aus der
Abteilung für Thoraxchirurgie
Klinik der Universität München
Leiter: Prof. Dr. Rudolf Hatz

**Einfluss des Zahnstatus und der Mikrobiota der
Atemwege auf das Risiko chronischer
Abstoßungsreaktionen und Überleben nach
Lungentransplantation**

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

vorgelegt von
Maximilian Vorstandlechner

aus
Graz, Österreich

Jahr
2025

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: PD Dr. Teresa Kauke
Mitberichterstatter: Prof. Dr. Claus Neurohr
PD Dr. Jan Groetzner
PD Dr. Tobias Veit

Mitbetreuung durch die Dr. Andrea Dick
promovierte Mitarbeiterin:

Dekan: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 05.06.2025

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	3
Zusammenfassung:	6
Abstract (English):	9
Abbildungsverzeichnis	12
Tabellenverzeichnis	12
Abkürzungsverzeichnis	13
1. Einleitung	15
1.1 Lungentransplantation	15
1.2 Indikation und Grunderkrankungen	15
1.3 Voraussetzungen zur Transplantation	16
1.4 Geschichte und Fortschritt.....	16
1.5 Abstoßungsreaktionen und Organverlust	17
1.6 Immunsuppression und Infektionsgefahr	18
1.7 Mundhöhle, Zähne und Mikrobiota der Atemwege	18
2. Zielsetzung	21
3. Studiendesign	22
3.1 Patientenkollektiv	22
3.2 Zahnstatus, Parodontitis und Knochenabbau	22
3.3 Mikrobiologische Probenentnahme	23

3.4	Statistische Auswertung	24
4.	Ergebnisse	26
4.1	Demografie	26
4.2	Immunsuppression	27
4.3	Infektionsprophylaxe	27
4.4	Zahnstatus, Parodontitis und Knochenabbau	28
4.5	Der Einfluss des Zustands der Mundhöhle auf die Mikrobiota der Atemwege	34
4.6	Zusammensetzung des mikrobiologischen Spektrums der Atemwege	35
4.6.1	Präoperatives Keimspektrum.....	37
4.6.2	Intraoperativer Bronchialabstrich der Spenderlunge	38
4.6.3	Postoperative Sputumproben	39
4.7	Chronische Lungenallograft-Dysfunktion	40
4.8	Überleben nach LuTX.....	42
4.8.1	Das mikrobielle Spektrum der Atemwege als Prädiktor für das Überleben	42
5.	Diskussion.....	46
6.	Schlussfolgerung	53
	Literaturverzeichnis.....	55
	Anhang A.....	60
	Danksagung	61
	Affidavit.....	62

Übereinstimmungserklärung	63
Publikationsliste	64
Veröffentlichte Publikationen	64
Thirty years of lung transplantation: development of postoperative outcome and survival over three decades	64
Predictive value of molecular matching tools for the development of donor specific HLA-antibodies in patients undergoing lung transplantation	65
Influence of dental status on outcome after lung transplantation	66
Vorträge und Poster	67
Using predicted indirectly recognizable HLA epitopes to investigate formation of donor-specific HLA-antibodies after lung transplantation	67
Influence of the respiratory tract's microbiome on the outcome after lung transplantation	67
Lung transplantation program LMU Klinikum 1990 - 2019 – Advances in postoperative outcome and survival over three decades	68
Influence of dental status on outcome after lung transplantation	68

Zusammenfassung:

Einleitung:

Chronisch progressive Lungenerkrankungen im terminalen Stadium, sogenannte end-stage lung diseases (ELD), führen zu einer kontinuierlichen Abnahme der Oxygenierungskapazität der Lunge, wodurch diese letztendlich nicht mehr in der Lage ist, den Sauerstoffbedarf des Kreislaufs zu decken. Die mechanische Beatmung und extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO) sind kurzfristige Therapieoptionen, insbesondere bei akuter respiratorischer Insuffizienz. Bei chronischen Erkrankungen dienen sie nur vorübergehend als unterstützende Maßnahmen. Die einzig kurative und langfristige Option zur Verbesserung des Überlebens und vor allem der Lebensqualität betroffener Patienten ist die Lungentransplantation (LuTX). Neben akuten und chronischen Abstoßungsreaktionen gehören Infektionen, die durch die notwendige Immunsuppression begünstigt werden, zu den größten Risiken für lungentransplantierte Patienten. Das Ziel dieser Studie war es, die Rolle der Mundhöhle als potenzielle Infektionsquelle sowie den Einfluss der Mikrobiota der Atemwege bei Patienten nach Lungentransplantation (LuTX) zu untersuchen. Zu diesem Zweck wurde der präoperative Zahnstatus der gelisteten Patienten in Bezug auf Kariesbefall, Infektionen und Parodontitis erhoben. Zusätzlich wurden prä-, intra- und postoperativ Proben der Atemwege auf das Vorkommen bakterieller und pilzartiger Pathogene untersucht. Die erhobenen Parameter dienen dazu, prädiktive Risikofaktoren für die Entstehung einer chronischen Lungenallograft-Dysfunktion (CLAD) sowie potenziell nachteilige Auswirkungen auf die Überlebenschancen der Patienten zu identifizieren.

Material und Methoden:

Für die Studie wurden Patienten eingeschlossen, die sich zwischen 2014 und 2019 einer LuTX an der Abteilung für Thoraxchirurgie des LMU Klinikums unterzogen. Zur Erhebung des präoperativen Zustandes der Zähne und der Mundhöhle wurden im Rahmen der

Listungsuntersuchung angefertigte Orthopantomogramme (OPT) retrospektiv befundet. Für die Analyse des mikrobiologischen Spektrums konnten ausschließlich Patienten berücksichtigt werden, die Proben zu den festgelegten Zeitpunkten aufwiesen (prä-, intra- und postoperativ). Prä- und postoperativ wurde das mikrobielle Spektrum anhand von Sputumproben, intraoperativ durch Bronchialabstriche der Empfänger- und Spenderlunge erfasst. Neben demographischen Daten wie dem Alter zum Zeitpunkt der LuTX, dem Geschlecht und der Diagnose, wurden zudem Parameter wie Lungenfunktions-Tests und, wenn zutreffend, Todesdatum und -ursache erhoben.

Ergebnisse:

Insgesamt wurden 411 Patienten in die Studie eingeschlossen. Alle Patienten, für die ein OPT verfügbar war, wurden zur Erhebung des Zahnstatus herangezogen. Ein signifikanter Einfluss von Karies, Parodontitis oder Knochenabbau auf das Entstehen einer CLAD konnte nicht nachgewiesen werden. Auffällig war jedoch der große Anteil an Personen mit desolatem Zahnstatus, insbesondere unter Patienten mit interstitiellen und chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen (ILD, COPD). Zusätzlich zur Untersuchung des Einflusses des Zahnstatus auf die mikrobielle Zusammensetzung der Atemwege war es unser Ziel, Risikokeime zu identifizieren, die mit einer Transplantatsdysfunktion in Zusammenhang stehen. Dabei zeigte sich, dass bereits der einmalige Nachweis von *Escherichia coli* (*E. coli*), unabhängig von Zeitpunkt und Art der Probenentnahme (Sputum/Bronchialabstrich), sowohl mit der Entstehung einer CLAD ($p = 0,04$; Hazard Ratio (HR): 2,23) als auch mit einer verringerten Überlebenswahrscheinlichkeit ($p = 0,04$; HR: 1,91) im postoperativen Verlauf assoziiert war.

Schlussfolgerung:

Die Analyse mikrobieller Pathogene in den Atemwegen von LuTX-Patienten unterstreicht einmal mehr den Stellenwert einer adäquaten antiinfektiven Prophylaxe. Darüber hinaus konnten wir einzelne pathogene Keime, darunter insbesondere gramnegative

Bakterien (GNB), identifizieren, deren Nachweis in den Atemwegen anhand von Sputumproben und Bronchialabstrichen, als eigenständige Risikofaktor zu sehen ist und somit entsprechend frühzeitig und konsequent behandelt werden sollte. Da bereits ein präoperativer Nachweis mit einer Beeinträchtigung des postoperativen Outcomes assoziiert werden konnte, sollte bereits im Rahmen der Leistungsuntersuchungen eine engmaschige Kontrolle und gegebenenfalls auch Prophylaxe in Betracht gezogen werden. Obwohl die analysierten Parameter des präoperativen OPTs keine signifikanten Auswirkungen auf das Überleben nach einer LuTX zeigten, sollte der schlechte Zahnstatus der gelisteten Patienten vor der Transplantation dennoch als Anlass genommen werden, diesen vermeidbaren Risikofaktor zu adressieren und Zahnbehandlungen verstärkt in den Fokus zu rücken. Sowohl im Rahmen des Leistungsverfahrens als auch in der postoperativen Transplantationsnachsorge sollte somit eine verstärkte Sensibilisierung der Patienten sowie der behandelnden (Zahn-)Ärzte für die Bedeutung einer adäquaten Mundhygiene, insbesondere im Kontext der Transplantation, erfolgen.

Abstract (English):

Introduction:

Chronic progressive end-stage lung disease (ELD) leads to a decrease in lung oxygenation capacity, ultimately rendering the lungs unable to meet circulating oxygen demand. Mechanical ventilation and extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) serve as short-term solutions, especially in cases of acute respiratory failure. However, they only serve as temporary supportive measure. Ultimately, lung transplantation (LuTX) is the only curative and long-term option to improve survival and quality of life. Besides acute and chronic rejection, which can lead to the loss of the transplanted organ, infections, which are promoted by the indispensable immunosuppression, represent the greatest danger for LuTX-patients. Since the oral cavity plays an important but often neglected role as another (underestimated) source of infection, the preoperative dental status of the listed patients was assessed for caries, infections and periodontitis. Additionally, we investigated the presence of bacterial and fungal pathogens in the respiratory tract microbiological specimens. Finally, these parameters were evaluated for their potential influence on allograft function and survival.

Materials and Methods:

Patients who underwent LuTX between 2014 and 2019 were included in the study. Orthopantograms (OPT) obtained at the time of listing were used retrospectively to determine preoperative status. For microbiome analysis, patients with samples available at the three time points (pre-, intra-, and post-operatively) were included. The microbial spectrum was assessed preoperatively and postoperatively using sputum samples and intraoperatively using bronchial swabs from the recipient and donor lungs. In addition to demographic data such as age at LuTX, sex, and diagnosis, parameters collected during follow-up examinations such as pulmonary function tests and, if applicable, date and cause of death were recorded.

Results:

A total of 411 patients were included in the study. All patients for whom an OPT was available were included for the assessment of dental status. A significant impact of dental caries, periodontitis, or bone loss on the development of CLAD could not be demonstrated. However, a notable observation was the large proportion of individuals with poor dental status, particularly among patients with interstitial and chronic obstructive lung diseases (ILD, COPD). In addition to examining the influence of dental status on the microbial composition of the airways, our goal was to identify risk pathogens associated with transplant dysfunction. It was found that even a single detection of *Escherichia coli* (*E. coli*), regardless of the timing of sample collection, was associated with both the development of CLAD ($p = 0.04$; hazard ratio (HR): 2.23) and a reduced survival probability ($p = 0.04$; HR: 1.91) in the postoperative course.

Conclusion:

The analysis of microbial pathogens in the airways of LuTX patients once again underscores the importance of adequate anti-infective prophylaxis. Moreover, we were able to identify specific pathogenic organisms, particularly gram-negative bacteria (GNB), whose detection in the airways through sputum samples and bronchial swabs should be considered an independent risk factor and, as such, should be addressed early and consistently. Since preoperative detection has already been associated with an impaired postoperative outcome, close monitoring and possibly prophylaxis should be considered as early as during the listing evaluations. Although the analyzed parameters of the preoperative OPT showed no significant impact on survival after LuTX, the widespread poor dental status of listed patients prior to transplantation should nevertheless serve as an impetus to address this potentially preventable risk factor and to prioritize dental treatments. Therefore, both during the listing process and in postoperative transplant care,

increased awareness of the importance of proper oral hygiene, particularly in the context of transplantation, should be promoted among patients and treating (dental) physicians.

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Gruppierung der Sputumproben- und Abstrichergebnisse	24
Abbildung 2: Orthopantomogramm (OPT)	29
Abbildung 3: Alter bei LuTX nach TX-Indikation	29
Abbildung 4: Karies.....	31
Abbildung 5: Parodontitis.....	31
Abbildung 6: Knochenabbau.....	31
Abbildung 7: Zahnstatus und Indikation zur LuTX.....	33
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Überlebenskurve: Alle Probezeitpunkte (<i>E. coli</i>).....	43
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Überlebenskurve: Bronchialabstrich Spenderlunge (<i>E. coli</i>).....	44
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Überlebenskurve: präoperative Sputumprobe (<i>Candida sp.</i>).....	45

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Demografische Daten	26
Tabelle 2: Zahnstatus, Parodontitis, Knochenabbau und Indikation zur LuTX	30
Tabelle 3: Sputumproben und Bronchialabstriche (prä-, intra- und postoperativ).	36
Tabelle 4: Univariate Cox Regression des mikrobiologischen Spektrums	41

Abkürzungsverzeichnis

AATM	Angeborener Alpha-1-Antitrypsin-Mangel
ACR	Akute zelluläre Abstoßungsreaktion (<i>engl.: Acute Cellular Rejection</i>)
BAL	Bronchoalveoläre Lavage
BMI	Body-Mass-Index
BOS	Bronchiolitis-Obliterans-Syndrom
CF	Cystische Fibrose
CLAD	Chronische Lungenallograft Dysfunktion
CFTR	<i>engl.: cystic fibrosis transmembrane conductance regulator</i>
COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
DLuTX	Doppellungentransplantation
Dn-DSA	De-novo donorspezifische Antikörper
EAA	Exogen allergische Alveolitis bzw. Hypersensitivitäts Pneumonitis
ECMO	Extrakorporale Membranoxygenierung
E. coli	Escherichia coli
ELD	Terminale Lungenerkrankung (<i>engl.: end-stage lung disease</i>)
FEV1	Forciertes Expirationsvolumen in der ersten Sekunde (Einsekundenkapazität)
GERD	Gastroösophagealer Reflux (<i>engl.: Gastroesophageal reflux disease</i>)
GNB	Gram-negative Bakterien
GPB	Gram-positive Bakterien
HAP	Nosokomiale Pneumonie (<i>engl.: hospital acquired pneumonia</i>)
HTX	Herztransplantation
ILD	Interstitielle Lungenerkrankung (<i>engl.: Interstitial Lung Disease</i>)
IPF	Idiopathische pulmonale Fibrose
ISHLT	Die internationale Gesellschaft für Herz- und Lungentransplantation
LAM	Lymphangiomeiomyomatose
LAS	Lungenallokationsscore
LuTX	Lungentransplantation
MMF	Mycophenolat-Mofetil

OPT	Orthopantomogramm
P.	Pseudomonas
PBL	Parodontaler Knochenverlust (<i>engl.: periodontal bone loss</i>)
PFT	Lungenfunktionstest
PGD	Primäre Transplantatdysfunktion (<i>engl.: Primary Graft Dysfunction</i>)
PTP	Posttransplantationspneumonie
PH	Pulmonale Hypertonie
RAS	Restriktives Allograft-Syndrom
Re-TX	Retransplantation
rRNA	ribosomale Ribonukleinsäure
Sark.	Sarkoidose
SD	Standardabweichung (<i>engl.: standard deviation</i>)
SLuTX	Single-Lungentransplantation
SOT	Transplantation solider Organe (<i>engl.: Solid Organ Transplantation</i>)
SP.	Species
S. aureus	Staphylococcus aureus
TBB	Transbronchiale Biopsie
TLC	Totale Lungenkapazität
TX	Transplantation
ZVK	Zentralvenöser Katheter

1. Einleitung

1.1 Lungentransplantation

Die Lungentransplantation (LuTX) kann bei chronischen Lungenerkrankungen im Endstadium den letzten kurativen Therapieansatz darstellen, wenn sämtliche herkömmliche Therapieoptionen ausgeschöpft und gleichzeitig keine weiteren Alternativen verfügbar sind [1]. Durch die uni- oder bilaterale Transplantation wird mitunter nicht nur die Lebensqualität der Patienten maßgeblich positiv beeinflusst, sondern auch erheblich zur Steigerung der Lebenserwartung beigetragen [1-3].

1.2 Indikation und Grunderkrankungen

Eine der Erkrankungen, die erfolgreich durch eine LuTX behandelt werden kann, ist die chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD). Diese kann sowohl durch langjährigen Nikotinkonsum bedingt sein, oder aber auch durch einen angeborenen Alpha-1-Antitrypsin-Mangel (AATM). Patienten mit COPD haben in der Vergangenheit im internationalen Vergleich bisher den größten Anteil auf der Warteliste für eine LuTX ausgemacht [4]. Mittlerweile gilt die Gruppe der interstitiellen Lungenerkrankungen („*interstitial lung disease*“ - ILD) als häufigste Indikation zur Transplantation mit einem Anteil von ca. 40,5% aller durchgeführten LuTX weltweit [5, 6]. Die Gruppe der ILD setzt sich wiederum aus verschiedenen Formen der idiopathischen und nicht idiopathischen interstitiellen Lungenerkrankungen zusammen [6-8]. Neben Systemerkrankungen mit pulmonalem Befall wie der zystischen Fibrose (CF), die aufgrund des naturgemäß frühen Ausbruchs der Erkrankung die im Durchschnitt jüngste Patientengruppe darstellt und der Sarkoidose, sind die Lymphangiomyomatose (LAM) und die pulmonale Hypertonie (PH) weitere häufige Indikationen für eine LuTX [6, 9, 10].

1.3 Voraussetzungen zur Transplantation

Um grundsätzlich als Kandidat für eine LuTX in Frage zu kommen und somit aktiv gelistet zu werden, muss eine Reihe von standardisierten, vorgegebenen Kriterien erfüllt sein. Die Zwei-Jahres-Lebenserwartung muss unter 50% liegen und die Lebensqualität durch die vorliegende Grunderkrankung maßgeblich beeinträchtigt sein [11, 12]. Hinzu kommen je nach zugrundeliegendem Krankheitsbild weitere spezifische Parameter, die dabei helfen die Schwere der Erkrankung besser einzustufen. Bei COPD-Patienten fließt unter anderem der BODE-Index in die Bewertung mit ein. Dieser setzt sich aus dem Body-Mass-Index (BMI), dem Grad der Obstruktion, dessen Bestimmung anhand des forcierten Expirationsvolumens in der ersten Sekunde (FEV1) erfolgt, sowie der Dyspnoe bzw. körperliche Belastbarkeit der Patienten, welche sich in der zurückgelegten Distanz im Rahmen des 6-Minuten-Gehtests ergibt, zusammen [13]. Neben den oben genannten, klinisch objektivierbaren Faktoren, spielen auch die bereits vergangenen Jahre der Erkrankung, die Leistungsuntersuchungen, die Vorbereitung auf die Operation, die Nachsorge und die postoperativ zwingend notwendige immunsuppressive Therapie eine nicht zu unterschätzende Rolle und stellen eine große physische und psychische Belastung für Patienten dar [14].

1.4 Geschichte und Fortschritt

Seit der Durchführung der ersten Lungentransplantation durch Dr. James Hardy an der University of Mississippi im Jahr 1963 hat sich diese Operation weg von einem äußerst Risiko-behafteten Eingriff mit einer hohen perioperativen Sterblichkeitsrate, hin zu einem etablierten, kurativen Verfahren für Patienten mit terminalen Lungenerkrankungen entwickelt [15, 16]. Ermöglicht wurde dies unter anderem durch wachsende Erfahrung im Bereich der Patientenauswahl, der Verfügbarkeit von neuen, wirksameren immunsuppressiven Medikamenten und letztendlich auch durch Optimierungen im perioperativen

Management [2]. Nichtsdestotrotz hat die LuTX im Gegensatz zu Transplantationen anderer solider Organe eine reduzierte Lebenserwartung [17, 18]. Eine Studie der internationalen Gesellschaft für Herz- und Lungentransplantation (ISHLT), die über einen Zeitraum von 25 Jahren durchgeführt wurde, ergab, dass die durchschnittliche Überlebensrate nach fünf Jahren bei 53% lag [19, 20]. Die Überlebenswahrscheinlichkeit bei Patienten nach Herz- oder Lebertransplantation (HTX, LTX) betrug im gleichen Zeitraum in vergleichbaren Studien 72% (HTX) und 75% (LTX) [19, 20].

1.5 Abstoßungsreaktionen und Organverlust

Die Gründe für das schlechtere Überleben von Patienten nach LuTX im Vergleich zu anderen Transplantationen solider Organe (SOT) sind vielfältig. Mitverantwortlich sind mitunter die unterschiedlichen Formen der Transplantatabstoßung. Grundsätzlich wird zwischen der akuten Form, darunter die primäre Transplantatdysfunktion (*engl.: Primary Graft Dysfunction* - PGD) und die akute zelluläre Abstoßung (*engl.: acute cellular rejection* - ACR), und der chronischen Lungenallograft Dysfunktion (CLAD) unterschieden. Letztere wird wiederum, je nach Phänotyp, in unterschiedliche Subgruppen aufgeteilt. Das Bronchiolitis-Obliterans-Syndrom (BOS) macht bis zu 85% der chronischen Abstoßungsreaktionen aus und ist somit die häufigste Form. BOS wird als eine anhaltende obstruktive Lungenfunktionsstörung beschrieben und je nach prozentualer Abnahme der Baseline-FEV1 in drei Schweregrade unterteilt [21, 22]. Eine weitere Form der chronischen Abstoßungsreaktion ist das restriktive Allograft-Syndrom (RAS). Diese Transplantatdysfunktion setzt sich aus einer obstruktiven und einer restriktiven Ventilationsstörung zusammen, bei der die totale Lungkapazität (TLC) < 90% des Ausgangswertes beträgt [22]. Bei lungentransplantierten Patienten mit einer Überlebenszeit von über einem Jahr, zählt diese Form der Abstoßung zu den Haupttodesursachen [23].

1.6 Immunsuppression und Infektionsgefahr

Um dem Verlust des transplantierten Organs vorzubeugen, ist die lebenslange Einnahme von immunsuppressiven Medikamenten unumgänglich. Die verabreichte Therapie besteht herkömmlicherweise aus einer Dreifachkombination und beinhaltet einen Calcineurin-Inhibitor (z.B. Tacrolimus), einen Zellzyklus-Inhibitor (z.B. Mycophenolat Mofetil – MMF) und Prednisolon. Damit gleicht sie prinzipiell den gängigen Immunsuppressiva-Schemata anderer SOTs, unterscheidet sich aber dahingehend, dass bei der LuTX sowohl initial als auch im weiteren postoperativen Verlauf höhere Dosen zum Einsatz kommen aufgrund des erhöhten Risikos einer Abstoßungsreaktion im Vergleich zu Herz-, Leber- oder Nierentransplantation [20, 24-26].

Bedingt durch die Immunsuppression, erhöht sich die Anfälligkeit lungentransplantierter Patienten gegenüber Infektionskrankheiten viralen, bakteriellen und/oder parasitären Ursprungs. Durch die fehlende Immunkompetenz können für die Normalbevölkerung in der Regel meist unbedenkliche Infektionen mitunter schnell zu potenziell lebensbedrohlichen Krankheiten ausarten [27]. Dies wird oftmals aber zu spät erkannt, da frühe herkömmliche Krankheitssymptome und die typischen körpereigenen Reaktionen durch Immunsuppressiva unterdrückt und somit Infektionszeichen verschleiert werden.

1.7 Mundhöhle, Zähne und Mikrobiota der Atemwege

Als potenzielle Eintrittspforten für schädliche Keime kommen neben den Atemwegen auch das Urogenitalsystem, zentralvenöse Katheter (ZVK) und chronische Wunden infrage [28]. Ein meist wenig beachteter, aber oftmals unterschätzter Infektionsherd sind die Mundhöhle und die Zähne. Im Wesentlichen tragen zwei verschiedene Mechanismen entscheidend zur Infektionsausbreitung bei. Zum einen können Defekte der Mundschleimhaut eine systemische Infektion über den Blutkreislauf begünstigen [29-31] und zum anderen kann es durch Mikroaspiration von mit pathogenen Keimen befallenem

Speichel zur Dissemination über die Atemwege kommen und somit Pneumonien auslösen [32]. Die wechselseitigen Auswirkungen von vernachlässigter Mundhygiene, desolatem Zahnstatus und Parodontitis auf Atemwegs- und Lungenerkrankungen sowie der begünstigende Effekt unbehandelter Parodontitiden auf die systemische Ausbreitung gramnegativer, mundflora-typischer Bakterien sind in der Literatur hinreichend beschrieben [33-36]. Grundsätzlich wird im Rahmen der umfangreichen Listungsuntersuchungen zur Lungentransplantation von den meisten Transplantationszentren weltweit eine konsiliarische, zahnärztliche Untersuchung gefordert. Diese umfasst im Allgemeinen die Erhebung des Zustands der Zähne, des Zahnhalteapparates sowie des Parodontiums und gegebenenfalls die Sanierung von vorhandenen Defekten bis hin zu etwaig notwendigen Zahnextraktionen [37]. Dass die Realität hingegen oft nicht der Idealvorstellung entspricht, zeigt eine 2011 durchgeführte Studie, die ergab, dass rund 89% der befragten Zentren eine zahnärztliche Untersuchung vor SOT voraussetzten, jedoch lediglich rund zwei Drittel davon mit dem behandelnden Zahnarzt in Kontakt standen.

Die Annahme, dass die Lunge eine sterile Umgebung sei, gilt inzwischen durch zahlreiche Studien als widerlegt [38, 39]. Die bakterielle Kontamination der Atemwege geschieht meist über kleinste Aspirationen und fortlaufende Weiterverbreitung entlang der Atemwegsschleimhäute [38, 40, 41]. Während eine natürliche mikrobielle Besiedelung bei Gesunden als protektiv angesehen wird, zeigt sich die mikrobielle Zusammensetzung und Bandbreite der Atemwege bei Patienten mit Atemwegserkrankungen (akut und chronisch) oft verändert und korreliert mit Modulationen lokaler Immunzellen [38, 42, 43]. Bei COPD-Patienten mit Krankenhauseinweisung aufgrund akuter Exazerbationen, zeigte die Kohorte mit einer vergleichsweise geringen mikrobiellen Diversität des Sputum-Mikrobioms eine erhöhte 1-Jahres Mortalität [44]. Weiterhin konnten Veränderungen der Atemwegskeime als Prädiktoren für Exazerbationen bei Patienten mit Bronchiektasien und Atemwegsinfekte bei Kindern identifiziert werden [45, 46]. Neben der mikrobiellen Vielfalt und Zusammensetzung spielt auch die Menge der Keimbelastung

eine wichtige Rolle bei Lungenerkrankungen wie O'Dwyer et al feststellen konnten. Sowohl im Tiermodell als auch bei mit Patienten idiopathischer pulmonaler Fibrose (IPF) wurde eine erhöhte Keimbelastung und Dysbiose mit einer Zunahme an alveolären, profibrotischen Zytokinen assoziiert, welche die Progression der Fibrose begünstigte [47]. Bei lungentransplantierten Patienten kommen zusätzlich noch weitere Besonderheiten hinzu. Die Kombination aus einem geschwächtem Immunsystem, der intraoperativen Atelektase der Lunge und dem Abbau der Muskelmasse im Rahmen des intensivstationären Aufenthalts begünstigt eine Posttransplantationspneumonie (PTP), die mitunter durch pathogene Keime des Tracheobronchialbaums verursacht wird [48, 49].

Ziel dieser Studie war es, den präoperativen Zustand der Mundhöhle und der Zähne bei Patienten, welche sich im Verlauf einer Lungentransplantation unterzogen, zu untersuchen sowie dessen Einfluss auf das mikrobiologische Spektrum der Atemwege zu analysieren, um die Auswirkungen dieser Faktoren auf das Risiko von Abstoßungsreaktionen besser zu verstehen. Letztlich sollten durch die gewonnenen Erkenntnisse mögliche Anpassungen bestehender Therapieansätze identifiziert werden, um die Prognose dieser vulnerablen Patientengruppe zu optimieren.

2. Zielsetzung

Das Ziel dieser retrospektiven Kohortenstudie war es, den Zustand des Respirationstrakts bei lungentransplantierten Patienten vor, während und nach der Operation genauer zu beleuchten. Kariesbefall, Parodontitis und Knochenverlust vor der Transplantation wurden anhand röntgenologischer Übersichtsaufnahmen, sogenannter Orthopantomogramme (OPT), retrospektiv ermittelt. Sputumproben zu verschiedenen Zeitpunkten sowie intraoperative Abstriche des Empfänger- und Spenderbronchus ermöglichten eine detaillierte Charakterisierung des mikrobiologischen Spektrums der Atemwege des Organempfängers. Neben dem Einfluss der Grunderkrankungen stand insbesondere die Frage im Fokus, inwiefern vernachlässigte Mundhygiene die mikrobielle Zusammensetzung und Diversität in den Atemwegen beeinflussen könnte. Der gegenseitige Einfluss dieser Faktoren war dabei von besonderem Interesse. Angesichts der Tatsache, dass chronische Entzündungen und Infektionen der Mundhöhle zu einer lokalen mikrobiellen Dysbalance führen können, stellten wir die Hypothese auf, dass Patienten mit unzureichender Mundhygiene aufgrund der direkten anatomischen Verbindung zwischen Mundhöhle und transplantierte Lunge einem erhöhten Risiko für eine Transplantatabstoßung ausgesetzt sind. Wir untersuchten weiterhin den Einfluss der Atemwegs-Mikrobiota auf die Transplantatfunktion, indem wir anhand der gesammelten Proben versuchten Risikokeime zu identifizieren, die mit der Entstehung einer CLAD assoziiert waren.

3. Studiendesign

Die Studie wurde von der Ethikkommission des LMU Klinikums der Ludwig-Maximilians-Universität München (München, Deutschland; Projekt-Nr.: 22-0466) genehmigt. In die retrospektive Kohortenstudie wurden alle Patienten eingeschlossen, die sich im Zeitraum von 2014 bis 2019 einer Single- oder Doppellungentransplantation an der Abteilung für Thoraxchirurgie des LMU Klinikums unterzogen.

3.1 Patientenkollektiv

Im Zuge der Datenerhebung und Aktendurchsicht wurden folgende demographische Daten erfasst: zugrundeliegende Erkrankung, TX-Indikation, bestehende Vorerkrankungen, Geschlecht und Alter zum Zeitpunkt der LuTX. Zur Analyse der Überlebenszeit nach der Transplantation und, im Falle des Ablebens im Beobachtungszeitraum, wurde ebenfalls die zugrundeliegende (Haupt-)Todesursache erhoben.

3.2 Zahnstatus, Parodontitis und Knochenabbau

Für die Analyse des präoperativen Zahnstatus und dessen Einfluss auf das Überleben nach LuTX wurden nur Patienten eingeschlossen, bei denen ein präoperatives OPT durchgeführt wurde. Die retrospektive Analyse und Befundung der Röntgenbilder umfasste die Identifikation kariöser Zähne, die Anzahl an durchgeführten Wurzelbehandlungen, Füllungen und Zahnextraktionen, sowie die Diagnose von Parodontitis und Knochenabbau des Kieferknochens. Zur Bewertung des Ausmaßes der Knochenresorption und des Knochenverlustes bei einer Parodontitis wurde das Verfahren von Rydén et al. zur Abschätzung des parodontalen Knochenverlusts (*engl.*: „*periodontal bone loss*“ - PBL) verwendet [50]. Hierbei wurde ein Mittelwert aus der Differenz zwischen der Gesamtknochenhöhe, gemessen anhand des Abstands zwischen Zahnspitze und marginalem Alveolarknochenkamm, und der Gesamtwurzellänge, definiert als Abstand von der Zahnspitze bis zur Zement-Schmelz-Grenze, gebildet. Dieser wurde als Maß für den

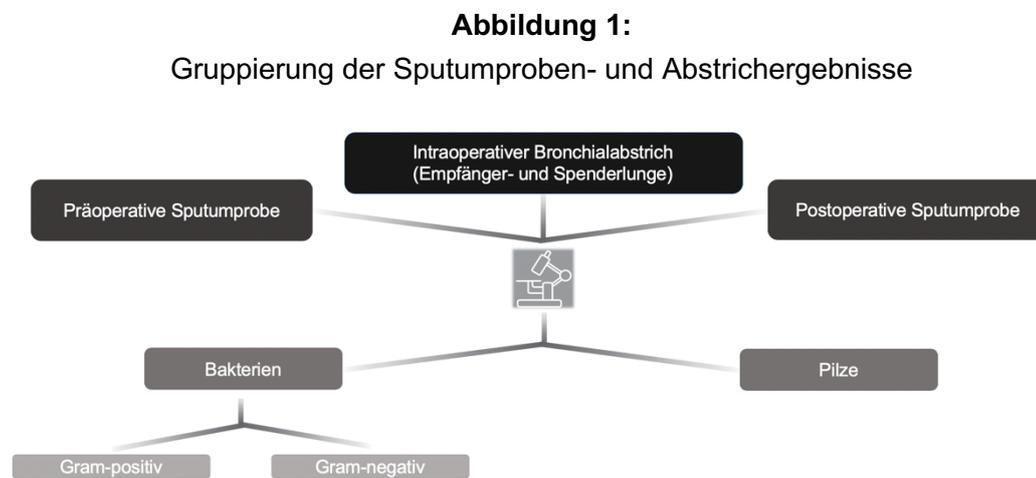
verbleibenden prozentualen Anteil des Knochenfundaments verwendet und Patienten dementsprechend in zwei Gruppen eingeteilt: Patienten mit gesundem Parodontium (PBL > 70 %) und Patienten mit schwerer Parodontitis (PBL < 70 %). Weißheitszähne und Zahnimplantate wurden nicht berücksichtigt, wodurch die maximale Anzahl an untersuchten Zähnen bei $n = 28$ lag.

3.3 Mikrobiologische Probenentnahme

Die Entnahme mikrobiologischer Proben erfolgte zu drei vorab festgelegten Zeitpunkten; vor, während und nach der Transplantation. Vor der Transplantation wurden Leistungsuntersuchungen und Re-Evaluationen des Lungen-Allokations-Scores (LAS-Updates) zur besseren Einschätzung der Transplantationsdringlichkeit durchgeführt. Im Zuge dessen wurden Sputum-Proben gewonnen, welche dann hinsichtlich, in der Anzucht nachweisbaren Bakterien- und/oder Pilzwachstums untersucht wurde. Da die Zeitspanne zwischen der letzten gewonnenen Sputumprobe (im Rahmen des LAS-Updates) und der Operation selbst von Patient zu Patient variierte, wurde für die Studie die jeweils aktuellste Probe prä-TX für die Datenanalyse herangezogen. Postoperativ erfolgte erneut die Abgabe einer Sputumprobe. Diese wurde regelhaft kurz nach Übernahme der Patienten von der Intensiv- auf die Normalstation durchgeführt. Da die Dauer des Intensivaufenthalts ebenfalls interindividuellen Unterschieden unterlag, gab es auch hier eine minimale Varianz, die sich in der Regel aber auf wenige Tage beschränkte. Um eine valide Probenengewinnung sicherzustellen, die das mikrobiologische Spektrum der unteren Atemwege adäquat widerspiegelt, wurde die Probenentnahme im stationären Setting morgens durchgeführt. Um mögliche Verunreinigungen zu vermeiden, wurden die Patienten gebeten die Mundhöhle vorab mit Wasser auszuspülen. Daraufhin wurde produktiver Husten provoziert um eine Probe zu generieren, welche dann durch die Abteilung für Mikrobiologie des LMU Klinikums angezchtet und analysiert wurde. Neben prä- und postoperativen Sputumproben wurden im Rahmen der Operation ebenfalls Abstriche der

Lunge entnommen. Hierzu wurden jeweils von der Empfänger- und Spenderlunge Bronchialabstriche von den Hauptbronchus-Absetzungsstellen gemacht.

Zur vereinfachten, anschaulicheren Darstellung der Ergebnisse wurde eine Gruppierung der Proben- und Abstrichergebnisse vorgenommen (Abbildung 1). Neben der Kategorisierung der beiden Hauptgruppen Pilze und Bakterien, erfolgte die weitere Aufteilung bakterieller Erreger in grampositiven (GPB) und gramnegativen Bakterien (GNB).



3.4 Statistische Auswertung

Die statistische Analyse der Studienergebnisse wurde anhand des Programms „R Studio Version 1.3.1093“ (Free Software Foundation, Boston, MA 02110-1335) durchgeführt. Die Darstellung normalverteilter Daten erfolgte anhand des Mittelwerts \pm der Standardabweichung (engl.: „*standard deviation*“ - SD). Nicht-normalverteilte Daten wurden durch den Median und die Quartile bzw. den Interquartilsabstand dargestellt. Daten wie die zur Transplantation führende Erkrankung, das Keimspektrum der Atemwege und die Anzahl von Patienten mit kariösem Zahnstatus wurden in deskriptiver Weise anhand von Tabellen und Grafiken veranschaulicht.

Um zwei oder mehrere Gruppen miteinander zu vergleichen, wurden unterschiedliche statistische Mittel verwendet. Der Chi-Quadrat- und Fisher-Test wurde herangezogen um Verteilungsunterschiede zwischen verschiedenen Gruppen aufzuzeigen. Der Vergleich von Mittelwerten zweier Gruppen erfolgte anhand des t-Tests. Varianzanalyse (ANOVA – *engl.: analysis of variance*) und Bonferroni-Post-Hoc-Test (Tukey) wurden für den Mittelwert-Vergleich von mehr als zwei Gruppen verwendet. Untersucht wurde mitunter der Einfluss von Grunderkrankung, Geschlecht, Alter zum Zeitpunkt der Operation, mikrobiologischem Spektrum, Kariesbefall, Parodontitis und Knochenabbau des Kieferknochens.

Zur Identifikation von Faktoren, die das Überleben negativ beeinflussen und die Entstehung einer CLAD begünstigen, wurden Cox Regressionsmodelle verwendet. Die univariate Cox Regression wurde zur Berechnung der Beziehungen zwischen einzelnen Variablen verwendet, während multiple Regressionsmodelle eingesetzt wurden, um die Auswirkungen mehrerer Variablen gleichzeitig zu quantifizieren. Die Überlebensanalyse erfolgte durch Berechnen des Kaplan-Meier-Schätzers und wurde durch Überlebenskurven graphisch dargestellt. Gegebenenfalls notwendige Zensierungen wurden automatisch durch das verwendete Statistikprogramm vorgenommen. Als Schwelle für die statistische Signifikanz wurde $p < 0,05$ festgelegt. Zusätzlich wurde die Hazard Ratio (HR) berechnet um die Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer CLAD bzw. unterschiedliche Sterberaten zu beziffern.

4. Ergebnisse

4.1 Demografie

In die vorliegende retrospektive Kohortenstudie wurden insgesamt 411 Patienten eingeschlossen, die sich im Zeitraum von 2014 bis 2019 einer Single- oder Doppellungen- transplantation unterzogen. Genaue demografische Daten, sowie die gängigsten Indikationen zur LuTX finden sich in Tabelle 1.

Tabelle 1:
Demografische Daten

Patienten (n = 411)	Mittelwert	SD
Alter (<i>Jahre</i>)	52.0	12.0
	Patienten (<i>n</i>)	(%)
Geschlecht		
Männlich	222	54,0%
Weiblich	189	46,0%
Indikation		
ILD	145	35,3%
COPD	102	24,8%
CF	56	13,6%
EAA	43	10,5%
PH	20	4,9%
BOS	17	4,1%
Sarkoidose	11	2,7%
Andere	17	4,1%
Art der Transplantation		
SLuTX	104	25,3%
DLuTX	307	74,7%

Das durchschnittliche Alter lag bei $52,0 \pm 12,0$ Jahren, wobei der jüngste Patient 15 und der älteste 69 Jahre alt zum Zeitpunkt der Transplantation war. Ähnlich wie bei anderen großen Transplantationszentren weltweit, spielt die Transplantation eines Lungenflügels (SLuTX) eine zunehmend untergeordnete Rolle, was sich ebenfalls in den Zahlen widerspiegelt (SLuTX: $n = 104$; 25,3%, Doppellungentransplantation (DLuTX): $n = 307$, 74,7%). Hinsichtlich der zugrundeliegenden Erkrankungen war, wie in Tabelle 1 ersichtlich, ILD die mit Abstand häufigste Indikation zur LuTX ($n = 145$; 35,5%), gefolgt von COPD ($n = 102$; 24,8%), CF ($n = 56$; 13,6%) und der exogen allergischen Alveolitis (EAA) ($n = 43$; 10,5%). Die übrigen 15,8% setzen sich unter anderem aus Re-Transplantationen bei BOS, pulmonaler Hypertonie, LAM und Sarkoidose zusammen.

4.2 Immunsuppression

Standardmäßig erhielten alle Patienten zur Verhinderung von Transplantatsabstoßungsreaktionen eine immunsuppressive Therapie, bestehend aus einer Kombination von drei unterschiedlichen Komponenten: Kortikosteroide (Prednison), Mycophenolat-Mofetil (MMF) und Tacrolimus als Calcineurininhibitor.

4.3 Infektionsprophylaxe

Bedingt durch die Notwendigkeit von immunsuppressiven Medikamenten zur Vermeidung des Transplantatverlusts bei lungentransplantierten Patienten, ergibt sich ein ungleich höheres Risiko für diese vulnerable Patientengruppe hinsichtlich Infektionen bakteriellen, viralen, pilzartigen oder parasitären Ursprungs im Vergleich zur Normalbevölkerung. Folglich spielt die antiinfektive Prophylaxe eine elementare Rolle in der Transplantationsnachsorge. Der zentrumsspezifische Standard umfasst die intravenöse Gabe von Meropenem für die Dauer einer Woche umgehend postoperativ, sowie die fortlaufende Verabreichung von Cotrimoxazol zweimal wöchentlich zur Vermeidung einer

Pneumocystis-jiroveci-Pneumonie (PJP). Die antimykotische Prophylaxe besteht im ersten Jahr nach der LuTX aus einer täglichen Einnahme von Amphotericin B (inhalativ) und Itraconazol (oral). Neben der antiinfektiven Prophylaxe spielt die frühe Identifikation von potentiellen Infektionsursachen und deren Behandlung eine entscheidende Rolle. Hierfür werden Urin-, Sputum- und bronchoalveoläre Lavageproben (BAL) regelmäßig auf Zeichen bakterieller, viraler oder pilzartiger Infektionen untersucht, wodurch folglich ein antibiogramm-gerechte Therapie eingeleitet oder angepasst werden kann.

4.4 Zahnstatus, Parodontitis und Knochenabbau

Von den insgesamt 411 Patienten konnten 200 für die Analyse des Zustands und Einflusses der Mundhöhle auf die Entstehung einer CLAD sowie die fraglichen Auswirkungen auf das Überleben nach LuTX berücksichtigt werden. Als entscheidende Parameter wurden die Anzahl kariöser Zähne, Parodontitis und Knochenverlust im Bereich des Zahnhalteapparates als Zeichen tiefgehender Infektionen festgelegt [51, 52]. Alle Patienten verfügten über ein OPT (Abbildung 2). Wie in Abbildung 3 ersichtlich, war die Altersstruktur sehr heterogen, was unter anderem durch die verschiedenen Patientengruppen bedingt war. Die maximale Altersspanne zwischen dem jüngsten und dem ältesten Patienten betrug 49 Jahre. Tabelle 2 gibt einen Überblick über den allgemeinen Zustand der Mundhöhle aller eingeschlossenen Patienten, sowie spezifische Besonderheiten der indikationsbedingt unterschiedlichen Patientengruppen.

Abbildung 2:
Orthopantomogramm (OPT)

Quelle: Cosson et al, 2020



Exemplarisches OPT: vollständiges Gebiss eines Erwachsenen (32 Zähne). Stattgehabte Wurzelbehandlung der Zähne 12, 15, 26 und 36.

Abbildung 3:
Alter bei LuTX nach TX-Indikation

Quelle: Vorstandlechner et al, 2023

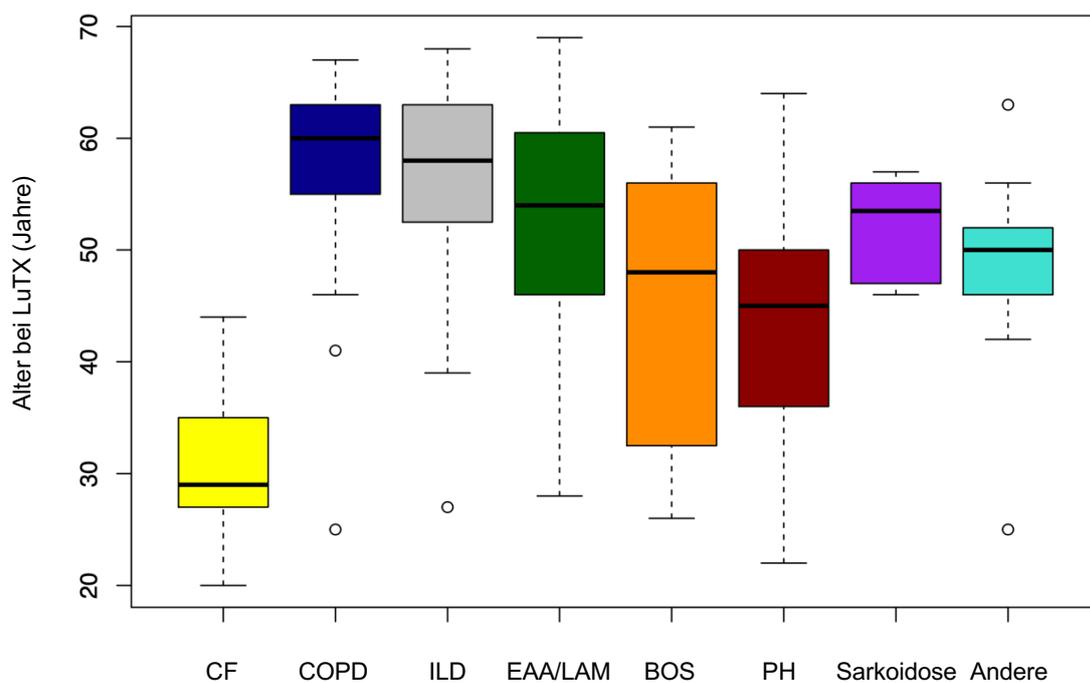


Tabelle 2:
Zahnstatus, Parodontitis, Knochenabbau und Indikation zur LuTX

Alle	CF	COPD	ILD	EAA/LAM	BOS	PH	Sark.	Andere	p
Patienten n (%)	200 (100,0%)	17 (8,5%)	48 (24,0%)	75 (37,5%)	24 (12,0%)	11 (5,5%)	10 (5,0%)	6 (3,0%)	9 (4,5%)
Alter (Mittelwert; Jahre)	52,4 ± 11,8	130,6 ± 6,2	58,2 ± 7,3	56,6 ± 7,5	52,0 ± 11,3	45,5 ± 13,5	42,8 ± 14,1	52,2 ± 4,9	48,0 ± 10,5
Zähne (Mittelwert)	22,9 ± 9,7	29,2 ± 7,76	16,1 ± 10,1	23,9 ± 9,3	24,5 ± 6,7	22,8 ± 10,9	29,3 ± 4,1	28,8 ± 1,7	23,1 ± 8,4
Pat. mit Füllungen n (%)	174 (87,0%)	8 (47,0%)	42 (87,5%)	71 (94,7%)	22 (91,7%)	9 (81,1%)	9 (90,0%)	6 (100,0%)	7 (77,8%)
Füllungen (Mittelwert)	9,2 ± 6,3	4,7 ± 6,2	8,8 ± 6,3	10,4 ± 5,9	10,3 ± 6,4	8,2 ± 6,4	7,6 ± 5,6	13,2 ± 6,1	8,4 ± 7,7
Pat. mit Karies n (%)	127 (63,5%)	4 (23,5%)	31 (64,4%)	53 (70,7%)	17 (70,8%)	5 (45,5%)	5 (50,0%)	5 (83,3%)	7 (77,8%)
Kariöse Zähne (Mittelwert)	3,3 ± 2,4	2,8 ± 1,5	4,1 ± 3,2	3,0 ± 1,9	3,4 ± 2,6	2,6 ± 1,1	2,8 ± 1,6	5,0 ± 2,4	2,1 ± 0,9
Parodontitis-Pat. n (%)	79 (39,5%)	1 (5,9%)	20 (41,7%)	30 (40,0%)	12 (50,9%)	5 (45,5%)	2 (20,0%)	2 (33,3%)	7 (77,8%)
Knochenchwund-Pat. n (%)	41 (20,5%)	1 (5,9%)	8 (16,7%)	19 (25,3%)	6 (25,0%)	2 (18,2%)	1 (10,0%)	0 (0,0%)	4 (44,4%)
Raucher n (%)	78 (39,0%)	2 (11,8%)	46 (95,8%)	21 (28,0%)	3 (12,5%)	3 (27,3%)	0 (0,0%)	1 (16,7%)	2 (22,2%)
Pack years (Mittelwert)	28,4 ± 3,6	6,0 ± 0	33,0 ± 2,8	22,2 ± 1,2	15,3 ± 0	40,5 ± 0,6	0,0	25,0 ± 0	0,0

Hinweis: Die Werte sind als absolute Zahlen (n) oder Prozentsatz (%) oder Mittelwert ± Standardabweichung (Mittelwert ± SD) angegeben.

¹p < 0.0001 (vs. COPD, ILD, BOS, Sarkoidose), p = 0.014 (vs. PH)

²p < 0.0001 (vs. CF, ILD, PH); p = 0.02 (vs. Sarkoidose)

Quelle: Vorstandlechner et al, 2023

Im Zuge der OPT-Befundung wurde von einer maximalen Anzahl von 28 Zähnen ausgegangen. Aufgrund des unvollständigen Auftretens dritter Molaren oder deren Retention wurde zugunsten einer standardisierten Befundung von einer Berücksichtigung abgesehen. Der präoperative Mittelwert vorhandener Zähne lag somit bei $22,9 \pm 9,7$ (Mittelwert \pm Standardabweichung (SD)). Interessanterweise zeigten COPD-Patienten im Vergleich zu allen anderen diagnoseassoziierten Gruppen, eine signifikant reduzierte Anzahl an Zähnen ($16,1 \pm 10,1$ Zähne; $p < 0.001$ (vs. CF, ILD, PH), $p = 0.02$ (vs. Sarkoidose)). Durchschnittlich waren im Zuge der Sanierung eines maroden Zahnstatus $9,2 \pm 6,3$ Füllungen bzw. $1,9 \pm 2,2$ Wurzelbehandlungen pro Patient erfolgt. Bei 127 Patienten (63,5 %) waren kariöse Läsionen im präoperativen OPT evident (Abbildung 4), wobei durchschnittlich pro Patient $3,3 \pm 2,4$ Zähne betroffen waren.

Abbildung 4:
Kariesbefall



Abbildung 5:
Parodontitis



Abbildung 6:
Knochenabbau



Beispielhafte OPT-Ausschnitte:

Abbildung 4: kariöser 2. (37) und 3. Molar (38) des linken Unterkiefers

Abbildung 5: Mild ausgeprägte Parodontitis im Bereich des 2. (46) und 3. (47) Molaren des rechten Unterkiefers

Abbildung 6: Radioluzenz bei odontogenem Knochenabbau und Abszess des Unterkiefers rechts im Bereich des 3. Molaren (48) bei tiefgehender Gewebeinfektion

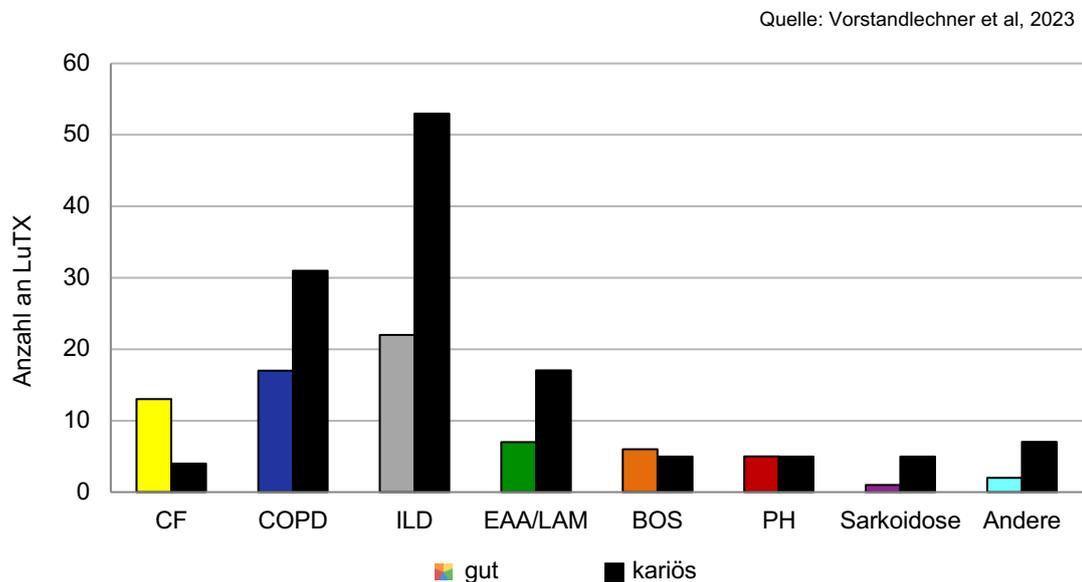
Quelle: Cosson et al, 2020

Ein äußerst desolater Zustand der Zähne war insbesondere bei zwei Patientengruppen auffällig; 70,1% aller ILD-Patienten ($n = 53/75$) zeigten mindestens eine kariöse Läsion des Gebisses, gefolgt von COPD-Patienten, mit 31 betroffenen von insgesamt 48 Patienten (64,6%). Ein gänzlich anderes Bild zeigte sich bei Mukoviszidose-Patienten ($n = 4/17$) (Abbildung 7). Der Zusammenhang zwischen der zugrundeliegenden Diagnose und einem präoperativ desolaten Zustand der Zähne wurde durch den durchgeführten χ^2 -Test verdeutlicht ($p = 0,01$). Bedingt durch die teils heterogenen Charakteristika der verschiedenen Grunderkrankungen, darunter vor allem das Alter bei Ausbruch der Krankheit sowie deren Dauer und Verlauf, ergab sich ein sehr breitgefächertes Spektrum des durchschnittlichen Patientenalters zum Zeitpunkt der Transplantation. Patienten mit CF stellten die durchschnittlich jüngste ($30,6 \pm 6,2$ Jahre) und jene mit COPD die älteste ($58,2 \pm 7,3$ Jahren) Gruppe dar (Abbildung 3). Um den Einfluss des Alters auf den Zahnstatus genauer zu beleuchten, wurden Patienten nach Alter in Dekaden unterteilt (21 – 30, 31 – 40, ..., 61 – 70 Jahre). Wie zu erwarten, zeigten die Ergebnisse ein deutlich vermehrtes Auftreten kariöser Zahnläsionen mit zunehmendem Alter: 14,3% der 21- bis 30-Jährigen verglichen mit 78,0 % der 61- bis 70-Jährigen. Die letzte und älteste Gruppe war somit auch jene, mit der über alle Altersstufen hinweg höchsten Rate an Kariesbefall.

In der Befundung der präoperativen OPT zeigten 88 Patienten an mindestens einem Zahn einen deutlich sichtbaren Abbau des Alveolarknochens (Abbildung 5). Durchschnittlich waren bei Patienten mit Zeichen einer höhergradigen Parodontitis (PBL < 70%) $1,8 \pm 3,1$ Zähne betroffen (Abbildung 6). Ähnlich dem Kariesbefall, war auch hier die Altersgruppe der 61- bis 70-Jährigen mit einem Anteil von 57,6% jene mit der höchsten Anzahl an betroffenen Patienten ($p < 0,01$). Im Gegensatz zu desolatem Zahnstatus, zeigte sich jedoch kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der Grunderkrankung und Parodontitis erkennbar. Bei tiefgehenden Infektionen des Zahnhalteapparates, welche anhand des Substanzverlustes von Kieferknochen als Radioluzenz im

OPT beschrieben wurde, gab es ebenfalls keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich Alter oder Grunderkrankung. Dass jedoch alle drei Faktoren sich augenscheinlich gegenseitig beeinflussen, konnte anhand des Chi²-Tests bestätigt werden. Die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Karies war bei den Patienten, die bereits Anzeichen von Knochenabbau und Parodontitis zeigten, signifikant erhöht ($p < 0,01$).

Abbildung 7:
Zahnstatus und Indikation zur LuTX



4.5 Der Einfluss des Zustands der Mundhöhle auf die Mikrobiota der Atemwege

Um einen möglichen Zusammenhang zwischen Zahn- und Zahnhalteapparatserkrankungen sowie Veränderungen in der Zusammensetzung des mikrobiellen Spektrums zu ermitteln, analysierten wir die Häufigkeitsverteilung mithilfe des Fisher-Tests. Der Vergleich von Patienten mit und ohne Karies ergab in keiner der untersuchten Proben (prä- und postoperatives Sputum, Bronchialabstrich der Empfängerlung) signifikante Unterschiede. Ein vergleichbares Ergebnis zeigte sich bei Patienten mit Parodontitis, da kein Nachweis eines erhöhten Vorkommens von Bakterien erbracht werden konnte, die in der Literatur als Risikofaktoren für die Entwicklung einer Parodontitis beschrieben sind, darunter vor allem GNB (*Fusobacterium nucleatum*, *Prevotella sp.*) [53]. Bei Patienten mit Anzeichen einer tiefen Zahninfektion und Knochenabbau im OPT, konnte bei 5 von 41 betroffenen Patienten (12,2%) *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) in den präoperativen Sputumproben nachgewiesen werden ($p = 0,03$). Als opportunistisches Pathogen gilt es als potenzieller Auslöser von Hautinfektionen, Pneumonien und Endokarditiden [54]. Darüber hinaus spielt *S. aureus* ebenfalls eine entscheidende Rolle bei der Entstehung odontogener Abszesse [55], was somit auch im Rahmen unserer Studie bestätigt werden konnte. Im weiteren Verlauf nach der Transplantation waren jedoch bei keinem der zuvor betroffenen Patienten *Staphylokokken* in der Sputumprobe nachweisbar, was möglicherweise auf die postoperative antibiotische Prophylaxe in den ersten Tagen nach LuTX zurückzuführen ist. Um den Einfluss von Nikotin- bzw. Tabakkonsum auf die Zusammensetzung der Mundhöhlen- und Atemwegs-Mikrobiota zu untersuchen, wurden die Patienten anhand ihrer Raucheranamnese vor der Transplantation in zwei Gruppen unterteilt. Interessanterweise zeigte sich auch hier im Bereich der GPB ein signifikanter Unterschied in der Häufigkeitsverteilung von *S. aureus* ($p = 0,007$). Bei keinem der Patienten mit positiver Raucher-Anamnese (0 von 78) konnte das Bakterium aus der

Sputumprobe vor der Transplantation angezüchtet werden, während dies in der Vergleichsgruppe bei 8,3% (10 von 120) der Fall war. Ein möglicher protektiver Einfluss von Tabakkonsum hinsichtlich einer *S. aureus*-Kolonisierung wird aktuell kontrovers diskutiert und wurde bereits durch vorausgegangene Studien postuliert, als auch durch andere widerlegt [56, 57]. Weitere Bakterien, deren vermehrtes Vorkommen in Speichelproben von Patienten mit positiver Raucheranamnese beschrieben wurde – insbesondere *Actinomyces*, *Prevotella* und *Veillonella* – wiesen in der Analyse unserer Kohorte keine signifikanten Unterschiede in der Häufigkeitsverteilung auf [58].

4.6 Zusammensetzung des mikrobiologischen Spektrums der Atemwege

Für die weitere detaillierte Analyse des mikrobiologischen Spektrums der Atemwege und dessen Einfluss auf das Entstehen einer CLAD und die Überlebenswahrscheinlichkeit nach LuTX konnten 361 Patienten berücksichtigt werden. 50 Patienten mussten ausgeschlossen werden, da die Probenverfügbarkeit zu den vorab definierten Zeitpunkten (prä-, intra- und postoperativ) bei diesen Patienten nicht gegeben war.

Ein positiver Keimnachweis an mindestens einem der Probenentnahme-Zeitpunkte gelang bei 298 der insgesamt 361 Patienten (82,5%) (Tabelle 3). Hinsichtlich der Häufigkeit einzelner Erreger-Gruppen, waren Pilze über alle Probezeitpunkte hinweg die am häufigsten nachgewiesenen Keime (n = 203; 56,2%), darunter insbesondere *Candida species (sp.)* mit einem spezifischen Erregernachweis in mindestens einer Probe bei 191 Patienten (52,9%), gefolgt von *Aspergillus sp.* (n = 34; 9,4 %). Bei den Bakterien waren grampositive *Staphylokokken* die am häufigsten vorkommende Art, die in 130 Patientenproben (36,0 %) nachgewiesen werden konnten. *Pseudomonas aeruginosa (P. aeruginosa)* (n = 74; 20,5 %) und *Escherichia coli (E. coli)* (n = 28; 7,8 %) waren die nächsthäufigsten nachgewiesenen Keime.

Tabelle 3:
Sputumproben und Bronchialabstriche (prä-, intra- und postoperativ)

Probe:	Präoperative Sputumprobe		Intraoperativer Bronchialabstrich				Postoperative Sputumprobe	
			Empfängerlunge		Spenderlunge			
	(n)	(%)	(n)	(%)	(n)	(%)	(n)	(%)
Pat. mit positivem Keimnachweis:	131	36,3%	135	37,4%	223	61,8%	90	24,9%
Gram-positive Bakterien (GPB)	25	6,9%	54	15,0%	105	29,1%	11	3,0%
<i>Actinomyces odontolyticus</i>	0	0,0%	3	0,8%	0	0,0%	0	0,0%
<i>Corynebacterium striatum</i>	0	0,0%	1	0,3%	2	0,6%	0	0,0%
<i>Enterococcus faecalis</i>	0	0,0%	3	0,8%	2	0,6%	0	0,0%
<i>Staphylococcus sp.</i>	22	6,1%	34	9,4%	95	2,3%	9	2,5%
<i>Streptococcus sp.</i>	3	0,8%	13	3,6%	7	1,9%	2	0,6%
Gram-negative Bakterien (GNB)	82	22,7%	78	21,6%	115	31,9%	46	12,7%
<i>Achromobacter sp.</i>	6	1,7%	14	3,9%	2	0,6%	2	0,6%
<i>Acinetobacter baumannii</i>	2	0,6%	3	0,8%	5	1,4%	1	0,3%
<i>Escherichia coli</i>	6	1,7%	2	0,6%	18	5,0%	5	1,4%
<i>Enterobacter cloacae</i>	4	1,1%	2	0,6%	13	3,6%	1	0,3%
<i>Haemophilus influenzae</i>	1	0,3%	3	0,8%	15	4,2%	0	0,0%
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	7	1,9%	2	0,6%	15	4,2%	5	1,4%
<i>Moraxella catarrhalis</i>	4	1,1%	0	0,0%	1	0,3%	0	0,0%
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	31	8,6%	35	9,7%	15	4,2%	23	6,4%
<i>Serratia marcescens</i>	8	2,2%	4	1,1%	9	2,5%	3	0,8%
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	7	1,9%	7	1,9%	6	1,7%	3	0,8%
Pilze	80	22,2%	37	10,2%	120	33,2%	54	15,0%
<i>Alternaria sp.</i>	0	0,0%	0	0,0%	1	0,3%	0	0,0%
<i>Aspergillus</i>	8	2,2%	11	3,0%	11	3,0%	6	1,7%
<i>Candida sp.</i>	70	19,4%	27	7,5%	111	30,7%	48	13,3%
<i>Exophiala dermatitidis</i>	0	0,0%	2	0,6%	0	0,0%	0	0,0%
<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	1	0,3%

Hinweis: Aus Gründen der Übersichtlichkeit werden für jede Kategorie nur die jeweils häufigsten Keime dargestellt
Abkürzungen: GNB: Gram-negative Bakterien, GPB: Gram-positive Bakterien, Sp.: Species,

4.6.1 Präoperatives Keimspektrum

Um das Keimspektrum der nativen Lunge des Organempfängers möglichst genau zu untersuchen und darzustellen, erfolgte zusätzlich zur präoperativ gewonnenen Sputumprobe, ein weiterer intraoperativer Abstrich des Hauptbronchus der Empfängerlunge unmittelbar nach der Explantation. Bedingt durch die zeitliche Unschärfe, die die von Patient zu Patient unterschiedliche Zeitspanne zwischen dem letzten LAS-Update und der Transplantation mit sich brachte, konnte anhand des intraoperativen Abstrichs ein zweiter, zeitlich standardisierter Probezeitpunkt etabliert werden. In 131 Fällen (36,3%) konnte ein positiver Keimnachweis im Sputum erbracht werden. Wie in Tabelle 3 (Spalte „präoperative Sputumprobe“) ersichtlich, waren die am häufigsten nachgewiesenen Keime *Candida sp.* (n = 70; 19,4%), *P. aeruginosa* (n = 31; 8,6%) und *Staphylococcus sp.* (n = 22, 6,1%). Die Ergebnisse der Bronchialabstriche der Empfängerlunge zeigten hinsichtlich des bakteriellen Keimnachweises ein ähnliches Bild (*Staphylococcus sp.*: n = 34; 9,4%, *P. aeruginosa*: n = 35, 9,7%), unterschieden sich jedoch maßgeblich bezüglich des Nachweises von Pilzen. Während die Sputumproben einen höheren Anteil an *Candida sp.*-positiven Befunden im Vergleich zu den Bronchialabstrichen aufwiesen (Sputum: n = 70; 19,4% vs. Bronchialabstrich: n = 27; 7,5%), verhielt es sich bei *Aspergillus sp.* genau umgekehrt (Sputum: n = 8; 2,2% vs. Bronchialabstrich: n = 11; 3,0%).

Betrachtet man die verschiedenen, indikationsbedingten Patientengruppen, so zeigen sich erhebliche Unterschiede hinsichtlich der präoperativ nachgewiesenen Gesamtkeimbelastung. Dabei sticht besonders die Gruppe der CF-Patienten heraus. Durch den Defekt des CFTR-Membran-Proteins bzw. -Kanals (*engl.: cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*) verfügen diese Patienten über ein sehr visköses Bronchialsekret, was dessen Abtransport durch das Flimmerepithel der Atemwege erheblich erschwert und somit die Besiedelung mit multiresistenten Keimen begünstigt. [59] Dementsprechend ist es wenig verwunderlich, dass CF-Patienten (n = 51) das höchste Keimvorkommen vor der Transplantation sowohl im Sputum als auch in den Bronchien aufwiesen (n

= 29; 56,9 % bzw. n = 47; 92,2%). Insbesondere die Anzahl der Patienten mit *P. aeruginosa*-Nachweis war ungewöhnlich hoch (Sputum: n = 15; 29,4%, Bronchialabstrich: n = 29; 56,9%). Ein ähnliches Bild zeigt sich bei *Candida sp.* (Sputum: n = 16; 31,4%, Bronchialabstrich: n = 8; 15,7%). Eine Besonderheit der insgesamt größten Gruppe an Patienten, jene mit ILD, war die Häufung an *E. coli*-positiven Sputumbefunden im Vergleich zu anderen Patientengruppen (n = 13/128; 10,2%).

4.6.2 Intraoperativer Bronchialabstrich der Spenderlunge

Oftmals geht der Organspende ein mitunter prolongierter intensivstationärer Aufenthalt des Organspenders voraus. Intensivmedizinische Maßnahmen wie die Intubation und künstliche Beatmung begünstigen die Ausbreitung fakultativ pathogener Keime. Insbesondere sind die Atemwege davon betroffen, wobei, bedingt durch den Hirntod und den damit einhergehenden Verlust der Schutzreflexe, es vermehrt und wiederholt zu Aspirationen kommen kann, was wiederum die Gefahr einer Pneumonie erheblich steigert.

Frisch transplantierte Patienten stellen, bedingt durch die initial ausgesprochen hohe Immunsuppressiva-Dosis eine besonders vulnerable Gruppe dar. Infektionen mit pathogenen Keimen können schnell einen fulminanten Verlauf nehmen, weshalb zur Prophylaxe bereits direkt postoperativ eine antiinfektive Therapie eingeleitet wird, die gängige Erreger abdeckt. Weiterhin wird während der Transplantation, direkt nach dem Eröffnen der Klammernahtreihe des Spenderbronchus, die im Rahmen der Explantation zur Versiegelung des Bronchus gesetzt wurde, ein endobronchialer mikrobiologischer Abstrich entnommen. Hierdurch kann die eventuelle Anpassung einer adäquaten antiinfektiven Therapie vorgenommen werden.

Insgesamt konnten in 223 von 361 Fällen Keime in den Bronchialabstrichen identifiziert werden (61,8%). In 120 Abstrichen (33,2%) zeigte sich Pilzwachstum, davon in mehr als der Hälfte der Fälle *Candida sp.* (n = 111; 30,7%). Die am häufigsten gefundenen Bakterien (siehe Tabelle 3), darunter *Staphylococcus sp.*, *E. coli*, *Haemophilus influenzae*

und *P. aeruginosa*, sind interessanterweise allesamt in der Literatur als gängige Erreger einer nosokomialen Pneumonie (HAP; engl.: *hospital acquired pneumonia*) beschrieben.

4.6.3 Postoperative Sputumproben

Von besonderem Interesse war die Analyse der Sputumproben, die im Rahmen des stationären Aufenthalts nach der Transplantation gesammelt wurden. Hier tat sich vor allem die Frage auf, in welchem Ausmaß eine Keimbelastung trotz prophylaktischer antibiotischer und antimykotischer Abdeckung (genaue Erläuterung s. 4.3 Infektionsprophylaxe) nachweisbar war.

Eine Übersicht der Bakterien- und Pilzbesiedelung im Sputum der Patienten nach der Transplantation findet sich in Tabelle 3. Im Vergleich zu den präoperativen Sputumproben, die im Rahmen der Leistungsuntersuchungen gesammelt wurden, ergaben sich keine markanten Unterschiede des mikrobiologischen Spektrums. Die hier vorherrschenden Keimgruppen waren ebenfalls Pilze (*Candida sp.*: n = 48; 13,3%), grampositive Staphylokokken und GNB (*P. aeruginosa*: n = 23; 6,4%). Es zeigte sich jedoch, dass die postoperative Keimlast im Vergleich zu vor der Operation insgesamt deutlich reduziert war, was sich in der Anzahl an Proben mit positivem Keimnachweis widerspiegelt (präoperativ: n = 131; 36,3% vs. postoperativ: n = 90; 24,9%).

4.7 Chronische Lungenallograft-Dysfunktion

Im Rahmen des postoperativen stationären Aufenthalts, sowie den Nachsorgeuntersuchungen im weiteren Verlauf, wurden in regelmäßigen Abständen Lungenfunktionsuntersuchungen zur Überwachung der Allograft-Funktion durchgeführt. Bei 60 der insgesamt 411 Patienten (14,6%) kam es zu einer kontinuierlichen, persistierenden Abnahme der Einsekundenkapazität, was letztendlich zu einer manifesten CLAD führte. Die durchschnittliche Dauer bis zum ersten Nachweis einer CLAD lag bei 1,9 Jahren.

Unter den Patienten, die zur Beurteilung des Zahnstatus und der Mundhöhle herangezogen werden konnten, entwickelten 17,5% ($n = 35/200$) im langfristigen Verlauf ein BOS. Keiner der untersuchten Parameter, darunter Kariesbefall ($p = 0,2$), Parodontitis ($p = 0,52$) oder odontogener Knochenabbau des Kieferknochens ($p = 0,88$), zeigte sich als prädiktiver Faktor. Ebenfalls hinsichtlich der Zeitspanne bis zum Beginn einer CLAD konnte kein signifikanter Unterschied unter Berücksichtigung dieser Faktoren nachgewiesen werden.

Anhand uni- und multivariater Verfahren wurde die Auswirkung von fakultativ pathogenen Bakterien und Pilzen auf eine chronische Abstoßungsreaktion des Transplantats genauer untersucht. Die Ergebnisse der univariaten Analyse ergaben, dass insbesondere die Besiedelung mit dem gramnegativen Keim *E. coli* mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer CLAD assoziiert war. Bei Nachweis von *E. coli* in den prä- und postoperativen Sputumproben, als auch im Bronchialabstrich der Spenderlunge war das CLAD-Risiko signifikant erhöht (Tabelle 4). Neben der Erhöhung des Risikos einer CLAD im Allgemeinen, konnte auch gezeigt werden, dass ebenfalls die durchschnittliche Dauer bis zum Beginn einer chronischen Transplantatdysfunktion verkürzt war (postoperative Sputumprobe: 1,4 vs. 2,3 Jahre, $p < 0,001$; Bronchialabstrich Spenderbronchus: 1,2 vs. 2,2 Jahre, $p < 0,001$; alle Zeitpunkte: 1,5 vs. 2,2 Jahre $p = 0,006$). Diese Assoziation wurde daraufhin im Rahmen einer multivariaten Cox Regression bestätigt. Es konnte gezeigt werden, dass bereits eine einzige Probe, ungeachtet der drei

unterschiedlichen Entnahme-Zeitpunkte, aus der eine Anzucht von *E. coli* gelang, mit dem Auftreten einer CLAD assoziiert und somit als eigenständiger, prädiktiver Risikofaktor zu sehen war ($p = 0,04$; HR: 2,32). Mit *Prevotella* konnte sowohl in der univariaten als auch der multiplen Cox Regression ein zweites, anaerobes GNB, welches als physiologischer Bestandteil der mikrobiellen Flora von Darm und Mundhöhle gilt, identifiziert werden, dessen Nachweis im Spenderbronchus ebenfalls mit einer kontinuierlichen FEV1-Abnahme und somit progredienten Transplantatdysfunktion assoziiert war (univariat: $p = 0,02$; HR: 5,25, multiple Regression: $p = 0,001$; HR: 3,32). Wie in Tabelle 4 beschrieben, zeigte eine Pilzbesiedelung, darunter *Candida sp.*, *Aspergillus sp.* und *Alternaria sp.*, nachgewiesenermaßen keinen Effekt hinsichtlich CLAD und langfristiger Transplantatabstoßung.

Tabelle 4:
Univariate Cox Regression des mikrobiologischen Spektrums

		(n)	CLAD		Überleben		
			HR	p-Wert	HR	p-Wert	
Präoperative Sputumprobe	<i>E. coli</i>	6	2,32	0,04	1,89	0,04	
	<i>Pilze (allgemein)</i>	76	-0,81	0,55	1,58	0,04	
	<i>Candida sp.</i>	70	-0,95	0,95	1,79	0,01	
Intraoperativer Bronchial- abstrich	Empfängerlunge	<i>E. coli</i>	2	-	-	2,32	0,04
		<i>Proteus mirabilis</i>	3	3,39	0,23	2,278	0,01
		<i>Serratia marcescens</i>	4	3,36	0,1	2,02	0,04
	Spenderlunge	<i>Achromobacter sp.</i>	2	-	-	3,30	0,001
		<i>Prevotella</i>	5	5,25	0,02	0,9	0,92
Postoperative Sputumprobe	<i>E. coli</i>	21	2,68	0,01	3,09	0,002	
	<i>E. coli</i>	6	9,13	<0,001	1,53	0,56	
Alle Zeitpunkte	<i>E. coli</i>	28	2,32	0,04	1,91	0,04	
	<i>Candida sp.</i>	191	0,98	0,95	1,1	0,64	

4.8 Überleben nach LuTX

Über den gesamten Beobachtungszeitraum der Studie hinweg starben 104 (25,3%; 62 Männer, 42 Frauen) der insgesamt 411 lungentransplantierten Patienten. Die durchgeführte multiple Cox Regression ergab unter anderem ein fortgeschrittenes Alter zum Zeitpunkt der Transplantation als Hauptrisikofaktor ($p = 0,01$; HR: 2,53). Weiterhin zeigte sich, dass retransplantierte Patienten deutlich schlechtere Überlebenschancen im Vergleich zu anderen Patientengruppen hatten (BOS vs. CF: $p = 0,01$; HR = 2,66). Unter den Verstorbenen stellten sich Multiorganversagen (MOV) und Sepsis als Haupttodesursache ($n = 47$) heraus, gefolgt von Transplantatabstoßung ($n = 15$). 12 Patienten starben durch die Folgen einer Krebserkrankung, deren Entstehung mitunter durch die zwingend notwendige Immunsuppression begünstigt sein kann. Herz-Kreislaufversagen und Blutungen als Todesursachen führten zum durchschnittlich schnellsten Ableben der Patienten ($0,9 \pm 1,5$ Jahre), gefolgt von MOV und Sepsis ($1,2 \pm 1,2$ Jahre). Im Gegensatz dazu verstarben Patienten mit Krebserkrankungen vergleichsweise später ($1,8 \pm 1,5$ Jahre). Die ANOVA-Analyse ergab jedoch keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der durchschnittlichen Überlebensdauer in Abhängigkeit von der Todesursache ($p = 0,17$).

4.8.1 Das mikrobielle Spektrum der Atemwege als Prädiktor für das Überleben

Da eine Sepsis und ein daraus resultierendes Multiorganversagen, neben der Transplantatdysfunktion, zu den gefürchtetsten Komplikationen nach der TX zählen und gleichzeitig für die Mehrheit der Todesfälle verantwortlich sind, war es unser Ziel, anhand der gesammelten Proben pathogene Keime zu identifizieren, deren Befall sich potentiell negativ auf die Überlebenswahrscheinlichkeit auswirken kann.

Um derartige mikrobielle Pathogene zu identifizieren, führten wir eine univariate Cox Regression durch. Tabelle 4 zeigt die Ergebnisse dieser Analyse. Wie schon im Rahmen

der CLAD-Analyse beobachtet, entpuppte sich auch hier *E. coli* als eigenständiger Risikofaktor. Der Nachweis des gramnegativen Darmbakteriums in jenen Proben, die den Zustand der Empfängerlung vor der TX widerspiegeln, darunter die präoperative Sputumprobe und der Abstrich der Empfängerlung, war mit einem signifikant schlechteren Überleben nach LuTX assoziiert (Tabelle 4). Das Gleiche gilt für den einmaligen Nachweis von *E. coli*, unabhängig vom Zeitpunkt der Probenentnahme, sowie für den Nachweis im Bronchialabstrich der Spenderlung (Abbildungen 8 und 9).

Abbildung 8:
Kaplan-Meier Überlebenskurve; Alle Probezeitpunkte (*E. coli*)

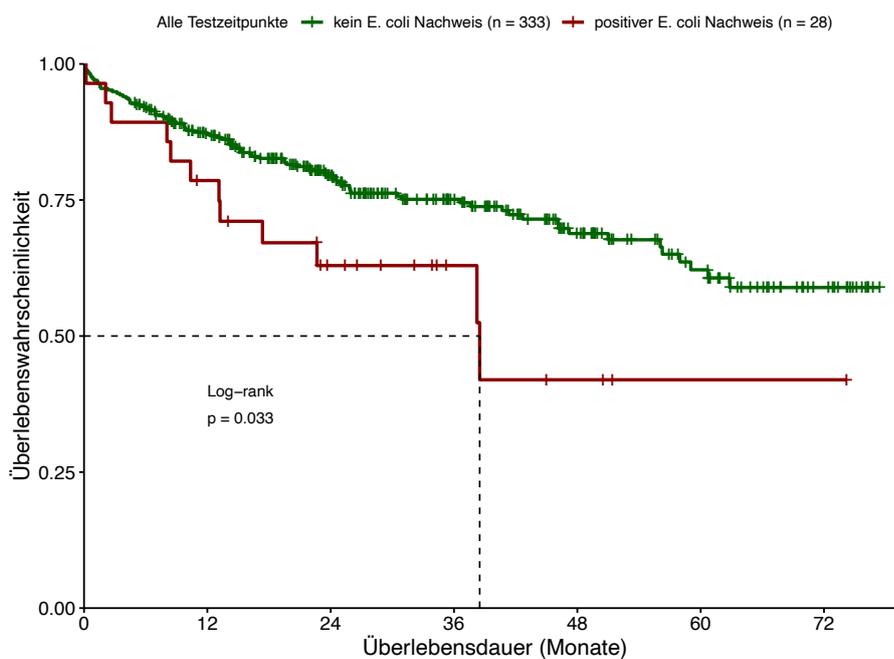
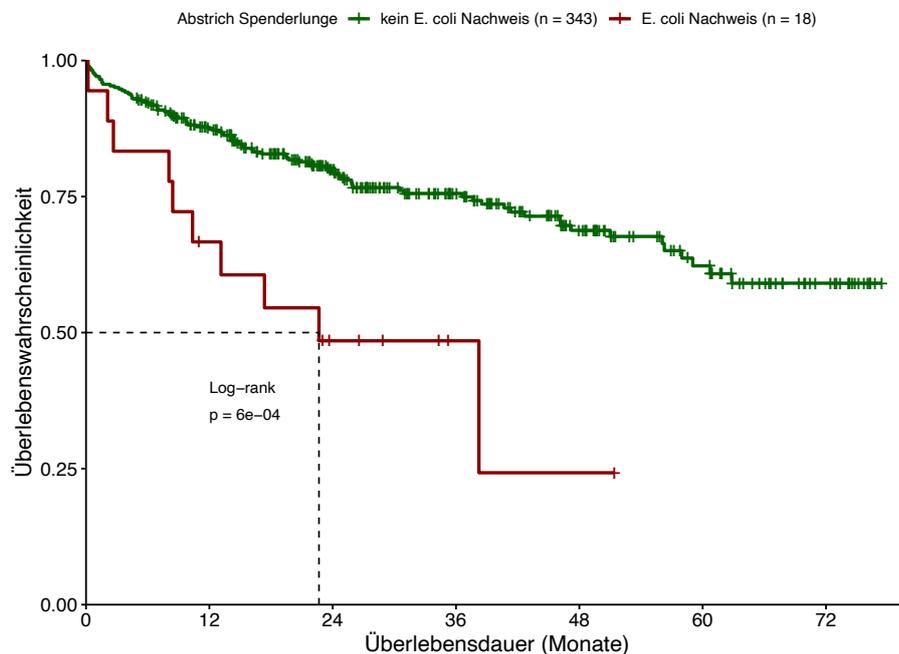


Abbildung 9:
Kaplan-Meier Überlebenskurve: Bronchialabstrich Spenderlunge (*E. coli*)

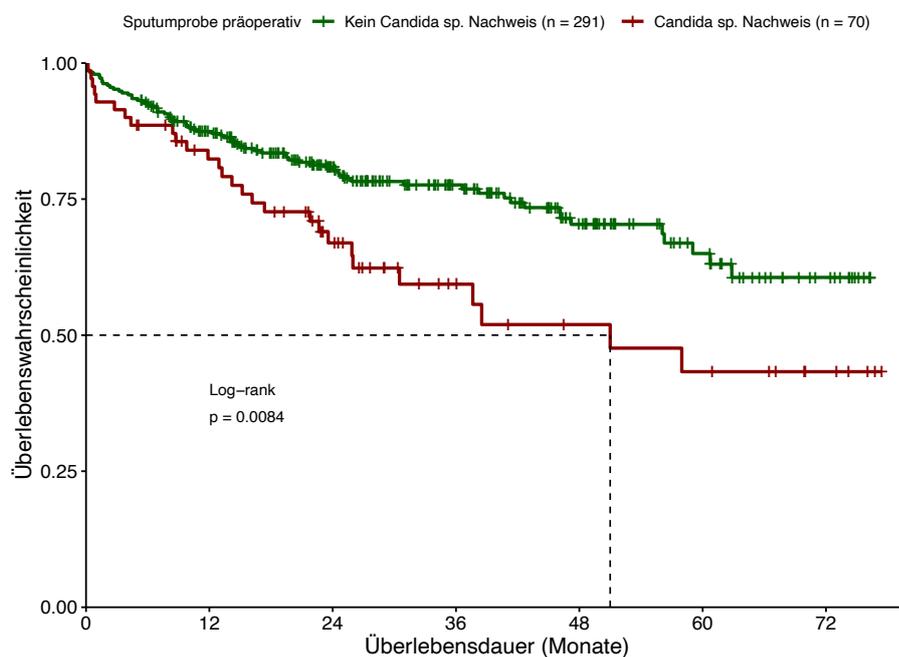


Um die ursprüngliche Hypothese des Zusammenhangs zwischen dem Nachweis pathogener Keime und einer erhöhten Wahrscheinlichkeit des Versterbens durch Komplikationen infektiöser Genese weiter zu verfolgen, verglichen wir die Todesursache verstorbener Patienten mit etwaigem Bakterien- und/oder Pilz-Befall in den zuvor entnommenen Proben. Wir konnten zeigen, dass bereits bei einer *E. coli*-positiven Probe eine erhöhte Wahrscheinlichkeit von Sepsis, Multiorganversagen oder Transplantatabstoßung als Todesursache vorlag (Chi²-Test; Sepsis: $p = 0,05$, Allograft-Versagen: $p = 0,02$). Dass vor allem gramnegative Bakterien eine augenscheinlich wichtige Rolle in diesem Zusammenhang spielen, bestätigte sich insbesondere in den Bronchialabstrichen der Spenderlunge. Neben *E. coli* ($p = 0,004$) konnte mit *P. aeruginosa* ($p = 0,02$) noch ein zweiter Erreger aus dieser Gruppe mit einer signifikant erhöhten Wahrscheinlichkeit des Ablebens durch Transplantatdysfunktion assoziiert werden.

Im Zuge der univariaten Analyse wurden positive Bronchialabstriche der Empfänger- lung auf *Proteus mirabilis* ($p = 0,01$; HR: 5,13) und *Serratia marcescens* ($p = 0,04$; HR: 3,28) ebenfalls als Risikofaktoren identifiziert. Diese Annahme bestätigte sich nach Durchführung einer multiplen Regression jedoch nur bedingt, da *Proteus mirabilis* unter Einbeziehung weiterer Risikofaktoren zwar noch zumindest einen Trend ($p = 0,07$; HR: 3,08) erahnen ließ, bei *Serratia marcescens* ($p = 0,86$; HR: 0,87) jedoch kein wegwei- sender Zusammenhang mehr erkennbar war.

Ähnlich der Ergebnisse hinsichtlich des Einflusses bakterieller Erreger, gab es auch un- ter den Pilzen vor allem eine Subgruppe, die als wichtiger Risikofaktor für ein Einschrän- kung des Langzeitüberlebens identifiziert werden konnte. Wie in Tabelle 4 und Abbil- dung 10 beschrieben, konnte der Nachweis der Pilzgattung *Candida sp.* mit einer signi- fikant reduzierten Lebenserwartung assoziiert werden. Präoperativ entnommene, *Candida-sp.*-positive Sputumproben stellten sich als prädiktiver Risikofaktor heraus ($p = 0,008$; HR: 1,81).

Abbildung 10:
Kaplan-Meier Überlebenskurve; präoperative Sputumproben (*Candida sp.*)



5. Diskussion

Für viele Patienten mit chronisch progressiven terminalen Lungenerkrankungen (*engl.: End-Stage Lung Disease (ELD)*) ist irgendwann der Punkt erreicht, an dem die Oxygenierungskapazitäten der eigenen Lunge nicht mehr ausreichen, um den eigenen Kreislauf mit ausreichend Sauerstoff zu versorgen. Kurzfristige Lösungen sind die mechanische Ventilation sowie, bei besonders ausgeprägten und vor allem akuten Formen der respiratorischen Insuffizienz, die extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO). Diese Formen der Therapien sind jedoch zeitlich stark limitiert und können meist bei akuten, fulminanten Krankheitsbildern der Atemwege kurzfristige Abhilfe leisten. Bei ELD ist jedoch keine Spontanremission absehbar, womit diese Therapieformen lediglich als Möglichkeit der Überbrückung (*engl.: Bridge-to-transplant*) bis zu einer LuTX dienen, die als bisher einzige Option, Patienten eine reelle Chance auf Heilung und Verbesserung der Lebensqualität und des Langzeitüberlebens bieten kann [60].

Seit der ersten LuTX im Jahr 1963, haben intensive Forschung und Weiterentwicklung im Bereich des operativen Verfahrens und des intensivmedizinischen Managements, die Verbesserung von immunsuppressiven Medikamenten sowie die prophylaktische Verabreichung von Antiinfektiva enorm zur Verbesserung des Langzeitüberlebens beigetragen [2, 15, 16, 49]. Zusätzlich haben die zunehmende Erfahrung hinsichtlich der Auswahl geeigneter Spenderorgane sowie die Etablierung zentrumsspezifischer Standards im Rahmen der Nachsorge dazu beigetragen, die Lebenserwartung stetig zu verbessern. Hierunter fallen unter anderem die regelmäßige Durchführung transbronchialer Biopsien (TBB) und die Untersuchung von Blutproben auf neuauftretene (de-novo) donorspezifische Antikörper (dn-DSA). Beide Maßnahmen dienen der Früherkennung zellulärer und humoraler Abstoßungsreaktionen, welche nach wie vor als die mitunter relevantesten, limitierenden Faktoren für ein Langzeitüberleben nach LuTX gesehen werden [61-63].

Neben der Abstoßung des transplantierten Spenderorgans, spielt die erhöhte Anfälligkeit von Organempfängern für Infektionen jeglicher Art eine entscheidende Rolle und ist für bis zu 20% der Todesfälle nach der Transplantation verantwortlich [5, 64, 65]. Zu den ohnehin eingeschränkten Möglichkeiten der Immunabwehr zur Bekämpfung von Bakterien, Parasiten, Pilzen und Viren kommt durch die Denervierung, die im Rahmen der Operation im Bereich der Anastomosen unumgänglich ist, zusätzlich noch die Beeinträchtigung der mechanischen Selbstreinigungsfunktion des respiratorischen Epithels, der sogenannten mukoziliären Clearance hinzu. Der dadurch verminderte Hustenreflex begünstigt wiederum die Besiedlung mit fakultativ pathogenen und opportunistischen Keimen [66]. Besonders kritisch ist die unmittelbare postoperative Phase, in welcher initial sehr hohe Dosen an immunsuppressiven Medikamenten notwendig sind und der Organismus zeitgleich mit einem gänzlich neuen, vom Spenderorgan stammenden mikrobiologischem Spektrum konfrontiert wird. Diese Kombination erhöht die Anfälligkeit für nosokomiale und opportunistische Infektionen erheblich [67]. Um die Gefahr dieses potenziellen Risikofaktors einzudämmen, ist eine antiinfektive Prophylaxe, variierend je nach Zentrumsstandard, unumgänglich.

Unter den verschiedenen Formen der SOT nimmt die Lunge durch ihren stetigen Kontakt zur Außenwelt und damit einhergehende dauerhafte Interaktion mit externen Antigenen eine immunologische Sonderstellung ein, was zur Folge hat, dass vergleichsweise hohe Dosen an Immunsuppressiva notwendig sind, um eine adäquate Immunsuppression zu erreichen [5, 68].

Hieraus ergibt sich allerdings die Tatsache, dass ein relativ hoher Prozentsatz der Lungentransplantierten eine bakterielle und mykotische Besiedlung in Proben der unteren Atemwege vorweist. Ähnlich vergleichbarer Studien, wurde in unsere Patientenkohorte *Staphylococcus sp.* als insgesamt häufigste Bakteriengattung aus den gewonnenen Proben isoliert, was mitunter auf das weitverbreitete Vorkommen der mitunter kommensalen

Hautkeime in und außerhalb von Krankenhäusern und der oftmals unbemerkten Weiterverbreitung durch asymptomatische Infizierte zurückzuführen ist [69-71]. Zudem besitzen *Staphylococcus aureus* und *epidermidis* die Fähigkeit zur Bildung von Biofilmen, wodurch sich, besonders im Kontext von einliegenden Kathetern, eine Eradikation der Keime als äußerst schwierig gestalten kann [72]. Im Gegensatz zu anderen Vorarbeiten wurde in unserem Patientenkollektiv allerdings kein Zusammenhang zwischen einer Infektion mit Staphylokokken und einer reduzierten Lebenserwartung bzw. dem vermehrten Auftreten von CLAD beobachtet [71, 73].

Ein gänzlich anderes Bild sehen wir jedoch bei GNB. Dass deren Nachweis in den Atemwegen von LuTX-Patienten grundsätzlich ein prädiktiver Faktor für BOS sein kann, wurde bereits von Gottlieb et al. beschrieben, die in ihrer Arbeit aus dem Jahr 2009 daraufhin eine klare Empfehlung hinsichtlich einer konsequenten Eradikationstherapie aussprachen [74]. Die durchgeführte multiple Cox Regression anhand unseres Studienkollektivs ergab, dass die Isolierung von *Prevotella* aus dem Bronchialabstrich der Spenderlunge hochsignifikant prädiktiv für das Auftreten einer CLAD im weiteren Verlauf war ($p = 0,001$, HR: 13,57). Gleichzeitig war der gewöhnlicherweise in Mundhöhle und Magen-Darm-Trakt auffindbare Keim jedoch in den wenig später asservierten Sputumproben nicht mehr nachweisbar. In einer von Schneeberger et al. 2022 publizierten Studie wird das Vorkommen des oropharyngealen Keimes in BALs, die während des ersten Jahres nach LuTX gewonnen wurden, ebenfalls beschrieben – insbesondere bei Patienten mit gastroösophagealem Reflux (*engl.: gastrooesophageal reflux disease – GERD*). Ein Zusammenhang mit einer Transplantatdysfunktion konnte hier allerdings nicht gefunden werden [75].

Als signifikantester, prädiktiver Keim des gesamten mikrobiologischen Spektrums der Atemwege erwies sich *E. coli*. Bereits das Vorkommen des gramnegativen fakultativen Anaerobiers in zumindest einer der Proben, ungeachtet des Entnahme-Zeitpunkts, konnte als Risikofaktor für das Auftreten einer CLAD identifiziert werden ($p = 0,04$; HR:

2,32) und beeinflusste darüber hinaus die Überlebenswahrscheinlichkeit negativ ($p = 0,04$; HR: 1,91) (Tabelle 4:

Univariate Cox Regression des mikrobiologischen Spektrum). Gleiches gilt für präoperative Sputumproben (CLAD: $p = 0,04$; HR: 2,32, Überleben: $p = 0,04$; HR: 1,89) und die Transplantation eines Spenderorgans mit *E. coli*-Nachweis im Bronchialabstrich (CLAD: $p = 0,01$; HR: 2,68, Überleben: $p = 0,002$; HR: 3,09) Die Assoziation zwischen dem fakultativ anaeroben GNB und CLAD war auch postoperativ weiterhin evident. Patienten, aus deren Sputum die Anzucht von *E. coli*-Bakterien gelang, hatten ebenfalls ein signifikant erhöhtes Risiko für das Entstehen einer CLAD ($p < 0,001$; HR: 9,13). Die exakte Herkunft des Keimes ist meist nicht genau eruierbar. Neben der kontinuierlichen Weiterverbreitung aus den Hauptbronchien der Spenderlunge über die Atemwege, spielen auch Mikroaspirationen über den Verdauungstrakt eine nicht zu unterschätzende Rolle. Motilitäts- und Magenentleerungsstörungen entstehen zum einen durch Immunsuppressiva und zum anderen durch eine, nicht selten vorkommende, akzidentielle Schädigung des Nervus vagus im Rahmen der Pneumonektomie des Empfängers [76]. Somit wird GERD und folglich die Weiterverbreitung von Bakterien des Magen-Darm-Trakts begünstigt [77].

Unter den Pilzen wurde besonders das Vorkommen von *Aspergillus sp.* in diversen Studien in Zusammenhang mit einem komplikationsträchtigen Verlauf nach LuTX gebracht. Weigt et al. konnten in ihrer Studienkohorte nachweisen, dass das Vorkommen von *Aspergillus sp.* in der BAL und der Sputumprobe auch ohne manifeste invasive pulmonale Aspergillose (IPA) ein BOS-Risikofaktor war [78] Eine lokale Besiedelung mit *Aspergillus sp.* wurde ebenfalls mitunter als begünstigender Faktor für das Auftreten von Stenosen im Bereich der bronchialen Anastomosen beschrieben [79]. Trotz des insgesamt hohen Prozentsatzes an Pilz-Nachweisen, zeigte sich insbesondere in den entscheidenden postoperativen Sputumproben kein gehäuftes *Aspergillen*-Vorkommen und somit auch kein Hinweis auf einen Zusammenhang mit CLAD. Eine mögliche Erklärung hierfür ist

der zentrumsspezifische Ansatz einer ausgedehnten, konsequenten antimykotischen Prophylaxe.

Die insgesamt über alle Probezeitpunkte hinweg am häufigsten nachgewiesene Pilz-Entität war *Candida sp.*. Diese Untergruppe gehört an und für sich nicht zu jenen Spezies, die in der Literatur herkömmlicherweise als klassische, mit CLAD- und Atemwegskomplikationen-assoziierte Problemkeime bekannt sind. Umso erstaunlicher ist die Tatsache, dass ein präoperativer Nachweis im Sputum des Empfängers in Zusammenhang mit einer signifikant schlechteren Überlebensrate nach LuTX gebracht werden konnte ($p = 0,01$; Abbildung 10). Interessanterweise war bei einem ausgesprochen hohen Prozentsatz der präoperativen Sputumproben ein Befall mit dieser spezifischen Pilz-Untergruppe evident, während im Bronchialabstrich der Empfängerlunge, welcher grundsätzlich theoretisch ein ähnliches Spektrum abbilden sollte, nur bei einem Bruchteil der zuvor positiven Patienten ein wiederholter Nachweis vorlag. Somit liegt der Verdacht nahe, dass es sich hauptsächlich um isolierte *Candida*-Infektion der Mundhöhle und des Rachenbereichs handelte. Bei einem nach wie vor hohen Prozentsatz an positiven Sputumproben im postoperativen Verlauf, stellt sich nun die Frage, ob hierfür einerseits Mikroaspirationen von infiziertem Speichel bedingt durch Risikofaktoren wie vermindertem Hustenreflex, Langzeitbeatmung oder GERD hauptverantwortlich sind, oder ob es durch die Transplantation der Spenderlunge, die zu annähernd einem Drittel *Candida*-Befall zeigte, zu einer kontinuierlichen Ausbreitung über das respiratorische Epithel nach oral kommt. In Anbetracht des retrospektiven Charakters der Studie ist der ausschlaggebende Mechanismus nicht klar identifizierbar. Um eine eindeutige Zugehörigkeit und Herkunft von unterschiedlichen Bakterien- und Pilzstämmen definieren zu können, müsste eine 16S-rRNA-Analyse (ribosomale Ribonukleinsäure) der einzelnen Proben erfolgen. Neben der kontinuierlichen Ausbreitung virulenter Keime über die Atemwege spielen auch potenzielle Eintrittspforten im Hinblick auf eine systemische Infektion eine

entscheidende Rolle. Abseits von temporären Maßnahmen wie zentralvenösen oder Blasenkathetern, können auch ein kariesbedingter desolater Zahnstatus, Zahnfleischentzündungen und Manipulationen der Zähne eine systemische Bakteriämie und folglich, als wohl bekanntestes Beispiel, zu einer infektiösen Endokarditis führen [80]. Mit dem Wissen um diese potenzielle Gefahr wurde dementsprechend eine Empfehlung der ISHLT zur jährlichen zahnärztlichen Kontrolle bei gelisteten HTX-Kandidaten ausgesprochen [81]. Bei der Listung zur LuTX gibt es jedoch keine derartigen Leitlinien und die Durchführung einer präoperativen Erhebung des Zahnstatus obliegt den Transplantationszentren selbst. Eine zu diesem Thema durchgeführte Studie zeigte, dass zwar 89% der befragten Zentren, einen Zahnarztbesuch als Voraussetzung zur Listung angaben, jedoch 67% davon in Kontakt mit dem behandelnden Zahnarzt standen [82]. Im Rahmen einer an unserer Abteilung durchgeführten Studie konnte ein weiteres Problem aufgezeigt werden. Patienten wurden zwar vor der Transplantation regelhaft zahnärztlich evaluiert, jedoch wurde eine daraufhin ausgesprochene Empfehlung zur Sanierung zeitweise nicht ausreichend weiterverfolgt, was das fehlende Patientenbewusstsein hinsichtlich der Zusammenhänge zwischen odontogenen und systemischen Infektionen sowie der Transplantation widerspiegelt [82, 83].

Die oben genannten Problematiken und ein unzureichender präoperativer Zustand der Zähne, der Mundhöhle und ein Mangel an Hygiene wurde auch in unserer Studie verdeutlicht. Insbesondere bei älteren Patienten, darunter hauptsächlich COPD- und ILDPatienten, wies ein signifikanter Teil einen kariösen, unzureichend gepflegten Zahnstatus auf. Im Zuge der statistischen Analyse zeigte sich jedoch, dass der präoperative Zahnstatus, Parodontitis oder Knochenschwund keinen signifikanten Einfluss auf das Langzeitüberleben hatten. Dies kann mitunter der Tatsache geschuldet sein, dass die Studie an einem Zentrum durchgeführt wurde, an dem eine zahnärztliche Abklärung bei der Listung zu den Pflichtuntersuchungen zählt und in Studien gezeigt werden konnte,

dass präoperativ zahnärztlich behandelte Patienten weniger anfällig für Abstoßungsreaktionen oder infektiöse postoperative Komplikationen waren [83].

6. Schlussfolgerung

Die LuTX hat sich über die Jahre zu einer etablierten Behandlungsmethode von ELD-Patienten entwickelt. Trotz bedeutender Verbesserung des peri- und postoperativen Managements von transplantierten Patienten bleiben die Gefahren, die maßgeblich für eine Beeinträchtigung des Überlebens verantwortlich sind, dieselben. CLAD und Infektionen sind nach wie vor die häufigsten Komplikationen nach LuTX [5, 23, 62, 64, 65, 68]. Insbesondere hinsichtlich der Anfälligkeit für infektiöse Komplikationen bezieht die Lunge unter den transplantierten, soliden Organen eine Sonderstellung durch ihren ständigen direkten Kontakt zur Außenwelt [65]. Wie wir in unserer Studie verdeutlichen konnten, zeigten einige unter den in den Atemwegen nachgewiesenen Keime, darunter insbesondere GNB und Pilze, einen signifikanten Zusammenhang mit einem erhöhten CLAD-Aufkommen und reduzierten Überlebenschancen. Der genaue Pathomechanismus dahinter gilt bis dato als noch nicht ausreichend erforscht und verstanden. Eine Theorie ist die, durch den Kontakt mit mikrobiellen Antigenen erhöhte Chemokin-Ausschüttung einzelner Zellen der transplantierten Lunge und folglich Hochregulation der lokalen Leukozyteninfiltration. Hierdurch kommt es zu einer verstärkten Immunreaktionen im Bereich des respiratorischen Epithels, was wiederum zu einer direkten Schädigung der Transplantatlunge führen und somit Abstoßungsreaktionen begünstigen kann [68, 84].

Hinsichtlich des Zustands der Mundhöhle vor einer Listung zur LuTX lässt sich zusammenfassend sagen, dass der prozentuale Anteil von Patienten mit erheblichen Defiziten hinsichtlich Mundhygiene oder ausstehender, dringend notwendiger Sanierung der Zähne ausgesprochen hoch ist. Bedingt durch die Tatsache, dass eine zahnärztliche Abklärung und gegebenenfalls Sanierung als Voraussetzung zur Listung als Zentrumsstandard verpflichtend sind, sehen wir unter Umständen ein leicht verzerrtes Bild, da wir keinen Einfluss der oben genannten Parameter auf Transplantatabstoßungsreaktionen oder Überleben feststellen konnten. Nichtsdestotrotz bieten mangelhafte Mundhygiene und kariöser Zahnstatus potenzielle Eintrittspforten für fakultativ pathogene

Keime, die im weiteren Verlauf zu schwerwiegenden Komplikationen in einem immunsupprimierten Organismus führen können. Bei der großen Anzahl an potenziellen Risiken mit denen lungentransplantierte Patienten konfrontiert sind, sehen wir hier durch frühzeitige und gründliche Aufklärung über den Zusammenhang zwischen Mundhygiene und LuTX die Möglichkeit einer unkomplizierten und verhältnismäßig einfachen Maßnahme, einen weiteren Risikofaktor für diese vulnerable Gruppe zu minimieren.

Literaturverzeichnis

1. Gottlieb, J., et al., *Introduction of the Lung Allocation Score in Germany*. American Journal of Transplantation, 2014. **14**(6): p. 1318-1327.
2. Kumar, A. and F. Anjum, *Lung Transplantation*, in *StatPearls*. 2023, StatPearls Publishing, Copyright © 2023, StatPearls Publishing LLC.: Treasure Island (FL).
3. Leard, L.E., et al., *Consensus document for the selection of lung transplant candidates: An update from the International Society for Heart and Lung Transplantation*. J Heart Lung Transplant, 2021. **40**(11): p. 1349-1379.
4. Siddiqui, F.M. and J.M. Diamond, *Lung transplantation for chronic obstructive pulmonary disease: past, present, and future directions*. Curr Opin Pulm Med, 2018. **24**(2): p. 199-204.
5. Chambers, D.C., et al., *The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-sixth adult lung and heart-lung transplantation Report-2019; Focus theme: Donor and recipient size match*. J Heart Lung Transplant, 2019. **38**(10): p. 1042-1055.
6. Kapnadak, S.G. and G. Raghu, *Lung transplantation for interstitial lung disease*. Eur Respir Rev, 2021. **30**(161).
7. Brasch, F., *[Interstitial pulmonary diseases]*. Pathologe, 2006. **27**(2): p. 116-32.
8. Nosotti, M., et al., *Survival After Lung Transplantation for Chronic Hypersensitivity Pneumonitis: Results From a Large International Cohort Study*. Transpl Int, 2022. **35**: p. 10450.
9. Fleitas Sosa, D.C., et al., *Sarcoidosis lung transplantation waitlist mortality, a national registry database study*. ERJ Open Res, 2023. **9**(4).
10. Meyer, K.C., *Lung transplantation for pulmonary sarcoidosis*. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis, 2019. **36**(2): p. 92-107.
11. Weill, D., et al., *A consensus document for the selection of lung transplant candidates: 2014--an update from the Pulmonary Transplantation Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation*. J Heart Lung Transplant, 2015. **34**(1): p. 1-15.
12. Kotsimbos, T., T.J. Williams, and G.P. Anderson, *Update on lung transplantation: programmes, patients and prospects*. Eur Respir Rev, 2012. **21**(126): p. 271-305.
13. Sarker, H.N., et al., *Use of BODE Index to Assess Prognosis of Patients with COPD*. Mymensingh Med J, 2022. **31**(2): p. 443-448.
14. Goldbeck, L., et al., *Psychological interventions for individuals with cystic fibrosis and their families*. Cochrane Database Syst Rev, 2014. **2014**(6): p. Cd003148.
15. Adegunsoye, A., et al., *Comprehensive Care of the Lung Transplant Patient*. Chest, 2017. **152**(1): p. 150-164.
16. Venuta, F. and D. Van Raemdonck, *History of lung transplantation*. J Thorac Dis, 2017. **9**(12): p. 5458-5471.
17. Valapour, M., et al., *OPTN/SRTR 2019 Annual Data Report: Lung*. Am J Transplant, 2021. **21 Suppl 2**: p. 441-520.
18. Rana, A., et al., *Survival benefit of solid-organ transplant in the United States*. JAMA Surg, 2015. **150**(3): p. 252-9.

19. Dipchand, A.I., et al., *The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Sixteenth Official Pediatric Heart Transplantation Report--2013; focus theme: age*. J Heart Lung Transplant, 2013. **32**(10): p. 979-88.
20. Lease, E.D. and D.W. Zaas, *Update on infectious complications following lung transplantation*. Curr Opin Pulm Med, 2011. **17**(3): p. 206-9.
21. Burton, C.M., et al., *Post-transplant baseline FEV1 and the development of bronchiolitis obliterans syndrome: an important confounder?* J Heart Lung Transplant, 2007. **26**(11): p. 1127-34.
22. Sato, M., *Chronic lung allograft dysfunction after lung transplantation: the moving target*. Gen Thorac Cardiovasc Surg, 2013. **61**(2): p. 67-78.
23. Verleden, G.M., et al., *Chronic lung allograft dysfunction: Definition, diagnostic criteria, and approaches to treatment-A consensus report from the Pulmonary Council of the ISHLT*. J Heart Lung Transplant, 2019. **38**(5): p. 493-503.
24. Witt, C.A., et al., *Lung transplant immunosuppression - time for a new approach?* Expert Rev Clin Immunol, 2014. **10**(11): p. 1419-21.
25. Dierich, M., et al., *Lungentransplantation*. Der Internist, 2009. **50**(5): p. 561-571.
26. Duncan, M.D. and D.S. Wilkes, *Transplant-related immunosuppression: a review of immunosuppression and pulmonary infections*. Proc Am Thorac Soc, 2005. **2**(5): p. 449-55.
27. Napolitano, L.M., *Sepsis 2018: Definitions and Guideline Changes*. Surg Infect (Larchmt), 2018. **19**(2): p. 117-125.
28. Gotts, J.E. and M.A. Matthay, *Sepsis: pathophysiology and clinical management*. Bmj, 2016. **353**: p. i1585.
29. Angus, D.C., et al., *Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care*. Crit Care Med, 2001. **29**(7): p. 1303-10.
30. Aas, J.A., et al., *Defining the normal bacterial flora of the oral cavity*. J Clin Microbiol, 2005. **43**(11): p. 5721-32.
31. Lagu, T., et al., *Hospitalizations, costs, and outcomes of severe sepsis in the United States 2003 to 2007*. Crit Care Med, 2012. **40**(3): p. 754-61.
32. Wilson, W., et al., *Prevention of infective endocarditis: guidelines from the American Heart Association: a guideline from the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group*. Circulation, 2007. **116**(15): p. 1736-54.
33. Herrera, D., S. Roldán, and M. Sanz, *The periodontal abscess: a review*. J Clin Periodontol, 2000. **27**(6): p. 377-86.
34. Sato, H., et al., *Risk Perception of Septic Shock with Multiple Organ Failure Due to Acute Exacerbation of an Infectious Dental Disease*. Ther Clin Risk Manag, 2021. **17**: p. 365-369.
35. Ciardo, A., et al., *Severe chronic obstructive pulmonary disease is associated with reduced oral health conditions*. Oral Dis, 2023.
36. Paju, S. and F.A. Scannapieco, *Oral biofilms, periodontitis, and pulmonary infections*. Oral Dis, 2007. **13**(6): p. 508-12.

37. Guggenheimer, J., B. Eghtesad, and D.J. Stock, *Dental management of the (solid) organ transplant patient*. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, 2003. **95**(4): p. 383-9.
38. Dickson, R.P., et al., *Bacterial Topography of the Healthy Human Lower Respiratory Tract*. mBio, 2017. **8**(1).
39. Dickson, R.P., et al., *The Microbiome and the Respiratory Tract*. Annu Rev Physiol, 2016. **78**: p. 481-504.
40. Svanes, O., et al., *Oral microbiome and lung health*. European Respiratory Journal, 2018. **52**(suppl 62): p. OA5183.
41. Whiteson, K.L., et al., *The upper respiratory tract as a microbial source for pulmonary infections in cystic fibrosis. Parallels from island biogeography*. Am J Respir Crit Care Med, 2014. **189**(11): p. 1309-15.
42. Segal, L.N., et al., *Enrichment of the lung microbiome with oral taxa is associated with lung inflammation of a Th17 phenotype*. Nat Microbiol, 2016. **1**: p. 16031.
43. Dickson, R.P., et al., *Enrichment of the lung microbiome with gut bacteria in sepsis and the acute respiratory distress syndrome*. Nat Microbiol, 2016. **1**(10): p. 16113.
44. Leitaõ Filho, F.S., et al., *Sputum Microbiome Is Associated with 1-Year Mortality after Chronic Obstructive Pulmonary Disease Hospitalizations*. Am J Respir Crit Care Med, 2019. **199**(10): p. 1205-1213.
45. Rogers, G.B., et al., *A novel microbiota stratification system predicts future exacerbations in bronchiectasis*. Ann Am Thorac Soc, 2014. **11**(4): p. 496-503.
46. Bosch, A., et al., *Maturation of the Infant Respiratory Microbiota, Environmental Drivers, and Health Consequences. A Prospective Cohort Study*. Am J Respir Crit Care Med, 2017. **196**(12): p. 1582-1590.
47. O'Dwyer, D.N., et al., *Lung Microbiota Contribute to Pulmonary Inflammation and Disease Progression in Pulmonary Fibrosis*. Am J Respir Crit Care Med, 2019. **199**(9): p. 1127-1138.
48. Angus, D.C. and T. van der Poll, *Severe sepsis and septic shock*. N Engl J Med, 2013. **369**(9): p. 840-51.
49. Ahmad, O., et al., *Impact of donor lung pathogenic bacteria on patient outcomes in the immediate post-transplant period*. Transpl Infect Dis, 2018. **20**(6): p. e12986.
50. Rydén, L., et al., *Periodontitis Increases the Risk of a First Myocardial Infarction: A Report From the PAROKRANK Study*. Circulation, 2016. **133**(6): p. 576-83.
51. Vorstandlechner, M., et al., *Influence of dental status on outcome after lung transplantation*. Oral Dis, 2023.
52. Cosson, J., *Interpreting an orthopantomogram*. Aust J Gen Pract, 2020. **49**(9): p. 550-555.
53. Lamont, R.J., H. Koo, and G. Hajishengallis, *The oral microbiota: dynamic communities and host interactions*. Nat Rev Microbiol, 2018. **16**(12): p. 745-759.
54. Gordon, R.J. and F.D. Lowy, *Pathogenesis of methicillin-resistant Staphylococcus aureus infection*. Clin Infect Dis, 2008. **46 Suppl 5**(Suppl 5): p. S350-9.

55. Tsang, P.C., F.C. Chu, and L.P. Samaranayake, *Staphylococci may indeed cause acute dental infections*. *Bmj*, 2002. **325**(7364): p. 599.
56. Andersen, P.S., et al., *Risk factors for Staphylococcus aureus nasal colonization in Danish middle-aged and elderly twins*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2013. **32**(10): p. 1321-6.
57. Lacoma, A., et al., *Cigarette smoke exposure redirects Staphylococcus aureus to a virulence profile associated with persistent infection*. *Sci Rep*, 2019. **9**(1): p. 10798.
58. Chattopadhyay, S., et al., *Oral microbiome dysbiosis among cigarette smokers and smokeless tobacco users compared to non-users*. *Scientific Reports*, 2024. **14**(1): p. 10394.
59. Shteinberg, M., et al., *Cystic fibrosis*. *Lancet*, 2021. **397**(10290): p. 2195-2211.
60. Charman, S.C., et al., *Assessment of survival benefit after lung transplantation by patient diagnosis*. *J Heart Lung Transplant*, 2002. **21**(2): p. 226-32.
61. Yusen, R.D., et al., *The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-third Adult Lung and Heart-Lung Transplant Report-2016; Focus Theme: Primary Diagnostic Indications for Transplant*. *J Heart Lung Transplant*, 2016. **35**(10): p. 1170-1184.
62. Chambers, D.C., et al., *The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-fifth adult lung and heart-lung transplant report-2018; Focus theme: Multiorgan Transplantation*. *J Heart Lung Transplant*, 2018. **37**(10): p. 1169-1183.
63. Kauke, T., et al., *Bronchiolitis obliterans syndrome due to donor-specific HLA-antibodies*. *Tissue Antigens*, 2015. **86**(3): p. 178-85.
64. Magda, G., *Opportunistic Infections Post-Lung Transplantation: Viral, Fungal, and Mycobacterial*. *Clin Chest Med*, 2023. **44**(1): p. 159-177.
65. Lease, E.D. and M.M. Budev, *Infectious Complications in Lung Transplant Recipients*. *Thorac Surg Clin*, 2022. **32**(2): p. 211-220.
66. Burguete, S.R., et al., *Lung transplant infection*. *Respirology*, 2013. **18**(1): p. 22-38.
67. Dickson, R.P., et al., *Changes in the lung microbiome following lung transplantation include the emergence of two distinct Pseudomonas species with distinct clinical associations*. *PLoS One*, 2014. **9**(5): p. e97214.
68. Hachem, R.R., *The role of the immune system in lung transplantation: towards improved long-term results*. *J Thorac Dis*, 2019. **11**(Suppl 14): p. S1721-s1731.
69. Köck, R., et al., *The epidemiology of methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) in Germany*. *Dtsch Arztebl Int*, 2011. **108**(45): p. 761-7.
70. Solberg, C.O., *Spread of Staphylococcus aureus in hospitals: causes and prevention*. *Scand J Infect Dis*, 2000. **32**(6): p. 587-95.
71. Gregson, A.L., et al., *Staphylococcus via an interaction with the ELR+ CXC chemokine ENA-78 is associated with BOS*. *Am J Transplant*, 2015. **15**(3): p. 792-9.
72. Peng, Q., et al., *A Review of Biofilm Formation of Staphylococcus aureus and Its Regulation Mechanism*. *Antibiotics (Basel)*, 2022. **12**(1).

73. Shields, R.K., et al., *Staphylococcus aureus* infections in the early period after lung transplantation: epidemiology, risk factors, and outcomes. *J Heart Lung Transplant*, 2012. **31**(11): p. 1199-206.
74. Gottlieb, J., et al., *Impact of graft colonization with gram-negative bacteria after lung transplantation on the development of bronchiolitis obliterans syndrome in recipients with cystic fibrosis*. *Respir Med*, 2009. **103**(5): p. 743-9.
75. Schneeberger, P.H.H., et al., *Lung Allograft Microbiome Association with Gastroesophageal Reflux, Inflammation, and Allograft Dysfunction*. *Am J Respir Crit Care Med*, 2022. **206**(12): p. 1495-1507.
76. Verleden, G.M., T. Besse, and B. Maes, *Successful conversion from cyclosporine to tacrolimus for gastric motor dysfunction in a lung transplant recipient*. *Transplantation*, 2002. **73**(12): p. 1974-6.
77. Suen, H.C., H. Hendrix, and G.A. Patterson, *Physiologic consequences of pneumonectomy. Consequences on the esophageal function*. *Chest Surg Clin N Am*, 1999. **9**(2): p. 475-83, xiii.
78. Weigt, S.S., et al., *Aspergillus* colonization of the lung allograft is a risk factor for bronchiolitis obliterans syndrome. *Am J Transplant*, 2009. **9**(8): p. 1903-11.
79. Nunley, D.R., et al., *Saprophytic fungal infections and complications involving the bronchial anastomosis following human lung transplantation*. *Chest*, 2002. **122**(4): p. 1185-91.
80. Ito, H.O., *Infective endocarditis and dental procedures: evidence, pathogenesis, and prevention*. *J Med Invest*, 2006. **53**(3-4): p. 189-98.
81. Mehra, M.R., et al., *Listing criteria for heart transplantation: International Society for Heart and Lung Transplantation guidelines for the care of cardiac transplant candidates--2006*. *J Heart Lung Transplant*, 2006. **25**(9): p. 1024-42.
82. Ziebolz, D., et al., *Dental care and oral health in solid organ transplant recipients: a single center cross-sectional study and survey of German transplant centers*. *Transpl Int*, 2011. **24**(12): p. 1179-88.
83. Melkos, A., et al., *Organ transplantation--assessment of dental procedures*. *Oral Biosci Med*, 2005. **4**: p. 259-64.
84. Belperio, J., S.M. Palmer, and S.S. Weigt, *Host-Pathogen Interactions and Chronic Lung Allograft Dysfunction*. *Ann Am Thorac Soc*, 2017. **14**(Supplement_3): p. S242-s246.

Anhang A

Influence of dental status on outcome after lung transplantation

(Oral Dis. 2023 Mar 20. doi: 10.1111/odi.14569.)

Maximilian Vorstandlechner¹, Katharina T. Obermeier², Christian P. Schneider^{1,6,7}, Jan M. Fertmann¹, Wenko Smolka², Sebastian Michel^{3,6,7}, Tobias Veit^{4,6}, Michael Irbeck^{5,6}, Roland Tomasi⁵, Rudolf A. Hatz^{1,6,7}, Teresa Kauke^{1,6,7}

Disclaimer:

Die in der Dissertation verwendeten Daten bezüglich des Einflusses des Zahnstatus und der Mundhöhle wurden zum Teil bereits in der Publikation „Influence of dental status on outcome after lung transplantation“ von Vorstandlechner et al. (Oral Dis. 2023 Mar 20. doi: 10.1111/odi.14569.) verwendet. Ergebnisse, Tabelle und Grafiken wurden unter CC BY-NC 4.0 DEED (Berechtigung zur Weiterverbreitung in jedwedem Medium oder Format unter der Voraussetzung der nicht kommerziellen Nutzung und entsprechenden Namensnennung der Autoren) veröffentlicht. Entsprechend den LMU-Promotionsleitlinien wurden ausschließlich inhaltliche, jedoch keine wortwörtlichen Übersetzungen vorgenommen. Es wurde auf ausreichende Namensnennung geachtet und der vorgegebene Zitierleitfaden befolgt.

Danksagung

Ich möchte mich insbesondere bei meiner Doktormutter PD Dr. Teresa Kauke bedanken, die mich stets bei jedem Projekt inhaltlich, fachlich und moralisch unterstützt und gefördert hat. Gleiches gilt für Dr. Andrea Dick, die mir immer hilfreich mit Rat und Tat zur Seite stand.

Weiterhin möchte ich mich bei Dr. Julia Walter bedanken, die mir bei der statistischen Auswertung eine große Hilfe war.

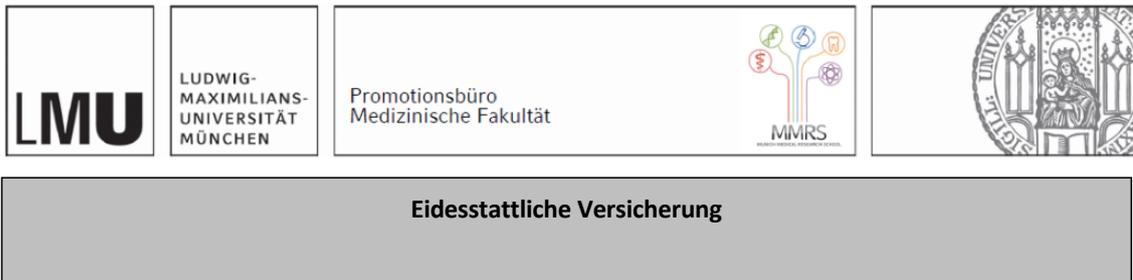
Herrn Prof. Dr. Dr. Rudolf Hatz und dem gesamten Team der Abteilung für Thoraxchirurgie des LMU Klinikums gilt mein besonderer Dank, da durch deren exzellente Arbeit diese Studie überhaupt erst ermöglicht wurde.

Bei den Kollegen der Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie, darunter vor allem Dr. Katharina Obermeier, PD Dr. Dr. Wenko Smolka und Prof. Dr. Dr. Sven Otto, möchte ich mich für die herausragende und unkomplizierte Zusammenarbeit bedanken.

Mein allergrößter Dank geht an meine Familie und insbesondere meine Eltern. Mama und Papa, ihr habt mich stets unterstützt, gefördert und mir dadurch alles ermöglicht.

Zuletzt möchte ich meiner Freundin Lilly meinen tiefsten Dank aussprechen. Danke, dass du immer für mich da bist, mich bedingungslos unterstützt und selbst für die verrücktesten meiner Ideen zu begeistern bist.

Affidavit



Eidesstattliche Versicherung

Vorstandlechner, Maximilian

Name, Vorname

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

Einfluss des Zahnstatus, der Mundhöhle sowie des mikrobiologischen Spektrums des Respirationstraktes auf das Überleben nach Lungentransplantation und das Entstehen chronischer Abstoßungsreaktionen

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, 25.06.2025

Ort, Datum

Maximilian Vorstandlechner

Unterschrift Doktorandin bzw. Doktorand

Übereinstimmungserklärung



Erklärung zur Übereinstimmung der gebundenen Ausgabe der Dissertation mit der elektronischen Fassung

Vorstandlechner, Maximilian

Name, Vorname

Hiermit erkläre ich, dass die elektronische Version der eingereichten Dissertation mit dem Titel:

Einfluss des Zahnstatus und der Mikrobiota der Atemwege auf das Risiko chronischer Abstoßungsreaktionen und Überleben nach Lungentransplantation

in Inhalt und Formatierung mit den gedruckten und gebundenen Exemplaren übereinstimmt.

München, 25.06.2025

Ort, Datum

Maximilian Vorstandlechner

Unterschrift Maximilian Vorstandlechner

Publikationsliste

Veröffentlichte Publikationen

Thirty years of lung transplantation: development of postoperative outcome and survival over three decades

(Journal of Thoracic Disease, Vol 16, No 12 (December 31, 2024), 10.21037/jtd-24-326)

Maximilian Vorstandlechner¹, Christian P. Schneider^{1,2,3}, Jan M. Fertmann¹, Sebastian Michel^{2,3,4}, Nikolaus Kneidinger^{2,3,5}, Julia Walter^{1,5}, Michael Irlbeck^{2,6}, Rudolf A. Hatz^{1,2,3}, Jürgen Behr^{3,5}, Bernhard Zwissler⁶, Christian Hagl^{4,7}, Bruno Meiser², Teresa Kauke^{1,2,3}

Author affiliations:

¹Division of Thoracic Surgery, University Hospital of Munich, LMU, Munich, Germany;

²Transplantation Center Munich, University Hospital of Munich, LMU, Munich, Germany;

³Comprehensive Pneumology Center Munich (CPC), German Center for Lung Research (DZL), Munich, Germany;

⁴Department of Cardiac Surgery, University Hospital of Munich, LMU, Munich, Germany;

⁵Department of Medicine V, University Hospital of Munich, LMU, Munich, Germany;

⁶Department of Anesthesiology, University Hospital of Munich, LMU, Munich, Germany;

⁷German Centre for Cardiovascular Research (DZHK), Partner Site Munich Heart Alliance, Munich, Germany

Predictive value of molecular matching tools for the development of donor specific HLA-antibodies in patients undergoing lung transplantation

(HLA. 2023 Sep;102(3):331-342. doi: 10.1111/tan.15068. Epub 2023 Apr 17.)

Lisa Kleid^{1,2}, Julia Walter^{3,4,5}, **Maximilian Vorstandlechner**³, Christian P. Schneider^{3,4}, Sebastian Michel^{4,6}, Nikolaus Kneidinger^{4,5}, Michael Irlbeck⁷, Christian Wichmann², Patrick Möhnle², Andreas Humpe², Teresa Kauke^{3,8}, Andrea Dick^{1,2}

Author affiliations:

¹Laboratory for Immunogenetics, Division of Transfusion Medicine, Cell Therapeutics and Haemostaseology, University Hospital, LMU Munich, Elisabeth-Winterhalter-Weg 15, 81377 Munich, Germany

² Division of Transfusion Medicine, Cell Therapeutics and Haemostaseology, University Hospital, LMU Munich, Marchioninistraße 15, 81377 Munich, Germany

³Division of Thoracic Surgery, University Hospital, LMU Munich, Marchioninistraße 15, 81377 Munich, Germany

⁴Comprehensive Pneumology Center Munich (CPC-M), German Center for Lung Research (DZL), Max-Lebsche-Platz 31, 81377 Munich, Germany

⁵Department of Medicine V, University Hospital, LMU Munich, Ziemssenstraße 1, 80336 Munich, Germany

⁶Department of Cardiac Surgery, University Hospital, LMU Munich, Marchioninistraße 15, 81377 Munich

⁷Department of Anesthesiology, University Hospital, LMU Munich, Marchioninistraße 15, 81377 Munich, Germany

⁸Transplantation Center, University Hospital, LMU Munich, Marchioninistraße 15, 81377, Munich, Germany

Influence of dental status on outcome after lung transplantation

(Oral Dis. 2023 Mar 20. doi: 10.1111/odi.14569.)

Maximilian Vorstandlechner¹, Katharina T. Obermeier², Christian P. Schneider^{1,6,7}, Jan M. Fertmann¹, Wenko Smolka², Sebastian Michel^{3,6,7}, Tobias Veit^{4,6}, Michael Irbeck^{5,6}, Roland Tomasi⁵, Rudolf A. Hatz^{1,6,7}, Teresa Kauke^{1,6,7}

Author affiliations:

¹Division of Thoracic Surgery, LMU Klinikum, Ludwig Maximilian University of Munich, Germany

²Department of Oral & Maxillofacial Surgery, LMU Klinikum, Ludwig Maximilian University of Munich, Germany

³Department of Cardiac Surgery, LMU Klinikum, Ludwig Maximilian University of Munich, Germany

⁴Department of Internal Medicine V – Pneumology, LMU Klinikum, Ludwig Maximilian University of Munich, Germany

⁵Department of Anesthesiology, LMU Klinikum, Ludwig Maximilian University of Munich, Germany

⁶Transplantation Center Munich (LMU), LMU Klinikum, Ludwig Maximilian University of Munich, Germany

⁷Comprehensive Pneumology Center Munich, German Center for Lung Research (DZL)

Vorträge und Poster

Using predicted indirectly recognizable HLA epitopes to investigate formation of donor-specific HLA-antibodies after lung transplantation

Maximilian Vorstandlechner, Christian P. Schneider, Jan M. Fertmann, Julia Walter, Sebastian Michel, Nikolaus Kneidinger, Michael Irbeck, Roland Tomasi, Rudolf A. Hatz, Teresa Kauke

Vortrag: Kongress der Europäischen Gesellschaft für Organtransplantation (ESOT), Athen 2023

Kongress der Deutschen Gesellschaft für Immungenetik (DGI), Halle 2023

Influence of the respiratory tract's microbiome on the outcome after lung transplantation

Maximilian Vorstandlechner, Katharina T. Obermeier, Mara Bauer, Julia Walter, Jan M. Fertmann¹, Sebastian Michel, Tobias Veit, Michael Irbeck, Roland Tomasi, Rudolf A. Hatz, Teresa Kauke

Vortrag: Kongress der Europäischen Gesellschaft für Organtransplantation (ESOT), Athen 2023

(Teile dieser Arbeit wurden i.R. dieses Vortrags bereits veröffentlicht)

**Lung transplantation program LMU Klinikum 1990 - 2019 –
Advances in postoperative outcome and survival over three
decades**

Maximilian Vorstandlechner, Christian P. Schneider, Jan M. Fertmann, Julia Walter,
Sebastian Michel, Nikolaus Kneidinger, Michael Irbeck, Roland Tomasi, Rudolf A. Hatz,
Teresa Kauke

Vortrag: Kongress der Deutschen Gesellschaft für Pulmologie (DGP), Düsseldorf,
2023

Influence of dental status on outcome after lung transplantation

Maximilian Vorstandlechner, Katharina T. Obermeier, Christian P. Schneider, Jan M.
Fertmann, Wenko Smolka, Sebastian Michel, Tobias Veit, Michael Irbeck, Roland To-
masi, Rudolf A. Hatz, Teresa Kauke

Vortrag: Tagung der Deutschen Gesellschaft für Thoraxchirurgie (DGT), Essen, 2022

Poster: Kongress der Deutschen Transplantationsgesellschaft (DGT), Erlangen,
2022

(Teile dieser Arbeit wurden i.R. dieses Vortrags bereits veröffentlicht)