

Aus der
Medizinischen Klinik und Poliklinik I
Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München



Lungentransplantationen bei Patienten mit kardiovaskulären Vorerkrankungen

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

vorgelegt von
Paula Christine Seifert

aus
Starnberg

Jahr
2025

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität München

Erstes Gutachten: Prof. Dr. Martin Orban
Zweites Gutachten: Prof. Dr. Sven Peterß
Drittes Gutachten: Prof. Dr. Rudolf Hatz

Dekan: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 03.12.2025

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	3
Zusammenfassung	5
Abstract	7
Abbildungsverzeichnis	8
Tabellenverzeichnis	9
Abkürzungsverzeichnis	11
1. Einleitung.....	12
1.1 Lungentransplantation.....	12
1.2 Kardiovaskuläre Erkrankungen	13
1.3 Kardiovaskuläre Erkrankungen im Rahmen von Lungenerkrankungen und Lungentransplantation.....	17
1.4 Leitlinien und Stand der Forschung	20
1.5 Zielsetzung.....	23
2. Material und Methoden	25
2.1 Studiendesign und Patientenkollektiv.....	25
2.2 Datenerhebung	25
2.3 Einteilung klinischer Charakteristika	27
2.4 Statistische Analyse	35
3. Ergebnisse.....	37
3.1 Basisinformationen der Gesamtkohorte	37
3.2 Überleben nach Lungentransplantation	55
3.3 Überleben nach Lungentransplantation bei koronarer Herzkrankheit	61
3.4 Auswertung der Todesursachen	69
3.5 Prädiktoren der Patienten mit einer koronaren Herzkrankheit für das Überleben	71
4. Diskussion	74
4.1 Kohorten und Definitionen anderer Studien	74
4.2 Erhobene Parameter.....	77
4.3 Überlebenswahrscheinlichkeit der Gesamtkohorte	94
4.4 Einfluss von kardiovaskulärer Erkrankung, Atherogenese und koronaren Herzkrankheit auf das Überleben nach Lungentransplantation.....	95

4.5	Todesursachen.....	106
4.6	Prädiktoren bei Patienten mit einer koronaren Herzkrankheit für das Überleben.....	107
4.7	Limitationen	108
5.	Schlussfolgerung und Ausblick.....	111
	Literaturverzeichnis	113
	Anhang A: Prädiktoren für das Überleben nach Lungentransplantation in der univariaten Cox-Regression	121
	Anhang B: Prädiktoren der kardial vorerkrankten Organempfänger für das Überleben nach Lungentransplantation in der univariaten Cox-Regression	129
	Danksagung	137
	Affidavit	138
	Publikationsliste	139

Zusammenfassung

Die koronare Herzkrankheit, die unter den Patienten mit einer Lungenerkrankung im Endstadium eine hohe Prävalenz hat, wird von der aktuellen Konsens-Leitlinie der *International Society for Heart and Lung Transplantation* abhängig vom Schweregrad ungünstig auf das Überleben nach einer Lungentransplantation eingestuft. Zur Optimierung des Patientennutzens bei gleichzeitigem Organmangel und hoher Mortalität der Patienten auf der Warteliste werden fundierte Untersuchungen möglicher Risikofaktoren auf die Überlebenswahrscheinlichkeit nach Lungentransplantation benötigt. Bisherige Studien zeigen keine eindeutigen Ergebnisse bezüglich der Auswirkungen der koronaren Herzkrankheit auf das Überleben nach Lungentransplantation. In dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass die Überlebenswahrscheinlichkeiten nach Lungentransplantation der Organempfänger ohne und mit kardiovaskulären Erkrankungen, atherosklerotisch bedingten (Folge-) Erkrankungen und koronarer Herzkrankheit ähnlich sind. Diese Arbeit analysiert die Daten von 524 erwachsenen Patienten, die zwischen 2013 und 2020 am Klinikum der Universität München eine Lungentransplantation erhalten haben. Eine koronare Herzkrankheit, definiert als eine Stenose einer epikardialen Arterie von $\geq 10\%$, findet sich in 137 der Patienten. Das unadjustierte Langzeitüberleben dieser Patienten ist signifikant eingeschränkt, wobei Unterschiede in den 98 erhobenen Basischarakteristika bestehen. Nach Adjustierung für Alter, Indikation zur Transplantation und Geschlecht haben kardiovaskulären Erkrankungen, atherosklerotisch bedingten (Folge-) Erkrankungen und koronare Herzkrankheit keinen Einfluss auf das Langzeitüberleben. Das Alter bei Lungentransplantation hat einen signifikanten Einfluss auf die Überlebenswahrscheinlichkeit nach Lungentransplantation. Die Ergebnisse weisen darauf hin, dass kardiovaskuläre Erkrankungen, atherosklerotisch bedingte (Folge-) Erkrankungen und die koronare Herzkrankheit in dem untersuchten Kollektiv keine unabhängigen Risikofaktoren sind. Die koronare Herzkrankheit kann als Surrogat-Parameter für einen Risikophänotyp betrachtet werden. Somit können sich Patienten mit einer milden bis moderaten koronaren Herzkrankheit sowie nach erfolgreicher Revaskularisation einer schweren koronaren Herzkrankheit einer Lungentransplantation mit einem ähnlichem Langzeitüberleben wie Patienten ohne eine koronare Herzkrankheit unterziehen. Die Ergebnisse könnten eine

Ausgangslage für weitere Untersuchungen hinsichtlich Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse nach Lungentransplantation bilden.

Abstract

Coronary artery disease has a high prevalence among patients with end-stage lung disease. The current consensus guideline of the International Society for Heart and Lung Transplantation states that coronary artery disease negatively impacts survival after lung transplantation, depending on the severity of the condition. To optimize patient benefit in the face of organ shortage and high mortality rates on the waiting list, thorough studies of possible risk factors affecting the long-term outcome following lung transplantation are required. Previous studies have not shown conclusive results regarding the impact of coronary artery disease on survival after lung transplantation. This thesis was able to show that the long-term outcome after lung transplantation is similar for organ recipients with and without cardiovascular, atherosclerotic, and coronary artery disease. For this purpose, the data of 524 adult patients who received a lung transplant at the University Hospital of Munich (LMU) between 2013 and 2020 were analyzed. Coronary artery disease, defined as a stenosis of an epicardial artery of $\geq 10\%$, was found in 137 patients. The unadjusted long-term survival was found to be significantly reduced, with differences in 98 baseline characteristics recorded. Adjusted for age, indication for transplantation, and gender, it could be shown that cardiovascular, atherosclerotic, and coronary artery disease do not influence long-term survival. Increased age at transplantation was found to have a significantly negative impact on long-term survival. The results indicate that cardiovascular, atherosclerotic, and coronary artery disease are not independent risk factors in the studied population. Coronary artery disease can instead be regarded as a surrogate parameter for a risk phenotype. In summary, patients with mild to moderate coronary artery disease and revascularized severe coronary artery disease can receive a lung transplant with similar long-term survival as patients without coronary artery disease. The results could provide a starting point for further investigations into reducing cardiovascular events after lung transplantation.

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Segmenteinteilung der Koronargefäße nach der <i>American Heart Association</i>	15
Abbildung 2: Kriterien zum Ein- und Ausschluss des Patientenkollektiv.....	38
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve zum kumulativen Überleben der Patienten nach Lungentransplantation.....	55
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve zum kumulativen Überleben der Patienten ohne und mit kardiovaskulärer Erkrankung.....	57
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve zum kumulativen Überleben der Patienten ohne und mit Arteriosklerose.	59
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve zum kumulativen Überleben der Patienten ohne und mit KHK.....	62
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve zum kumulativen Überleben der Patienten ohne KHK und mit leichter bis moderater Stenose und mit schwerer KHK.....	64
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve zum kumulativen Überleben der Patienten ohne KHK, mit KHK und ohne Revaskularisation sowie mit KHK und mit Revaskularisation.	66
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve zum kumulativen Überleben der Patienten ohne KHK, mit einer koronaren Eingefäßerkrankung, mit einer koronaren Zweigefäßerkrankung und mit einer koronaren Dreigefäßerkrankung.	68
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve zum kumulativen Überleben der Patienten mit einer Stenose im LMA, in der LAD, in der LCx und in der RCA.	69
Abbildung 11: Relative Häufigkeit der Todesursachen..	70

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Einteilung des Stenosegrades.....	27
Tabelle 2: Einteilung der linksventrikulären Ejektionsfraktion angelehnt an die Einteilung der <i>American Society of Echocardiography</i> und der <i>European Association of Cardiovascular Imaging</i>	29
Tabelle 3: Einteilung der pulmonalen Hypertonie nach den <i>2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and the treatment of pulmonary hypertension</i>	31
Tabelle 4: Einteilung des Body-Mass-Index.....	32
Tabelle 5: Einteilung des Gesamtcholesterins.....	32
Tabelle 6: Basischarakteristika.....	41
Tabelle 7: Kardiovaskuläre Vorerkrankungen und Befunde aus kardiovaskulären Untersuchungen.....	44
Tabelle 8: Kardiovaskuläre Risikofaktoren.....	47
Tabelle 9: Perioperative Daten.....	49
Tabelle 10: Parameter weiterer Organsysteme und Laborwerte.....	52
Tabelle 11: Kardiovaskuläre Erkrankungen und Risikofaktoren nach Lungentransplantation.....	54
Tabelle 12: Multivariates Cox-Regression Modell der kardiovaskulären Erkrankungen.....	58
Tabelle 13: Multivariates Cox-Regression Modell der arteriosklerotisch bedingten Erkrankungen.....	61
Tabelle 14: Multivariates Cox-Regression Modell der koronaren Herzkrankheit.....	63
Tabelle 15: Multivariates Cox-Regression Modell der koronaren Herzkrankheit abhängig vom Stenosegrad.....	65
Tabelle 16: Multivariates Cox-Regression Modell der koronaren Herzkrankheit abhängig von einer Revaskularisation.....	67
Tabelle 17: Zusammenfassung der Charakteristika mit p-Werten $\leq 0,100$ in der univariate Cox-Regression.....	71
Tabelle 18: Multivariates Cox-Regression Modell mit den in der univariaten Cox-Regression der Patienten mit einer KHK statistisch auffälligen p-Werten.....	73
Tabelle 19: Univariate Cox-Regression der Basischarakteristika.....	121
Tabelle 20: Univariate Cox-Regression der kardiovaskulären Vorerkrankungen und Befunde aus kardiovaskulären Untersuchungen.....	122
Tabelle 21: Univariate Cox-Regression der kardiovaskulären Risikofaktoren.....	124
Tabelle 22: Univariate Cox-Regression der perioperative Daten.....	125
Tabelle 23: Univariate Cox-Regression der Parameter weiterer Organsysteme und Laborwerte.....	127
Tabelle 24: Univariate Analyse der Basischarakteristika der Organempfänger mit einer koronaren Herzkrankheit.....	129

Tabelle 25: Univariate Cox-Regression der kardiovaskulären Vorerkrankungen und Befunde aus kardiovaskulären Untersuchungen der Organempfänger mit einer koronaren Herzkrankheit.....	130
Tabelle 26: Univariate Cox-Regression der kardiovaskulären Risikofaktoren der Organempfänger mit einer koronaren Herzkrankheit.	132
Tabelle 27: Univariate Cox-Regression der perioperative Daten der Organempfänger mit einer koronaren Herzkrankheit.	133
Tabelle 28: Univariate Cox-Regression der Parameter weiterer Organsysteme und Laborwerte der Organempfänger mit einer koronaren Herzkrankheit.....	135

Abkürzungsverzeichnis

6MWT	<i>6-Minute Walk Test</i> = 6-min-Gehtest
BMI	<i>Body-Mass-Index</i> = Körpermasseindex
CABG	<i>Coronary Artery Bypass Graft</i> = Koronararterien-Bypass
CI	<i>Cardiac Index</i> = kardialer Index = Herzindex
COPD	<i>Chronic obstructive pulmonary disease</i> = chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CRP	C-reaktives Protein
CTA	Computertomografie-Angiografie
FEV ₁	Einsekundenkapazität
FVC	Forcierte Vitalkapazität
HR	Hazard Ratio
IPF	<i>Idiopathic pulmonary fibrosis</i> = idiopathische pulmonale Fibrose
IQR	<i>Interquartile range</i> = Interquartilsabstand
KHK	Koronare Herzkrankheit
KI	Konfidenzintervall
LAD	Ramus interventricularis anterior
LAS	Lungenallokations-Score
LCx	Ramus circumflexus
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
pAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
PCI	<i>Percutaneous coronary intervention</i>
PH	Pulmonale Hypertonie
PVR	<i>Pulmonary vascular resistance</i> = pulmonaler Gefäßwiderstand
RCA	Rechte Koronararterie
TAPSE	<i>Tricuspid annular plane systolic excursion</i>

1. Einleitung

Mit der Einführung eines neuen Verteilungsverfahrens für die Allokation von Spenderlungen 2011 in Deutschland nahm der Anteil der älteren transplantierten Patienten zu (1–3). Auch der Anteil der transplantierten Patienten mit einer idiopathischen pulmonalen Fibrose (IPF) stieg (2–4). Sowohl höheres Alter als auch die Diagnose IPF sind mit einer erhöhten Prävalenz für eine koronare Herzkrankheit (KHK) assoziiert (2, 5, 6). Daher ist ein tiefes Verständnis der Auswirkungen von kardiovaskulären Erkrankungen auf das Ergebnis von Lungentransplantationen essenziell, um eine bessere Risikostratifizierung im Rahmen einer etwaigen Listung zur Lungentransplantation zu ermöglichen. In dieser retrospektiven Arbeit sollen die Auswirkungen von kardiovaskulären Erkrankungen, insbesondere der KHK, bei Lungentransplantationen untersucht werden.

1.1 Lungentransplantation

Bei Transplantationen werden funktionsuntüchtige Zellen, Körpergewebe oder Organe durch funktionierende ersetzt (7). Lungentransplantationen stellen für nicht-maligne Lungenerkrankungen im Endstadium eine gängige Therapieoption dar, wenn die Erkrankung trotz medikamentöser und chirurgischer Therapieansätze weiter fortschreitet (8, 9). Weltweit werden jährlich 4600 Lungen transplantiert. Eine Lungentransplantation kann bei Organempfänger mit einem Lungenemphysem die Lebensqualität verbessern, bei Patienten mit einer zystischen Fibrose, einer Lungenfibrose oder einer pulmonal-arteriellen Hypertonie auch das Überleben (8, 10–12). Durch die große Anzahl an Patienten auf der Warteliste bei gleichzeitigem Organmangel und die hohe Mortalität der Patienten auf der Warteliste werden Selektionskriterien sowie ein objektives, valides Verteilungsverfahren für die Organempfänger benötigt.

Patienten mit einer chronischen Lungenerkrankung im Endstadium können für eine Lungentransplantation in Betracht gezogen werden, wenn ihr Sterberisiko ohne Transplantation innerhalb der nächsten zwei Jahre über 50 % liegt und sie bei adäquater Transplantatfunktion eine über 80%ige Wahrscheinlichkeit für ein 5-Jahres-Überleben nach Transplantation haben (13). Um eine Aussage über das Langzeit Outcome nach Transplantation treffen zu können, unterzieht sich der Patient Untersuchungen, die Auskunft über seine körperliche

Gesamtgesundheit und Psyche geben (13). Hierbei sollen absolute Kontraindikationen ausgeschlossen, sowie Risikofaktoren exploriert und optimiert werden (13).

Als Verteilungsverfahren wurde in Deutschland 2011 der Lungenallokations-Score (LAS) eingeführt, der aus mehreren Parametern eine Punktzahl zwischen 0 und 100 berechnet und die Erfolgswahrscheinlichkeit nach Transplantation und die Dringlichkeit wiedergibt (3, 4, 14). Diese erhobenen und unterschiedlich gewichteten Parameter sind das Geburtsdatum, die Indikation zur Transplantation, die Körpergröße, das Körpergewicht, das Vorliegen von Diabetes mellitus, der Bedarf von zusätzlichem Sauerstoff, die 6-Minuten-Gehstrecke, der pulmonalarterielle systolische Druck, der mittlere pulmonalarterielle Druck, der Lungenkapillaren-Verschlussdruck, die forcierte Vitalkapazität, der Kreatininwert, der momentane, niedrigste und höchste gemessene Kohlenstoffdioxidpartialdruck, die Notwendigkeit einer assistierten Beatmung und der funktionelle Status (14).

Mit Einführung des LAS wurde die extrakorporale Membranoxygenierung bei Patienten mit hyperkapnischer oder hypoxischer Ateminsuffizienz oder bei rechtsventrikulärem Versagen als Unterstützung bis zur Transplantation häufiger verwendet (3, 13). Dieses Vorgehen wird als *Bridge to Transplant* bezeichnet und sollte nur an Transplantationszentren mit ausreichender Erfahrung in *Bridge to Transplant* Strategien durchgeführt werden (13).

1.2 Kardiovaskuläre Erkrankungen

Definition Kardiovaskuläre Erkrankung

Kardiovaskuläre Erkrankungen sind heterogene Erkrankungen, die das Herz und/oder das Gefäßsystem betreffen (15). In Deutschland sind sie mit 40 % die häufigste Todesursache (16, 17). Zu den Erkrankungen des Herzens zählen KHK, akutes Koronarsyndrom, Herzinsuffizienz, Herzrhythmusstörungen, angeborene und erworbene Herzklappen- und Herzfehler, Herzmuskelerkrankungen wie die Myokarditis oder die Kardiomyopathie, Rechtsherzerkrankungen, infektiöse und nichtinfektiöse Erkrankungen des Endokards, Perikarderkrankungen, kardiale Tumore und funktionelle Herzbeschwerden (18). Krankheiten wie Thrombosen, die arterielle Verschlusskrankheit der peripheren und zerebralen Gefäße, Erkrankungen der Aorta wie Dissektion und Aneurysma, die arterielle

Hyper- und Hypotonie, pulmonale Hypertonie (PH), Embolien wie die Lungenembolie und Erkrankungen der Lymphgefäße betreffen das Gefäßsystem (18). Die meisten kardiovaskulären Erkrankungen wie die KHK, der Myokardinfarkt, die ischämische Kardiomyopathie, Herzinsuffizienz, die periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK), der ischämische Schlaganfall, transitorische ischämische Attacken und Aortenaneurysmen sind atherosklerotisch bedingte Folgeerkrankungen (15, 17, 19, 20).

Atherosklerose

Der Überbegriff Arteriosklerose fasst Krankheiten zusammen, die mit einer Verdickung, Verhärtung und Umbau der Arterienwand einhergehen (21). Atherosklerose ist die wichtigste Unterform der Arteriosklerose. Bei der Atherosklerose handelt es sich um eine chronische Entzündung der großen und mittelgroßen Arterien (17, 19, 20, 22, 23) mit einer Akkumulation von Lipiden und faserigen Elementen in der Intima der Arterien (20, 22). Durch Plaqueruptur oder Thrombose kann ein akutes und potentiell tödliches klinischen Ereignis auftreten (20, 22). Zu den Risikofaktoren zählen neben Hypercholesterinämie, arterieller Hypertonie, Diabetes mellitus, Rauchen und männlichen Geschlechtes auch chronische Inflammation, oxidativer Stress und endotheliale Dysfunktion (20, 24, 25). Unter oxidativem Stress versteht man ein Ungleichgewicht zwischen oxidativen und reduktiven Reaktionen zugunsten der oxidativen, das zu einer verstärkten Atherosklerose der Gefäße führen kann (26).

Nach Lungentransplantation erhalten Patienten meist eine immunsuppressive Dreifachkombination mit einem Kalzineurininhibitor, zumeist Tacrolimus oder Cyclosporin, einem Purinsyntheseantagonist, meist Mykophenolatmofetil, und dem Glucocorticoid Prednisolon, um eine Abstoßung der Lunge zu verhindern (9, 26). Inwiefern Immunsuppressiva nach Transplantation den Progress der Atherosklerose fördern ist nicht eindeutig untersucht (1, 26–29). Sicher ist jedoch, dass sie das Auftreten von kardiovaskulären Risikofaktoren wie Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie und Dyslipidämien erhöhen (26, 30, 31). Drei Jahre nach Transplantation haben über 90 % der Lungentransplantierten mindestens einen der drei genannten kardiovaskulären Risikofaktoren (31).

Koronare Herzkrankheit

Manifestiert sich die Atherosklerose in den Koronargefäßen spricht man von der koronaren Herzkrankheit (32). Die KHK wird in das akute Koronarsyndrom und in die chronische KHK untergliedert (32). Das akute Koronarsyndrom beinhaltet die instabile Angina pectoris, den akuten Myokardinfarkt und den plötzlichen Herztod (32). Die chronische KHK kann in ein akutes Koronarsyndrom übergehen. Chronische KHK und Myokardinfarkt sind die führenden Ursachen für Morbidität und Mortalität in Deutschland und führen zu einer verminderten Lebensqualität (5, 23, 32). Bei Männern lag die Lebenszeitprävalenz der diagnostizierten KHK im Jahr 2009 bei 9,2 %, bei Frauen bei 6,5 %, wobei die Prävalenz mit steigendem Alter zunahm (33). Durch die Stenose in den Koronargefäßen kann es zu einer Minderversorgung des Myokards mit Sauerstoff kommen. Die Stenose kann in einem oder mehreren Koronargefäßen auftreten. Um die genaue Lokalisation der Stenose anzugeben, kann die Segmenteinteilung der Koronargefäße nach der *American Heart Association* von 1976 verwendet werden (34–36), deren Schema in Abbildung 1 dargestellt ist.

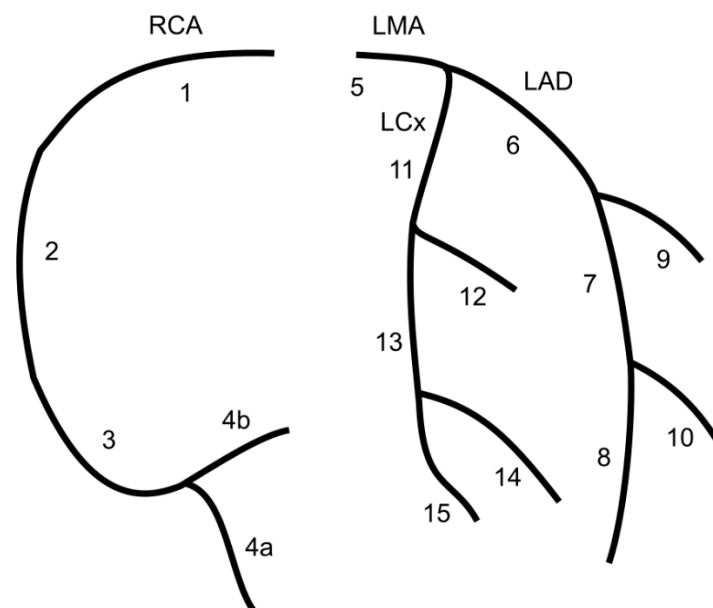


Abbildung 1: Segmenteinteilung der Koronargefäße nach der *American Heart Association* (AHA). RCA: rechte Koronararterie, LMA: linker Hauptstamm, LAD: Ramus interventricularis anterior, LCx: Ramus circumflexus.

Die rechte Koronararterie (RCA) wird durch die Segmente 1 bis 4 dargestellt, die linke Koronararterie durch die Segmente 5 bis 15. Hierbei bildet Segment 5 den linken Hauptstamm ab, der sich in den Ramus interventricularis anterior (LAD),

Segmente 6 bis 10, und dem Ramus circumflexus (LCx), Segmente 11 bis 15, aufteilt (37).

Ab welchem Stenosegrad eine Stenose signifikant ist, wird in der Literatur unterschiedlich definiert (38). Häufig wird eine Reduktion um $> 50 \%$ oder auch $\geq 50 \%$ im Hauptstamm und $\geq 70 \%$ in allen anderen Segmenten der größeren Koronararterien als signifikante Stenose verwendet (38). Die Therapie der chronischen KHK umfasst neben konservativer Therapie wie Verhaltensänderung, medikamentöser Therapie aus Thrombozytenaggregationshemmer, Lipidsenker, Betarezeptorenblocker und Hemmer des Renin-Angiotensin-Aldosteron Systems auch die Revaskularisationstherapie mittels perkutaner Koronarintervention (PCI) oder Koronararterien-Bypass (CABG) (32). Die Entscheidung für die Therapiestrategie erfolgt individuell nach Abwägen des Risiko-Nutzen-Verhältnisses unter Beachtung des individuellen Operationsrisikos, der technischen Machbarkeit, der Komplexität der KHK, Diabetes mellitus und der Möglichkeit der vollständigen Revaskularisation. Bei Patienten mit stabiler Angina oder stummer Ischämie besteht gemäß der *European Society of Cardiology/European Association for Cardio-Thoracic Surgery* Pocket-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e.V. eine Indikation zur Myokardrevaskularisation bei Stenosen $> 50 \%$ mit dokumentierter Ischämie im linken Hauptstamm, in der proximalen LAD, als Zwei- oder Dreigefäßerkrankung bei gleichzeitiger eingeschränkter linksventrikulärer Funktion $\leq 35 \%$ oder als letztes offen gebliebenes Gefäß sowie bei hämodynamisch relevanten Stenosen in den oben beschriebenen Bereichen (39). Als hämodynamisch relevante Stenosen werden Läsionen mit einer fraktionellen Flussreserve $\leq 0,8$, einer *instantaneous wave-free ratio* iwFR $\leq 0,89$ oder einer $> 90\%$ igen Stenose in einem großen Koronargefäß betrachtet (39). Liegt eine großflächige Ischämie $> 10 \%$ des linken Ventrikels oder eine einer fraktionellen Flussreserve $< 0,75$ vor, ist eine Revaskularisation indiziert (39). Auch hämodynamisch signifikante Koronarstenosen mit einer entsprechenden Symptomatik werden nach Ausschöpfung der konservativen Therapie revaskularisiert (39). Bei Patienten mit schwerer Komorbidität, fortgeschrittenem Alter, einer verringerten Lebenserwartung, eingeschränkter Mobilität, Thoraxdeformitäten sowie einer anatomischen Gegebenheit, die eine unvollständige Revaskularisation bei CABG erwarten lässt, wird eine PCI, die die dominierende Revaskularisationsstrategie ist, angewendet (39). Wird dagegen mittels PCI

keine vollständige Revaskularisation erreicht oder liegen schwer verkalkte Koronararterienläsionen vor, wird aufgrund anatomischer und technischer Besonderheiten eine CABG durchgeführt (39). Auch bei Vorliegen eines Diabetes mellitus, einer linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) $\leq 35\%$, einer Kontraindikation gegen eine duale Plättchenhemmung oder rezidivierender in-Stent-Restenosen wird die Durchführung eines CABG empfohlen (39).

1.3 Kardiovaskuläre Erkrankungen im Rahmen von Lungenerkrankungen und Lungentransplantation

Herz und Lunge bilden zusammen eine Funktionseinheit, das kardiopulmonale System (40). Einige Symptome wie die Atemnot oder thorakale Schmerzen können ihre Ursache im Herzen oder in der Lunge oder in beiden Organen haben (40). Etliche Risikofaktoren für Erkrankungen des Herzens sind auch Risikofaktoren für Erkrankungen der Lunge (40). Zudem können Erkrankungen des einen Organs das andere Organ bedingen, weswegen viele Patienten mit einer Herzkrankheit eine Lungenerkrankung haben oder entwickeln und umgekehrt (40, 41). Die Prävalenz der KHK unter den möglichen Organempfängern ist hoch (2, 42, 43).

Pulmonale Hypertonie und kardiovaskuläre Erkrankungen

Ein mittlerer pulmonalarterieller Druck ≥ 20 mmHg wird als pulmonale Hypertonie (PH) bezeichnet (44). Er wird in der Rechtsherzkatheteruntersuchung in Rückenlage in Ruhe gemessen (45–47). Anhand des Lungenkapillarenverschlussdrucks (PAWP) kann die PH in eine präkapilläre PH eingeteilt werden, wenn der PAWP ≤ 15 mmHg beträgt, und in eine postkapilläre PH, wenn der PAWP > 15 mmHg ist (44). Mithilfe des PVR kann berücksichtigt werden, ob die postkapilläre PH eine signifikante präkapilläre Komponente aufweist (44). Unterschiedliche Ätiologien können zur Diagnose einer präkapillären PH führen. Dazu gehören die pulmonal-arterielle Hypertonie aufgrund von Erkrankungen der Arterien, die PH infolge einer Lungenerkrankung oder Hypoxie und chronisch-thromboembolische Ursachen (48, 49). Die postkapilläre PH kann infolge einer Linksherzerkrankungen wie einer Aorten- oder Mitralklappenerkrankung (46) auftreten, bei der es zu einem Rückstau des Blutes in die Lungengefäße und dadurch zu einer Erhöhung des pulmonalen Blutdrucks kommt. Diese Form der

PH ist mit 65 % bis 80 % die häufigste Form der PH (45). Alle Formen der PH belasten die rechte Herzhälfte, die aufgrund des erhöhten Strömungswiderstandes im Lungenkreislauf mehr Druck aufbringen muss, um das Blut in den Lungenkreislauf zu pumpen (41, 46). Der rechte Ventrikel dilatiert und kann langfristig zu einer Rechtsherzinsuffizienz führen (41, 50, 51). Dieses durch eine Pathologie der Lunge verändertes Herz wird Cor pulmonale genannt (41, 50). Insbesondere atriale Arrhythmien treten vermehrt bei Patienten mit einer PH auf und könnten mit einer ungünstigen Prognose assoziiert sein (48).

Chronisch obstruktive Lungenerkrankung und kardiovaskuläre Erkrankungen

Die chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) ist die häufigste Erkrankung der Atemwege und weltweit die dritthäufigste Todesursache (41). Die COPD ist eine chronische, progrediente, entzündliche Atemwegs- und Lungenerkrankung, die mit einer zunehmenden Einschränkung der Lungenventilation und mit akuten Exazerbationen einhergeht (52, 53). Sie äußert sich in einer chronisch obstruktiven Bronchitis und einem Lungenemphysem (53). Eine der häufigsten Todesursache bei Patienten mit COPD sind kardiovaskuläre Ereignisse (2, 54). Angaben zur Prävalenz der KHK bei Patienten mit einer COPD schwanken zwischen 7 % und 34 % (52). Bei etwa 20 % der Patienten mit COPD liegt zugleich eine KHK, eine Herzschwäche oder ein Herzinfarkt vor (41). Auch die pAVK und kardiale Arrhythmien haben eine höhere Prävalenz bei Patienten mit COPD als in der Allgemeinbevölkerung (52). Diese kardiovaskulären Erkrankungen sind häufig nicht diagnostiziert, sodass die Patienten keine Therapie ihrer Herzerkrankung erhalten (41). Das Vorliegen einer KHK verschlechtert die COPD, gleichzeitig verschlechtert das Vorliegen einer COPD die KHK (54). Ursache für das häufige gleichzeitige Vorliegen von COPD und KHK sind unter anderem die gemeinsamen Risikofaktoren Rauchen, Fettstoffwechselstörungen, arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Alter und Umweltstäube (41, 52). Entzündliche Prozesse im Rahmen der COPD können die Arteriosklerose verschlimmern (51). Außerdem kann bei Patienten mit einer COPD aufgrund einer sekundären PH über die oben genannte Pathogenese ein Cor pulmonale entstehen (41). Die COPD ist häufigste Ursache für ein Cor pulmonale (50). Auch die linke Herzhälfte kann sich verändern und kleiner werden (41).

Interstitielle Lungenerkrankung und kardiovaskuläre Erkrankungen

Interstitielle Lungenerkrankungen sind diffuse Lungenparenchymerkrankungen, die sich durch einer Schädigung des Lungeninterstitiums charakterisieren (18, 55). Die Ätiologie der Schädigung ist bei 50 % der Patienten mit interstitiellen Lungenerkrankungen bekannt (18). Zu den Ursachen zählen neben Infektionen, Noxen und Systemerkrankungen auch kreislaufbedingte Lungenschäden wie die chronische Stauungslunge bei Linksherzinsuffizienz (18). Die tödlichste Interstitielle Lungenerkrankung ist die IPF (55). Gleichzeitig haben Patienten mit einer IPF als Indikation zur Transplantation das schlechteste Überleben nach Transplantation (6). Bei Patienten mit einer IPF ist Inzidenz und Prävalenz eine KHK zu entwickeln größer als bei anderen Lungenerkrankungen wie beispielsweise der COPD (2, 6).

Zystische Fibrose und kardiovaskuläre Erkrankungen

Die zystische Fibrose, auch Mukoviszidose genannt, ist die am weitesten verbreitete autosomal rezessiv vererbte Krankheit unter Kaukasiern und die häufigste Ursache für Lungentransplantationen im jungen Erwachsenenalter (56, 57). Verschiedene Mutationen im *Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator*-Gen auf Chromosom 7 können zu einer Dysfunktion des Anionenkanals *Cystic Fibrosis Transmembrane Regulators* führen, der die Chloridsekretion und Natriumreabsorption in Epithelien des Respirationstraktes, des Gastrointestinaltraktes, des Urogenitaltraktes und der Schweißdrüsen reguliert (25, 51, 56, 57). Im Respirationstrakt kann die Dysregulation aufgrund des viskösen Sekrets und der verminderten mukoziliären Clearance zu chronischer mikrobieller Besiedlung, zu chronischen Lungeninfektionen und zu übermäßiger Entzündung führen, die zu Bronchiektasien und schließlich zu respiratorischer Insuffizienz führen (25, 51, 56). Respiratorische Insuffizienz ist die häufigste Todesursache bei Patienten mit zystischer Fibrose (25, 51). Aufgrund effektiver Screening Methoden, die eine frühe Diagnose und damit frühe Therapie mit fortschrittlichen multidisziplinären Therapien ermöglichen, steigt die Lebensqualität und Lebenserwartung bei Patienten mit zystischer Fibrose (25, 51, 57). Für die im Jahr 2000 geborenen Patienten mit zystischer Fibrose liegt das mediane Überleben voraussichtlich bei 50 Jahren (25). Mit steigender Lebenserwartung der Patienten mit zystischer Fibrose werden weitere Organsysteme wie das Herz-Kreislaufsystem eine Rolle im

Krankheitsverlauf spielen (51). Die zystische Fibrose betrifft das Herz-Kreislaufsystem indirekt und direkt (51). Die Zerstörung des Lungenparenchyms resultiert in einer chronischen Hypoxämie, die wiederum gemäß dem Euler-Liljestrand-Mechanismus eine Vasokonstriktion der pulmonalen Gefäße zur Folge hat (51). Die Vasokonstriktion führt zu einer Belastung der rechten Herzkammer und zur Entstehung eines Cor pulmonale (51). Bereits bei jungen Patienten mit zystischer Fibrose können eine systolische und diastolische Dysfunktion beider Herzkammern, eine höhere Herzfrequenz, ein höherer diastolischer Blutdruck, Myokardfibrosen und Myokardnekrosen festgestellt werden (51). Neben der systemischen inflammatorischen Komponente der zystischen Fibrose könnte eine Vielzahl weiterer Theorien die Inzidenz der kardiovaskulären Erkrankungen erklären. Inwieweit eine Dysregulation des *Cystic Fibrosis Transmembrane Regulators* auf den Herzmuskelzellen beim Menschen die Kontraktilität des Herzens beeinflusst und zu Myokardfibrose und Herzumbau führen könnte, ist noch nicht ausreichend erforscht (51). Oxidativer Stress, dysregulierte Inflammation, verminderte Insulinresistenz und verminderter Insulinausschüttung, zystische Fibrose assoziierter Diabetes mellitus, ein vermindertes Vorkommen von Mikronährstoffen im Körper, eine abnormale Gefäßreagibilität sowie Fettstoffwechselstörungen können zu einer erhöhten Atherogenese und KHK-Wahrscheinlichkeit führen (25).

1.4 Leitlinien und Stand der Forschung

Da Vorerkrankungen nicht nur die Langzeitprognose, sondern auch chirurgische und anästhesiologische Komplexität und somit die Erfolgswahrscheinlichkeit einer Transplantation beeinflussen können, werden Register und Erfahrungen der Lungentransplantationszentren von der *International Society for Heart and Lung Transplantation* ausgewertet. Die Leitlinie der *Pulmonary Transplantation Council* der *International Society for Heart and Lung Transplantation* von 1998 sieht Patienten mit signifikanter, nicht behandelbarer KHK als absolute Kontraindikation für eine Lungentransplantation an, bei denen jedoch eine Herz-Lungen-Transplantation in Betracht gezogen werden kann (58). Erkrankungen ohne Endorganschäden wie die arterielle Hypertonie oder der Diabetes mellitus, die im Verdacht standen, sich negativ auf das Langzeit-Outcome von Lungentransplantierten auszuwirken, stellten unter optimaler Behandlung und regelmäßigen

Kontrollen keine Kontraindikationen dar (58). Die aktuelle Version von 2021 differenziert unterschiedliche kardiovaskuläre Erkrankungen sowie Schweregrade. Das akute Koronarsyndrom, ein Myokardinfarkt oder ein ischämischer Schlaganfall innerhalb der letzten 30 Tage gelten als absolute Kontraindikation (13). Kandidaten mit einer schweren KHK, welche einen Koronararterien-Bypass während der Transplantation erfordert, einer reduzierten LVEF von $< 40\%$ oder einer signifikanten zerebrovaskulären Erkrankung haben ein hohes oder deutlich erhöhtes Risiko (13). Es wird davon ausgegangen, dass bei Vorliegen mehrerer Risikofaktoren mit hohem oder deutlich erhöhtem Risiko ein multiplikativ erhöhtes Risiko für ein schlechtes Outcome besteht (13). Milde bis moderate KHK, schwere KHK, die durch PCI vor Transplantation revaskularisiert werden kann, oder ein früherer Koronararterien-Bypass gelten als Risikofaktoren für ungünstige Auswirkungen auf das Kurz- und Langzeitüberleben nach einer Lungentransplantation, besonders wenn weitere Risikofaktoren vorliegen (13). Auch eine reduzierte LVEF zwischen 40% und 50% und eine pAVK werden als solche Risikofaktoren eingestuft (13). Bei einem Risikofaktor mit hoher oder deutlich erhöhtem Risiko ist laut der *International Society for Heart and Lung Transplantation* weitere Forschung nötig, um bessere Empfehlungen für dieses Patientenkollektiv geben zu können (13).

Diese Empfehlungen basieren auf aktueller Studienlage, die die Prävalenz der KHK bei Organempfängern untersucht sowie das Kurz-, Mittel- und Langzeitüberleben bei Patienten mit einer KHK oder einer Revaskularisation vor beziehungsweise während der Transplantation mittels PCI beziehungsweise CABG. Die Autoren der bisherigen Literatur kommen bei gleicher Fragestellung teils zu divergierenden Ergebnissen und Schlussfolgerungen bei Auswertung ihrer Datensätze.

Choong et al. liefern 2006 Hinweise darauf, dass Patienten mit einer leichten oder moderater KHK ein ähnliches kurz- und langfristiges Überleben haben wie Patienten ohne KHK (59). Dieses Ergebnis wird 2014 durch Zanotti et al. in einer vergleichsweise großen retrospektiven Studie mit 539 Organempfänger bekräftigt (42).

2018 fassen Makey et al. Patienten mit milder, moderater und schwerer KHK in einer Gruppe zusammen. Sie sehen ein ähnliches Überleben wie in der Gruppe

der Patienten ohne KHK (60). Chaikriangkrai et al. und Koprivanac et al. zeigen beide 2016, dass Patienten mit einer schweren KHK bei einem ähnlichen Überleben wie ihre Vergleichskohorte transplantiert werden können (61, 62). Zu ähnlichem Ergebnis kommen Khandhar et al. 2017 Franz et al. 2022 (27, 63). Darüber hinaus postulieren Koprivanac et al., dass es eine Hochrisikogruppe gibt, die aus älteren Männern mit hohem Body-Mass-Index (BMI) und der Diagnose idiopathische Lungenfibrose bestehen, die zudem stark rauchen und eine arterielle Hypertonie, Niereninsuffizienz und Leberfunktionsstörung haben (62). Diese Charakteristika seien in der Gruppe mit KHK typisch, treten in dieser Kombination jedoch auch bei Patienten ohne KHK auf (62). Die Hochrisikogruppe umfasst mehr als ein Viertel der Gesamtkohorte (62).

Sherman et al. zeigen 2011 in einer gematchten Analyse mit 27 Patienten mit koronarer Revaskularisation und 81 Patienten ohne Revaskularisation, ein ähnliches Überleben der beiden Kohorten (64). 2013 bekräftigen Castleberry et al. bei ähnlicher Fragestellung dieses Ergebnis, wobei sie die Durchführung einer präoperativen PCI der Durchführung einer CABG während Transplantation bevorzugen (1). Ursache dafür ist der schwierigere postoperative Verlauf bei Patienten über 65 Jahren und die Durchführung einer CABG während Transplantation mit länger postoperativer Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation und auf Station sowie einer längeren Beatmungsdauer (1). Halloran et al. zeigen 2019 keinen Einfluss der CABG auf das retransplantationsfreie Überleben (65). 2016 wird die Studienlage hinsichtlich des Einflusses von CABG vor Lungentransplantation erweitert. Mc Kellar et al. analysieren die Daten von 14 791 Organempfängern, die im *United Network for Organ Sharing* zwischen 2004 und 2013 registriert wurden, und postulieren, dass eine CABG vor Lungentransplantation ein unabhängiger Prädiktor für eine erhöhte Mortalität bei Organempfängern mit einer Doppellungentransplantation ist (66). Diese Schlussfolgerung wird in der späteren Literatur nicht bestätigt. In den Analysen von Kanaparathi et al. 2020 und Franz et al. 2022 sind vorherige oder gleichzeitige CABG oder PCI vor Transplantation nicht mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko assoziiert (63, 67).

Späte ischämische Ereignisse, wie in der Analyse von Choong et al. bei 18 % der Transplantierten mit moderater KHK auftreten, sind nicht mit einer erhöhten Sterblichkeit assoziiert (59). Chaikriangkrai et al. zeigen, dass Organempfänger mit einer Stenose ≥ 50 % oder einer zuvor durchgeführten Revaskularisation ein

höheres Risiko für nicht letale kardiovaskuläre Ereignisse bei ähnlichem Sterberisiko haben (61). In der Kohorte von Castelberry et al. treten in der multivariaten Regressionsanalyse schwerwiegende kardiale Ereignisse in der PCI-Gruppe ähnlich häufig auf wie in der CABG-Gruppe (1).

Zum Einfluss zerebrovaskulärer Erkrankungen oder einer reduzierten LVEF vor Transplantation wurden in einer systematischen Literaturrecherche im Juni 2024 unter den Suchbegriffen „cerebrovascular diseases“ und „lung transplantation“ sowie „reduced ejection fraction“ und „lung transplantation“ unter Verwendung der PubMed Datenbank keine Publikation gefunden.

Demnach können bisherige Studien den Einfluss des Vorliegens von kardiovaskulären Erkrankungen, insbesondere der KHK, auf die Überlebenswahrscheinlichkeit nach Lungentransplantation nicht eindeutig bewerten. Zur fundierteren Evaluation möglicher Organempfänger mit einer KHK hinsichtlich einer Listung zur Transplantation, sollte daher der Einfluss kardiovaskulärer Erkrankungen, insbesondere der KHK, auf die Überlebenswahrscheinlichkeit nach Lungentransplantation besser untersucht und verstanden werden.

1.5 Zielsetzung

Für die Organempfänger werden Selektionskriterien sowie ein objektives, valides Verteilungsverfahren benötigt. Da mit der Einführung des LAS der Anteil an Patienten mit einer IPF und das Alter der Organempfänger, die beide mit einer KHK assoziiert sind, zunahm, ist insbesondere die KHK ein wichtiger Parameter, der im Rahmen der Evaluation zur Lungentransplantation untersucht werden soll. Der Einfluss der KHK wurde bisher in der Literatur mit unterschiedlichen Definitionen der KHK, zum Teil mit kleinen, überwiegend amerikanischen Datensätzen, kurzer Nachbeobachtungszeit und Daten vor Einführung des LAS betrachtet, sodass bisherige Literatur zu divergierenden Ergebnissen bei Auswertung ihrer Datensätze kommt. Daher soll in dieser Arbeit anhand eines großen aktuellen Datensatzes der Einfluss der kardiovaskulären Erkrankungen, insbesondere der KHK auf das Überleben nach Lungentransplantation unter dem Fortschritt der Medizin untersucht werden.

Ziel dieser Arbeit ist die Auswirkungen der kardiovaskulären Erkrankungen, insbesondere der KHK auf die Überlebenswahrscheinlichkeit von

lungentransplantierten Patienten in einem retrospektiven Studiendesign zu untersuchen, um eine fundiertere Evaluation einer etwaigen Listung zur Lungentransplantation zu ermöglichen. Dazu sollen 98 Basischarakteristika sowie perioperative Daten von 559 Lungentransplantierten, die von 2013 bis 2020 am Klinikum der Universität München transplantiert wurden, erhoben werden.

Es sollen die Basischarakteristika und die Todesursachen der Organempfänger ohne und mit KHK verglichen werden. Die Überlebenswahrscheinlichkeit nach Lungentransplantation soll berechnet werden und es soll untersucht werden, ob kardiovaskuläre Erkrankungen, atherosklerotische Erkrankungen bzw. atherosklerotische bedingte Folgeerkrankungen und die KHK im Speziellen einen Einfluss auf die Überlebenswahrscheinlichkeit nach Lungentransplantation haben. Es soll gezeigt werden, inwiefern der Stenosegrad, eine Revaskularisation vor Transplantation, die Anzahl an stenosierten Koronararterien oder die Lokalisation der Stenose einen Einfluss auf die Überlebenswahrscheinlichkeit haben. Zudem sollen mögliche Prädiktoren für die Überlebenswahrscheinlichkeit nach Transplantation der Patienten mit einer KHK ermittelt werden.

2. Material und Methoden

Das Vorhaben 19-630 Votum Pathomechanismen CLD wurde durch die Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der LMU genehmigt.

2.1 Studiendesign und Patientenkollektiv

Bei dieser Arbeit handelt es sich um eine monozentrische Kohortenstudie am Klinikum der Universität München. Es werden retrospektiv die Daten der zwischen dem 01.01.2013 und dem 31.12.2020 lungentransplantierten Patienten erhoben und ausgewertet. Patienten mit einer Herz-Lungen-Transplantation werden nicht betrachtet. Der Datenbankschluss erfolgte am 31.12.2021.

Ausgeschlossen werden alle Patienten, die zum Zeitpunkt der Transplantation jünger als 18 Jahre waren, eine Multiorgantransplantation oder Retransplantation erhielten oder denen im Verlauf weitere viszerale Organe transplantiert wurden. Zudem werden Organempfänger ausgeschlossen, bei denen der Koronarstatus vor Transplantation nicht bekannt war.

Am Klinikum der Universität München erhalten alle potenziellen Organempfänger über 40 Jahre im Rahmen ihrer Leistungsuntersuchung eine Linksherzkatheteruntersuchung mit Koronarangiografie zur Beurteilung möglicher Stenosen der Koronargefäße. Auch Patienten unter 40 Jahren mit relevantem kardiovaskulärem Risikoprofil (arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Dyslipidämie, Nikotinabusus) werden einer Koronarangiografie unterzogen. Bei Patienten unter 40 Jahren ohne Risikofaktoren für eine KHK wird eine Computertomografie-Angiografie (CTA) zum Ausschluss einer Koronarsklerose durchgeführt. Diese lässt keine Rückschlüsse auf eine hämodynamische Relevanz von Stenosen zu (36). Besteht ein Verdacht auf eine hochgradige Stenose in den proximalen Gefäßabschnitten oder im linken Hauptstamm in der CTA, würde der Patient einer Koronarangiografie unterzogen werden (36).

2.2 Datenerhebung

Mithilfe der Transplantationsdatenbank der Medizinischen Klinik und Poliklinik V wurden alle lungentransplantierten Patienten identifiziert. Präoperative, operative und postoperative klinische Merkmale und Ereignisse der Organempfänger

wurden aus der elektronischen Patientenakte LAMP, dem DIMARS-Viewer, den Patientenakten in der Transplantationsambulanz des Klinikums Großhadern und den Akten im ärztlichen Zentralarchiv am Klinikum Großhadern entnommen. Falls hiermit die Daten nicht vollständig erhoben werden konnten, wurden über Telefonate und E-Mail-Kontakte mit den Patienten, ihren Angehörigen, den Hausärzten und weiteren behandelnden Kliniken und Praxen versucht, diese zu vervollständigen.

Um den Einfluss von kardiovaskulären Vorerkrankungen auf das Outcome nach Lungentransplantation zu untersuchen, wurden neben allgemeinen Daten zur Transplantation und zum Organempfänger auch Befunde kardiovaskulärer und nicht-kardiovaskulärer Untersuchungen sowie kardiovaskuläre und nicht-kardiovaskuläre Begleiterkrankungen, Risikofaktoren und Ereignisse erhoben. Ein 6-Minuten-Gehtest zur Beurteilung der körperlichen Belastbarkeit, ein Rechtsherzkatheter und eine Echokardiografie werden bei allen Patienten routinemäßig im Rahmen der Untersuchungen vor aktiver Listung durchgeführt.

Erfasst wurden Geburtsdatum, Transplantationsdatum, Transplantationsverfahren, Indikation für Transplantation, LAS, Geschlecht, Größe und Gewicht vor der Transplantation. Als Parameter aus kardiovaskulären Untersuchungen wurden die Gehstrecke beim 6-Minuten Gehtest, die LVEF, die *tricuspid annular plane systolic excursion* (TAPSE), das Vorhandensein von Stenosen in den Carotiden, das Vorliegen einer Klappenerkrankung ab Grad II, der mittlere pulmonal arterielle Druck, der kardiale Index und Stenosen in der Koronarangiographie gesammelt. Erhobene kardiovaskuläre Vorerkrankungen waren arterielle Hypertonie, Kardiomyopathie, tiefe Venenthrombose, arterielle Thrombose, Lungenarterienembolie, ischämischer Schlaganfall, Myokardinfarkt, Aneurysma und die pAVK. Auch der Raucherstatus mit der Anzahl an Packungsjahren wurde ermittelt. Postoperativ wurden die Nachbeobachtungszeit, das Todesdatum und die Todesursache erfasst. Ist bei einem Organempfänger lediglich der Monat des Todes bekannt, jedoch nicht das genaue Todesdatum, wurde dieses auf die Mitte des Monats datiert.

Als Outcome wurde das mittelfristige Überleben ab dem Zeitpunkt der Transplantation bis zum Todestag bzw. letzten uns bekannten Kontakt definiert.

2.3 Einteilung klinischer Charakteristika

Zur Untersuchung des isolierten Einflusses kardiovaskulärer Vorerkrankungen auf das Outcome bei Lungentransplantierten, wurden neben kardiovaskulären Begleiterkrankungen und Risikofaktoren weitere mögliche nicht-kardiovaskuläre Prädiktoren für das Outcome erfasst.

Indikation zur Transplantation

Die Diagnosen der Lungenerkrankungen, die zur Listung zur Transplantation führten, wurden nach der LAS-Diagnoseliste des *United Network for Organ Sharing* in die vier Gruppen A bis D eingeteilt (68). In Gruppe A werden die obstruktiven Lungenerkrankungen zusammengefasst, in Gruppe B die Lungengefäßerkrankungen und in Gruppe C die zystische Fibrose und Antikörpermangelsyn-drome (68). Gruppe D beinhaltet die restriktiven Lungenerkrankungen (68).

Koronare Herzkrankheit

Die diagnostische Koronarangiografie ist der Goldstandard zur Diagnostik der Anatomie der Koronargefäße und Identifikation von Lage und Ausdehnung möglicher Stenosen (36). In dieser Arbeit wurde die KHK ab einem Stenosegrad von 10 % definiert. Um den Einfluss der KHK auf das Überleben nach Lungentransplantation genauer zu untersuchen, wurde die KHK in dieser Arbeit nach unterschiedlichen Kriterien weiter eingeteilt. Eine detailliertere Einteilung der KHK mittels der Stenosegrade erfolgte wie in Tabelle 1 dargestellt. Je nach Verringerung des Durchmessers des Koronargefäßes wurde die KHK in dieser Arbeit in die drei Schweregrade leichte KHK, moderate KHK und schwere KHK unterteilt. Die Einteilung erfolgte gemäß der *ACC/AHA/SCAI Guideline for Coronary Artery Revascularization* von 2021. Patienten mit bekannter Koronarsklerose, bei denen keine genaueren Angaben zum Stenosegrad oder Lokalisation der Stenose er-hebbar waren, wurden in die Kohorte der nicht näher gekennzeichneten Steno-sen eingeteilt.

Tabelle 1: Einteilung des Stenosegrades.

Stenosegrad	LMA	LAD, LCx und RCA
Leicht	10 % - 39 %	10 % - 39 %
Moderat	40 % - 49 %	40 % - 69 %
Schwer	50 % - 99 %	70 % - 99 %

Die KHK-Gruppe wurde zum Vergleich der Überlebenswahrscheinlichkeit der Patienten ohne und mit Revaskularisation in die drei Kohorten keine KHK, KHK ohne Revaskularisation und KHK mit Revaskularisation eingeteilt. Eine Revaskularisation erfolgt bei relevanter Stenose gemäß der aktuellen *Guidelines* zur Myokardrevaskularisation (39).

Um einen möglichen Unterschied im Überleben der Patienten je nach betroffenen Koronarast zu erkennen, wurden die Organempfänger mit KHK hinsichtlich der Lokalisation der Stenose in Hauptstamm, LAD, LCx und RCA eingeteilt.

Da die Prognose des Überlebens von Patienten mit einer KHK von der Anzahl der betroffenen Gefäße abhängt, wurde in dieser Arbeit untersucht, ob sich das Überleben bei Patienten nach einer Lungentransplantation abhängig von der Anzahl der betroffenen Gefäße unterscheidet (38). Dazu erfolgte eine Einteilung der KHK-Gruppe in eine koronare Ein-/Zwei-/Dreigefäßerkrankung, sobald eine Stenose $\geq 50\%$ in LAD, LCx oder RCA vorliegt.

Carotis Doppler

Die Halsgefäße wurden mittels Carotis Doppler auf Arteriosklerose untersucht. Mit dieser Untersuchungstechnik werden bereits frühe abnorme strukturelle Veränderungen der Gefäßwand erkennbar (69). Von einem Plaque wird ab einer fokalen Eindringtiefe von mindestens 0,5 mm in das Lumen der Arterie oder einer Eindringtiefe von mindestens 50 % der umgebenden Intima-Media-Dicke gesprochen (69, 70). In dieser Arbeit wurden jegliche strukturelle Veränderung der Gefäßinnenwand sowie abnorme Strömungsgeschwindigkeiten in die Gruppe Plaque eingeteilt, da sie als beginnende Arteriosklerose gewertet wurden. Hämodynamisch relevante Stenosen wurden von diesen abgegrenzt und in die Gruppe hämodynamisch relevant eingeordnet.

Echokardiografie zur Beurteilung der systolischen Funktion

Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion LVEF ist ein Maß für die linkventrikuläre systolische Funktion (71), siehe Formel (1). Die LVEF beschreibt den Anteil des Schlagvolumens SV im Verhältnis zu dem enddiastolischen Volumen EDV und wird in Prozent angegeben (71). Das Schlagvolumen ist das in der Systole ausgestoßene Kammervolumen, also die Differenz aus dem Blutvolumen im Ventrikel am Ende der Diastole EDV und dem endsystolischem Blutvolumen ESV (71).

$$LVEF = SV/EDV * 100 \% = (EDV - ESV)/EDV * 100 \% \quad (1)$$

Die Einteilung erfolgte angelehnt an der *American Society of Echocardiography* und der *European Association of Cardiovascular Imaging*. Die Werte der $LVEF > 72 \%$ bzw. $> 74 \%$ wurden in oben genannter Einteilung nicht betrachtet und deswegen in dieser Arbeit Normal zugeordnet. Tabelle 2 zeigt die genaue Einteilung.

Tabelle 2: Einteilung der linksventrikulären Ejektionsfraktion angelehnt an die Einteilung der *American Society of Echocardiography* und der *European Association of Cardiovascular Imaging*; Normal* kennzeichnet die hinzugefügte Einteilung.

	Männlich	Weiblich
Normal*	$> 72 \%$	$> 74 \%$
Normal	52 % - 72 %	54 % - 74 %
Leicht eingeschränkt	41 % - 51 %	41 % - 53 %
Moderat eingeschränkt	30 % - 40 %	30 % - 40 %
Schwer eingeschränkt	$< 30 \%$	$< 30 \%$

TAPSE steht für *tricuspid annular plane systolic excursion* (72, 73). Die TAPSE dient zur Abschätzung der globalen systolischen rechtsventrikulären Funktion mittels Echokardiografie (74). Gemessen wird die systolische Bewegung des Trikuspidalklappenannulus in Richtung Apex in der M-Mode-Messung (74). Werte $< 17 \text{ mm}$ wurden als abnormal definiert und gehen mit einer schlechteren rechtsventrikulären Funktion einher (74).

Sowohl die LVEF als auch die TAPSE wurden aus den Befunden der Echokardiografie entnommen, falls dort nicht verfügbar aus Arztbriefen oder im Falle der LVEF aus Befunden des Linksherzkatheters.

Druckmessungen und hämodynamische Parameter im Rechtsherzkatheter

Die Rechtsherzkatheteruntersuchung ist eine minimalinvasive Untersuchung des rechten Herzens zur direkten Messung von kardialen Drücken und hämodynamischen Parametern (75). Die Werte für den Herzindex (CI, *cardiac index*), den zentralen Venendruck, den pulmonalen Gefäßwiderstand (PVR, *pulmonary vascular resistance*), den mittleren pulmonalarteriellen Druck und den

Lungenkapillarenverschlussdruck (PCWP, *pulmonary capillary wedge pressure*) wurden aus den Befunden des Rechtsherzkatheters entnommen.

Der CI ist ein Indikator für die Herzleistung (76). Wenn der CI nicht den Befunden des Rechtsherzkatheters zu entnehmen war, wurde er aus dem Quotienten des Herzminutenvolumens HMV und der Körperoberfläche KOF des Patienten gemäß Formel (2) berechnet, wobei sich das Herzminutenvolumen aus dem Produkt von Herzfrequenz HF und Schlagvolumen SV berechnet (38).

$$CI = \frac{HMV}{KOF} = \frac{HF * SV}{KOF} \left[\frac{l}{min \cdot m^2} \right] \quad (2)$$

Das Herzminutenvolumen wird aus den Befunden der Rechtsherzkatheteruntersuchung entnommen. Die Körperoberfläche KOF wird nach der Dubois Formel (3) wie folgt berechnet (77):

$$KOF [m^2] = 0,007184 * Körpergröße [cm]^{0,752} * Körpergewicht [kg]^{0,425} \quad (3)$$

In dieser Arbeit wurde die Dubois Formel verwendet, da sie die am häufigsten verwendete Methode zur Errechnung der Körperoberfläche in der Medizin darstellt (78). Größe und Gewicht hierfür wurden *Eurotransplant* entnommen.

Der zentrale Venendruck entspricht dem Druck im rechten Vorhof und ist ein Indikator für die Vorlast (79). Der Normwert beträgt 4-16 cmH₂O bzw. 3-12 mmHg (79). Eine mögliche Ursache für einen erhöhten zentralen Venendruck ist eine Rechtsherzinsuffizienz (79), beispielsweise im Rahmen eines Cor pulmonale.

Der PVR kann nicht direkt gemessen werden. Er kann mithilfe des mittleren pulmonalarteriellen Drucks mPAP und des mittleren linken Vorhofdrucks mLAP gemäß Formel (4) berechnet werden. Dabei wird der mittlere linke Vorhofdruck meistens dem PCWP gleichgesetzt (80).

$$PVR = \frac{mPAP - mLAP}{HMV} [WU] \quad (4)$$

PVR Werte, die in den Befunden der Rechtsherzkatheteruntersuchung in der Einheit [$dyn \cdot s \cdot cm^{-5}$] angegeben sind, wurden mithilfe des Umrechnungsfaktors 1/80 gemäß Formel (5) in die Einheit [WU] = [Wood Units] umgerechnet (80, 81).

$$PVR = \frac{mPAP - mLAP}{HMV} * 80 [dyn * s * cm^{-5}] \quad (5)$$

Gemäß der Leitlinie der *European Society of Cardiology* und der *European Respiratory Society* zu Diagnose und Therapie der pulmonalen Hypertonie von 2022 werden die Organempfänger mittels des mittleren pulmonalarteriellen Drucks, PCWP in die Kategorien keine PH, präkapilläre PH und postkapilläre PH eingeteilt (44). Ab einem mittleren pulmonalarteriellen Druck ≥ 20 mmHg liegt bei den Patienten definitionsgemäß eine PH vor (44). Wenn gleichzeitig der PCWP ≤ 15 mmHg beträgt, werden die Organempfänger in die Kategorie präkapilläre PH eingeteilt, wenn der PCWP > 15 mmHg ist, in die postkapilläre PH, wie in Tabelle 3 dargestellt (44). Lag gemäß des pulmonalarteriellen Drucks eine PH vor und der PCWP war nicht ermittelbar, wurde der Patient in die Kategorie PH ohne nähere Angaben eingeteilt.

Tabelle 3: Einteilung der pulmonalen Hypertonie (PH) nach den 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and the treatment of pulmonary hypertension (44). PH: pulmonale Hypertonie, mPAP: mittlerer pulmonalarterieller Druck, PCWP: Lungenkapillarenverschlussdruck.

Einteilung der PH	mPAP [mmHg]	PCPW [mmHg]
Keine PH	< 25	
Präkapilläre PH	≥ 25	≤ 15
Postkapilläre PH	≥ 25	> 15

Mittels PVR kann die postkapilläre PH weiter unterteilt werden. Wenn der $PVR \leq 2$ WU beträgt, liegt eine isoliert postkapilläre Form vor, ist der $PVR > 2$ WU, eine gemischt prä- und postkapilläre PH (44).

Body-Mass-Index

Der Body-Mass-Index (BMI) bewertet das Körpergewicht eines Menschen in Relation zum Quadrat seiner Körpergröße und wird mit der Formel (6) berechnet (82).

$$BMI = (Körpergewicht[kg]) / (Körpergröße^2[m^2]) \quad (6)$$

Die Einteilung für Erwachsene erfolgt gemäß der WHO in folgende Kategorien (82), wie Tabelle 4 zeigt.

Tabelle 4: Einteilung des Body-Mass-Index.

Kategorie	BMI [kg/m ²]
Untergewicht	< 18,5
Normalgewicht	18,5 – 24,9
Übergewicht	25 – 29,9
Adipositas	≥ 30

Adipositas ist ein unabhängiger Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen (83).

Diabetes mellitus

Diabetes mellitus ist eine Stoffwechselerkrankung, die klinisch durch eine chronische Hyperglykämie gekennzeichnet ist (84). Für diese Arbeit wurde für das Vorliegen von Diabetes mellitus vor Transplantation die Einteilung entsprechend Eurotransplant verwendet, die in einen primär und einen nicht-primär insulinabhängigen Diabetes mellitus einteilt (85). Ein nach Transplantation neu aufgetretener Diabetes mellitus wurde Arztbriefen und Medikationslisten entnommen.

Hypercholesterinämie und Hyperlipoproteinämie

Nach der arteriellen Hypertonie ist die Hypercholesterinämie der wichtigste Risikofaktor für Herz-Kreislauf-Erkrankungen (86). Eingeteilt wurde die Hypercholesterinämie, wie Tabelle 5 zeigt, angelehnt an die Klassifikation der *Adult Treatment Panel III Guidelines*, die das Gesamtcholesterin in drei Klassen gliedert (86):

Tabelle 5: Einteilung des Gesamtcholesterins.

Einteilung in dieser Arbeit	Klassifikation nach ATP III	Werte in [mg/dl]
Normal	Erwünscht	< 200
Erhöht	Grenzwertig hoch	200 - 239
Erhöht	Hoch	≥ 240

Bei Einnahme von Statinen oder anderen cholesterinsenkenden Medikamenten wurde der Patient unabhängig von der Höhe des Cholesterinwertes in die Kategorie Hypercholesterinämie eingeteilt. Da Miller et al. aufzeigen, dass der größte Anstieg des Gesamtcholesterins im ersten Jahr nach solider

Organtransplantation erfolgt, wurde das Gesamtcholesterin kurz vor Transplantation und etwa ein Jahr nach Transplantation erfasst (30).

Das Lipoprotein(a) ist ein unabhängiger kardiovaskulärer Risikofaktor (87) und wird überwiegend genetisch determiniert. Werte > 50 mg/dl korrelieren mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko (87).

Lungenallokations-Score

Die Einteilung des LAS erfolgte in den low-LAS < 50 und den high-LAS ≥ 50 (4, 14). Bei Patienten mit einem low-LAS muss der Score alle 90 Tage neu evaluiert werden, bei einem high-LAS alle 14 Tage (14).

Tiffeneau Index

Der Tiffeneau Index oder die relative Einsekundenkapazität beschreibt das forcierte expiratorische Volumen (FEV₁) bezogen auf die forcierte Vitalkapazität (FVC) während der ersten Sekunde (53, 88, 89). Die relative Einsekundenkapazität rFEV₁ wird nach Formel (7) berechnet.

$$rFEV_1 = \frac{FEV_1}{FVC} \quad (7)$$

Gemäß der Leitlinie zur Spirometrie von 2015 und der Nationalen Versorgungsleitlinie COPD von 2022 liegt eine obstruktive Ventilationsstörung vor, wenn die relative Einsekundenkapazität unter dem *lower limit of normal* liegt, das von der *Global Lung Function Initiative* als die 5. Perzentile der entsprechenden Altersgruppe festgelegt wurde (53, 88, 89). Die Definition der Diagnose COPD über den Grenzwert der relativen Einsekundenkapazität < 0,7 soll nur verwendet werden, wenn die Referenzwerte der *Global Lung Function Initiative* nicht vorhanden sind (53). Bhatt et al. ermittelten 2019 für den *lower limit of normal* Grenzwert eine schlechtere Vorhersage bezüglich COPD bedingter Krankenhauseinweisung und Mortalität verglichen mit ihrem errechneten Grenzwert von 0,71, der sich statistisch nicht signifikant von dem Grenzwert von 0,7 unterscheidet, sodass sie schlussfolgern, dass der Grenzwert von 0,7 zur Identifikation von Patienten mit klinisch signifikanter COPD ausreichend ist (89).

Störungen des Säure-Base-Haushaltes

Störungen des Säure-Base-Haushaltes lassen sich über den pH, den Kohlenstoffdioxidpartialdruck, den Sauerstoff-Partialdruck und die

Bicarbonatkonzentration feststellen und einteilen (90). Der pH wird gemäß der Henderssen Hasselbach Gleichung in Formel 8 über den negativen dekadischen Logarithmus der H_3O^+ Ionen Konzentration angegeben (90):

$$pH = -\log (H_3O^+) \quad (8)$$

Ab einem pH-Wert von $< 7,36$ liegt eine Azidose vor, ab einem pH-Wert von $> 7,44$ eine Alkalose (90). Mithilfe des Kohlenstoffdioxidpartialdruck und der Bicarbonatkonzentration kann festgestellt werden, ob eine respiratorische oder metabolische Störung zugrunde liegt (90). Normwerte für den Kohlenstoffdioxidpartialdruck liegen bei 40 ± 5 mmHg, für die Bicarbonatkonzentration bei 21-25 mmol/l (90).

Kardiovaskulären Erkrankungen und Atherosklerose

Die Kohorte der Organempfänger mit einer kardiovaskulären Erkrankung umfasst Patienten, bei denen vor Transplantation mindestens eine der folgenden Erkrankungen diagnostiziert wurde: Myokardinfarkt, pAVK, ischämischer Schlaganfall, Aneurysma, Sklerose der Carotiden, Koronarsklerose, arterielle Hypertonie, Kardiomyopathie, Myokarditis, Herzrhythmusstörungen, arterielle Thrombosen, Herzthrombosen, tiefe Venenthrombose, Lungenembolie, leicht eingeschränkte, moderat eingeschränkte oder stark eingeschränkte LVEF, eingeschränkte TAPSE, Herzklappenerkrankung ab Grad II, auffällige kardiale Drücke.

In der Gruppe der Patienten mit Atherosklerose werden alle Patienten mit einer kardiovaskulären Erkrankung zusammengefasst, die auf dem Prozess der Atherogenese beruhen. Das beinhaltet in dieser Arbeit das Vorliegen einer KHK ab einem Stenosegrad ≥ 10 % oder einer koronaren Intervention zur Revaskularisation vor Transplantation, das Vorliegen einer Sklerose der Carotiden und das Vorliegen einer pAVK. Patienten, die eine transitorische ischämische Attacke ohne Nachweis von Sklerose der Carotiden erlitten, und keine sonstige atherosklerotisch bedingte Erkrankung hatten, wurden nicht in die Gruppe der Patienten mit atherosklerotisch bedingten (Folge-) Erkrankungen aufgenommen.

Todesursache

Die Einteilung der Todesursachen erfolgte angelehnt an die der *International Society for Heart and Lung Transplantation* in die Kategorien Transplantatversagen, akute Abstoßung, Infektion, maligne Tumore, kardiovaskulär, technisch,

multiples Organversagen, sonstige Todesursachen und unbekannte Todesursachen (91–93). Die *International Society for Heart and Lung Transplantation* teilt zusätzlich noch in die Kategorie Bronchiolitis obliterans/-Syndrom ein (91–93), die in dieser Arbeit nicht berücksichtigt wurde, da Patienten mit dieser Erkrankung retransplantiert wurden, was zum Ausschluss aus der Studienkohorte führte. In dieser Arbeit wurde die Kategorie unbekannte Todesursache eingeführt, da nicht bei allen Patienten die Todesursache ermittelt werden konnte. Technische Todesursachen beschreiben Ursachen, die mit dem Transplantationsverfahren zusammenhängen (93). Die Todesursache wurde, wenn möglich aus dem Obduktionsbericht entnommen, ansonsten aus dem Totenschein oder dem Arztbrief. Hierbei wurde das Grundleiden, an dem der Patient starb, als Todesursache genommen (94).

2.4 Statistische Analyse

Die statistische Auswertung erfolgte mit der Software R (*R version 4.1.0 The R Foundation for Statistical Computing*). Kaplan-Meier-Kurven und Cox-Regressionsmodelle wurden mit der Software R erstellt, Abbildung 1 und Abbildung 2 mittels Inkscape.

Patienten ohne und mit KHK wurden hinsichtlich Basischarakteristika, kardiovaskulärer Vorerkrankungen, Befunde aus kardiovaskulären Untersuchungen, kardiovaskulären Risikofaktoren, Daten des Organempfängers aus Eurotransplant, perioperative Daten, Parameter weiterer Organsysteme und Laborwerte sowie kardiovaskuläre Erkrankungen und Risikofaktoren nach Lungentransplantation verglichen. Metrische Daten wurden auf Normalverteilung mittels Shapiro-Wilk-Test getestet. Bei $p < 0,05$ wurde die Nullhypothese abgelehnt und eine Normalverteilung der Daten abgelehnt. Normalverteilte Variablen wurden als Mittelwert mit Standardabweichung, nicht normalverteilte Variablen als Median mit Interquartilsabstand IQR (25. – 75. Perzentile) und kategorialen Variablen als absolute und relative Häufigkeit angegeben. Fehlende Werte wurden in der Gruppe ohne, mit KHK, sowie gesamt in den Tabellentexten angegeben. Die p-Werte des Gruppenvergleichs wurden für kontinuierliche nicht-normalverteilte Variablen mit dem Kruskal-Wallis Test und für kategoriale Variablen mit dem Chi-Quadrat-Test ermittelt.

Für die Untersuchung der Häufigkeitsverteilung der Todesursache wurde der exakte Test von Fisher verwendet.

Mit allen erhobenen Parametern wurde eine univariate Cox-Regression, sowohl für alle Lungentransplantierten als auch nur für Lungentransplantierte mit einer KHK durchgeführt. Dadurch sollen mögliche Confounder zur Durchführung einer multivariaten Cox-Regression gezeigt werden sowie mögliche Prädiktoren für Organempfänger mit KHK gefunden werden. In der univariaten Cox-Regression gelten Werte von $p < 0,05$ als statistisch signifikant. In den Tabellen wurden zudem das Hazard Ratio, das obere und untere 95 % KI der Hazard Ratio sowie der p-Wert des Likelihood-Quotienten Tests angegeben.

Das kumulative Überleben der Gesamtpopulation und der unterschiedlichen Gruppen wurde mit der Kaplan-Meier Methode berechnet und die Überlebenskurve als Kaplan-Meier Plot visualisiert. Unter Verwendung des Log-Rank-Tests wurden die Überlebenskurven von zwei oder mehr Gruppen verglichen. Werte von $p < 0,05$ im Log-Rank-Tests gelten als statistisch signifikant. Da ein signifikanter p-Wert zeigt, dass mindestens eine Gruppe von den anderen abweicht, jedoch nicht welche Gruppe, wurden anschließend paarweise Vergleiche in den Modellen mit auffälligen p-Werten durchgeführt. Zur Kontrolle potentieller Confounder wurde bei Modellen mit p-Werten $< 0,05$ eine multivariate Cox-Regression durchgeführt (95). Da in der univariaten Analyse zu viele Parameter statistisch signifikant waren, um diese regelrecht in einem multivariaten Cox-Modell beurteilen zu können, wurde sich im multivariaten Cox-Modell auf das Alter des Empfängers bei Transplantation, die Indikation zur Transplantation, das Geschlecht des Empfängers und der jeweilige in der univariaten Analyse untersuchte Parameter beschränkt. Die Ergebnisse der multivariaten Cox-Regression wurden in einem Forest-Plot visualisiert.

3. Ergebnisse

Zwischen 2013 und 2020 wurden insgesamt 559 Patienten lungentransplantiert, von denen 524 die Einschlusskriterien erfüllen.

3.1 Basisinformationen der Gesamtkohorte

Insgesamt werden retrospektiv die Daten von 559 Patienten erhoben, die sich zwischen dem 01.01.2013 und dem 31.12.2020 am Klinikum der Universität München einer Lungentransplantation unterzogen. Patienten mit einer Herz-Lungen-Transplantation werden nicht betrachtet. Der Datenbankschluss erfolgte am 31.12.2021.

Die in Kapitel 2.1 beschriebenen Ein- und Ausschlusskriterien werden im Flussdiagramm in Abbildung 2 grafisch dargestellt.

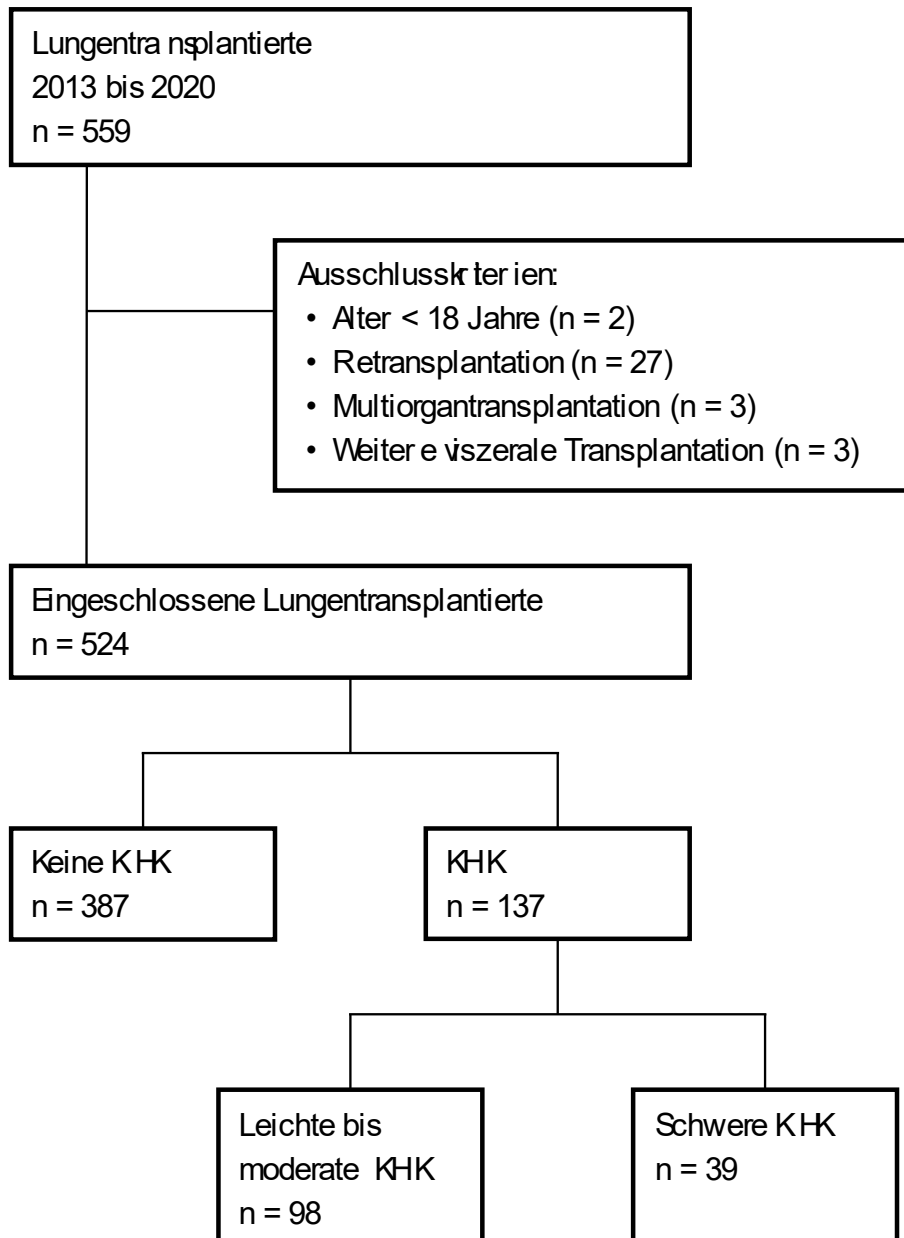


Abbildung 2: Kriterien zum Ein- und Ausschluss des Patientenkollektiv; n: Anzahl an Patienten, KHK: Koronare Herzkrankheit.

Ausgeschlossen wurden pädiatrische (Alter ≤ 18 Jahren, n = 2, 0,4 %) und retransplantierte (n = 27, 4,8 %) Organempfänger sowie Organempfänger, denen während der Lungentransplantation weitere Organe transplantiert wurden (n = 3, 0,5 %). Auch wenn zuvor bereits andere viszerale Transplantationen (n = 3, 0,5 %) durchgeführt wurden, wurden diese Patienten von der Studie ausgeschlossen. Die letztendliche Kohorte umfasst 524 Patienten, von denen 137 an einer KHK erkrankt sind. 98 Patienten haben eine leichte bis moderate KHK und 39 eine schwere KHK.

Die Gesamtkohorte wird anhand des Vorliegens von Koronarsklerose in der Koronarangiographie in die zwei Gruppen keine KHK und KHK eingeteilt und deren Charakteristika in den Tabellen 6 bis 11 dargestellt und verglichen. Tabelle 6 zeigt Basischarakteristika, Tabelle 7 und 8 kardiovaskuläre Diagnostik sowie kardiovaskuläre Risikofaktoren, die vor Transplantation durchgeführt wurde bzw. vorlagen. Daten, die an Eurotransplant übermittelt wurden, werden in Tabelle 9 aufgeführt, in Tabelle 10 perioperative Daten sowie Laborwerte und Parameter aus den Organsystemen Lunge, Leber, Niere und der Säure-Basehaushalt vor Transplantation. Kardiovaskuläre Erkrankungen und Risikofaktoren nach Lungentransplantation werden in Tabelle 11 gezeigt.

Das mediane Zeitintervall zwischen Koronarangiographie und Lungentransplantation beträgt 315,0 Tage [IQR, 136,5 Tage, 647,5 Tage]. Dabei ist das Zeitintervall zwischen Durchführung der Koronarangiographie und Transplantation bei Patienten ohne KHK mit medianen 366,0 Tagen [IQR, 149,0 Tage, 504,8 Tage] länger als bei Patienten mit KHK mit medianen 249,0 Tagen [IQR, 122,0 Tage, 522,0 Tage] (Kruskal-Wallis Test, $p < 0,014$). Insgesamt wird bei 137 Patienten eine KHK diagnostiziert. 37 Organempfänger erhielten vor Transplantation eine Revaskularisation. Von den 137 Patienten mit KHK haben 98 Organempfänger leichte bis moderate Stenosen, die als eine Stenose des Hauptstammes $< 50\%$ und/oder weiterer Koronaräste $< 70\%$ definiert wird. Eine schwere Stenose ist in dieser Arbeit definiert als eine Revaskularisation vor Transplantation, eine Stenose des Hauptstammes $\geq 50\%$, eine Stenose weiterer Koronaräste $\geq 70\%$ oder eine Kombination aus den vorherig genannten Befunden und wird bei 39 Patienten diagnostiziert.

Von den 37 Patienten, bei denen vor Transplantation eine koronare Revaskularisation durchgeführt wurde, erhielten 27 Patienten eine PCI mit einer Stenteinlage, 3 Patienten erhielten zwei Stents, 2 Transplantierte drei Stents und einer fünf Stenteinlagen. Ein Patient erhielt neben zwei Stenteinlagen mittels PCI eine perkutane transluminale Koronarangioplastie, zwei Patienten erhielten eine perkutane transluminale Koronarangioplastie. Ein Patient erhielt eine CABG. Die Intervention findet im Median 988,5 Tage = 2,71 Jahre [IQR, 434,0 Tage = 1,19 Jahre, 2528,2 Tage = 6,92 Jahre] vor Transplantation statt. 59,5 % ($n = 22$) der Revaskularisationen erfolgen an der LAD, gefolgt von 35,1 % ($n=13$) an der RCA und 10,8 % ($n = 4$) an der LCx sowie 8,1 % ($n = 3$) am Hauptstamm. Ein

Patient aus der Revaskularisation-Gruppe hat einen chronischen Verschluss der RCA.

Der Großteil ($n = 88$, 64,24 %) der 137 Patienten mit KHK hat neben der KHK weitere kardiovaskuläre Erkrankungen. Nur 32 Patienten (23,36 %) mit KHK haben keine weiteren kardiovaskulären Erkrankungen. Bei 17 Patienten ist nicht bekannt, ob neben der KHK eine weitere kardiovaskuläre Erkrankung vorliegt.

Basischarakteristika

Tabelle 6 vergleicht die Basischarakteristika der Organempfänger ohne und mit KHK. Vergleich der Patienten ohne und mit KHK zeigte sich, dass die Patienten zum Zeitpunkt der Transplantation mit KHK im Durchschnitt etwa 6,5 Jahre älter sind als die ohne KHK ($p < 0,001$) und vermehrt männlich ($p < 0,001$). Die Indikationen zur Transplantation variieren in den Gruppen ohne und mit KHK ($p < 0,001$). So sind restriktive Lungenerkrankungen, zusammengefasst in Gruppe D, sowohl bei den keine KHK-Patienten als auch bei den KHK-Patienten mit 47,5 % bzw. 67,9 % die häufigste Indikation zur Transplantation. Lungengefäßerkrankungen (Gruppe B) und zystische Fibrose oder Antikörpermangelsyn-drome (Gruppe C) treten ausschließlich bei Patienten ohne KHK auf. Auch beim Vergleich der Körpergröße zeigt sich mit $p = 0,007$ ein signifikanter Unterschied. Hierbei ist die Körpergröße der Patienten in der KHK-Gruppe mit 173 cm im Median 3 cm größer als die der Organempfänger in der keine KHK-Gruppe. Beim Vergleich der Blutgruppe ($p = 0,344$) zeigt sich ebenso wie bei der Reanimation ($p = 0,223$) kein Unterschied zwischen der Gruppe ohne und mit KHK.

Tabelle 6: Basischarakteristika. Tx: Transplantation, Gruppe A: Gruppe der obstruktiven Lungenerkrankungen, Gruppe B: Gruppe der Lungengefäßerkrankungen, Gruppe C: Gruppe der zystischen Fibrose und Antikörpermangelsyndrome, Gruppe D: Gruppe der restriktiven Lungenerkrankungen. Fehlende Daten (Gruppe ohne KHK, Gruppe mit KHK, Σ): ¹ (3,1,4).

Basischarakteristika	Gesamtkohorte (n = 524)	Koronare Herzkrankheit		p-Wert
		Keine KHK (n = 387)	KHK (n = 137)	
Alter bei Tx [Jahre]	56,25 [47,36, 61,96]	54,24 [41,27, 60,22]	60,83 [57,44, 63,73]	< 0,001
Männliches Geschlecht	292 (55,7)	195 (50,4)	97 (70,8)	< 0,001
Indikation zur Tx				< 0,001
Gruppe A	147 (28,1)	103 (26,6)	44 (32,1)	
Gruppe B	25 (4,8)	25 (6,5)	0 (0,0)	
Gruppe C	75 (14,3)	75 (19,4)	0 (0,0)	
Gruppe D	277 (52,9)	184 (47,5)	93 (67,9)	
Blutgruppe ¹				0,344
0	187 (36,0)	146 (38,0)	41 (30,1)	
A	226 (43,5)	159 (41,4)	67 (49,3)	
B	81 (15,6)	59 (15,4)	6 (4,4)	
AB	26 (5,0)	20 (5,2)	22 (16,2)	
Körpergröße [cm]	170,00 [164,00, 178,00]	170,00 [163,00, 177,00]	173,00 [166,75, 180,00]	0,007
Reanimation	5 (1,0)	2 (0,5)	3 (2,2)	0,223
Reanimation aus kardialer Ursache	2 (0,4)	1 (0,3)	1 (0,7)	1,000

Kardiovaskuläre Vorerkrankungen und Befunde aus kardiovaskulären Untersuchungen

Beim Vergleich der Gruppen ohne und mit KHK hinsichtlich der kardiovaskulären Vorerkrankungen zeigt sich in Tabelle 7 für alle atherosklerotisch bedingten Folgeerkrankungen mit Ausnahme der ischämischen Schlaganfälle und Aneurysmen statistisch signifikante p-Werte. Der Myokardinfarkt tritt mit einem p-Wert von $< 0,001$ bei Organempfängern mit einer KHK fast 13-mal so häufig auf wie bei Organempfängern ohne KHK, die pAVK fast 9-mal so häufig bei einem p-Wert von 0,006 und eine Sklerose der Carotiden mehr als doppelt so häufig bei einem p-Wert von $< 0,001$. Damit tritt in der KHK-Gruppe der Myokardinfarkt bei 10,2 % der Organempfänger auf, die pAVK bei 4,4 % und die Sklerose der Carotiden bei 27,7 %. Bei drei Patienten aus der KHK-Gruppe mit Sklerose der Carotiden wurde eine Intervention der Carotisstenose vor Transplantation durchgeführt. Auch bei der arteriellen Hypertonie zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen ohne und mit KHK ($p < 0,001$).

Weitere Herzerkrankungen sind in den Kohorten ohne und mit KHK ähnlich häufig vertreten. Für die Kardiomyopathie errechnet sich ein p-Wert von 1,000, für die Myokarditis von 0,533, für Herzrhythmusstörungen von 0,789, für arterielle Thrombosen von 0,971, für kardiale Thrombosen von 1,000, für tiefe Venenthrombosen von 0,415, für die Lungenarterienembolie von 1,000 und für sonstige kardiovaskuläre Erkrankungen von 0,339. Unter der Kategorie sonstige kardiovaskuläre Erkrankungen werden kardiale Dekompensationen, Vorhofseptumdefekte, persistierende und verschlossene Foramina ovalia, EKG-Veränderungen wie eine verlängerte QT-Zeit oder ein Linksschenkelblock und Subarachnoidalblutungen erfasst. Bei den Herzrhythmusstörungen treten Vorhofflimmern und Vorhofflattern mit 72 % aller Herzrhythmusstörungen am häufigsten auf. Ein Patient aus der Gruppe ohne KHK sowie zwei Patienten aus der Gruppe mit KHK haben einen Herzschrittmacher.

Die in der transthorakalen Echografie erhobenen LVEF und TAPSE zeigen beide keine Unterschiede in der Verteilung unterschiedlicher Schweregrade beim Vergleich der Kohorte ohne und mit KHK ($p = 0,963$, $p = 1,000$). So treten in den Gruppen ohne und mit KHK eine normale LVEF in 94,1 % ($n = 352$, $n = 127$) der Fälle auf, eine leicht eingeschränkte LVEF in 5,3 % ($n = 20$) in der Kohorte ohne

KHK bzw. 5,2 % ($n = 7$) in der Kohorte mit KHK und eine moderat eingeschränkte LVEF in 0,5 % ($n = 2$) in der Gruppe ohne KHK und 0,7 % ($n = 1$) in der Gruppe mit KHK. Stark eingeschränkte LVEF sind in keiner der beiden Gruppen vertreten. Die Prävalenz einer normalen TAPSE lag in der Gruppe ohne KHK bei 90,5 % ($n = 249$) und in der Gruppe mit KHK bei 90,9 % ($n = 90$). Eingeschränkt war die TAPSE in 9,5 % ($n = 26$) in der Gruppe ohne KHK und in 9,1 % ($n = 9$) in der Gruppe mit KHK. Auch in der Prävalenz der Klappenerkrankung war kein Unterschied zu sehen ($p = 0,422$). Über die Hälfte der erhobenen Klappenerkrankungen waren Trikuspidalklappeninsuffizienzen ($n = 24$). Drei Patienten aus der Gruppe ohne KHK erhielten vor Transplantation eine Transkatheter-Aortenklappenimplantation zur Therapie ihrer hochgradigen Aortenklappenstenose.

Die im Rechtsherzkatheter gemessenen Drücke zeigen einen statistisch signifikanten Unterschied in den Gruppen ohne und mit KHK. Beim Betrachten des kardialen Index fiel ein um 0,2 l/min/m² niedrigerer Wert in der Gruppe mit KHK im Vergleich zu der Gruppe ohne KHK bei einem p-Wert von 0,017 auf. Der mittlere Pulmonalarteriendruck lag im Median in der KHK-Gruppe um 3 mmHg unterhalb der Werte der Gruppe ohne KHK ($p = 0,016$), der PCWP um 1 mmHg niedriger ($p = 0,002$), beim zentralen Venendruck zeigte sich im Median kein Unterschied ($p = 0,021$) und der PVR war um 0,4 WU niedriger ($p = 0,007$). Die Prävalenz der PH ist bei Organempfängern ohne KHK höher als in der Gruppe mit KHK. Der Unterschied ist statistisch nicht signifikant ($p = 0,141$).

Tabelle 7: Kardiovaskuläre Vorerkrankungen und Befunde aus kardiovaskulären Untersuchungen. pAVK: periphere arterielle Verschlusskrankheit, HRST: Herzrhythmusstörung, TVT: tiefe Venenthrombose, LAE: Lungenarterienembolie, LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion, TAPSE: *tricuspid annular plane systolic excursion*, CI: Herzindex = kardialer Index, mPAP: mittlere Pulmonalarteriendruck, PCWP: *pulmonary capillary wedge pressure* = Lungenkapillarenverschlussdruck, CVP: central venous pressure = zentraler Venendruck, PVR: *pulmonary vascular resistance* = pulmonaler Gefäßwiderstand, PH: Pulmonale Hypertonie. Fehlende Daten (Gruppe ohne KHK, Gruppe mit KHK, Σ): ¹ (91,31,122), ² (13, 2, 15), ³ (112, 38, 150), ⁴ (23, 5, 28), ⁵ (6, 1, 7), ⁶ (10, 5, 15), ⁷ (34, 18, 52), ⁸ (100, 41, 141), ⁹ (6, 1, 7).

		Koronare Herzkrankheit		
Kardiovaskuläre Vorerkrankungen und Befunde aus kardiovaskulären Untersuchungen	Gesamtkohorte (n = 524)	Keine KHK (n = 387)	KHK (n = 137)	p-Wert
Atherosklerotisch bedingte Folgeerkrankungen				
Myokardinfarkt	17 (3,2)	3 (0,8)	14 (10,2)	< 0,001
pAVK	8 (1,5)	2 (0,5)	6 (4,4)	0,006
Intervention der pAVK	5 (1,0)	2 (0,5)	3 (2,2)	0,223
Schlaganfall	7 (1,3)	4 (1,0)	3 (2,2)	0,562
Aneurysma	4 (0,8)	3 (0,8)	1 (0,7)	1,000
Sklerose der Carotiden ¹				< 0,001
Keine Sklerose	319 (79,4)	251 (84,8)	68 (64,2)	
Moderate Sklerose	75 (18,7)	41 (13,9)	34 (32,1)	
Hämodynamisch relevante Sklerose	8 (2,0)	4 (1,4)	4 (3,8)	
Weitere kardiovaskuläre Erkrankungen				
Arterielle Hypertonie	181 (34,5)	113 (29,2)	68 (49,6)	< 0,001
Kardiomyopathie	6 (1,1)	4 (1,0)	2 (1,5)	1,000
Myokarditis	4 (0,8)	4 (1,0)	0 (0,0)	0,533

HRST				0,789
Vorhofflimmern/- flattern	23 (4,4)	18 (4,7)	5 (3,6)	
Sonstige HRST	9 (1,7)	6 (1,6)	3 (2,2)	
Herzschrittmacher	3 (0,6)	1 (0,3)	2 (1,5)	0,346
Ablation	5 (1,0)	4 (1,0)	1 (0,7)	1,000
Arterielle Throm- bose	2 (0,4)	2 (0,5)	0 (0,0)	0,971
Kardiale Throm- bose	1 (0,2)	1 (0,3)	0 (0,0)	1,000
TVT	19 (3,6)	12 (3,1)	7 (5,1)	0,415
LAE	34 (6,5)	25 (6,5)	9 (6,6)	1,000
Sonstige kar- diovaskuläre Er- krankungen	37 (7,1)	30 (7,8)	7 (5,1)	0,339
Transthorakale Echokardiografie/Linksherzkatheter				
LVEF ²				0,963
Normal	479 (94,1)	352 (94,1)	127 (94,1)	
Leicht einge- schränkt	27 (5,3)	20 (5,3)	7 (5,2)	
Moderat einge- schränkt	3 (0,6)	2 (0,5)	1 (0,7)	
Stark einge- schränkt	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	
TAPSE ³				1,000
Normal	339 (90,6)	249 (90,5)	90 (90,9)	
Eingeschränkt	35 (9,4)	26 (9,5)	9 (9,1)	
Klappenerkran- kung	45 (8,6)	36 (9,3)	9 (6,6)	0,422
RHK				
CI ⁴ [l/min/m ²]	3,1 [2,7, 3,7]	3,2 [2,7, 3,7]	3,0 [2,6, 3,5]	0,017
mPAP ⁵ [mmHg]	24 [20, 32]	25 [20, 32]	22 [19, 28]	0,016

PCWP⁶ [mmHg]	8 [6, 11]	8 [6, 11]	7 [5, 10]	0,002
CVP⁷ [mmHg]	4 [2, 7]	4 [3, 7]	4 [2, 6]	0,021
PVR⁸ [WU]	2,8 [2,0, 4,3]	3,0 [2,1, 4,6]	2,6 [1,9, 3,5]	0,007
PH ⁹				0,141
Keine PH	260 (50,3)	181 (47,5)	79 (58,1)	
Präkapilläre PH	236 (45,6)	182 (47,8)	54 (39,7)	
Postkapilläre PH	19 (3,7)	16 (4,2)	3 (2,2)	
PH ohne nähere Angaben	2 (0,4)	2 (0,5)	0 (0,0)	

Kardiovaskuläre Risikofaktoren

Die Hauptrisikofaktoren für Atherosklerose Nikotinabusus, erhöhter BMI, Diabetes mellitus sowie Hypercholesterinämie, dargestellt in Tabelle 8, zeigen statistisch signifikante Unterschiede in den Gruppen mit und ohne KHK. Der Anteil an ehemaligen Rauchern lag bei den Organempfängern ohne KHK bei 40,1 % und bei denen mit KHK um über 17,6 % höher bei 57,7 % ($p = 0,001$). Untergewicht war in der Kohorte ohne KHK mit 17,9 % stärker vertreten als in der Kohorte mit KHK, Übergewicht in der Gruppe mit KHK stärker ($p = 0,001$). Nur ein Patient wurde mit Adipositas transplantiert. Dieser hatte keine KHK. Der Anteil an Patienten ohne Diabetes mellitus ist in den Gruppen ohne und mit KHK mit 83,2 % und 84,7 % ähnlich. Nicht insulinpflichtiger Diabetes mellitus war in der KHK-Gruppe mit 9,5 % mehr als doppelt so häufig vertreten wie in der Gruppe ohne KHK, beim insulinpflichtigen Diabetes verhält es sich umgekehrt. Der p-Wert für Unterschiede in den Gruppen ohne und mit KHK bezüglich Diabetes mellitus lag bei 0,005. Auch der Unterschied in der Prävalenz der Hypercholesterinämie war mit einem p- Wert von 0,001 bei einem Anteil von 21,9 % in der Gruppe ohne KHK und 37,6 % in der Gruppe mit KHK statistisch signifikant. Der Entzündungsmarker C-reaktives Protein lag in der Gruppe ohne KHK im Median bei 0,90 mg/dl, in der Gruppe mit KHK bei 0,70 mg/dl und war somit in der Gruppe ohne KHK bei einem p-Wert von 0,020 höher. Eine Erhöhung des Lipoproteins(a)-Spiegels ($p = 0,882$), das Vorliegen von Hyperurikämie ($p = 0,949$),

chronischer Anämie ($p = 1,000$) oder rheumatologischen Erkrankungen ($p = 0,560$) waren in den Gruppen ohne und mit KHK ähnlich verteilt.

Tabelle 8: Kardiovaskuläre Risikofaktoren. BMI: Body-Mass-Index, CRP: C-reaktives Protein, Lp(a): Lipoprotein(a). Fehlende Daten (Gruppe ohne KHK, Gruppe mit KHK, Σ): ¹ (1,1,2), ² (191, 64, 255), ³ (26, 4, 30), ⁴ (159, 46, 205).

Kardiovaskuläre Risikofaktoren	Gesamtkohorte (n = 524)	Koronare Herzkrankheit		p-Wert
		Keine KHK (n = 387)	KHK (n = 137)	
Rauchen	234 (44,7)	155 (40,1)	79 (57,7)	0,001
BMI¹ [kg/m²]				0,001
Untergewicht	79 (15,1)	69 (17,9)	10 (7,4)	
Normalgewicht	275 (52,7)	208 (53,9)	67 (49,3)	
Übergewicht	164 (31,4)	105 (27,2)	59 (43,4)	
Adipositas	4 (0,8)	4 (1,0)	0 (0,0)	
Diabetes mellitus				0,005
Kein Diabetes mellitus	438 (83,6)	322 (83,2)	116 (84,7)	
Nicht insulinpflichtig	28 (5,3)	15 (3,9)	13 (9,5)	
Insulinpflichtig	58 (11,1)	50 (12,9)	8 (5,8)	
Hyperurikämie	6 (1,1)	5 (1,3)	1 (0,7)	0,949
Chronische Anämie	17 (3,2)	13 (3,4)	4 (2,9)	1,000
Rheumatologische Erkrankung	24 (4,6)	16 (4,1)	8 (5,8)	0,560
CRP² [mg/dl]	0,90 [0,30, 3,60]	0,90 [0,30, 4,00]	0,70 [0,20, 1,50]	0,020
Hypercholesterinämie³	129 (26,1)	79 (21,9)	50 (37,6)	0,001
Lp(a)-Erhöhung ⁴	71 (22,3)	52 (22,8)	19 (20,9)	0,882

Perioperative Daten

Beim Vergleich der perioperativen Daten der Kohorten ohne und mit KHK, dargestellt in Tabelle 9, fielen nur wenige signifikante Unterschiede zwischen beiden Gruppen auf. Statistisch signifikante Unterschiede bestanden in der Listungszeit und dem Transplantationsverfahren. Patienten mit einer KHK mussten im Median 30,5 Tage kürzer auf ihr neues Organ warten ($p = 0,028$). Sowohl die Organempfänger ohne als auch die mit KHK erhielten mehr Doppellungentransplantationen als Einzellungentransplantationen (84,2 % vs. 15,7 %, 57,7 % vs. 42,3), wobei eine Einzeltransplantationen häufiger rechts als links durchgeführt wurde. Der Unterschied war mit einem p -Wert $< 0,001$ statistisch signifikant. Die extrakorporale Membranoxygenierung als *Bridge to transplant* Verfahren wurde tendenziell häufiger bei Organempfängern ohne KHK verwendet, wobei der Unterschied statistisch nicht signifikant war ($p = 0,105$). In 67,6 % ($n = 25$) wurde die veno-venöse extrakorporale Membranoxygenierung verwendet, 20-mal in der Gruppe ohne KHK und 5-mal in der Gruppe mit KHK. Die veno-arterielle extrakorporale Membranoxygenierung wurde nur bei einem Patienten aus der Gruppe ohne KHK verwendet. Bei elf Patienten gab es keine weiteren Angaben, welche extrakorporale Membranoxygenierung verwendet wurde. Diese elf Patienten waren Teil der Gruppe ohne KHK. Beim Vergleich weiterer Daten zur assistierten Beatmung, den Aufenthalt auf Intensivstation vor Transplantation, die Einnahme bestimmter Medikamente vor Transplantation oder die Prävalenz nicht kardiovaskulärer Erkrankungen, die kurz vor der Transplantation auftraten und in Eurotransplant gelistet wurden, zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied. Auch der Median des LAS in beiden Gruppen war mit 39,07 Punkten in der Gruppe ohne KHK und mit 38,00 Punkten in der Gruppe mit KHK ähnlich ($p = 0,409$).

Tabelle 9: Perioperative Daten. LAS: *lung allocation score* = Lungenallokations-Score, Tx: Transplantation, BTT: *bridge to transplant* = Überbrückung bis zur Lungentransplantation, BIPAP: *biphasic positive airway pressure* = biphasischer positiver Atemwegsdruck, CPAP: *continuous positive airway pressure* = kontinuierlich positiver Atemwegsdruck, *intermittent mechanical ventilation* = intermittierende mechanische Beatmung, *continuous mechanical ventilation* = kontinuierliche mechanische Beatmung, L: links, R: rechts. Fehlende Daten (Gruppe ohne KHK, Gruppe mit KHK, Σ): ¹ (1, 1, 2), ² (111, 28, 139), ³ (9,3,12), ⁴ (180, 60, 240).

Perioperative Daten	Gesamtkohorte (n = 524)	Koronare Herzkrankheit		p-Wert
		Keine KHK (n = 387)	KHK (n = 137)	
LAS ¹	38,91 [34,94, 46,85]	39,07 [35,12, 46,00]	38,00 [33,96, 47,87]	0,409
Zeit vom Letzten LAS bis zur Tx ² [Tage]	21 [6, 42]	20,5 [6, 40]	21 [6, 47]	0,738
Wartezeit³ [Tage]	75,00 [24,00, 264,50]	85,0 [26,00, 293,00]	54,50 [17,75, 2006,00]	0,028
BTT	37 (7,1)	32 (8,3)	5 (3,6)	0,105
BIPAP/Druckunterstützung (nicht-invasiv)	112 (21,4)	86 (22,2)	26 (19,0)	0,500
CPAP (nicht invasiv)	29 (5,5)	19 (4,9)	10 (7,3)	0,404
Intermittent mechanical ventilation	2 (0,4)	2 (0,5)	0 (0,0)	0,971
Continuous mechanical ventilation	32 (6,1)	26 (6,7)	6 (4,4)	0,438
Intensivstation	56 (10,7)	41 (10,6)	15 (10,9)	1,000
Besondere Medikamente				
Vasopressoren i.v.	21 (4,0)	16 (4,1)	5 (3,6)	1,000
Prostanoide i.v.	15 (2,9)	12 (3,1)	3 (2,2)	0,801
Antibiotikum i.v.	60 (11,5)	47 (12,1)	13 (9,5)	0,495

Nicht kardiovaskuläre Erkrankungen kurz vor der Tx				
Hämoptyse	4 (0,8)	4 (1,0)	0 (0,0)	0,533
Pneumothorax	8 (1,5)	7 (1,8)	1 (0,7)	0,631
Pulmonale Infektion	53 (10,1)	42 (10,9)	11 (8,0)	0,437
Nierenersatztherapie	1 (0,2)	1 (0,3)	0 (0,0)	1,000
Pulmonale Exazerbation	175 (33,4)	133 (34,4)	42 (30,7)	0,493
Transplantationsverfahren				< 0,001
Doppellungen-Tx	405 (77,3)	326 (84,2)	79 (57,7)	
Einzellungen-Tx L	48 (9,2)	28 (7,2)	20 (14,6)	
Einzellungen-Tx R	71 (13,5)	33 (8,5)	38 (27,7)	

Parameter weiterer Organsysteme und Laborwerte

Die Auswertung von Parametern weiterer Organsysteme und Laborwerten, dargestellt in Tabelle 10, zeigt, dass bei Organempfängern ohne KHK viele nicht-kardiologische Organfunktionen schlechter sind als bei den Organempfängern mit KHK. Die Lungenfunktionsparameter FEV₁, FVC und der Tiffeneau Index zeigen in der Gruppe ohne KHK niedrigere Werte als in der Gruppe mit KHK. Alle drei Parameter zeigen somit eine schlechtere Lungenfunktion bei Patienten ohne KHK. Die mediane FEV₁ lag in der Gruppe ohne KHK mit 27,35 % über 11 % niedriger als in der Gruppe mit KHK ($p = 0,001$), die mediane FVC mit 38 % um 4 % niedriger ($p = 0,013$). Der mediane Tiffeneau Index lag in der Gruppe ohne KHK bei 0,87 und somit um 0,20 niedriger als in der Gruppe mit KHK ($p = 0,007$). Organempfänger ohne KHK zeigten mit 89,2 % eine Tendenz zu häufigeren Sauerstofftherapie verglichen mit denen mit KHK mit 87,2 % ($p = 0,072$). Der im arteriellen Blut gemessene Kohlenstoffdioxidpartialdruck lag im Median mit 45,30 mmHg in der Gruppe ohne KHK um 1,85 mmHg höher als in der Gruppe mit KHK ($p = 0,013$). Der Sauerstoffpartialdruck zeigte im Median mit 63,50 mmHg in der Kohorte ohne KHK und 64,00 mmHg in der Kohorte mit KHK ähnliche Werte ($p = 0,930$). Der 6-min-Gehtest ($p = 0,668$) und die minimale

Sauerstoffsättigung während des 6-min-Gehtests ($p = 0,858$) waren ähnlich in den Gruppen ohne und mit KHK.

Die Laborwerte Kreatinin und Bilirubin zeigten in den Gruppen ohne und mit KHK signifikante Unterschiede mit p -Werten von 0,001 und 0,018. In der Kohorte ohne KHK lag der mediane Kreatininwert bei 0,80 mg/dl mit einem IQR von 0,70 mg/dl bis 1,00 mg/dl und in der Kohorte mit KHK bei 0,90 mg/dl mit einem IQR von 0,80 mg/dl bis 7,00 mg/dl. Der Bilirubinwert lag in den Kohorten ohne und mit KHK bei 0,50 mg/dl, in der Kohorte ohne KHK mit einem IQR von 0,30 mg/dl bis 0,60 mg/dl, in der Gruppe mit KHK von 0,40 mg/dl bis 0,70 mg/dl.

Die Organempfänger ohne KHK hatten statistisch signifikant mehr Thrombozyten ($p = 0,037$) und einen höheren *International Normalized Ratio* (INR) ($p = 0,032$). Die pH-Werte und die Bicarbonat-Werte waren in den Gruppen ohne und mit KHK ähnlich ($p = 0,561$, $p = 0,163$).

Tabelle 10: Parameter weiterer Organsysteme und Laborwerte. FEV₁: Einsekundenkapazität, FVC: forcierte Vitalkapazität, pCO₂ arteriell: arterieller Kohlendioxidpartialdruck, pO₂ = Sauerstoffpartialdruck, 6MWT: *6-Minute Walk Test* = 6-min-Gehtest, sO₂_6MWT: Sauerstoffsättigung am Ende des 6-min-Gehtests, INR: *International Normalized Ratio*. Fehlende Daten (Gruppe ohne KHK, Gruppe mit KHK, Σ): ¹ (121, 45, 166), ² (7, 3, 10), ³ (121, 46, 167), ⁴ (7, 4, 11), ⁵ (7, 1, 8), ⁶ (23, 5, 28), ⁷ (168, 46, 214), ⁸ (4, 0, 4), ⁹ (6, 0, 6), ¹⁰ (178, 25, 203), ¹¹ (192, 66, 258), ¹² (180, 61, 241), ¹³ (183, 61, 244).

Parameter weiterer Organsysteme und Laborwerte	Gesamtkohorte (n = 524)	Koronare Herzkrankheit		p-Wert
		Keine KHK (n = 387)	KHK (n = 137)	
Lungenfunktionsparameter				
FEV ₁ ¹ [%]	33,00 [20,42, 47,00]	27,35 [20,00, 45,08]	39,00 [27,27, 53,25]	0,001
FVC ² [%]	39,00 [30,00, 50,00]	38,00 [29,00, 48,00]	42,00 [32,00, 53,92]	0,013
Tiffeneau Index ³	0,93 [0,59, 1,12]	0,87 [0,58, 1,11]	1,07 [0,70, 1,17]	0,007
Sauerstofftherapie ⁴	449 (87,5)	339 (89,2)	110 (82,7)	0,072
pCO ₂ arteriell ⁵ [mmHg]	45,00 [40,00, 52,00]	45,30 [40,88, 52,42]	43,45 [38,08, 49,82]	0,013
pO ₂ ⁴ [mmHg]	63,80 [61,00, 68,00]	63,50 [61,05, 67,70]	64,00 [60,60, 68,30]	0,930
6MWT ⁶ [m]	190 [46, 300]	200 [46, 300]	180 [46, 302,5]	0,668
sO ₂ _6MWT ⁷ [%]	85,00 [78,00, 90,75]	85,00 [78,00, 90,50]	84,00 [78,50, 90,50]	0,858
Niere und Leber				
Kreatinin ⁸ [mg/dl]	0,80 [0,70, 1,00]	0,80 [0,70, 1,00]	0,90 [0,80, 7,00]	0,001
Bilirubin ⁹ [mg/dl]	0,50 [0,30, 0,70]	0,50 [0,30, 0,60]	0,50 [0,40, 0,70]	0,018

Gerinnung und Base-Säure-Haushalt im Blut				
Thrombozyten¹⁰	262,00	267,00	246,50	0,037
[Gpt/l]	[200,00,	[206,00,	[191,75,	
	322,00]	329,00]	297,00]	
INR¹¹	1,00 [0,90,	1,00 [0,90,	0,93 [0,90,	0,032
	1,07]	1,10]	1,00]	
pH-Wert¹²	7,42 [7,40,	7,42 [7,40,	7,42 [7,40,	0,561
	7,45]	7,45]	7,44]	
Bicarbonat¹³	28,00 [26,00,	28,35 [26,25,	27,60 [25,80,	0,163
[mmol/l]	30,00]	30,22]	29,47]	

Kardiovaskuläre Erkrankungen und Risikofaktoren nach Lungentransplantation

Tabelle 11 stellt die kardiovaskulären Erkrankungen und Risikofaktoren nach Lungentransplantation dar. Herzrhythmusstörungen waren mit 18 % (n = 30) die häufigste nach Lungentransplantation aufgetretene kardiovaskuläre Erkrankung, gefolgt von einer Lungenembolie (9,6 %, n = 16) und ischämischen Schlaganfällen (3,6 %, n = 6). Herzrhythmusstörungen traten bei Patienten ohne KHK mit 20,3 % fast doppelt so häufig nach einer Lungentransplantation wie bei Patienten mit KHK mit 10,3 % auf. Dieser Unterschied war jedoch mit einem p-Wert von 0,232 statistisch nicht signifikant. Das Auftreten einer Lungenembolie (p = 0,635) war bei den Organempfängern ohne und mit KHK ähnlich. Schlaganfälle zeigten als einzige der erhobenen kardiovaskulären Erkrankungen mit p = 0,039 einen signifikanten Unterschied in den Kohorten ohne und mit KHK mit zwei ischämischen Schlaganfällen in der Gruppe ohne KHK und vier ischämischen Schlaganfällen in der Gruppe mit KHK. Ein Myokardinfarkt nach Transplantation trat in keiner der Gruppen auf. Aneurysmen, Myokarditis, arterielle Thrombosen, Herzthrombosen und tiefe Venenthrombosen zeigten in den Gruppen ohne und mit KHK keine signifikanten Unterschiede. 5,4 % der Patienten wurden reanimiert, der Anteil derer ohne und mit KHK war dabei ähnlich (p = 1,000).

Tabelle 11: Kardiovaskuläre Erkrankungen und Risikofaktoren nach Lungentransplantation. HRST: Herzrhythmusstörung, TVT: tiefe Venenthrombose, LAE: Lungenarterienembolie, CMB: Zerebrale Mikroblutung, Lp(a): Lipoprotein(a). Fehlende Daten (Gruppe ohne KHK, Gruppe mit KHK, Σ): ¹ 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 14, 16 (259, 98, 357), ¹¹ (334, 128, 462), ¹² (116, 29, 145), ¹³ (331, 121, 452), ¹⁵ (117, 30, 147).

Kardiovaskuläre Erkrankungen und RF nach LuTx	Gesamtkohorte (n = 524)	Koronare Herzkrankheit		p-Wert
		Keine KHK (n = 387)	KHK (n = 137)	
Atherosklerotisch bedingte Folgeerkrankungen				
Myokardinfarkt ¹	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	-
Aneurysma ²	1 (0,6)	1 (0,8)	0 (0,0)	1,000
Schlaganfall³	6 (3,6)	2 (1,6)	4 (10,3)	0,039
Weitere kardiovaskuläre Erkrankungen				
Myokarditis ⁴	2 (1,2)	2 (1,6)	0 (0,0)	1,000
HRST ⁵	30 (18,0)	26 (20,3)	4 (10,3)	0,232
Arterielle Thrombose ⁶	9 (5,4)	5 (3,9)	4 (10,3)	0,257
Herzthrombose ⁷	2 (1,2)	2 (1,6)	0 (0,0)	1,000
TVT ⁸	2 (1,2)	2 (1,6)	0 (0,0)	1,000
LAE ⁹	16 (9,6)	11 (8,6)	5 (12,8)	0,635
CMB ¹⁰	3 (1,8)	3 (2,3)	0 (0,0)	0,782
Kardiovaskuläre Risikofaktoren				
Diabetes mellitus ¹¹	15 (24,2)	13 (24,5)	2 (22,2)	1,000
Hypercholesterinämie ¹²	202 (53,3)	149 (55,0)	53 (49,1)	0,354
Lp(a) Erhöhung ¹³	15 (20,8)	12 (21,4)	3 (18,8)	1,000
Chronische Anämie ¹⁴	9 (5,4)	9 (7,0)	0 (0,0)	0,194
Laborwerte 1 Jahr nach Transplantation				
Cholesterin ¹⁵ [mg/dl]	208,9 (67,7)	208,6 (61,5)	209,8 (81,7)	0,875
Reanimation ¹⁶	9 (5,4)	7 (5,5)	2 (5,1)	1,000

3.2 Überleben nach Lungentransplantation

Das kumulative Überleben der in die Studie eingeschlossener lungentransplan-
tierter Patienten wird in einer Kaplan-Meier-Kurve in Abbildung 3 veranschaulicht.
Die mediane Beobachtungszeit beträgt 2,6 Jahre, der längste Beobachtungszeit-
raum 8,9 Jahre nach Transplantation. Die mediane Überlebenszeit ist 8 Jahre.
Innerhalb der ersten 30 Tage nach Transplantation starben 19 Organempfänger
bei einer Überlebensrate 96,4 %. Die 1-Jahresüberlebensrate beträgt 84,7 % bei
einem Standardfehler von 0,016 und einem unteren und oberen 95 % KI von
0,817 und 0,879. Nach zwei Jahren beträgt die Jahresüberlebensrate 77,5 % bei
einem Standardfehler von 0,019 und einem unteren und oberen 95 % KI von
0,739 und 0,812. Fünf Jahre nach Transplantation beträgt die 5-Jahresüberle-
bensrate 62,1 % bei einem Standardfehler von 0,0259 und einem unteren und
oberen 95 % KI von 0,572 und 0,674 und nach acht Jahren ist die 8-Jahresüber-
lebensrate 51,1 % bei einem Standardfehler von 0,0373 und einem unteren und
oberen 95 % KI von 0,443 und 0,590.

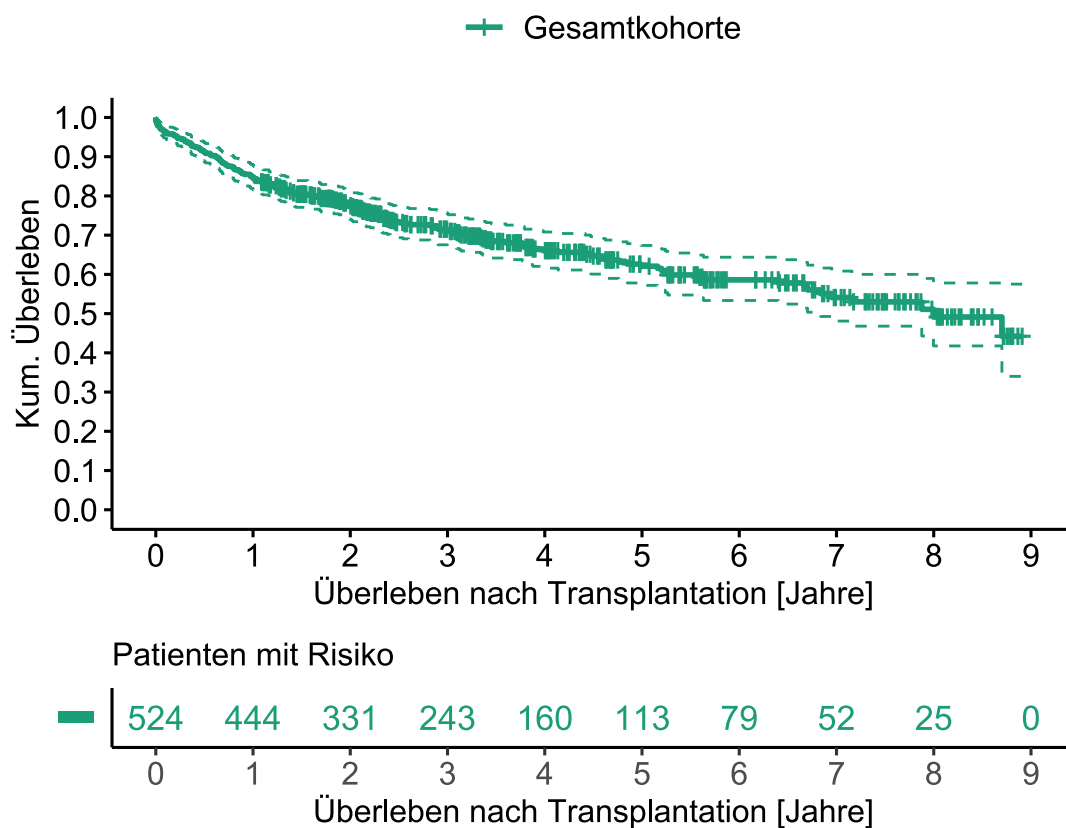


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve zum kumulativen Überleben der Patienten nach Lungentransplantation; 95 % Konfidenzintervall dargestellt.

Überleben nach Lungentransplantation bei kardiovaskulären Vorerkrankungen

Organempfänger mit bekannter KHK, pAVK, Sklerose der Carotiden, Herzrhythmusstörungen, Kardiomyopathie, reduzierter LVEF, reduzierter TAPSE, Aneurysma oder sonstigen Erkrankungen des kardiovaskulären Systems und/oder einem Myokardinfarkt, Schlaganfall, einer Lungenarterienembolie, Thrombosen, Myokarditis oder einer Reanimation aufgrund einer kardialen Ursache in der Vorgeschichte werden in der Gruppe der Organempfänger mit kardiovaskulärer Vorerkrankung zusammengefasst. Diese Gruppe umschließt 332 Organempfänger. Organempfänger, bei denen das Vorliegen einer kardiovaskulären Erkrankung vor Transplantation nicht sicher diagnostiziert bzw. ausgeschlossen werden konnte, werden bei dieser Fragestellung ausgeschlossen (n = 60). Während der Beobachtungszeit zeigen Organempfänger ohne kardiovaskuläre Erkrankungen ein durchgehend besseres Überleben als die mit einer oder mehr kardiovaskulären Erkrankungen vor Transplantation (Log-Rank-Test, $p = 0,0023$), wie in Abbildung 4 dargestellt. 30 Tage nach Transplantation leben 99,2 % [95 % KI, 97,8 %, 100 %] der Organempfänger ohne kardiovaskuläre Erkrankung und 95,5 % [95 % KI, 93,3 %, 97,7 %] der Organempfänger mit kardiovaskulärer Erkrankung. Nach einem Jahr lag der Prozentteil bei 89,4 % [95 % KI, 84,3 %, 94,8 %] bzw. bei 81,9 % [95 % KI, 77,9 %, 86,2 %], nach 5 Jahren bei 71,8 % [95 % KI, 62,9 %, 82,0 %] bzw. bei 56,6 % [95 % KI, 50,5 %, 63,5 %] und nach 8 Jahren bei 64,4 % [95 % KI, 52,7 %, 78,7 %] bzw. bei 41,7 % [95 % KI, 32,3 %, 53,7 %].

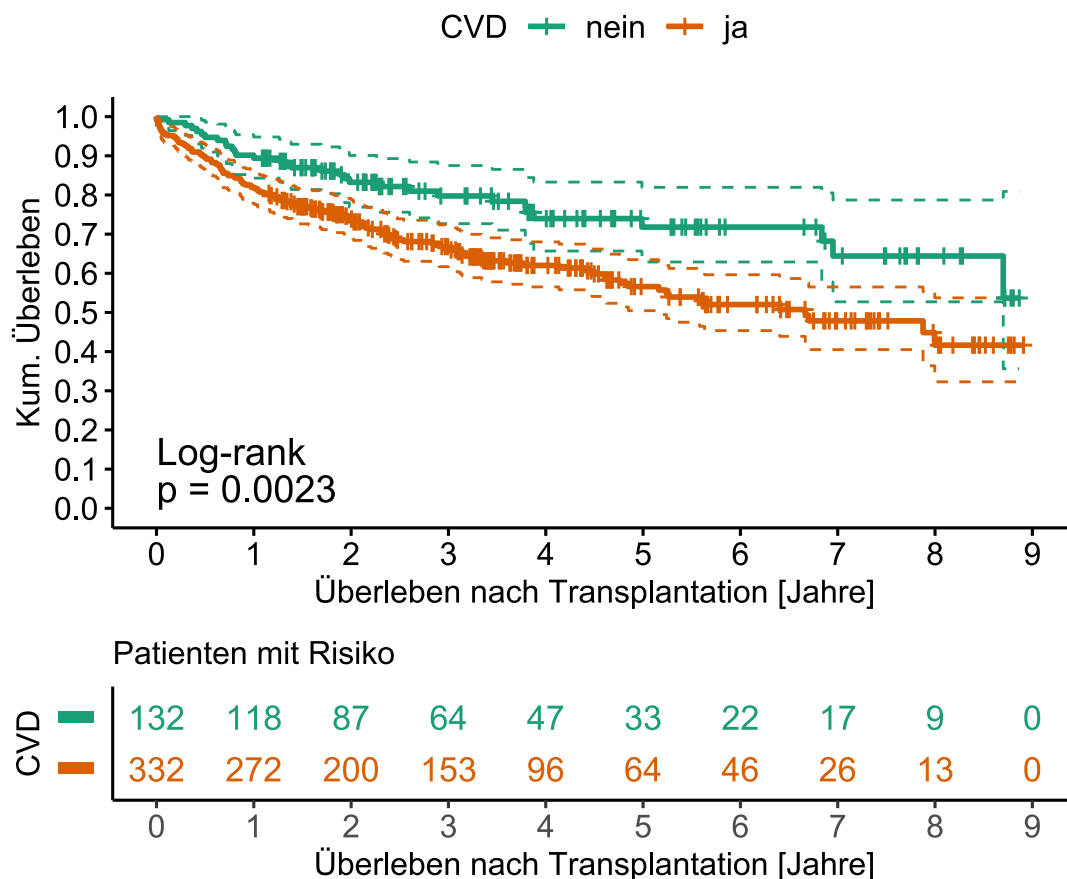


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve zum kumulativen Überleben der Patienten ohne (grün) und mit (braun) kardiovaskulärer Erkrankung CVD; 95 % Konfidenzintervall dargestellt.

In der multivariaten Cox-Regression, dargestellt in Tabelle 12, haben Organempfänger mit einer vor der Transplantation diagnostizierten kardiovaskulären Erkrankung ein um 47 % höheres Sterberisiko verglichen mit denen ohne kardiovaskuläre Erkrankung. Der p-Wert ist mit 0,064 statistisch nicht signifikant. Als mögliche Confounder werden das Alter bei Transplantation, die Diagnose, die zur Transplantation führte, und das Geschlecht betrachtet. Das Alter zeigt mit einem p-Wert von 0,006 einen statistisch signifikanten Unterschied bei einer Hazard Ratio von 1,03 pro Jahr. Auch die Diagnose restriktive Lungenerkrankungen zeigt verglichen mit obstruktiven Lungenerkrankungen einen statistisch signifikanten Unterschied im Überleben ($p = 0,015$). Die Hazard Ratio der restriktiven Lungenerkrankungen liegt bei 0,66. Lungengefäßerkrankungen sowie zystische Fibrose und Antikörpermangelsyndrome haben eine ähnliche Überlebenswahrscheinlichkeit verglichen mit den Patienten mit obstruktiver Lungenerkrankung

($p = 0,841$, $p = 0,512$). Auch das Geschlecht hat keinen Einfluss auf das Überleben nach Transplantation ($p = 0,200$).

Tabelle 12: Multivariates Cox-Regression Modell der kardiovaskulären Erkrankungen mit den Variablen Alter, Diagnose, kardiovaskuläre Erkrankung und Geschlecht. Dargestellt sind die Anzahl an Organempfängern N, die Anzahl an Ereignissen (Tod), das Hazard Ratio HR, das 95 % Konfidenzintervall KI und der p-Wert p. A: Gruppe der obstruktiven Lungenerkrankungen, B: Gruppe der Lungengefäßerkrankungen, C: Gruppe der zystischen Fibrose und Antikörpermangelsyn-drome, D: Gruppe der restriktiven Lungenerkrankungen, CVD: *cardiovascular disease* = kardio-vaskuläre Erkrankungen, m: männlich, w: weiblich.

Variable		N	Tod	HR	HR + KI	p
Alter		464			1.03 (1.01, 1.06)	0.006
Diagnose	A	133	62		Referenz	
	B	23	6		0.91 (0.37, 2.23)	0.841
	C	57	14		1.31 (0.58, 2.98)	0.512
	D	251	80		0.66 (0.47, 0.92)	0.015
CVD	nein	132	32		Referenz	
	ja	332	130		1.47 (0.98, 2.22)	0.064
Geschlecht	m	259	99		Referenz	
	w	205	63		0.81 (0.59, 1.12)	0.200

0.5 1 1.5

Überleben nach Lungentransplantation bei Vorliegen von Arteriosklerose

Patienten mit einer KHK, einer Sklerose der Carotiden oder einer pAVK sowie Patienten mit einem Myokardinfarkt oder Schlaganfall vor Transplantation werden zu der Kohorte Patienten mit Arteriosklerose zusammengefasst. Konnte in einer der Variablen KHK, Sklerose der Carotiden oder pAVK das Fehlen bzw. Vorliegen der Erkrankung nicht ermittelt werden, wurde die Person für die Antwort dieser Fragestellung ausgeschlossen. Organempfänger ohne

Arteriosklerose haben in der Kaplan Meier Kurve ein längeres Überleben als die mit einer oder mehr Lokalisationen der Arteriosklerose vor Transplantation (Log-Rank-Test, $p = 0,0033$), wie in Abbildung 5 dargestellt. 30 Tage nach Transplantation beträgt die Überlebensrate bei den Organempfängern ohne Arteriosklerose 95,6% [95 % KI, 93,1 %, 98,2 %] und bei den Organempfängern mit Arteriosklerose 97,8 % [95 % KI, 95,7 %, 100 %]. Ein Jahr nach Transplantation lebten 88,8 % [95 % KI, 85,0 %, 92,8 %] der Organempfänger ohne Arteriosklerose und 82,6 % [95 % KI, 77,3 %, 88,3 %] Organempfänger mit Arteriosklerose, 5 Jahre nach Transplantation 69,1 % [95 % KI, 61,8 %, 77,2 %] der Transplantierten ohne Arteriosklerose und 53,3 % [95 % KI, 44,9 %, 63,2 %] der Transplantierten mit Arteriosklerose. Nach 8 Jahren ist die Überlebensrate bei den Lungentransplantierten ohne Arteriosklerose 54,5 % [95 % KI, 43,4 %, 68,4 %] bzw. mit Arteriosklerose 41,5 % [95 % KI, 30,6 %, 56,2 %].

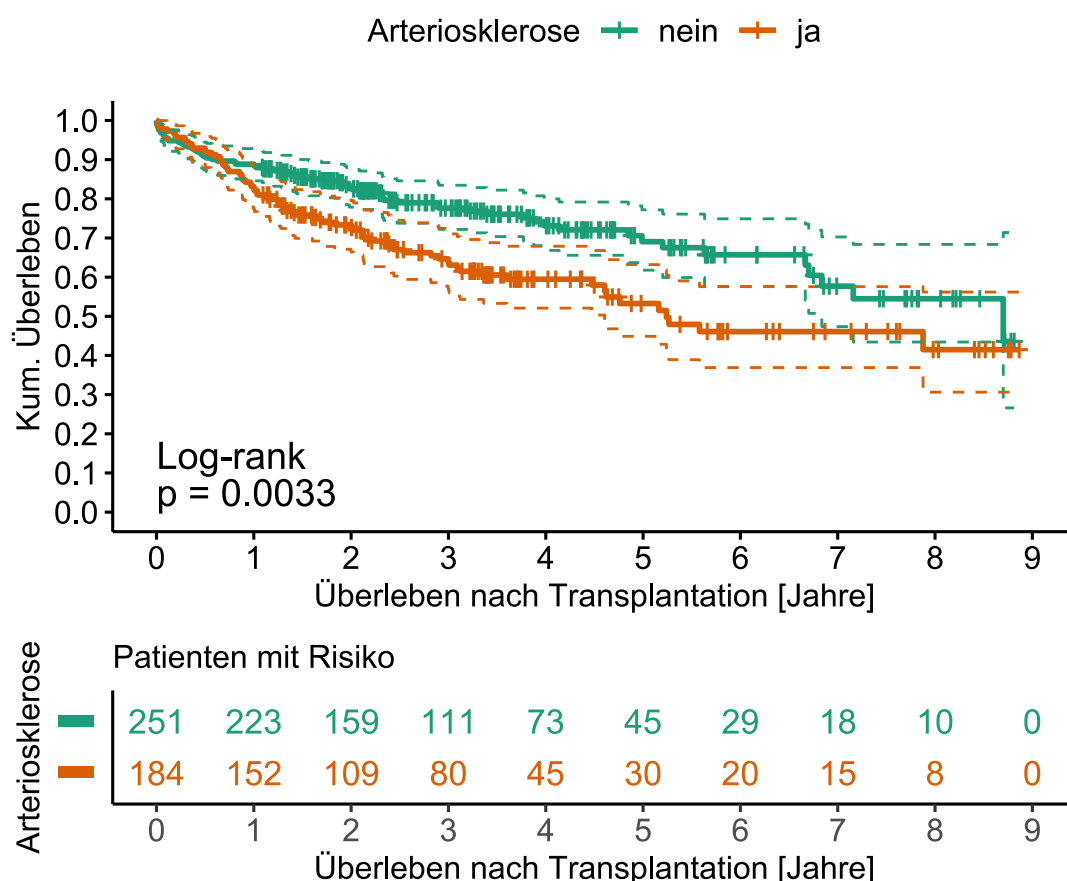











Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve zum kumulativen Überleben der Patienten ohne (grün) und mit (braun) Arteriosklerose; 95 % Konfidenzintervall dargestellt.

Im multivariaten Cox-Regression Modell, dargestellt in Tabelle 13, zeigen Organempfänger mit einer Arteriosklerose ein ähnliches Sterberisiko verglichen mit den

Organempfängern ohne Arteriosklerose ($HR = 1,28$, $p = 0,19$). Wie in dem multivariaten Cox-Regression Modell zu den kardiovaskulären Erkrankungen werden auch hier Alter, Diagnose und Geschlecht als mögliche Confounder analysiert. Mit zunehmendem Alter steigt das Risiko um 2 % pro Jahr. Dieser Effekt ist mit einem p-Wert von 0,08 auffällig, jedoch statistisch nicht signifikant. Eine restriktive Lungenerkrankung zeigt verglichen mit dem Vorliegen einer obstruktiven Lungenerkrankung ein statistisch signifikantes besseres Überleben bei einer HR von 0,66 ($p = 0,03$). Lungengefäßerkrankungen sowie zystische Fibrose und Antikörpermangelsyndrome zeigen keinen Einfluss auf das Sterberisiko nach Lungentransplantation ($p = 0,86$, $p = 0,90$). Das weibliche Geschlecht zeigt ein um 30 % niedrigeres Sterberisiko als das männliche. Dieser Unterschied ist mit einem p-Wert von 0,06 nicht statistisch signifikant.

Tabelle 13: Multivariates Cox-Regression Modell der arteriosklerotisch bedingten Erkrankungen mit den Variablen Alter, Diagnose, Arteriosklerose und Geschlecht. Dargestellt sind die Anzahl an Organempfängern N, die Anzahl an Ereignissen (Tod), das Hazard Ratio HR, das 95% Konfidenzintervall KI und der p-Wert p. A: Gruppe der obstruktiven Lungenerkrankungen, B: Gruppe der Lungengefäßerkrankungen, C: Gruppe der zystischen Fibrose und Antikörpermangelsyn-drome, D: Gruppe der restriktiven Lungenerkrankungen, m: männlich, w: weiblich.

Variable		N	Tod	HR	HR + KI	p
Alter		435			1.02 (1.00, 1.05)	0.08
Diagnose	A	124	52		Referenz	
	B	19	5		1.09 (0.41, 2.92)	0.86
	C	61	13		0.95 (0.41, 2.20)	0.90
	D	231	70		0.66 (0.46, 0.95)	0.03
Arteriosklerose	nein	251	65		Referenz	
	ja	184	75		1.28 (0.88, 1.87)	0.19
Geschlecht	m	252	93		Referenz	
	w	183	47		0.70 (0.49, 1.01)	0.06

0.5 1 1.5

3.3 Überleben nach Lungentransplantation bei koronarer Herzkrankheit

Der Vergleich der Überlebensrate der Patienten ohne KHK und der mit KHK zeigte im Log-Rank-Test ein signifikant schlechteres Überleben in der Patienten-gruppe mit KHK verglichen mit der ohne KHK ($p = 0,044$), wie Abbildung 6 dar-stellt.

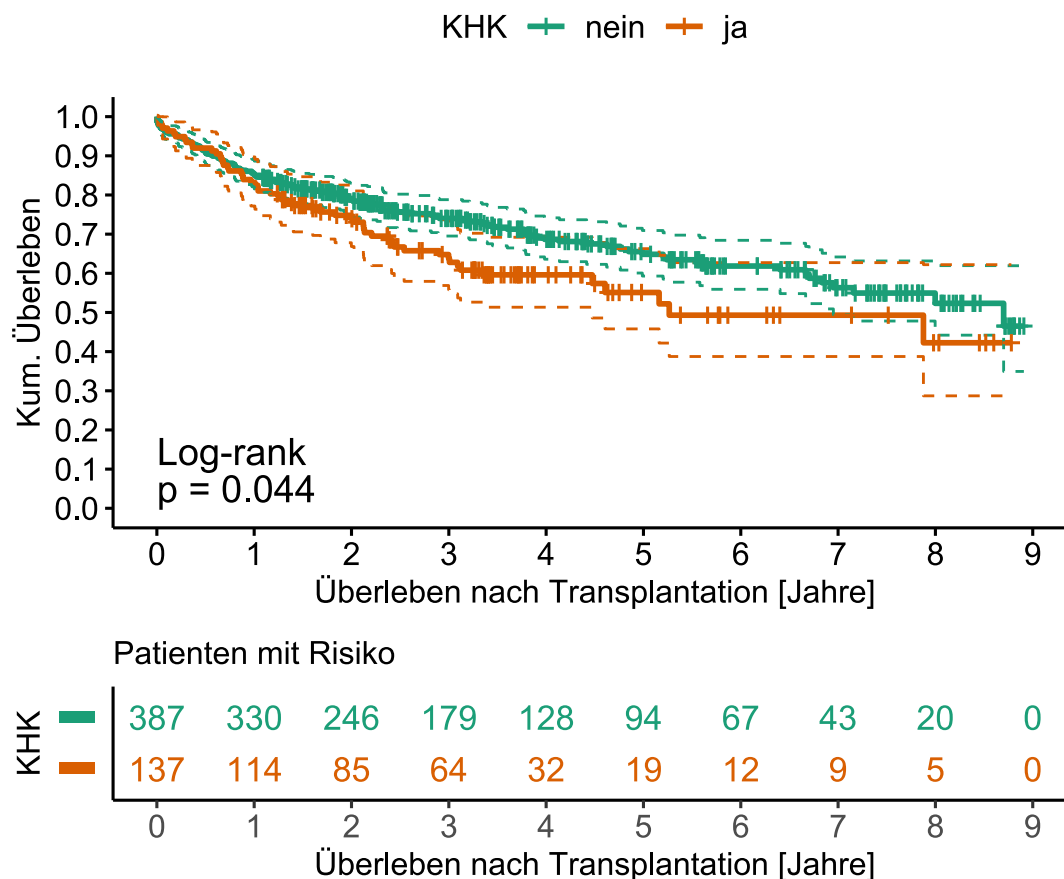











Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve zum kumulativen Überleben der Patienten ohne (grün) und mit (braun) KHK; 95 % Konfidenzintervall dargestellt.

Im multivariaten Cox-Regression Modell in Tabelle 14 haben Transplantierte ohne und mit einer KHK eine ähnliche Überlebenswahrscheinlichkeit ($p = 0,555$). Statistisch signifikante Parameter sind das Alter bei Transplantation und die Diagnose der restriktiven Lungenerkrankungen. Mit zunehmendem Alter steigt das Risiko um 3 % pro Jahr ($p = 0,010$). Organempfänger mit einer restriktiven Lungenerkrankung haben ein um 37 % geringeres Sterberisiko verglichen mit den Patienten mit obstruktiver Lungenerkrankungen. Lungengefäßerkrankungen, zystische Fibrose und Antikörpermangelsyndrome sowie das Geschlecht zeigen mit großen p -Werten keinen Einfluss auf die Überlebenswahrscheinlichkeit ($p = 0,724$, $p = 0,859$, $p = 0,199$).

Tabelle 14: Multivariates Cox-Regression Modell der koronaren Herzkrankheit mit den Variablen Alter, Diagnose, KHK und Geschlecht. Dargestellt sind die Anzahl an Organempfängern N, die Anzahl an Ereignissen (Tod), das Hazard Ratio HR, das 95 % Konfidenzintervall KI und der p-Wert p. A: Gruppe der obstruktiven Lungenerkrankungen, B: Gruppe der Lungengefäßerkrankungen, C: Gruppe der zystischen Fibrose und Antikörpermangelsyndrome, D: Gruppe der restriktiven Lungenerkrankungen, m: männlich, w: weiblich.

Variable		N	Tod	HR	HR + KI	p
Alter		524			1.03 (1.01, 1.05)	0.010
Diagnose	A	147	66		Referenz	
	B	25	8		1.15 (0.52, 2.53)	0.724
	C	75	17		0.94 (0.45, 1.95)	0.859
	D	277	86		0.63 (0.46, 0.88)	0.006
KHK	nein	387	122		Referenz	
	ja	137	55		1.11 (0.78, 1.58)	0.555
Geschlecht	m	292	107		Referenz	
	w	232	70		0.82 (0.60, 1.11)	0.199

0.5 1 1.5

Vergleich der Überlebensraten abhängig vom Stenosegrad

In Abbildung 7 wird die Gruppe mit KHK in Organempfänger mit leichter bis moderater KHK und schwerer KHK weiter untergliedert. Die Gruppe der Patienten mit schwerer KHK (n = 39) enthält 37 Patienten mit einer koronaren Revaskularisation vor Transplantation, die unabhängig von ihrer Reststenose der Gruppe der schweren KHK zugeordnet werden. Für das gesamte Modell wird ein p-Wert von 0,022 im Log-Rank-Test berechnet. Die Überlebenskurven der Organempfänger ohne KHK und mit schwerer KHK sind mit einem p-Wert von 0,859 ähnlich. Auffällig ist der Vergleich der Organempfänger mit leichter bis moderater KHK

und schwerer KHK ($p = 0,069$). Der Vergleich der Überlebenskurven der Patienten ohne KHK und mit leichter bis moderater KHK ist mit einem p -Wert von 0,008 statistisch signifikant.

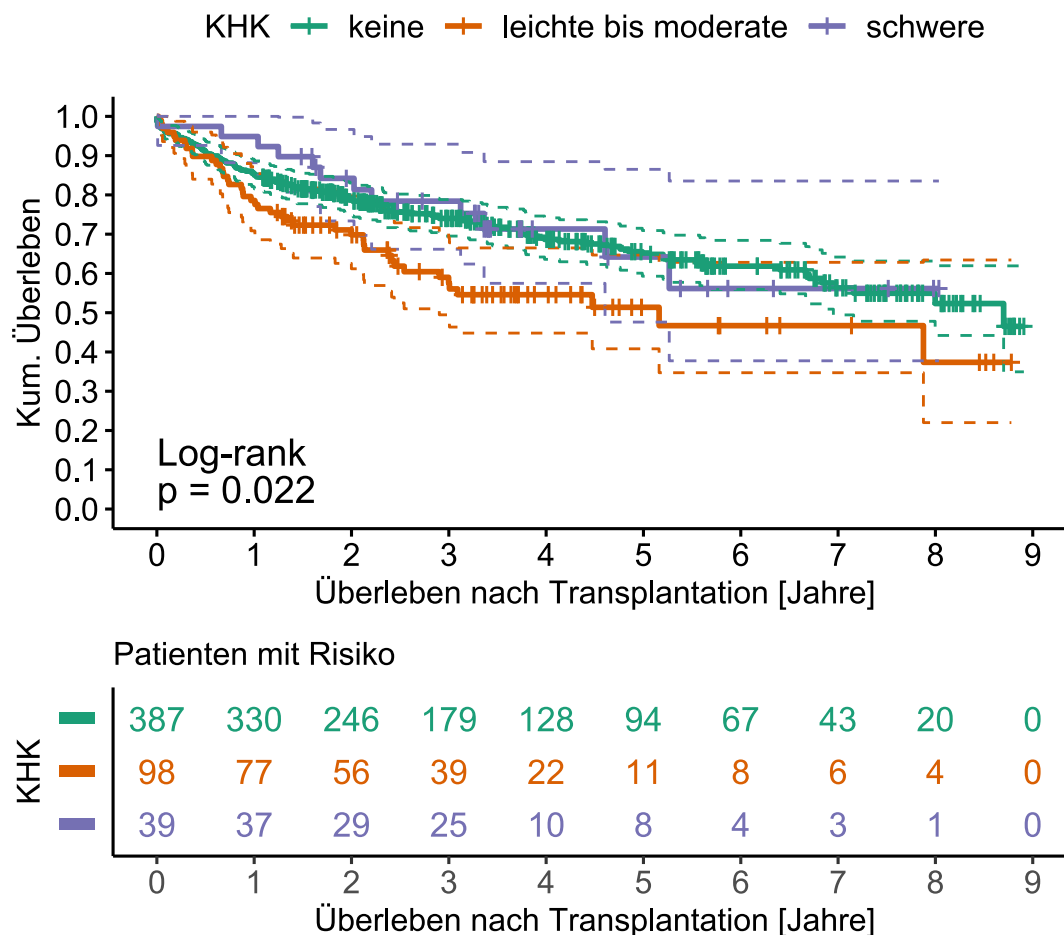












Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve zum kumulativen Überleben der Patienten ohne KHK (grün) und mit leichter bis moderater Stenose (braun) und mit schwerer KHK (blau); 95 % Konfidenzintervall dargestellt.

In dem multivariaten Cox-Regression Modell, abgebildet in Tabelle 15, haben Organempfänger unabhängig vom Vorliegen einer leichten bis moderaten oder einer schweren KHK eine ähnliche Überlebenswahrscheinlichkeit wie Organempfänger ohne KHK ($p = 0,26$, $p = 0,48$). Auch Lungengefäßerkrankungen sowie zystische Fibrose und Antikörpermangelsyndrome haben verglichen mit obstruktiven Lungenerkrankungen eine ähnliche Überlebenswahrscheinlichkeit ($p = 0,69$, $p = 0,89$). Restriktive Lungenerkrankungen sowie das Alter zeigen einen statistisch signifikanten Einfluss auf das Sterberisiko ($HR = 0,65$, $p = 0,01$, $HR = 1,03$, $p = 0,01$).

Tabelle 15: Multivariates Cox-Regression Modell der koronaren Herzkrankheit abhängig vom Stenosegrad mit den Variablen Alter, Diagnose, KHK und Geschlecht. Dargestellt sind die Anzahl an Organempfängern N, die Anzahl an Ereignissen (Tod), das Hazard Ratio HR, das 95 % Konfidenzintervall KI und der p-Wert p. A: Gruppe der obstruktiven Lungenerkrankungen, B: Gruppe der Lungengefäßerkrankungen, C: Gruppe der zystischen Fibrose und Antikörpermangelsyndrome, D: Gruppe der restriktiven Lungenerkrankungen, m: männlich, w: weiblich.

Variable		N	Tod	HR	HR + KI	p
Alter		524			1.03 (1.01, 1.05)	0.01
Diagnose	A	147	66		Referenz	
	B	25	8		1.17 (0.53, 2.58)	0.69
	C	75	17		0.95 (0.46, 1.98)	0.89
	D	277	86		0.65 (0.47, 0.91)	0.01
KHK	keine	387	122		Referenz	
	leichte bis moderate	98	43		1.24 (0.85, 1.81)	0.26
	schwere	39	12		0.80 (0.43, 1.48)	0.48
Geschlecht	m	292	107		Referenz	
	w	232	70		0.81 (0.60, 1.11)	0.19

0.5 1 1.5

Auswirkung koronarer Revaskularisation bei Patienten mit KHK auf das Überleben nach Transplantation

In Abbildung 8 werden die Patienten mit einer KHK in eine KHK ohne Revaskularisation und in eine KHK mit koronarer Revaskularisation untergliedert und ihr Überleben miteinander sowie mit dem Überleben der Patienten ohne KHK verglichen. 387 Organempfänger hatten keine KHK, 100 eine KHK ohne Revaskularisation und 37 eine KHK mit Revaskularisation. Patienten mit einer KHK ohne vorherige Revaskularisation zeigten ein schlechteres Überleben sowohl verglichen mit den Patienten ohne KHK ($p = 0,007$) als auch mit den Patienten mit revaskularisierter KHK ($p = 0,050$). Die Überlebenskurven der Patienten ohne

KHK und mit revaskularisierter KHK waren hingegen ähnlich (0,737). 8 Jahre nach Lungentransplantation lebten 52,3% [95 % KI, 44,2 %, 62,0 %] der Patienten ohne KHK, 37,1 % der Patienten mit KHK ohne Intervention [95 % KI, 21,8 %, 62,9 %] und 57,6 % [95 % KI, 38,8 %, 85,4 %] der Patienten mit KHK mit Intervention. Das Modell zeigte einen statistisch signifikanten p-Wert mit 0,016.

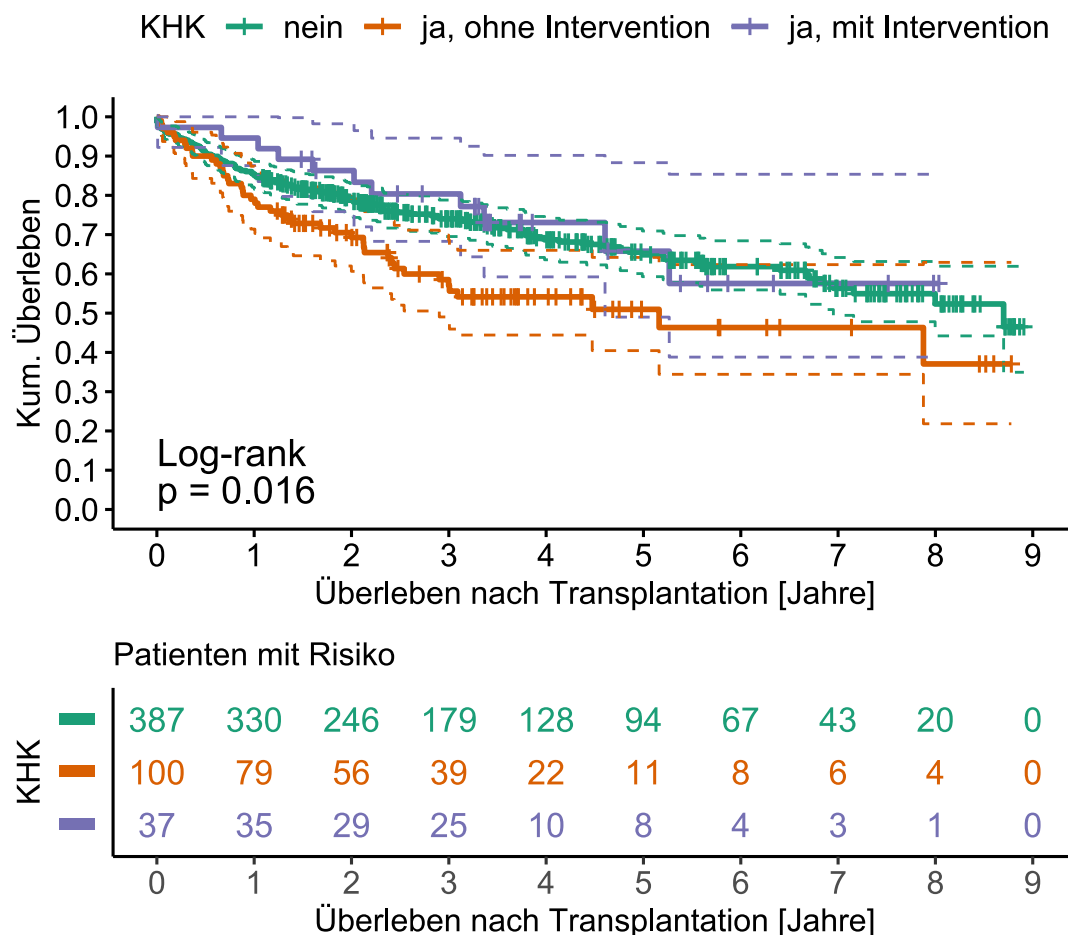












Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve zum kumulativen Überleben der Patienten ohne KHK (grün), mit KHK und ohne Revaskularisation (braun) sowie mit KHK und mit Revaskularisation (blau); 95 % Konfidenzintervall dargestellt.

Sowohl Lungentransplantierte mit einer KHK ohne Intervention als auch Lungentransplantierte mit einer KHK mit Intervention zeigen in der multivariaten Cox-Regression, abgebildet in Tabelle 16, eine ähnliche Überlebenswahrscheinlichkeit verglichen mit den Lungentransplantierten ohne KHK ($p = 0,23$, $p = 0,39$). Wie in obigen Modellen zeigen das Alter und restriktive Lungenerkrankungen jeweils mit einem p-Wert von 0,01 einen statistisch signifikanten Einfluss auf das

Sterberisiko nach Transplantation (HR = 1,03, HR = 0,66). Weitere Diagnosen und das Geschlecht sind statistisch nicht signifikant.

Tabelle 16: Multivariates Cox-Regression Modell der koronaren Herzkrankheit abhängig von einer Revaskularisation mit den Variablen Alter, Diagnose, KHK und Geschlecht. Dargestellt sind die Anzahl an Organempfängern N, die Anzahl an Ereignissen (Tod), das Hazard Ratio HR, das 95 % Konfidenzintervall KI und der p-Wert p. A: Gruppe der obstruktiven Lungenerkrankungen, B: Gruppe der Lungengefäßerkrankungen, C: Gruppe der zystischen Fibrose und Antikörpermangelsyndrome, D: Gruppe der restriktiven Lungenerkrankungen, m: männlich, w: weiblich.

Variable		N	Tod	HR	HR + KI	p
Alter		524			1.03 (1.01, 1.05)	0.01
Diagnose	A	147	66		Referenz	
	B	25	8		1.17 (0.53, 2.58)	0.69
	C	75	17		0.95 (0.46, 1.98)	0.89
	D	277	86		0.66 (0.47, 0.91)	0.01
KHK	nein	387	122		Referenz	
	ja, ohne Intervention	100	44		1.25 (0.86, 1.82)	0.23
	ja, mit Intervention	37	11		0.76 (0.40, 1.43)	0.39
Geschlecht	m	292	107		Referenz	
	w	232	70		0.81 (0.60, 1.11)	0.19

0.5 1 1.5

Vergleich der Überlebensraten mit Koronarsklerose anhand der Anzahl der betroffenen Hauptästen

In Abbildung 9 werden die Überlebensraten der Patienten anhand der Anzahl der betroffenen Hauptäste verglichen. Im Unterschied zu obigen Auswertungen werden hier erst Stenosen ab 50 % als KHK betrachtet. Bei 479 Organempfängern ist demnach kein Koronargefäß betroffen. 33 Patienten haben eine koronare Eingefäßerkrankung, 9 eine Zweigefäßerkrankung und 3 eine Dreigefäßerkrankung.

Das Modell zeigt mit einem p-Wert von 0,47 keinen statistisch signifikanten Unterschied.

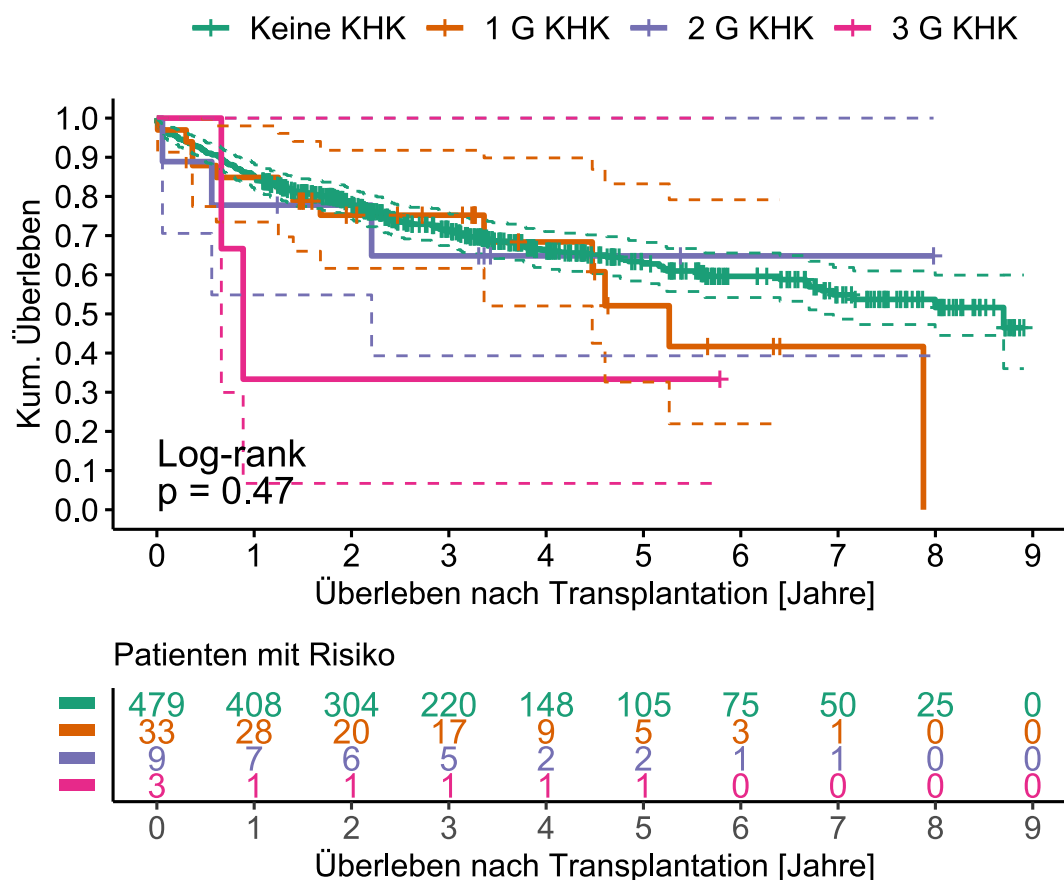


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve zum kumulativen Überleben der Patienten ohne KHK (grün), mit einer koronaren Eingefäßerkkrankung (braun), mit einer koronaren Zweigefäßerkkrankung (blau) und mit einer koronaren Dreigefäßerkkrankung (rosa); 95 % Konfidenzintervall dargestellt.

Vergleich der Überlebensraten mit Koronarstenose in unterschiedlichen Koronararterien

Der Vergleich der Überlebensrate der Patienten mit koronarer Stenose $\geq 50\%$ in den Koronargefäßen Hauptstamm, LAD, LCx und RCA wird in Abbildung 10 dargestellt. 56 Organempfänger werden für diese Auswertung betrachtet. 28 Organempfänger haben eine Stenose in der LAD, 18 in der RCA, 14 in der LCx und 3 im Hauptstamm. Da 9 Patienten eine Stenose $\geq 50\%$ in zwei Koronargefäßen haben und 4 Patienten in drei Koronargefäßen, ist die Anzahl der betroffenen Koronargefäße mit 63 größer als die Anzahl der für diese Subgruppenanalyse verwendeten Patientendaten mit 56. Im Log-Rank-Test zeigt sich kein

Unterschied der Überlebensrate im Hinblick darauf, welches der Koronargefäße betroffen ist ($p = 0,16$).

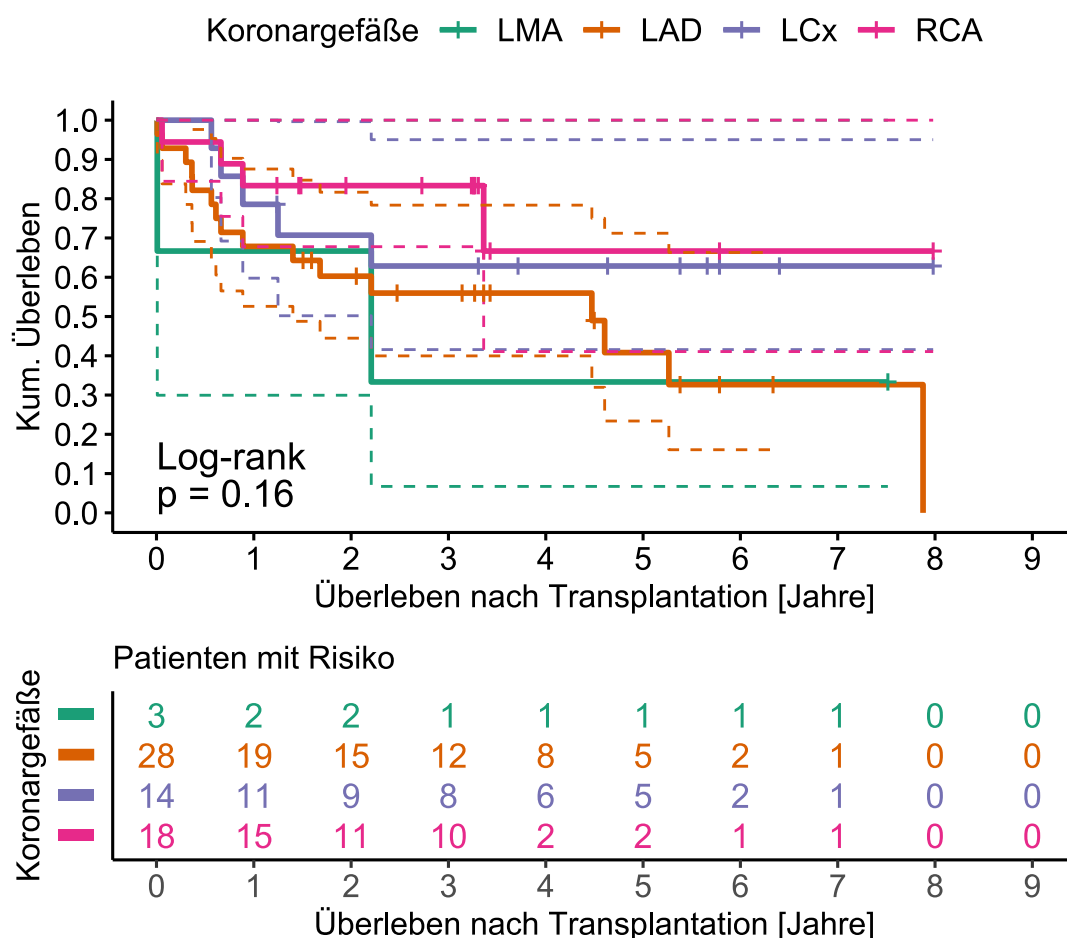


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve zum kumulativen Überleben der Patienten mit einer Stenose im LMA (grün), in der LAD (braun), in der LCx (blau) und in der RCA (rosa); LMA: linker Hauptstamm, LAD: Ramus interventricularis anterior, LCx: Ramus circumflexus; RCA: rechte Koronararterie; 95 % Konfidenzintervall dargestellt.

3.4 Auswertung der Todesursachen

Insgesamt starben 177 Organempfänger während der Beobachtungszeit. Bei einem Organempfänger war lediglich der Monat des Todes bekannt, nicht jedoch das genaue Todesdatum. Sein Tod wurde zur Auswertung daher auf die Mitte des Monats datiert. In Abbildung 11 werden die Todesursachen der Organempfänger ohne und mit KHK gezeigt.

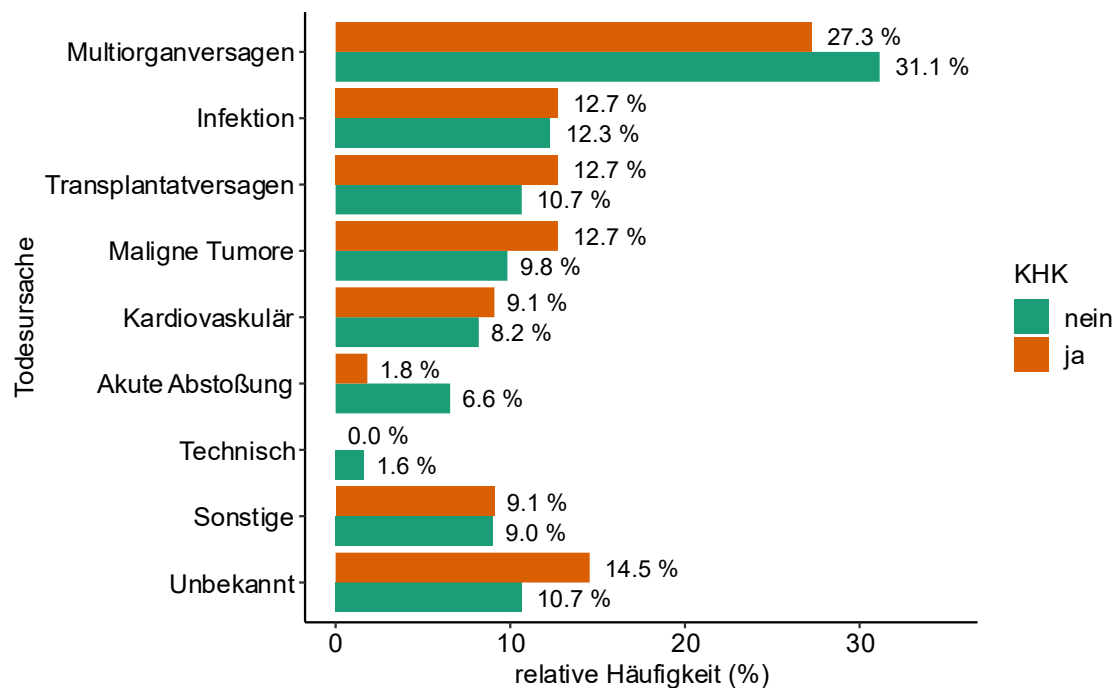


Abbildung 11: Relative Häufigkeit der Todesursachen. KHK: koronare Herzkrankheit.

Das mediane Überleben bei Empfängern ohne KHK beträgt 8,70 Jahre, bei Patienten mit KHK 5,26 Jahre. Der Unterschied ist mit einem p-Wert von 0,555 statistisch nicht auffallend. Die häufigsten Todesursachen sowohl bei den Patienten ohne als auch mit KHK sind Multiorganversagen mit 31,1 % (n = 38) bzw. 27,3 % (n = 15), gefolgt von Infektionen mit 12,3 % (n = 15) bzw. 12,7 % (n = 7) und Transplantatversagen mit 10,7 % (n = 13) bzw. 12,7 % (n = 7). Kardiovaskuläre Todesursachen sind an fünfter Stelle mit 8,2 % (n = 10) bei den Lungentransplantierten ohne KHK und 9,1 % (n = 5) bei denen mit KHK. Kardiovaskuläre Todesursachen in der Gruppe ohne KHK waren ein Herzinfarkt, zwei Todesfälle aufgrund einer Herzinsuffizienz, ein plötzlicher Herztod mit Asystolie, ein hämorrhagischer Schock bei Vorhoffeinriss, eine Aortendissektion Typ A, zwei Ischämien von Darmgefäßen mit anschließendem Organversagen, ein ischämischer Schlaganfall und eine Gehirnblutung. Organempfänger mit KHK starben mit einer kardiovaskulären Ursache in Form eines Herzinfarkts, einer Herzinsuffizienz, eines Blutdruckabfalls mit erfolgloser Reanimation, eines Rhythmusereignisses mit erfolgloser Reanimation und einer intrakraniellen Blutung mit anschließendem Multiorganversagen.

Beim Vergleich der Todesursachen mit dem zweiseitigen *Fisher's Exact Test* zeigt sich kein Unterschied der Todesursachen zwischen den Patienten ohne und mit KHK ($p = 0,921$). Auch beim Vergleich der Todesursachen nach der Zeit ähneln sich die Todesursachen der Gruppen ohne und mit KHK mit $p = 0,994$ nach einem Jahr, $p = 0,905$ zwischen dem ersten und dem fünften Jahr nach Transplantation und mit $p = 0,512$ für die erhobenen Patienten nach dem fünften Jahr.

3.5 Prädiktoren der Patienten mit einer koronaren Herzkrankheit für das Überleben

In Tabelle 17 sind alle Parameter mit einem p-Wert $< 0,100$ in der univariaten Cox-Regression dargestellt. Cholesterin, FEV₁, FVC, 6-min-Gehtest, Sauerstoffsättigung am Ende des 6-min-Gehtests und erhöhtes Bilirubin haben statistisch signifikante p-Werte. Eine Auflistung aller Parameter, mit denen eine univariate Cox-Regression durchgeführt wird, ist im Anhang B dargestellt.

Tabelle 17: Zusammenfassung der Charakteristika mit p-Werten $\leq 0,100$ in der univariate Cox-Regression. HR: Hazard Ratio, 95 % KI UG: Untergrenze des 95 % Konfidenzintervalls, 95 % KI OG: Obergrenze des 95 % Konfidenzintervalls, TAPSE: *tricuspid annular plane systolic excursion*, CVP: central venous pressure = zentraler Venendruck, PVR: *pulmonary vascular resistance* = pulmonaler Gefäßwiderstand, PH: Pulmonale Hypertonie, BMI: Body-Mass-Index, LAS: *lung allocation score* = Lungenallokations-Score, FEV₁: Einsekundenkapazität, FVC: forcierte Vitalkapazität, pCO₂ arteriell: arterieller Kohlendioxidpartialdruck, 6MWT: *6-Minute Walk Test* = 6-min-Gehtest, sO₂_6MWT: Sauerstoffsättigung am Ende des 6-min-Gehtests, . Fehlende Daten: ¹ (38), ² (18), ³ (41), ⁴ (1), ⁵ (1), ⁶ (4), ⁷ (1), ⁸ (45), ² (3), ⁹ (5), ¹⁰ (46).

Charakteristika mit p-Werten $\leq 0,100$	HR	95 % KI UG	95 % KI OG	p-Wert
TAPSE ¹				0,100
Normal	1			
Eingeschränkt	2,047	0,861	4,870	0,105
CVP ² [mmHg]	1,072	0,993	1,158	0,090
PVR ³ [WU]	1,119	0,991	1,264	0,100
PH ⁴				0,100
Keine PH	1			
Präkapilläre PH	0,748	0,422	1,325	0,319

Postkapilläre PH	0,754	0,657	11,549	0,166
PH ohne nähere Angaben	-	-	-	-
Rauchen	0,859	0,505	1,461	0,060
Cholesterin⁶ [mg/dl]	1,009	1,004	1,013	5*10⁻⁴
LAS ⁷	1,012	0,997	1,026	0,100
Intensivstation	1,986	0,847	4,657	0,090
FEV₁⁸ [%]	0,981	0,962	1,001	0,050
FVC⁹ [%]	0,979	0,962	0,997	0,020
Sauerstofftherapie ⁴	1,986	0,847	4,657	0,090
pCO ₂ arteriell ⁵	1,022	1,003	1,041	0,050
6MWT¹⁰ [m]	0,997	0,995	0,999	0,004
sO₂_6MWT⁷ [%]	1,010	1,004	1,015	0,010
Bilirubin				0,040
Normal	1			
Erhöht	2,855	1,205	6,760	0,017

Tabelle 18 zeigt die multivariate Cox-Regression, in die alle Parameter einfließen, die in der univariaten Cox-Regression einen p-Wert $\leq 0,05$ hatten. Obwohl die Todeszahlen für eine statistisch korrekte Durchführung der multivariaten Cox-Regression bei Verwendung aller Parameter zu gering sind, wurden keine Parameter aussortiert. In der multivariaten Cox-Regression der Organempfänger mit einer KHK zeigten sich die FVC und die Sauerstoffsättigung am Ende des 6-Minuten-Gehtests statistisch auffällig ($p = 0,008$, $p < 0,001$).

Tabelle 18: Multivariates Cox-Regression Modell mit den in der univariaten Cox-Regression der Patienten mit einer KHK statistisch auffälligen p-Werten: CVP, FVC, 6MWT, sO₂_6MWT, Bilirubin und Cholesterin. Dargestellt sind die Anzahl an Organempfängern N, die Anzahl an Ereignissen (Tod), das Hazard Ratio HR, das Konfidenzintervall KI und der p-Wert p. CVP: central venous pressure = zentraler Venendruck, FVC: forcierte Vitalkapazität, 6MWT: *6-Minute Walk Test* = 6-min-Gehtest, sO₂_6MWT: Sauerstoffsättigung am Ende des 6-min-Gehtests, Bilirubin, Cholesterin.

Variable	N	Tod	HR	HR + KI	p
CVP	80		■	0.93 (0.79, 1.10)	0.388
FVC	80		■	0.96 (0.92, 0.99)	0.008
6MWT	80		■	1.00 (0.99, 1.00)	0.219
sO₂_6MWT	80		■	1.10 (1.04, 1.17)	<0.001
Bilirubin normal	73	23	■	Referenz	
erhöht	7	4	■	2.94 (0.82, 10.49)	0.096
Cholesterin	80		■	1.00 (1.00, 1.01)	0.291

0.51.5

4. Diskussion

In dieser retrospektiven Arbeit werden die Daten von 524 Organempfängern untersucht, die am Klinikum der Universität München zwischen 2013 und 2020 lungentransplantiert wurden.

Die Ergebnisse dieser Analyse zeigen Unterschiede in den Charakteristika von Organempfängern ohne und mit KHK auf. Das Vorliegen kardiovaskulärer Erkrankungen vor Lungentransplantation ist in dieser Analyse nach Ausschluss von Confoundern in der multivariaten Cox-Regression nicht mit einer erhöhten Mortalität assoziiert. Dies gilt auch für das Vorliegen von Atherosklerose, einer milden und moderaten KHK sowie nach erfolgreicher Revaskularisation einer schweren KHK. Auch der Umfang der betroffenen Gefäße oder die Lokalisation der KHK scheinen keinen Einfluss auf die Überlebenswahrscheinlichkeit nach Lungentransplantation zu haben. Hinsichtlich der Häufigkeitsverteilung der Todesursachen zeigt sich kein Unterschied zwischen den Organempfängern ohne und mit KHK. Des Weiteren werden mögliche Prädiktoren für das Überleben nach Lungentransplantation bei Patienten mit einer KHK aufgezeigt. Die Ergebnisse sollen zu einem besseren Verständnis des Einflusses der KHK auf das Überleben nach Lungentransplantation beitragen.

4.1 Kohorten und Definitionen anderer Studien

Bisheriger Literatur verfügt teilweise über kleine Studienpopulationen, wertet Daten vor Einführung des LAS aus, benutzt unterschiedliche Definitionen der KHK und unterschiedliche Ein- und Ausschlusskriterien und stammt größtenteils aus Amerika, was eine Vergleichbarkeit der Daten und Übertragung der Ergebnisse auf die Patienten in Deutschland erschwert. Daher war es Ziel dieser Arbeit, einen aktuellen Datensatz zu erheben und auszuwerten, der eine Aussage im Hinblick auf das Transplantationskollektiv in Deutschland und insbesondere auf das des Transplantationszentrum der LMU ermöglicht.

Wie bisherige Literatur ist auch diese Arbeit eine retrospektive monozentrische Studie. Einzig bei der Analyse von Williams et al. handelt es sich um eine prospektive monozentrische Studie, die 184 Organempfänger vor Einführung des LAS und 149 nach Einführung des LAS einschließt (6). In der Analyse dieser Arbeit werden die Daten von 524 Lungentransplantierten ausgewertet. In

bisherigen Studien umfasst die Studienpopulation meist weniger als 500 Patienten (28, 59–62, 64, 65, 67, 76, 96). Lediglich Castleberry et al. werten die Daten von 791 Organempfängern, Franz et al. von 896 Organempfängern, Khandhar et al. von 644 Organempfängern, Mc Kellar von 14 791 Organempfängern und Zanotti et al. von 539 Organempfängern aus (1, 27, 42, 63, 66).

Mc Kellar et al. untersuchen dabei nicht gezielt den Einfluss der KHK auf das Überleben nach Lungentransplantation, sondern den Einfluss der Durchführung einer CABG während der Transplantation (66). Demnach unterteilen sie ihre Studienpopulation in die Kohorten Organempfänger ohne CABG und Organempfänger mit CABG (66). Ähnliche Gruppierung nehmen auch Castleberry et al. und Kanapathi et al. vor, die Patienten unabhängig vom Vorliegen einer KHK in eine Kohorte gruppieren, sobald keine Revaskularisation vorliegt (1, 67). Sie unterscheiden je nach Interventionstyp zwischen PCI und CABG (1, 67). Sherman et al. matchen ihre 27 Lungentransplantierten mit Revaskularisation vor Transplantation mit 81 Lungentransplantierten ohne Revaskularisation (64).

Choong et al., Franz et al., Jones et al. und Makey et al. schließen alle Patienten ohne Koronarangiografie vor Transplantation aus (28, 59, 60, 63). Da Koronarangiografien je nach Zentrum ab 40 Jahren bzw. 45 Jahren durchgeführt werden und nur bei Vorliegen von kardiovaskulären Risikofaktoren und damit bei Verdacht auf eine KHK bei Patienten unter 40 Jahren, werden besonders jüngere Patienten ausgeschlossen. Kanapathi et al. und Khandhar et al. teilen die Patienten, bei denen keine Koronarangiografie durchgeführt wurde, in die Gruppe ohne Revaskularisation bzw. ohne KHK ein (27, 67). Damit können Khandhar et al. nicht sicher ausschließen, dass Patienten in der Gruppe ohne KHK nicht eine KHK haben (27). Um diese Ungenauigkeit zu vermeiden, wird in dieser Arbeit bei Organempfängern ohne Koronarangiografie die CTA auf eine mögliche Koronarsklerose hin beurteilt. Bei keinem Organempfänger wird in dieser Analyse eine Koronarsklerose in der CTA diagnostiziert.

Die Einteilung der KHK erfolgt ebenfalls in unterschiedliche Gruppierungen und anhand unterschiedlicher Grenzwerte. Khandhar et al. unterteilen ihre Patientenkohorte in die Gruppen keine KHK, leichte bis moderate KHK und schwere KHK (27). Chaikriangkrai et al., Franz et al., Jones et al., Koprivanac et al. fassen Patienten ohne und mit milder bis moderater KHK in einer Gruppe zusammen

und grenzen sie von denen mit schwerer KHK ab (28, 61–63). Mc Kellar et al. unterteilen wie in dieser Arbeit die Gesamtkohorte in die Kohorten ohne und mit KHK, wobei Patienten mit leichter bis moderater und schwerer KHK in einer Gruppe zusammengefasst werden (66). Choong et al. und Zanotti et al. dagegen untersuchen isoliert den Einfluss von milder bis moderater KHK und schließen alle Patienten mit schwerer KHK aus (42, 59).

Die Grenzwerte, ab wann eine leichte bzw. eine schwere KHK vorliegt, sind in der Literatur uneinheitlich gewählt. In dieser Analyse werden Patienten ab einem Stenosegrad von $\geq 10\%$ in die Gruppe mit KHK gruppiert. Ab einer Stenose von $\geq 50\%$ im Hauptstamm oder einer Stenose $\geq 70\%$ in LAD, LCx oder RCA haben die Patienten eine schwere KHK. Durch die Einteilung ab $\geq 10\%$ sollen möglichst alle Patienten mit einer Atherogenese in den Koronargefäßen eingeschlossen werden. Dadurch sollen mögliche Gemeinsamkeiten in dieser Kohorte bzw. Unterschiede zu den Patienten ohne KHK aufgezeigt werden. Auch Makey et al. setzen den unteren Schwellenwert bei $\geq 10\%$, Khandhar et al. dagegen erst ab 20% (27, 60). Den Schwellenwert von $\geq 70\%$ in LAD, LCx oder RCA bzw. $\geq 50\%$ im Hauptstamm verwenden auch Franz et al., Jones et al. und Zanotti et al. (28, 42, 63). Chaikriangkrai et al. und Koprivanac et al. definieren eine schwere KHK als eine Stenose $\geq 50\%$ in LAD, LCx, RCA oder Hauptstamm (61, 62). Khandhar et al. definieren eine schwere KHK als eine Stenose $\geq 70\%$ in LAD, LCx, RCA oder Hauptstamm (27).

Transplantierte mit einer Revaskularisation sind in dieser Arbeit in die Kohorte mit schwerer KHK gruppiert. Bisherige Literatur verfährt mit Transplantierten, die eine Revaskularisation vor oder während der Transplantation erhalten, unterschiedlich. Franz et al. und Koprivanac et al. verfahren mit ihren revaskularisierten Organempfängern wie in dieser Arbeit (62, 63). Kanaparthi et al. und Sherman et al. dagegen klassifizieren Patienten mit einer Revaskularisation gemäß der Reststenose nach Intervention (64, 67).

Die Auswertungen der Datensätze müssen im Kontext der Zeit, in der transplantiert wurde, betrachtet werden, da sowohl die konservative als auch die interventionelle Behandlung der KHK kontinuierlich Fortschritte machen und die Daten daher möglicherweise nicht mehr den aktuellen klinischen Stand darstellen. So beschreiben Makey et al., dass unter den Organempfängern mit einer koronaren

Revaskularisation vor Transplantation die präoperative Verwendung von ASS und Statinen von 2004 bis 2015 ansteigt (60). 2000 wurde der Medikament freisetzende Stent (*drug eluting stent*) zur Vorbeugung einer Restenose eingeführt, der nach anfänglichen späten Komplikationen erst 2010 in den Leitlinien der *European Society of Cardiology* als Standardtherapie aufgeführt wurde (97). Bei den Patienten aus dem Datensatz von Sherman et al. werden ab 2004 *drug eluting stents* eingesetzt (64). Sie werden unter Clopidogrel Einnahme transplantiert (64). Castlberry et al., Choong et al., Patel et al., Zanotti et al. werten Daten von Lungentransplantierten von vor 2000 aus (1, 42, 59, 98). Chaikriangkrai et al., Halloran et al., Jones et al., Khandar et al., Makey et al., McKellar et al. und Sherman et al. untersuchen Daten von vor 2010 (27, 28, 60, 61, 64–66). Franz et al. und Kanaparathi et al. nutzen Patientendaten von nach 2010 (63, 67).

Durch die Einführung des LAS änderte sich die Zusammensetzung des Kollektivs. Nach Einführung des LAS nahm der Anteil an älteren Patienten und denen mit der Leistungsindikation einer IPF zu (3, 5, 6). Außerdem sehen William et al. eine Zunahme von Doppellungentransplantationen nach Einführung des LAS (6). Etliche Datensätze verwenden Daten von vor Einführung des LAS (42, 59, 60, 64–66, 98). Franz et al. und Kanaparathi et al. verwenden Daten von nach 2010 (63, 67). Franz et al. erheben die Daten von Lungentransplantierten zwischen 2010 und 2021, Kanaparathi et al. zwischen 2008 und 2014 (63, 67). Somit verwendet diese Arbeit mit Daten von Organempfängern, die zwischen 2013 und 2020 lungentransplantiert wurden, aktuelle Daten.

Die Auswertung von Franz et al. ist zusammen mit dieser Auswertung die einzigen veröffentlichten Ergebnisse von in Deutschland lungentransplanter Patienten zu diesem Thema. Franz et al. analysiert die Daten der medizinischen Hochschule Hannover. Diese Arbeit untersucht die Daten des Klinikums der Universität München.

4.2 Erhobene Parameter

Die Prävalenz der KHK in dieser retrospektiven Analyse beträgt 26,1 % und stellt somit eine häufige Erkrankung bei Transplantatempfängern dar. In der bisherigen Literatur schwankt die Prävalenz der KHK unter Lungentransplantierten zwischen 11 % (28) und 17 % (61) und ist damit hier niedriger (26,1 %). Die große Spannbreite an Prävalenzangaben kann durch unterschiedliche Definitionen der KHK,

unterschiedliche Transplantationskriterien der Zentren und unterschiedliche Ein- und Ausschlusskriterien für die Auswertung begründbar sein. Daher ist eine Vergleichbarkeit der Prävalenz bedingt aussagekräftig. In der retrospektiven Studie von Franz et al., die die Daten von 896 Transplantierten zwischen 2010 und 2021 des größten Zentrums in Deutschland, der medizinischen Hochschule Hannover, auswertet, ist die Prävalenz von schwerer KHK 8,6 %. In dieser Studie haben 7,4 % eine schwere KHK.

In der Literatur liegt die Prävalenz von Revaskularisation vor oder während der Transplantation unter den Lungentransplantierten zwischen 7,59 % im Datensatz von Franz et al. (n = 68) und 18,80 % im Datensatz von Kanaparthi et al. (n = 88) (63, 67). Im Datensatz von Koprivanac et al. liegt sie bei 15,45 % (n = 70) (62). Bei Betrachtung der Prävalenz von PCI vor Transplantation reichen die Werte von 5,02 % im Datensatz von Franz et al. (n = 45) bis zu 7,51 % im Datensatz von Koprivanac et al. (n = 34) (62, 63). Im Datensatz von Kanaparthi et al. liegt die Prävalenz von PCI vor Transplantation bei 7,26 % (n = 34) (67). Damit gleicht der Anteil an Organempfängern mit Revaskularisation dieser Arbeit denen in der Analyse von Franz et al., die aufgrund der eingeschlossenen Jahrgänge und des Zentrums in Deutschland besonders gut vergleichbar sind. In der Analyse dieser Arbeit erhalten 7,1 % der Lungentransplantierten eine Revaskularisation vor Transplantation, eine Revaskularisation während der Transplantation wird nicht durchgeführt. Während am Transplantationszentrum München der LMU zwischen 2013 und 2020 bis auf eine CABG nur PCI vor Transplantation durchgeführt wurden, wurden an der medizinischen Hochschule Hannover auch CABGs vor und während der Transplantation durchgeführt. Dadurch ist der Anteil der Organempfänger mit PCI vor Transplantation größer als in der medizinischen Hochschule Hannover. Interventionen zur Revaskularisation finden im Median 3,82 Jahre vor Transplantation statt. Im Datensatz von Kanaparthi et al. sind die Zeitabstände ähnlich. Eine CABG wird im Median 3 Jahre vor Transplantation durchgeführt, eine PCI 4,5 Jahre (67).

Basischarakteristika

In dieser Auswertung sind die Organempfänger ohne KHK bei Transplantation im Median 54 Jahre alt. Die Organempfänger mit KHK sind im Median mit 61 Jahren 7 Jahre älter bei Transplantation. Der Altersunterschied ist auch in früherer

Literatur statistisch signifikant (1, 27, 28, 42, 59, 61–63, 65–67). Makey et al. teilen die Organempfänger wie in dieser Arbeit in die Gruppen ohne und mit KHK und ermitteln bei einem medianen Alter von 59 Jahren in der Gruppe ohne KHK und 63 Jahren in der Gruppe mit KHK einen statistisch signifikanten Altersunterschied von vier Jahren bei Transplantation ($p < 0,001$) (60). Auch bei Choong et al. und Zanotti et al., die die Organempfänger ohne KHK mit denen mit milder KHK vergleichen und dabei Organempfänger mit einer schweren KHK ausschließen, ist der Altersunterschied statistisch signifikant ($p = 0,001$ bzw. $p < 0,0001$) (42, 59). Das Alter bei Transplantation beträgt in beiden Datensätzen in der Gruppe ohne KHK 55 Jahre, in der Gruppe mit KHK bei Choong et al. 59 Jahre, bei Zanotti et al. 61 Jahre (42, 59). Je schwerer die KHK ist, desto älter sind die Organempfänger im Median. So steigt im Datensatz von Khandhar et al. das Alter von 50 Jahre bei den Transplantierten ohne KHK, über 63 Jahre bei den Transplantierten mit leichter bis moderater KHK, auf 65 Jahre bei den Transplantierten mit schwerer KHK an ($p < 0,001$) (27). Diesen Trend sieht man auch im Datensatz von Franz et al. von 2022 ($p < 0,0001$) (63). Franz et al. gruppiert die Transplantierten noch feiner (63). Organempfänger ohne und mit milder bis moderater KHK haben ein Transplantationsalter von 56 Jahren, Patienten mit einer schweren KHK, die mittels perkutaner transluminaler Koronarangioplastie behandelt werden, haben ein Transplantationsalter von 58 Jahren und Patienten mit einer schweren KHK ohne Revaskularisation haben ein Transplantationsalter von 59 Jahren (63). Organempfänger, die während der Transplantation eine CABG erhalten, haben ein medianes Alter von 60 Jahren bei Transplantation und Patienten mit einer CABG vor Transplantation sind mit 62 Jahren die älteste Subgruppe im Datensatz von Franz et al. (63). Auch in den Ergebnissen von Kanaparthi et al. sind die Organempfänger mit einer CABG vor Transplantation die älteste Kohorte (67). Hier haben Patienten ohne Revaskularisation vor Transplantation ein medianes Alter von 66 Jahren, mit einer PCI vor Transplantation ein Alter von 67 Jahren, Patienten mit einer CABG während der Transplantation ein Alter von 66 Jahren und Patienten mit einer CABG vor Transplantation 69 Jahre (67). Auch im Datensatz von Kanaparthi et al. ist der Altersunterschied statistisch signifikant ($p = 0,001$) (67). Da die Prävalenz der KHK mit dem Alter ansteigt, erscheint dieser statistisch signifikante Unterschied schlüssig.

Auch das Geschlecht unterscheidet sich in den Kohorten ohne und mit KHK statistisch signifikant. In dem Datensatz dieser Arbeit sind 50,4 % der Organempfänger ohne KHK und 70,8 % der Organempfänger mit KHK männlich ($p < 0,001$). Dieses Ergebnis deckt sich mit den Auswertungen früherer Publikationen (27, 42, 59–63, 65–67). Der Anteil des männlichen Geschlechtes in der bisherigen Literatur schwankt dabei je nach Definition und Einteilung der KHK zwischen 46 % (27, 59) und 59 % (61) in der Kohorte ohne bzw. ohne und mit milder bis moderater KHK und zwischen 74 % (60) und 81 % (27) in der Kohorte mit KHK bzw. mit schwerer KHK. Die berechneten Werte in dieser Analyse liegen für die Organempfänger ohne KHK in dem in der Literatur ermittelten Bereich und für die Organempfänger mit KHK leicht unterhalb. In Analysen mit genaueren Einteilungen der KHK liegt der Anteil an männlichen Organempfängern zwischen 75 % und 100 %, wenn sie eine CABG vor oder während Transplantation erhalten haben (63, 65, 66).

Für Patienten ohne und mit KHK zeigt sich eine signifikant unterschiedliche Verteilung der Indikationen zur Transplantation. Die häufigsten Indikationen zur Transplantation sind sowohl bei den Patienten ohne als auch bei den Patienten mit KHK restriktive Lungenerkrankungen, gefolgt von obstruktiven Lungenerkrankungen. Dabei machen restriktive Lungenerkrankungen 47,5 % der Indikationen bei Patienten ohne KHK aus und 67,9 % bei Patienten mit KHK. Die obstruktiven Lungenerkrankungen stellen bei den Organempfängern ohne KHK 26,6 % dar, der Anteil bei denen mit KHK beträgt 32,1 %. Auch der Großteil der bisherigen Publikationen geben restriktive Lungenerkrankungen als häufigste Ursache für eine Lungentransplantation an mit einem signifikanten p-Wert (60, 65, 66). Makey et al. und Zanotti et al. sehen eine abweichende Verteilung der Lungenerkrankungen in den Kohorten ohne und mit KHK. Bei Makey et al. tritt das Lungenemphysem, gehörig zur Gruppe der obstruktiven Lungenerkrankungen, gleich häufig auf wie interstitielle Lungenerkrankungen, gehörig zu den restriktiven Lungenerkrankungen (60). In dem Datensatz von Zanotti et al. treten die COPD, gehörig zur Gruppe der obstruktiven Lungenerkrankungen, und die pulmonale Fibrose, gehörig zur Gruppe der restriktiven Lungenerkrankungen, bei Patienten ohne KHK mit 41,7 % bzw. 41,2 % ähnlich häufig auf (42). In der Gruppe der Patienten mit milder bis moderater KHK ist die COPD dagegen die häufigste Indikation zur Transplantation mit 51,4 %, gefolgt von der pulmonalen Fibrose mit 44,1 % (42).

Beim Vergleich der Verteilung der Lungenerkrankungen dieser Arbeit und aktueller Studien mit der von Zanotti et al., wird deutlich, dass vor Einführung des LAS obstruktive Lungenerkrankungen wie die COPD anteilmäßig häufiger transplantiert wurden als restriktive Lungenerkrankungen (3, 5, 6). Eine weitere Ursache für die Verteilung im Datensatz von Zanotti et al. könnten die angewendeten Ausschlusskriterien sein. Zanotti et al. schließen Patienten ohne Koronarangiografie vor Transplantation aus. Eine Koronarangiografie wird bei Patienten über 40 Jahre oder bei Verdacht auf eine KHK unter 40 Jahre durchgeführt (42). Bei Transplantierten aufgrund einer pulmonalen Fibrose könnte der Anteil der unter 40-Jährigen höher sein als bei Transplantierten aufgrund einer COPD, sodass anteilmäßig gegebenenfalls mehr Patienten mit einer pulmonalen Fibrose ausgeschlossen wurden.

Die zystische Fibrose, Antikörpermangelsyndrome und Lungengefäßerkrankungen wie die pulmonale Hypertonie treten in dieser Auswertung nur in der Gruppe ohne KHK auf. Das könnte daran liegen, dass Patienten mit einer zystischen Fibrose oder einer pulmonalen Hypertonie bei Transplantation jünger sind als bei Patienten mit einer COPD und die KHK eine Erkrankung des älteren Patienten ist. Außerdem werden deren Lungenerkrankungen bereits häufig in jüngeren Jahren diagnostiziert, sodass die Patienten möglicherweise kardiovaskuläre Risikofaktoren wie das Rauchen vermeiden, da diese Risikofaktoren nicht nur eine KHK begünstigen, sondern auch zu einer Verschlechterung ihrer Lungenerkrankung führen können. Auch in der Auswertung von Castleberry et al. und Choong et al gibt es keinen Organempfänger mit zystischer Fibrose, Antikörpermangelsyndrom oder Lungengefäßerkrankung in der KHK-Gruppe (1, 59). In der restlichen Literatur ist der Anteil an Patienten mit zystischer Fibrose oder Antikörpermangelsyndrom bei maximal 2,3 % und der Anteil derer mit Lungengefäßerkrankung bei maximal 4,9 % (27, 42, 62, 63, 65, 66).

Kardiovaskuläre Vorerkrankungen und Befunde aus kardiovaskulären Untersuchungen

Beim Vergleich der kardiovaskulären Erkrankungen und Risikofaktoren in den Gruppen ohne und mit KHK treten Unterschiede in der Häufigkeit des Auftretens auf. Dabei sind aufgetretener Myokardinfarkt, pAVK, Sklerose der Carotiden und

das Vorliegen einer arteriellen Hypertonie statistisch signifikant häufiger in Patienten mit KHK.

Zwei frühere Publikationen vergleichen die Häufigkeit des Auftretens des Myokardinfarktes in ihren Kohorten. Der Datensatz von Khandhar et al. zeigt wie dieser einen statistisch signifikanten Unterschied ($p < 0,001$) (27). In diesem Datensatz sind bei 0,8 % der Organempfänger ohne KHK ein Myokardinfarkt vor Transplantation bekannt und bei 10,2 % der Organempfänger mit KHK ($p < 0,001$) (27). Bei Khandhar et al. haben 0,3 % der Organempfänger ohne KHK einen Myokardinfarkt vor Transplantation, 5,0 % derer mit milder bis moderater KHK und 11,3 % derer mit schwerer KHK (27). Choong et al. dagegen sehen keinen Unterschied in der Verteilung des Auftretens eines Myokardinfarktes ($p = 1,000$) (59). Kein Patient ohne KHK hat in dem Datensatz von Choong et al. einen Myokardinfarkt, bei den Patienten mit KHK sind es fünf (2,8 %) (59). Somit haben bei Choong et al. 2,3 % der 210 Transplantierten einen Myokardinfarkt, bei Khandhar et al. 3,7 % der 644 Patienten und in dieser Arbeit 3,2 % der 524 Patienten (27, 59). Dass im Datensatz von Choong et al. der Myokardinfarkt seltener auftritt, könnte daran liegen, dass Choong et al. die Organempfänger mit einer schweren KHK ausschließt. Patienten mit einer schweren KHK haben jedoch eine höhere Wahrscheinlichkeit für einen Myokardinfarkt, wie im Datensatz von Khandhar et al. gut sichtbar ist (27). Sowohl Khandhar et al. als auch diese Arbeit schließen Organempfänger mit einer schweren KHK ein. Eine weitere Ursache für den Unterschied kann das Alter der Daten darstellen. Die Daten von Choong et al. stammen von Transplantierten zwischen 1998 und 2003, die von Khandhar et al. zwischen 2008 und 2014 und die aus dieser Arbeit zwischen 2013 und 2020 (27, 59). In der Vergangenheit wurden Patienten mit schwerer KHK zurückhaltend transplantiert.

Bezüglich der pAVK konnte in früheren Publikationen keine Angaben gefunden werden. Lediglich Khandhar et al. erfassen periphere Gefäßerkrankungen, zu denen sie die pAVK und Erkrankungen der Venen zählen (27). Bei einem p-Wert von 0,006 zeigt sich in dem Datensatz dieser Arbeit die pAVK bei Organempfängern mit KHK fast 9-mal so häufig wie bei Organempfängern ohne KHK (0,5 % vs. 4,4 %). Wie auch in dieser Arbeit sehen Khandhar et al. einen statistisch signifikanten Unterschied ($p = 0,001$) (27). Periphere Gefäßerkrankungen treten in der Gruppe ohne KHK bei 3,1 % der Organempfänger auf, in der Gruppe

mit milder bis moderater KHK bei 11,0 % und in der Gruppe mit schwerer KHK bei 8,5 % (27).

Eine Erhebung der Sklerose der Carotiden konnte in der Literatursuche für diese Arbeit in keiner bisherig publizierten Literatur gefunden werden. In dieser Arbeit zeigen 20,7 % der Patienten eine Sklerose der Carotiden. Damit kommt die Sklerose der Carotiden seltener bei den Transplantierten dieses Datensatzes vor als die KHK mit 26 %. 15,3 % der Patienten ohne KHK und 35,9 % der Patienten mit KHK haben eine Sklerose der Carotiden ($p < 0,001$). Dass der Unterschied in den Kohorten ohne und mit KHK statistisch signifikant ist, ist zu erwarten gewesen. Wie auch die pAVK beruht die Sklerose der Carotiden auf der gleichen Pathogenese, der Atherogenese, wie die KHK. Da die Atherosklerose eine systemische Erkrankung ist, ist es verständlich, dass Patienten mit einer KHK vermehrt Sklerose der Carotiden und pAVK haben.

Neben dem Myokardinfarkt zählt der Schlaganfall zu den atherosklerotischen Folgeerkrankungen. Stenosen oder Verschlüsse der extrakraniellen A. carotis sind in 15 % ursächlich für einen Schlaganfall (99). In der Auswertung dieser Arbeit zeigt sich eine ähnliche Häufigkeitsverteilung beim Auftreten eines Schlaganfalles in den Kohorten ohne und mit KHK ($p = 0,562$). Bei den Transplantierten ohne KHK tritt der Schlaganfall bei 1,0 % ($n = 4$) auf, bei denen mit KHK bei 2,2 % ($n = 3$). Auch in der Literatur zeigt sich eine ähnliche Verteilung. So zeigen Chaikrinagkrai et al. in ihren Ergebnissen, dass 2,6 % ($n = 6$) der Transplantierten ohne und mit milder KHK einen Schlaganfall haben und 2,1 % ($n = 1$) der Patienten mit schwerer KHK (61). Ihr ermittelter p-Wert beträgt 1,000 (61). Khandhar et al. werten bei 2,5 % ($n = 8$) der Patienten ohne KHK einen Schlaganfall aus, bei 2,8 % ($n = 6$) der Patienten mit leichter bis moderater KHK und bei 0,9 % ($n = 1$) der Patienten mit schwerer KHK (27). Auch bei ihnen ist die Verteilung mit einem p-Wert von 0,671 ähnlich (27). Zu beachten sind die geringen Fallzahlen der Patienten mit einem Schlaganfall. Daher sollten die Ergebnisse mit Vorsicht interpretiert werden. Die pAVK hat ähnlich geringe Fallzahlen.

Die arterielle Hypertonie wird sowohl als eine eigenständige kardiovaskuläre Erkrankung betrachtet als auch als ein wichtiger Risikofaktor für Atherosklerose und atherosklerotisch bedingte Folgeerkrankungen. Damit ist arterielle Hypertonie ein wichtiger Risikofaktor für die KHK. In dem Datensatz dieser Arbeit haben

Transplantierte mit einer KHK statistisch signifikant häufiger eine arterielle Hypertonie als Transplantierte ohne KHK ($p < 0,001$). So haben Organempfänger mit einer KHK 1,7-mal häufiger eine arterielle Hypertonie als Organempfänger ohne eine KHK (29,2 % vs. 49,6 %). In einem Großteil der früheren Publikationen ist ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied erkennbar (27, 28, 59, 60). Bei Choong et al. ist die arterielle Hypertonie bei 36,2 % der Transplantierten ohne KHK und bei 57,6 % der Transplantierten mit einer milden bis moderaten KHK vertreten ($p = 0,032$) (59). Makey et al. teilt seine Patienten wie in dieser Arbeit in die Kohorten ohne und mit KHK ein und ermittelt mit 38,6 % in der Kohorte ohne KHK und 52,6 % in der Kohorte mit KHK ähnliche Werte für das Vorliegen einer arteriellen Hypertonie im Gruppenvergleich ($p = 0,02$) (60). Auch bei Jones et al. und Khandhar et al. ist der Unterschied in der Verteilung deutlich sichtbar mit p-Werten von 0,044 und $<0,001$ (27, 28). Beide teilen ihre Organempfänger in die Gruppen keine KHK, milde bis moderate KHK und schwere KHK auf. In der Gruppe ohne KHK tritt die arterielle Hypertonie bei 21 % der Patienten im Datensatz von Jones et al. auf und bei 29 % im Datensatz von Khandhar et al. (27, 28), in der Gruppe mit milder bis moderater KHK bei 38 % bzw. 49,5 % und in der Gruppe mit schwerer KHK bei 44 % bzw. 50,0 % (27, 28). Besonders die Werte von Khandhar et al. sind mit den Werten dieser Arbeit nahezu identisch. Auch Koprivanac et al. bestätigen den Unterschied in der Verteilung ($p = 0,0001$) (62). Einziger Ausreißer in dieser langen Liste an bestätigenden Publikationen ist der Datensatz von Zanotti et al. Zanotti et al. ermitteln bei einem p-Wert von 0,230 eine ähnliche Häufigkeitsverteilung mit 23,5 % in der Gruppe ohne KHK und 28,2 % in der Gruppe mit milder bis moderater KHK (42). Ursache für die Abweichung könnte der vergleichsweise alte Datensatz mit Daten zwischen 1996 und 2010 sein sowie der Ausschluss von Organempfängern mit einer Stenose ≥ 70 % bzw. ≥ 50 % im Hauptstamm und derer mit einer Revaskularisation vor oder während der Transplantation.

In der Auswertung der Rechtsherzkatheteruntersuchung dieses Datensatzes zeigen sich der kardiale Index ($p = 0,017$), der mittlere Pulmonalarteriendruck ($p = 0,016$), der Lungenkapillarenverschlussdruck ($p = 0,002$), der zentrale Venendruck ($p = 0,021$) und der pulmonale Gefäßwiderstand ($p = 0,007$) im Gruppenvergleich statistisch signifikant, wobei die Werte in der Gruppe mit KHK jeweils niedriger sind als in der Gruppe ohne KHK. Das Vorliegen einer pulmonalen

Hypertonie zeigt im Gruppenvergleich keinen Unterschied ($p = 0,141$). Der Lungenkapillarenverschlussdruck sowie der mittlere Pulmonalarteriendruck wird bereits in früheren Publikationen untersucht. Im Gegensatz zu dieser Auswertung zeigt sich sowohl im Datensatz von Jones et al. als auch im Datensatz von Khandhar et al. ein ähnlicher Lungenkapillarenverschlussdruck in den Kohorten ohne und mit KHK ($p = 0,280$ bzw. $p = 0,424$) (27, 28). Im Datensatz von Jones et al. liegt der mediane Lungenkapillarenverschlussdruck in der Gruppe ohne KHK bei 12 mmHg und in der Gruppe mit milder bis moderater KHK sowie in der Gruppe mit schwerer KHK jeweils bei 11 mmHg (28). Ähnliche Ergebnisse zeigen sich im Datensatz von Khandhar et al., bei dem der Lungenkapillarenverschlussdruck bei Patienten ohne KHK 11,2 mmHg beträgt, bei Patienten mit leichter bis moderater KHK 11,9 mmHg und bei Patienten mit schwerer KHK 11,6 mmHg (27). In dieser Arbeit liegt der Lungenkapillarenverschlussdruck in allen Kohorten niedriger als in den beiden Publikationen mit 8 mmHg in der Gruppe ohne KHK und 7 mmHg in der Gruppe mit KHK. Der in dieser Arbeit signifikante Unterschied könnte durch die unterschiedliche Lungenerkrankungen in den Gruppen ohne und mit KHK erklärbar sein.

Die pulmonale Hypertonie wird über den mittleren Pulmonalarteriendruck definiert. In der Auswertung dieses Datensatzes liegt eine ähnliche Verteilung der pulmonalen Hypertonie mit einem Anteil von 52,5 % in der Kohorte ohne KHK und 41,9 % in der Kohorte mit KHK vor ($p = 0,141$). Beim Betrachten des kontinuierlichen mittleren Pulmonalarteriendrucks zeigt sich dagegen ein Unterschied von medianen 3 mmHg in den Kohorten ohne und mit KHK bei einem p-Wert von 0,016. In der Kohorte ohne KHK liegt der mediane mittlere Pulmonalarteriendruck bei 25 mmHg, in der Kohorte mit KHK bei 22 mmHg. Bisherige Literatur sieht sowohl beim Vorliegen einer pulmonalen Hypertonie als auch beim kontinuierlichen Vergleich des mittleren Pulmonalarteriendrucks eine ähnliche Verteilung (27, 63). Im Datensatz von Franz et al. haben 51 % der Patienten ohne und mit milder bis moderater KHK eine pulmonale Hypertonie und 59 % der Patienten mit schwerer KHK (63). Verglichen mit den Ergebnissen dieser Arbeit zeigt sich eine ähnliche Häufigkeit in der Gruppe ohne bzw. ohne und milde bis moderate KHK. Der Anteil in der Kohorte mit KHK bzw. mit schwerer KHK unterscheidet sich mit 41,9 % bzw. 59 %. Das könnte daran liegen, dass bei den Patienten mit milder bis moderater KHK der Anteil an Patienten mit einer pulmonalen Hypertonie

kleiner ist als bei Patienten mit einer schweren KHK. Die Patienten mit milder bis moderater KHK sind in der Auswertung von Franz et al. in die Gruppe ohne KHK eingeteilt, in dieser Arbeit in die Gruppe mit KHK, was den höheren Anteil an Patienten mit pulmonaler Hypertonie in der Auswertung von Franz et al. erklären könnte. Der mittlere Pulmonalarteriendruck zeigt sowohl in dem Datensatz dieser Arbeit als auch im Datensatz von Khandhar et al. keinen Unterschied. Der mediane mittlere Pulmonalarteriendruck liegt in dem Datensatz von Khandhar et al. mit 11,2 mmHg in der Gruppe ohne KHK, 11,9 mmHg in der Gruppe mit milder bis moderater KHK und 11,6 mmHg in der Gruppe mit schwerer KHK unterhalb der Ergebnisse dieses Datensatzes mit 25 mmHg in der Gruppe ohne KHK und 22 mmHg in der Gruppe mit KHK (27).

Kardiovaskuläre Risikofaktoren

Ebenso treten etliche kardiovaskuläre Risikofaktoren wie Rauchen, Adipositas und das Vorliegen eines Diabetes mellitus in der Kohorte mit KHK signifikant häufiger auf als in der Kohorte ohne KHK. Auch beim Vergleich des C-reaktiven Proteins (CRP) sowie des Cholesterins zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede. Dass Risikofaktoren für eine KHK in der KHK-Kohorte häufiger auftreten als in der Kohorte ohne KHK scheint eine logische Schlussfolgerung.

Rauchen ist nicht nur ein Risikofaktor für Lungenerkrankungen, sondern auch für das Vorliegen und die Progression einer KHK. Um auf die Warteliste für eine Transplantation aufgenommen zu werden, müssen die Patienten eine strikte Nikotinkarenz einhalten und diese nach Transplantation fortführen. In dieser Analyse rauchen 40,1 % der Organempfänger ohne KHK und 57,7 % der Organempfänger mit KHK vor Transplantation ($p < 0,001$). In der bisherigen Literatur ist der Vergleich häufig ebenfalls statistisch auffällig, wobei der Anteil an Ex-Rauchern in beiden Gruppen höher ist (27, 60, 62, 65). So liegt der Anteil an Ex-Rauchern in der Gruppe ohne KHK zwischen 48,4 % (27) und 68 % (65) und der Anteil der Ex-Raucher in der Gruppe mit KHK zwischen 73,3 % (60) und 93 % (65). Ursache für den unterschiedlichen Anteil an Ex-Rauchern in den Kohorten könnten auch hier unterschiedliche Ein- und Ausschlusskriterien sowie unterschiedliche Definitionen der KHK in der Literatur sein. In zwei Analysen wird kein Unterschied in der Häufigkeit des Rauchens zwischen den Patienten ohne und mit KHK gefunden (28, 61). So liegt der Raucheranteil im Datensatz von Chaikriangkrai et al. in

der Kohorte ohne KHK bei 45,9 % und in der Kohorte mit KHK bei 58,3 %, im Datensatz von Jones et al. bei 69 % in der Gruppe ohne KHK, 92 % in der Gruppe mit leichter bis moderater KHK und 73 % in der Gruppe mit schwerer KHK (28, 61). Trotz dessen, dass die Verteilung im Datensatz von Chaikriangkrai et al. nicht statistisch signifikant ist, stimmen die Werte sehr gut mit denen dieser Analyse überein.

Der BMI kann entweder kontinuierlich oder nach Einteilung in die Gruppen Untergewicht, Normalgewicht, Übergewicht und Adipositas zwischen den Organempfängern ohne und mit KHK verglichen werden. Mit Ausnahme von Makey et al. sehen bisherige Analysen beim kontinuierlichen Vergleich einen statistisch signifikanten Unterschied in den Kohorten ohne und mit KHK (1, 42, 60, 62, 63, 65, 66). Dabei liegt der BMI bei Patienten ohne KHK zwischen 23 kg/m² und 25 kg/m² (1, 42, 60, 62, 63, 65, 66), bei denen mit KHK zwischen 26 kg/m² und 28 kg/m² (1, 62, 65, 66). Damit liegt der mediane Wert bei Patienten ohne KHK im Normalgewicht, bei denen mit KHK im Übergewicht. Auch in dieser Analyse ist der Unterschied in den Kohorten ohne und mit KHK bezüglich des BMI statistisch auffällig. Hier tritt in beiden Kohorten Normalgewicht mit 53,9 % in der Kohorte ohne KHK und bei 49,3 % in der Kohorte mit KHK am häufigsten auf, gefolgt von Übergewicht mit 27,2 % bzw. 43,4 % ($p = 0,001$). In der Analyse von Franz et al. haben Patienten ohne und mit milder bis moderater KHK einen medianen BMI von 24 kg/m² und mit schwerer KHK einen BMI von 25 kg/m² (63). Diese Ergebnisse können gut mit denen dieser Arbeit verglichen werden, da hier die Daten von einem deutschen Transplantationszentrum einfließen mit Patienten, die zwischen 2010 und 2021 transplantiert wurden und damit in einem ähnlichen Zeitfenster wie in dieser Arbeit liegen. Die Prävalenz von Übergewicht und Adipositas in Deutschland ist niedriger als in Amerika, woher die meisten Auswertungen stammen. Bei Franz et al. zeigen demnach beide Gruppen ein hohes Normalgewicht als medianen BMI, was sich mit unserer Verteilung, nämlich Normalgewicht gefolgt von Übergewicht, deckt (63). Chaikriangkrai et al. sehen bei übergewichtigen Patienten ein besseres Überleben als bei Normalgewichtigen, Untergewichtigen und Patienten mit Adipositas (96).

Diabetes mellitus kommt in dieser Analyse bei 16,8 % der Transplantierten ohne KHK und bei 15,3 % der Transplantierten mit KHK vor. Der Anteil derer mit einem insulinpflichtigen Diabetes mellitus ist dabei in der Kohorte der Patienten

ohne KHK mit 12,9 % größer als der nicht insulinpflichtige Diabetes mellitus. In der Kohorte mit KHK verhält es sich konträr mit 5,8 % Transplantierten mit insulinpflichtigen Diabetes mellitus und 9,5 % Transplantierten mit nicht-insulinpflichtigen Diabetes mellitus. Der Unterschied hinsichtlich des Auftretens von Diabetes mellitus ist in den Kohorten ohne und mit KHK mit einem p-Wert von 0,005 nicht signifikant. Ursache für die unterschiedliche Verteilung des nicht-insulinpflichtigen und insulinpflichtigen Diabetes mellitus in den Kohorten ohne und mit KHK könnte in der Verteilung der unterschiedlichen Diabetes Typen liegen. Transplantierte in der Kohorte mit KHK sind älter. Zudem sind bei ihnen Faktoren des metabolischen Syndroms wie Hypertonie oder Hypercholesterinämie statistisch signifikant vermehrt vertreten ($p < 0,001$, $p = 0,01$). Das metabolische Syndrom ist mit einem Diabetes mellitus Typ 2 assoziiert, dessen Prävalenz mit dem Alter zunimmt. Dieser Typ wird gemäß Stufentherapie zunächst mit oralen Antidiabetika behandelt. Die Kohorte ohne KHK enthält zu 19,4 % Patienten mit einer zystischen Fibrose oder Antikörpermangelsyndrome. Etwa die Hälfte aller 30-Jährigen mit einer zystischen Fibrose haben eine endokrine Pankreasinsuffizienz (100). Diese wird mit Insulin therapiert. Somit könnte die unterschiedliche Verteilung der Indikationen zur Transplantation in den Kohorten ohne und mit KHK aufgrund dem mit der Lungenerkrankung verbundenem Diabetestyp die Verteilung des nicht-insulinpflichtigen und insulinpflichtigen Diabetes mellitus erklären. Bisherige Literatur kommt zu einem heterogenen Ergebnis bezüglich Unterschiede in der Häufigkeit des Auftretens von Diabetes mellitus bei Patienten ohne und mit einer KHK, wobei ein Großteil keinen Unterschied sieht (1, 27, 28, 42, 60, 62, 65). Sie unterscheiden nicht zwischen nicht-insulinpflichtigem und insulinpflichtigem Diabetes mellitus. In dieser Analyse ähneln sich die prozentuale Häufigkeitsverteilung des Vorkommens von Diabetes mellitus in den Kohorten ohne und mit KHK unter Nichtberücksichtigung einer Insulinpflichtigkeit mit 16,8 % und 15,3 %, ohne dass der p-Wert hierfür berechnet wurde. Im Datensatz von Choong et al. tritt der Diabetes mellitus bei Transplantierten mit einer milden bis moderaten KHK mit einer Häufigkeit von 24,2 % statistisch signifikant häufiger als bei Transplantierten ohne KHK mit 8,5 % ($p = 0,014$) auf (59). Der Datensatz von Choong et al. wertet Daten von Transplantierten zwischen 1998 und 2003 aus und ist damit vergleichsweise alt (59). Außerdem schließt er Patienten mit einer

schweren KHK aus (59). Hier könnte die Ursache für die unterschiedliche Häufigkeitsverteilung liegen.

Der Laborparameter Cholesterin ist im Gegensatz zum Lipoprotein(a) ein im Lungentransplantations-Kollektiv häufig untersuchter Wert. Sowohl ein erhöhtes Cholesterin als auch ein erhöhter Lipoprotein(a)-Spiegel sind Risikofaktoren für die Atherosklerose. Während eine Hypercholesterinämie in der KHK-Gruppe signifikant häufiger vorkommt ($p = 0,001$) als in der Gruppe ohne KHK, kommen erhöhte Lipoprotein(a)-Spiegel in den Kohorten ohne und mit KHK mit 22,8 % bzw. 20,9 % ähnlich häufig vor ($p = 0,882$). Castleberry et al., Jones et al. und Zanotti et al. analysieren die Häufigkeit des Auftretens einer Hypercholesterinämie bei ihren Transplantierten ohne und mit KHK und kommen zu unterschiedlichen Ergebnissen. Während im Datensatz von Jones et al. die Hypercholesterinämie bei Organempfängern mit einer KHK signifikant häufiger vorkommt als bei denen ohne KHK, ist dieser Unterschied in der Analyse von Castleberry et al. nicht mehr signifikant bei einem p-Wert von 0,082 (1, 28). Im Datensatz von Zanotti et al. ist die Hypercholesterinämie unter den Transplantierten ohne und mit KHK ähnlich häufig vertreten (42). Die Prävalenz der Hypercholesterinämie variiert zwischen den einzelnen Datensätzen stark, wobei die Auswertung dieses Datensatz innerhalb der Spanne der bisherigen Literatur liegt. So tritt bei Transplantierten ohne KHK eine Hypercholesterinämie zwischen 6 % in den Auswertungen von Castleberry et al. und Zanotti et al. und 34 % in der Auswertung von Khandhar et al. (1, 27, 42) auf, in diesem Datensatz in 21,9 %. Chaikriangkrai et al., Choong et al. und Khandhar et al. erheben nicht das Vorliegen einer isolierten Hypercholesterinämie, sondern einer Hyperlipidämie. Der Vergleich in den Kohorten ergibt im Datensatz von Chaikriangkrai et al. und Khandhar et al. ein vermehrtes Vorliegen einer Hyperlipidämie bei Transplantierten mit KHK, im Datensatz von Choong et al. ähnelt sich die Verteilung (27, 59, 96). Auffällig ist, dass die beiden Datensätze ohne signifikanten Unterschied Organempfänger mit einer schweren KHK ausschließen. Das könnte den Unterschied zu sonstiger Literatur erklären.

Perioperative Daten

Die Wartezeit der Kandidaten für eine Transplantation ist unter anderem vom LAS abhängig. Je höher der LAS, desto dringlicher ist eine Transplantation

erforderlich und desto größer ist die Wahrscheinlichkeit transplantiert zu werden. In dieser Analyse haben Organempfänger ohne und mit KHK einen ähnlichen LAS mit medianen 39 Punkten in der Gruppe ohne KHK und 38 Punkten in der Gruppe mit KHK ($p = 0,409$). Makey et al. sowie Zanotti et al. zeigen in ihren Analysen einen ähnlichen LAS zwischen den Kohorten, wobei beide Transplantierte aus der Zeit vor Einführung des LAS beinhalten (42, 60). Im Gegensatz zu ihren Analysen und der Analyse dieser Arbeit zeigt sich in den Analysen von Kanaparathi et al. und Koprivanac et al. ein signifikanter Unterschied im LAS zwischen den Kohorten ($p = 0,030$ bzw. $p = 0,008$) (62, 67). Der LAS liegt bei Organempfängern ohne Revaskularisation bei 45 Punkten in der Analyse von Koprivanac et al. und 50 Punkten in der Analyse von Kanaparathi et al., bei Patienten mit Revaskularisation je nach Interventionstyp zwischen 50 Punkten und 58 Punkten. Damit liegen in allen Gruppen die LAS-Werte über den in dieser Arbeit. Bei der Interpretation der Daten gilt zu berücksichtigen, dass die Daten von Kanaparathi et al. und Koprivanac et al. aus Amerika stammen, die Daten dieser Arbeit aus Deutschland.

Die Wartezeit bis zur Transplantation ist bei ähnlichen LAS-Werten der Patienten ohne und mit KHK mit 54 Tagen bei den Transplantierten mit einer KHK in dieser Arbeit signifikant kürzer, wohingegen Transplantierte ohne KHK im Median 85 Tage bis zur Transplantation warten ($p = 0,028$). Dieses Ergebnis wird durch Castlberry et al. bekräftigt. In der Analyse von Castlberry et al. haben die CABG- und PCI-Gruppen mit jeweils medianen 12 Tagen eine kürzere Wartezeit als die Kontrollgruppe mit medianen 70 Tage (1). Castlberry et al. begründen diesen Unterschied mit der häufigeren Diagnose der Lungenfibrose, dem höheren Alter und dem häufigeren unterstützungsbedingten Funktionsstatus der Transplantierten in den CABG- und PCI-Gruppen (1). Halloran et al. sehen keinen Unterschied in der Wartezeit. In ihrer Analyse warten Organempfänger ohne KHK 184 Tage auf die Transplantation, Organempfänger mit KHK ohne CABG 192 Tage und Organempfänger, bei denen eine CABG durchgeführt wurde, 137 Tage ($p = 0,602$) (65). Halloran et al. wertet die Daten von Organempfängern zwischen 2004 und 2013 aus (65). Da der LAS in den USA 2005 eingeführt wurde, sind die Patienten von 2004 nicht über das LAS transplantiert worden. Vor Einführung des LAS waren die Wartezeiten länger, was die große Diskrepanz der Wartezeit zwischen der Analyse von Halloran et al. und dieser Arbeit erklären könnte.

Parameter weiterer Organsysteme und Laborwerte

Auch in der Lungenfunktionsuntersuchung zeigen Patienten ohne und mit KHK unterschiedliche Verteilungen der Ergebnisse. Die Kohorte der Patienten ohne KHK hat eine statistisch signifikant geringere FEV₁, eine geringere FVC, einen geringeren Tiffeneau Index und einen höheren arteriellen Kohlenstoffdioxidpartialdruck.

Die FEV₁ liegt in dieser Analyse bei den Patienten ohne KHK mit 27,35 % im Median um 11,65 % unterhalb derer der Patienten mit KHK mit 39,00 %. Auch in bisheriger Literatur ist der Unterschied bezüglich der FEV₁ signifikant mit niedrigeren FEV₁-Werten in der Gruppe keine KHK und KHK ohne Intervention verglichen mit der Interventionsgruppe (1, 42, 62). So betragen die FEV₁-Werte in der Gruppe keine KHK und KHK ohne Intervention von Castleberry et al. 25 %, in der äquivalenten Gruppe von Koprivanac et al. 34 %, in der Kohorte mit CABG von Castleberry et al. 41 % und in der Kohorte mit Intervention von Koprivanac et al. 47 % (1, 62). Die FEV₁-Werte von Castleberry et al. sind somit ähnlich wie in dieser Arbeit, die von Koprivanac et al. liegen höher.

Auch für die FVC wird in dieser Arbeit ein statistisch signifikanter Unterschied in den Kohorten ohne und mit KHK mit 38,00 % bzw. 42,00 % berechnet ($p = 0,013$). Im Datensatz von Koprivanac et al. ist der Unterschied mit 48 % in der Kohorte ohne KHK und KHK ohne Intervention und 54 % in der Kohorte mit KHK statistisch signifikant ($p = 0,01$) (62). Die FVC-Werte in der Analyse von Castleberry et al. sind ähnlich wie die von Koprivanac et al. mit 46 % bzw. 52 %, allerdings zeigen sie in der statistischen Berechnung eine ähnliche Verteilung ($p = 0,113$) (1, 62). In beiden Analysen sind die FVC-Werte höher als unsere.

Unterschiedliche Lungenerkrankungen gehen mit unterschiedlichen FEV₁ und FVC-Werten einher. Da Lungenerkrankungen in den Kohorten ohne und mit KHK unterschiedlich verteilt sind, könnte das den signifikanten Unterschied der Lungenfunktionsparameter erklären.

Der Tiffeneau-Index, der sich aus der FEV₁ und der FVC berechnet, ist mit einem p-Wert von 0,007 in dieser Analyse statistisch signifikant. Er ist in der Gruppe ohne KHK mit 0,87 niedriger als in der Gruppe mit KHK mit 1,07. In der Analyse von Castleberry et al. dagegen zeigt sich kein Unterschied ($p = 0,080$) (1). In der Gruppe keine KHK und KHK ohne CABG liegt er bei 0,63 und in der Gruppe KHK

mit CABG bei 0,97 (1). In beiden Gruppen ist der Tiffeneau-Index damit niedriger als in dieser Arbeit.

Hinsichtlich einer Sauerstofftherapie vor Transplantation besteht kein Unterschied in den beiden Kohorten ($p = 0,072$). Auch Chaikriangkrai et al. ermitteln hinsichtlich der Sauerstofftherapie mit jeweils medianen vier Litern in der Gruppe ohne und mit milder bis moderater KHK sowie in der Gruppe mit schwerer KHK keinen Unterschied ($p = 0,931$) (61). Der arterielle Kohlenstoffdioxidpartialdruck ist in der Kohorte ohne KHK signifikant höher als in der Kohorte mit KHK ($p = 0,013$). In der Literatur wird dieser Wert bisher nicht analysiert. Bei Organempfängern ohne KHK liegt er im Median bei 45,30 mmHg und bei Organempfängern mit KHK bei 43,45 mmHg.

In dieser Analyse ist die gelistete Gehstrecke, die die Patienten in sechs Minuten schaffen, zwischen denjenigen ohne und mit KHK ähnlich groß ($p = 0,668$). Organempfänger ohne KHK erreichen vor Transplantation eine Gehstrecke von medianen 200 m und mit KHK 180 m. Chaikriangkrai et al. berechnen ebenso eine ähnliche Gehstrecke zwischen der Kohorte ohne und mit milder bis moderater KHK und der Kohorte mit schwerer KHK mit 700 m bzw. 600 m ($p = 0,136$) (61). Die erreichte Gehstrecke der Organempfänger ist in der Analyse von Chaikriangkrai et al. deutlich größer als in diesem Datensatz.

In den Laboruntersuchungen zeigen sich bei Patienten ohne KHK ein geringeres Kreatinin, ein geringeres Bilirubin, eine höhere Thrombozytenzahl sowie ein höherer INR.

Chaikriangkrai et al. stellen die Hypothese auf, dass Patienten mit einem höheren *6-Minute Walk Test* (6MWT) aufgrund der größeren Muskelmasse ein erhöhtes Kreatinin haben (96). Diese Fragestellung wurde in der Analyse dieser Arbeit nicht explizit untersucht. Patienten ohne KHK haben hier einen 6MWT von 200 m und Patienten mit KHK einen 6MWT von 180 m. Dieser Unterschied ist bei einem p-Wert von 0,668 nicht statistisch auffällig. Hinsichtlich des Kreatinins besteht jedoch zwischen den zwei Gruppen ein signifikanter Unterschied ($p = 0,001$). Hier hat die Gruppe ohne KHK einen medianen Kreatininwert von 0,80 mg/dl, die Gruppe mit KHK von 0,90 mg/dl. Chaikriangkrai et al. zeigen in einer anderen Publikation eine ähnliche Verteilung des Kreatininwertes zwischen der Kohorte ohne und mit milder bis moderater KHK und der Kohorte mit schwerer KHK mit

medianen 0,8 mg/dl in beiden Kohorten ($p = 0,817$) (61). Der Kreatininwert vor Transplantation ist damit in etwa so hoch wie in unserem Patientenkollektiv. Ähnliche Werte haben auch Koprivanac et al. und Makey et al. in ihrem Datensatz berechnet. Sie ermitteln jeweils einen statistisch signifikanten Unterschied in ihren Vergleichsgruppen mit einem p-Wert von 0,0001 und $< 0,001$. In der Kohorte ohne KHK und mit KHK ohne Intervention zeigt der Datensatz von Koprivanac et al. ein Kreatinin von 0,72 mg/dl und in der Kohorte mit KHK mit Intervention 0,84 mg/dl. Makey et al. unterteilen ihre Organempfänger wie in dieser Analyse in die Kohorten ohne und mit KHK und erhalten 0,86 mg/dl bzw. 0,96 mg/dl als medianen Kreatininwert. Somit ist in dieser Analyse sowie in der bisherigen Literatur der Kreatininwert bei Organempfängern mit einer KHK höher.

Der Bilirubinwert liegt bei den Organempfängern ohne und mit KHK bei einem Medianwert von 0,50 mg/dl. Der IQR reicht dabei in der Gruppe ohne KHK von 0,30 mg/dl bis 0,60 mg/dl, in der Gruppe ohne KHK von 0,40 mg/dl bis 0,70 mg/dl. Der Unterschied ist mit einem p-Wert von 0,018 statistisch signifikant. Auch Koprivanac et al. untersuchen die Verteilung des Bilirubinwerts und ermitteln ebenso eine statistische Signifikanz mit einem p-Wert von 0,005 bei einem Bilirubinwert von 0,52 mg/dl in der Gruppe ohne KHK und mit KHK ohne Intervention und 0,65 mg/dl in der Gruppe mit KHK mit Intervention (62). Zwar sind in beiden Gruppen die Bilirubinwerte in der Analyse von Koprivanac et al. höher als in dieser Auswertung, jedoch ist in beiden Gruppen jeweils ein erhöhter Anteil von Patienten mit einer KHK bzw. mit einer Intervention verglichen mit dieser Arbeit.

In dieser Analyse wird untersucht, ob die Anzahl an Thrombozyten und der INR in den Kohorten ohne und mit KHK abweichen. Die Patientenkohorte ohne Vorliegen einer KHK weist eine höhere Anzahl an Thrombozyten sowie einen höheren INR verglichen mit der Kohorte mit KHK auf ($p = 0,037$, $p = 0,032$). Die geringe Thrombozytenzahl der Patienten mit KHK lässt sich durch die Indikation der KHK zur Thrombozytenaggregationshemmung erklären.

In dieser Arbeit werden sowohl die kardiovaskulären Erkrankungen und kardiovaskulären Risikofaktoren vor Transplantation als auch nach Transplantation untersucht. Ein Herzinfarkt tritt bei keinem der Organempfänger nach Transplantation auf. Der Schlaganfall ist der einzig ermittelte Parameter, der mit einem p-Wert von 0,039 unterschiedlich häufig bei den Patienten ohne und mit KHK

auftritt. 6 Patienten haben einen Schlaganfall, davon 2 (1,6 %) aus der Gruppe ohne KHK und 4 (10,3 %) aus der Gruppe mit KHK. Khandhar et al. sehen in ihrer Auswertung ein ähnliches häufiges Auftreten von Schlaganfall, Vorhofflimmern, Kreislaufstillstand und Herzinfarkt in den Gruppen keine KHK, leichte bis moderate KHK und schwere KHK ($p = 0,986$) (27). Der Schlaganfall ist dabei bei den Patienten ohne KHK mit 2,5 % ($n = 8$) ähnlich häufig vertreten wie in dieser Arbeit (27). Unter den Organempfänger mit KHK sind Schlaganfälle in der Analyse von Khandhar et al. seltener vertreten als in dieser Arbeit. 3,2 % ($n = 7$) der Organempfänger ohne obstruktiver KHK und 1,9 % ($n = 2$) derer mit obstruktiver KHK erlitten nach Transplantation einen Schlaganfall (27).

4.3 Überlebenswahrscheinlichkeit der Gesamtkohorte

Mit einem 1 Jahres Überleben von 84,7 % ist die Überlebenswahrscheinlichkeit bei Patienten des Klinikums der Universität München nach Lungentransplantation ähnlich wie im *International Society for Heart and Lung Transplantation Registry report* mit 85 % (102). Das 5-Jahres-Überleben liegt in diesem Datensatz mit 62,1 % oberhalb der 59 % der *International Society for Heart and Lung Transplantation* (102). Beobachtet wurden von der *International Society for Heart and Lung Transplantation* Patienten, die zwischen 2010 und Juli 2017 transplantiert wurden (91, 102, 103), in dem hier untersuchten Datensatz zwischen 2013 und 2021, was aufgrund des ähnlichen Zeitraums der eingeschlossenen Patienten eine Vergleichbarkeit der Ergebnisse ermöglicht. Im Vergleich zu der Überlebenswahrscheinlichkeit im Datensatz von Mc Kellar et al. ist die Überlebenswahrscheinlichkeit der Organempfänger niedriger. In deren Gesamtkohorte aus 14 791 Organempfängern beträgt die Überlebensrate nach 1 Jahr 88 % und nach 5 Jahren 74 % (66). Mc Kellar et al. entnehmen ihre Daten dem Standard-Transplantationsanalyse- und Forschungsdatensatz des *United Network for Organ Sharing* (66). Verglichen mit dem Datensatz dieser Arbeit und den Angaben der *International Society for Heart and Lung Transplantation* sind die Daten der Transplantierten von Makey et al. älter. Sie stammen von Transplantierten zwischen 2004 und 2013 (66). Zwar hat die Medizin kontinuierlich Fortschritte gemacht und die operative Technik sowie konservative Therapieoptionen von Begleiterkrankungen haben sich verbessert, jedoch wurden Kontraindikationen gelockert, was den Unterschied erklären könnte.

4.4 Einfluss von kardiovaskulärer Erkrankung, Atherogenese und koronaren Herzkrankheit auf das Überleben nach Lungentransplantation

In der Literaturrecherche wurden keine Publikationen gefunden, die den Einfluss von kardiovaskulären Erkrankungen oder Atherosklerose jeglichen Manifestationsortes auf die Überlebenswahrscheinlichkeit nach Lungentransplantation untersuchen. Organempfänger mit atherosklerotisch veränderten Gefäßen könnten jedoch unabhängig vom Lokalisationsort und des Schweregrades der Atherosklerose ähnliche klinische Charakteristika hinsichtlich kardiovaskulärer Risikofaktoren und Erkrankungen aufweisen, die die Überlebenswahrscheinlichkeit nach Lungentransplantation beeinflussen könnten. Um möglichst viele Patienten mit einer Atherogenese zu identifizieren, werden in dieser Arbeit neben Organempfängern mit Stenosen in den Koronargefäßen $\geq 10\%$ auch Organempfänger mit Stenosen in den Carotiden und in den Gefäßen der Extremitäten berücksichtigt. Zudem wurden Auswirkungen der KHK je nach Schweregrad, vorherigen Revaskularisationen, Umfang der Gefäßbeteiligung sowie Lokalisation der Stenose explizit untersucht. Zur Analyse werden die Daten in Kaplan-Meier Kurven, Log-Rank-Tests sowie univariaten und multivariaten Cox-Regressionen ausgewertet. Aufgrund der begrenzten Anzahl an Todesfällen, ist die Anzahl an Parametern, die in der multivariaten Cox-Regression berücksichtigt werden können, limitiert. Die in der univariaten Cox-Regression ermittelten Parameter, die gemäß ihres p-Wertes $< 0,05$ Einfluss auf die Überlebenswahrscheinlichkeit haben könnten, übersteigt die Anzahl der Parameter, die in die multivariate Cox-Regression einfließen können. Daher fließen neben der kardiovaskulären Erkrankung/der Atherosklerose/der KHK das Alter bei Transplantation, die Indikation zur Transplantation und das Geschlecht des Organempfängers in das multivariate Cox-Modell ein. Die Ergebnisse der univariaten Cox-Regression sind in den Tabellen 18 bis 23 im Anhang A dargestellt. Auch Halloran et al. berücksichtigen wie in dieser Arbeit in ihrem multivariaten Modell das Alter, die Indikation sowie das Geschlecht (65).

Auswirkung von kardiovaskulären Erkrankungen, atherosklerosebedingten (Folge-) Erkrankungen und der koronaren Herzkrankheit

Beim Vergleich der Patienten ohne und mit kardiovaskulärer Erkrankung fällt im Log-Rank-Test ein signifikant schlechteres Überleben bei Patienten mit kardiovaskulärer Erkrankung auf ($p = 0,002$). Beim Vergleich dieser Patienten im multivariaten Cox-Modell mit den weiteren möglichen Confoundern Alter, Diagnose und Geschlecht liegt eine Tendenz zu einer schlechteren Überlebenswahrscheinlichkeit bei Vorliegen einer kardiovaskulären Erkrankung mit einer Hazard Ratio von 1,47 vor. Dieser Unterschied ist jedoch mit einem p-Wert von 0,064 statistisch nicht signifikant.

Dass die Tendenz des schlechteren Überlebens bei Patienten mit einer kardiovaskulären Erkrankung in einer größeren Studienpopulation unter Berücksichtigung von Confoundern signifikant wird, ist nicht zu erwarten. Ursache für den Unterschied im univariaten und multivariaten Modell könnten vermengte Effekte sein.

Ähnliche Ergebnisse zeigen sich auch in den Analysen der atherosklerotischen Erkrankungen sowie der KHK. So zeigte sich im Log-Rank-Test ein p-Wert von 0,003 beim Vergleich der Kohorten ohne und mit Atherosklerose und von 0,044 bei Organempfängern ohne und mit KHK, definiert ab einem Stenosegrad von $\geq 10\%$. Dieser Effekt ist nach Adjustierung von Alter, Diagnose und Geschlecht nicht mehr vorhanden ($HR = 1,28$, $p = 0,19$ bzw. $HR = 1,11$, $p = 0,56$). Auch hier können vermengte Effekte ursächlich sein.

Werden Organempfänger mit Koronarsklerose unabhängig vom Stenosegrad in die KHK-Gruppe eingeteilt, liegen auch in der bisherigen Literatur die Kaplan-Meier Kurven der Organempfänger ohne KHK unter derer mit KHK, jedoch ohne statistisch signifikant zu sein (27, 60). Makey et al. sehen die KHK als Marker für systemische Atherosklerose und weniger als Risikofaktor für einen Myokardinfarkt (60). Sie definieren daher wie in dieser Arbeit eine KHK ab einem Stenosegrad von $\geq 10\%$ und vergleichen das 8-Jahres-Überleben von Patienten ohne und mit KHK (60). In ihrer Analyse zeigt sich ein HR von 1,38 bei einem p-Wert von 0,08 (60). In den Kaplan-Meier Kurven von Khandhar et al., die Patienten mit einem Stenosegrad ab 20 % in die Kohorte mit KHK einteilen, zeigen sich ähnliche Kurvenverläufe (27). Anders als in dieser Arbeit schließen Makey

et al. alle Patienten ohne Koronarangiografie aus. Koronarangiografien werden bei Organempfängern über 40 Jahren und Vorliegen kardiovaskulärer Risikofaktoren durchgeführt (60). Hieraus lässt sich schlussfolgern, dass besonders junge Organempfänger in der Analyse von Makey et al. ausgeschlossen sein könnten. Womöglich kann ein möglicher Altersunterschied der Organempfänger zwischen der Auswertung von Makey et al. und dieser Auswertung die Unterschiede des p-Werts von 0,08 von Makey et al. und des statistisch signifikanten p-Werts von 0,044 in dieser Arbeit erklären.

Nach Adjustierung von Alter, Geschlecht, ethnischer Zugehörigkeit, Diagnose, Rauchen und Einzel-/Doppellungentransplantation sehen Khandhar et al. keine mit einer KHK assoziierte erhöhte Mortalität (HR 1,27) (27). In beiden Arbeiten sind die p-Werte hoch ($p = 0,126$, $p = 0,555$) (27). Makey et al. führen eine Adjustierung nach Alter, Geschlecht und Einzel-/Doppellungentransplantation durch (60). Auch hier zeigt sich ein großer p-Wert von 0,22 für die KHK mit einer ähnlich großen Hazard Ratio von 1,27 (60).

Als mögliche Confounder zeigen sich in den multivariaten Cox-Modellen dieser Arbeit das Alter bei Transplantation und restriktive Lungenerkrankungen.

In den multivariaten Cox-Modellen zu den kardiovaskulären Erkrankungen und der KHK hat ein zunehmendes Alter einen geringen, jedoch statistisch signifikanten negativen Effekt auf die Überlebenswahrscheinlichkeit nach Lungentransplantation mit jeweils einer HR von 1,03 pro Jahr ($p = 0,006$, $p = 0,010$). Im adjustierten Modell zur Atherosklerose zeigt ein zunehmendes Alter mit einem p-Wert von 0,080 einen nicht signifikanten Trend für ein erhöhtes Sterberisiko mit einer HR von 1,02. Auch gemäß Franz et al. und Zanotti et al. ist ein zunehmendes Alter des Empfängers bei Transplantation ein signifikanter Risikofaktor für eine schlechtere Überlebenswahrscheinlichkeit nach Lungentransplantation (42, 63). Die HR sind in den Datensätzen von Franz et al. und Zanotti et al. ähnlich gering mit 1,025 und 1,04 (42, 63). Im Modell von Kanaparthi et al. hat das Alter des Organempfängers mit einem p-Wert von 0,751 keinen Einfluss auf das Überleben (67). Die Prävalenz von kardiovaskulären Erkrankungen nimmt mit dem Alter zu. Demnach könnten Patienten mit einer kardiovaskulären Erkrankung im univariaten Modell ein signifikant schlechteres Überleben haben, da Patienten mit einer kardiovaskulären Erkrankung älter sind und das Alter in der

multivariaten Cox-Regression mit einer erhöhten Mortalität assoziiert ist. Dieser vermengte Effekt wurde im Log-Rank-Test nicht berücksichtigt. Auch weitere Parameter neben dem Alter können in der Kohorte der Patienten mit kardiovaskulärer Erkrankung eine schlechtere Überlebenswahrscheinlichkeit bedingen.

Des Weiteren zeigen sich statistisch signifikante p-Werte im multivariaten Cox-Modell beim Vergleich von Patienten mit obstruktiven Lungenerkrankungen (Gruppe A) und restriktiven Lungenerkrankungen (Gruppe D). Bisherige Literatur publizieren hierzu widersprüchliche Ergebnisse. Der Report der *International Society for Heart and Lung Transplantation* postuliert, dass Organempfänger mit einer idiopathischen Lungenfibrose, zugehörig zur Gruppe der restriktiven Lungenerkrankungen, das kürzeste Überleben unter allen Organempfängern zeigen (6). Die Analyse von Zanotti et al. zeigt wie diese Arbeit ein besseres Überleben der Organempfänger mit einer idiopathischen Lungenfibrose (42). Dabei haben in dieser Arbeit Organempfänger mit einer restriktiven Lungenerkrankung im multivariaten Cox-Modell der kardiovaskulären Erkrankungen und der Atherosklerose ein um 34 % niedrigeres Sterberisiko als Patienten mit einer obstruktiven Lungenerkrankung ($p = 0,015$ bzw. $p = 0,03$). Im multivariaten Cox-Modell zur KHK ist das Sterberisiko der Patienten mit restriktiver Lungenerkrankung um 37 % niedriger ($p = 0,006$). In der multivariaten logistischen Regression von Zanotti et al. beträgt die Odds Ratio der pulmonalen Fibrose unter Angabe der COPD als Referenzdiagnose 1,75 bei einem p-Wert von 0,037 (42). Als Outcome betrachten Zanotti et al. nicht nur den Tod, sondern auch weitere unerwünschte kardiale und nicht kardiale postoperative Ereignisse wie PCI oder CABG nach Transplantation (42). Drei weitere Analysen sehen keinen Einfluss der idiopathischen Lungenfibrose auf das Outcome nach Transplantation (60, 63, 67). Weitere Analysen sind hier notwendig, um die Diskrepanz der unterschiedlichen Ergebnisse zu verstehen.

Im Datensatz von Zanotti et al. sind zusätzlich pulmonale Gefäßerkrankungen mit einem p-Wert von 0,035 und einer Odds Ratio von 6,07 hinsichtlich des Auftretens postoperativer kardialer Ereignisse in der multivariaten Cox-Regression statistisch signifikant (42). In der multivariaten Analyse von Mc Kellar et al. zeigen pulmonale Gefäßerkrankungen 30 Tage nach Transplantation mit einer HR von 1,84 ein erhöhtes Sterberisiko ($p < 0,01$) (66). Ein, drei und fünf Jahre nach Transplantation scheint die pulmonale Gefäßerkrankung in der Analyse von

Mc Kellar et al. keinen Einfluss auf postoperative kardiale Ereignisse zu haben (66). In dem Datensatz dieser Arbeit hat das Vorliegen einer Lungengefäßerkrankung in keinem der drei multivariaten Cox-Modelle Einfluss auf das Gesamtüberleben ($p = 0,841$, $p = 0,86$, $p = 0,724$), was sich mit den Ergebnissen von Mc Kellar deckt. In dem multivariaten Regressionsmodell von Kanaparathi et al. und Franz et al. scheint keine Lungenerkrankung Einfluss auf das Überleben zu nehmen (63, 67).

Koronare Herzkrankheit tritt häufiger beim männlichen als beim weiblichen Geschlecht auf. Das weibliche Geschlecht scheint keinen schützenden Faktor auf das Überleben nach Lungentransplantation zu haben und stellt demnach keinen Confounder für ein schlechteres Überleben bei Patienten mit einer kardiovaskulären Erkrankung, Atherosklerose oder einer KHK dar. Lediglich in dem multivariaten Cox-Modell der Atherosklerose hat das weibliche Geschlecht mit einer HR von 0,70 einen Trend ein protektiver Faktor zu sein ($p = 0,06$). In den Cox-Modellen zu den kardiovaskulären Erkrankungen und der KHK ist zwar die HR mit 0,81 und 0,82 unter 1, jedoch sind die p-Werte mit 0,200 und 0,199 groß und das Geschlecht hat somit keinen Einfluss auf die Mortalität in diesen Modellen. Auch in den multivariaten Analysen von Franz et al., Kanaparathi et al. und Zanotti et al. stellt das Geschlecht keinen Prädiktor dar (42, 63, 67).

Diese Ergebnisse der multivariaten Cox-Regressionen könnten bekräftigen, dass nicht die KHK, sondern Confounder, die sich durch vermengte Effekte äußern, Risikofaktoren für ein schlechteres Überleben darstellen. Auch Williams et al. postulieren, dass das schlechtere Überleben der Patienten mit einer KHK nicht ausschließlich aufgrund der KHK schlechter ist, da hinsichtlich der kardiovaskulären Todesursachen kein Unterschied zwischen den Patienten ohne und mit KHK besteht (6). Williams et al. überprüfen ihre These nicht in einem multivariaten Modell. Koprivanac et al. postulieren, dass gematchte Organempfänger ohne und mit einer KHK ein ähnliches Überleben nach Transplantation haben, jedoch der Phänotyp, den Patienten mit KHK aufweisen, mit einem schlechteren Outcome assoziiert ist, unabhängig davon, ob eine KHK vorliegt (62). Der Phänotyp, der mit einem schlechteren Outcome assoziiert ist, ist älter, häufiger männlich, starker Raucher und hat einen höheren BMI, eine arterielle Hypertonie, Niereninsuffizienz, Leberdysfunktion und vermehrt eine idiopathische Lungenfibrose (62).

Auswirkung nach Schweregraden der koronaren Herzkrankheit

Um mögliche Unterschiede in der Überlebenskurve abhängig vom Schweregrad der KHK zu detektieren, wird neben der Einteilung der Organempfänger in die Kohorten ohne und mit KHK die Kohorte mit KHK feiner untergliedert. Für die Einteilung der Schweregrade der KHK nach Reduktion des Gefäßdurchmessers gibt es unterschiedliche Definitionen. Die Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e.V. setzt 2008 die Grenzen für eine mittelgradige Stenose bei 50 % bis 75 %, für eine hochgradige Stenose bei 75 % bis 89 % und für eine höchstgradige Stenose > 90 % (38). Eine Verengung von 99 % wird als subtotaler Verschluss bezeichnet (38). Diese Einteilung kann in dieser Analyse aufgrund der geringen Fallzahlen von Stenosen über 75 % nicht angewandt werden. Eine schwere KHK ohne Revaskularisation tritt bei Organempfängern mit einem Anteil von 0,4 % und einer absoluten Zahl von zwei selten auf, da Transplantierte mit einer schweren KHK gemäß den ISHL-Leitlinien ein ungünstiges Risiko haben (13) und daher zurückhaltend transplantiert werden. In dieser Arbeit werden die Grenzwerte der *ACC/AHA/SCAI Guideline for Coronary Artery Revascularization* von 2021 für die Unterscheidung zwischen leichter, moderater und schwerer KHK gewählt. Eine signifikante Stenose, in dieser Arbeit als schwere KHK bezeichnet, liegt ab einer Stenose von ≥ 50 % des linken Hauptstamms und ≥ 70 % in den restlichen Koronararterien vor (104). Stenosen ab ≥ 70 % gelten als flusslimitierend (28, 104). Eine moderate Stenose liegt gemäß den *Guidelines* zwischen 40 % und 96 % (104). Leichte und moderate Stenosen werden in dieser Arbeit zusammengefasst, da die Anzahl an Patienten mit moderater Stenose ($n = 36$) und damit die statistische Power gering wäre. Patienten mit einer Revaskularisation werden unabhängig von der Reststenose nach Intervention in die Kohorte mit schwerer KHK gruppiert. Auch Franz et al. und Kopriyanac et al. gruppieren ihre Organempfänger mit einer Revaskularisation in die Kohorte der schweren KHK (62, 63). Kanaparthi et al., Khandhar et al. und Sherman et al. dagegen klassifizieren Patienten mit einer Revaskularisation gemäß der Reststenose nach Intervention (27, 64, 67).

In der Kaplan Meier Kurve zeigt sich ein Unterschied im Modell im Überleben der Patienten ohne KHK, mit leichter bis moderater KHK und mit schwerer KHK mit einem p-Wert von 0,022. Dieser Effekt ist im multivariaten Modell nicht mehr vorhanden. Wie in den obig beschriebenen Modellen zu den kardiovaskulären

Erkrankungen, der Atherosklerose und der groben KHK-Einteilung, haben Alter und restriktive Lungenerkrankungen einen Einfluss auf die Überlebenswahrscheinlichkeit nach Transplantation ($p = 0,01$, $p = 0,01$).

Ein ähnliches Ergebnis zeigt sich auch im Datensatz von Khandhar et al., die ähnliche Grenzwerte der Stenosen zur Abgrenzung der Schweregrade der KHK festlegen. Eine leichte bis moderate Stenose liegt in der Analyse von Khandhar et al. ab 20 % vor, eine schwere KHK ab 70 % (27). 320 Patienten (49,7 %) haben keine KHK, 218 (33,9 %) eine leichte bis moderate KHK und 106 (16,5 %) eine schwere KHK (27). Prozentual sind in dem Datensatz von Khandhar et al. eine größere Anzahl an Patienten mit einer KHK vertreten verglichen zu dieser Analyse. In der Kohorte der leichten bis moderaten KHK-Gruppe sind im Datensatz von Khandhar et al. trotz strikterer KHK-Einteilung etwa 10 % mehr Patienten (23,7 % vs. 33,9 %) und in der Kohorte mit schwerer KHK fast sieben Mal so viele Organempfänger (2,5 % vs. 16,5 %) (27). In allen drei Kohorten zeigt sich bereits in der Kaplan Meier Kurve eine ähnliche Überlebenswahrscheinlichkeit nach Transplantation (27). Dieses Ergebnis wird im multivariaten Modell, das eine HR der leichten bis moderaten KHK von 1,30 verglichen mit dem Kontrollkollektiv ohne KHK berechnet ($p = 0,119$), bestätigt (27). Die HR der schweren medikamentös behandelten KHK beträgt 1,21 ($p = 0,446$) und die der schweren KHK mit Intervention 1,30 ($p = 0,337$) (27). In der Analyse von Khandhar et al. beträgt die maximale Beobachtungsdauer nach Transplantation 5 Jahre, in dieser Arbeit 8 Jahre (27). Franz et al. und William et al. fassen Patienten ohne und mit leichter KHK in einer Gruppe zusammen und vergleichen sie mit den Organempfängern mit schwerer KHK (6, 63). Franz et al. teilen Patienten mit einer Revaskularisation, einer Stenose ≥ 50 % im Hauptstamm und ≥ 70 % in den restlichen Koronargefäßen in die Kohorte schwere KHK ein (63). Die Überlebenskurve der schweren KHK von Franz et al. visualisiert ein nicht statistisch signifikantes schlechteres Überleben mit einem p-Wert von 0,096 (63). In einer multivariaten Cox-Regression zeigen Franz et al., dass schwere KHK nicht mit einer erhöhten Mortalität assoziiert ist (63). William et al. führen ein *Propensity Score Matching* durch und teilen alle Patienten mit einem Stenosegrad > 60 % in die Gruppe mit schwerer KHK ein (6). Die Kaplan-Meier Kurve der Organempfänger mit einer KHK liegt in der Analyse von William et al. unterhalb derer mit einer KHK (6). Der p-Wert hierfür ist nicht bekannt. Dadurch dass Franz et al. und William et al.

Organempfänger ohne und mit leichter bis moderater KHK zusammenfassen, könnte ein möglicher Unterschied hinsichtlich der Überlebenswahrscheinlichkeit bei KHK verdeckt werden.

Aus dem Ergebnis der multivariaten Cox-Regression lässt sich trotz der signifikant schlechteren Überlebenskurve der Gruppe der KHK in der Kaplan-Meier Kurve schlussfolgern, dass Patienten mit einer schweren KHK verglichen mit Patienten ohne KHK bzw. mit milder bis moderater KHK nach Transplantation keinem erhöhten Mortalitätsrisiko aufgrund ihrer KHK ausgesetzt sind. Bei der Interpretation der Ergebnisse muss beachtet werden, dass die Anzahl der Transplantierten mit einer schweren KHK mit 39 gering ist. Dieses Ergebnis wird wie oben aufgezeigt durch Khandhar et al. und Franz et al. bekräftigt.

Auswirkung einer koronaren Herzkrankheit mit Revaskularisation

Bisherige Literatur untersuchen den Einfluss von PCI vor Transplantationen sowie von CABG vor und während der Transplantation auf die Überlebenswahrscheinlichkeit. Jedes Zentrum hat seine Präferenzen zur Durchführung der angewendeten Revaskularisation vor bzw. während der Transplantation. Am Klinikum der Universität München werden PCI vor Transplantation durchgeführt, sofern eine Revaskularisation notwendig ist. In diesem Datensatz erhält ein Patient eine CABG vor Transplantation. Er wird zusammen mit den 36 Organempfängern mit PCI in die Gruppe der Patienten mit Revaskularisation eingeteilt.

Patienten mit einer KHK ohne Revaskularisation haben im Log-Rank-Test eine schlechtere Überlebenswahrscheinlichkeit als Patienten ohne und mit milder bis moderater KHK ($p = 0,007$) und Patienten mit einer KHK mit Revaskularisation ($p = 0,050$). Zwischen der Überlebenswahrscheinlichkeit der Patienten ohne und mit milder bis moderater KHK und derer mit KHK mit Revaskularisation konnte ein ähnliches Überleben gezeigt werden ($p = 0,737$). In der multivariaten Cox-Regression hat weder die KHK ohne Intervention ($HR = 1,25$, $p = 0,23$) noch die KHK mit Intervention ($HR = 0,76$, $p = 0,39$) einen Einfluss auf die Überlebenswahrscheinlichkeit verglichen mit den Organempfängern ohne und mit milder bis moderater KHK. Auch in diesem multivariaten Cox-Modell zeigen ausschließlich das Alter des Empfängers ($HR = 1,03$, $p = 0,01$) und restriktive Lungenerkrankungen ($HR = 0,66$, $p = 0,01$) eine Assoziation zur Überlebenswahrscheinlichkeit.

Die Literatur kommt zu ähnlichen Ergebnissen. Franz et al. werten die Daten von zwischen 2010 und 2021 transplantierten Organempfängern der medizinischen Hochschule Hannover aus, die neben den Daten von 45 PCI vor Transplantation auch 7 CABG vor und 16 CABG während Transplantation erhalten (63). Beim Vergleich der Überlebensraten der Patienten mit PCI mit denen ohne und mit leichter bis moderater KHK zeigt sich ein ähnliches Überleben ($p = 0,556$) (63). Die 8-Jahres-Überlebensrate beträgt hier bei den Patienten mit PCI 54 %, bei denen ohne und mit leichter bis moderater KHK 65 % (63). In den Daten dieser Arbeit liegt die Überlebensrate 8 Jahre nach Transplantation bei den Patienten ohne KHK bei 52 %, bei den Patienten mit KHK ohne Intervention bei 37 % und bei den Patienten mit PCI bei 58 %. Die Überlebenswahrscheinlichkeit der Transplantierten mit einer KHK mit PCI ist bei den Transplantierten dieses Datensatzes höher als in dem von Franz et al., bei den Patienten ohne PCI dagegen niedriger. Bei den Patienten mit CABG verglichen mit denen ohne und mit leichter bis moderater KHK zeigt sich in der Analyse von Franz et al. eine ähnliche Überlebenswahrscheinlichkeit ($p = 0,513$) (63). Bei Zusammenfassung aller Patienten mit schwerer KHK, unabhängig vom Vorliegen einer Intervention, mit denen ohne und mit leichter bis moderater KHK wird ein Unterschied in der Überlebenswahrscheinlichkeit berechnet ($p = 0,096$) (63). Die Überlebenswahrscheinlichkeit der Organempfänger mit schwerer KHK nach 8 Jahren ist mit 50 % niedriger als bei den Patienten ohne und mit leichter bis moderater KHK mit 65 % (63). Kanaparthi et al. teilen die Patienten in die Gruppen keine Revaskularisation, PCI vor Transplantation, CABG vor Transplantation und CABG während Transplantation auf und stellen das Überleben bis zu 5 Jahre nach Transplantation in einer Kaplan-Meier Kurve dar (67). Der Log-Rank-Test zeigt mit einem p-Wert von 0,186 wie in der Analyse von Franz et al. keinen Unterschied in der Überlebenswahrscheinlichkeit der Gruppen (63, 67). Sherman et al. unterscheiden nicht zwischen Patienten mit einer PCI oder einer CABG vor Transplantation und fassen die 13 Patienten mit PCI und die 14 mit CABG in einer Gruppe zusammen (64). Die Kaplan-Meier Überlebenskurven der gematchten Paare ohne und mit Revaskularisation zeigen in der Analyse ähnliche Überlebenswahrscheinlichkeiten über einen Zeitraum von 5 Jahren nach Transplantation ($p = 0,16$) (64). Halloran et al. untersuchen den Einfluss der CABG, nicht jedoch der PCI (65). Auch bei Halloran et al. zeigt sich kein Unterschied der Überlebensrate (65). CABG vor

Transplantation sind im Datensatz von Mc Kellar et al. zu allen Zeitpunkten ein starker Prädiktor für eine erhöhte Mortalität (HR = 3,41 nach 30 Tagen, HR = 2,54 nach 5 Jahren, $p = 0,01$) (66). Somit sehen bisherige Literatur bis auf Mc Kellar et al. wie auch diese Arbeit keine Assoziation auf die Überlebenswahrscheinlichkeit von Revaskularisationen vor und während der Transplantation (63–67).

Dass Patienten ohne KHK keine bessere Überlebenswahrscheinlichkeit als Patienten mit KHK haben, unabhängig davon, ob die KHK bei diesen revaskularisiert wurde, könnte daran liegen, dass Patienten ohne KHK vermehrt andere nicht-kardiovaskuläre Erkrankungen haben wie eine schlechtere Lungenfunktion oder schlechtere Leber- und Nierenwerte, die das Outcome negativ beeinflussen könnten. Kardiovaskuläre Risikofaktoren wie die arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus oder die Hypercholesterinämie könnten streng eingestellt und regelmäßig kontrolliert werden und dadurch eine Entstehung oder ein Progress einer kardiovaskulären Erkrankung wie der KHK vorbeugen. Manche nicht-kardiovaskuläre Erkrankungen lassen sich dagegen nur schwer präventiv behandeln. Da bei Transplantierten von einer guten Compliance ausgegangen werden kann, könnten kardiovaskuläre Erkrankungen und ihre Risikofaktoren verglichen mit nicht-kardiovaskulären Erkrankungen erfolgreicher behandelt werden.

Auswirkung der Umfang der Gefäßbeteiligung

Sowohl die systolische LVEF als auch der Umfang der Gefäßbeteiligung ist prognosegebend (38). Deswegen wird in dieser Arbeit der Einfluss einer Ein-, Zwei- oder Dreigefäßerkrankung auf die Überlebenswahrscheinlichkeit untersucht. In diesem Datensatz haben 33 Patienten (6,3 %) eine Eingefäßerkrankung, 9 (1,7 %) eine Zweigefäßerkrankung und 3 (0,6 %) eine Dreigefäßerkrankung. Trotz höherer Grenzwerte ermitteln Khandhar et al. in ihrem Datensatz prozentual mehr Transplantierte mit einer Ein-, Zwei- oder Dreigefäßerkrankung als in diesem Datensatz. Im Datensatz von Khandhar et al. haben 12,4 % Organempfänger ($n = 80$) eine Eingefäßerkrankung, 3,3 % eine Zweigefäßerkrankung ($n = 21$) und 0,8 % ($n = 5$) eine Dreigefäßerkrankung oder eine Stenose im linken Hauptast. In dieser Analyse werden Koronarstenosen von ≥ 50 % hinsichtlich der Anzahl der betroffenen Gefäße untersucht, in der Analyse von Khandhar et al. Patienten mit einer Stenose ≥ 70 % (27). Mit einem p-Wert von 0,47 zeigt sich in dieser Arbeit ein ähnliches Überleben unabhängig von dem Umfang der

Gefäßbeteiligung. Da die Patientenkohorte ohne Transplantation mit einer Hauptstammstenose, einer koronaren Zweigefäßerkrankung mit einer Stenose in der proximalen LAD oder einer koronaren Dreigefäßerkrankung eine Sterblichkeit von über drei Prozent pro Jahr haben (38), überrascht die ähnliche Überlebenswahrscheinlichkeit der Organempfänger nach Lungentransplantation. Es wäre zu erwarten gewesen, dass Organempfänger mit einer koronaren Eingefäßerkrankung ein besseres Überleben haben als die mit einer koronaren Dreigefäßerkrankung. Möglicherweise ist die Überlebenszeit nach Lungentransplantation zu gering, als dass die höhere Mortalität der Patienten mit einer koronaren Dreigefäßerkrankung aufgrund ihrer KHK relevant ist. Andererseits muss beachtet werden, dass die Fallzahlen gerade bei der koronaren Dreigefäßerkrankung mit 3 Patienten sehr gering sind, sodass die Aussagekraft nur eingeschränkt ist. Sowohl unsere Einteilung als auch die Einteilung von Khandhar et al. führen dazu, dass die Kategorie ohne KHK sowohl Patienten ohne KHK als auch mit einer leichten KHK < 50 % in diesem Datensatz bzw. < 70 % im Datensatz von Khandhar et al. enthält. Da Patienten mit einer leichten KHK möglicherweise ein ähnliches Risikoprofil besitzen wie Patienten mit einer KHK, könnten etwaige Unterschiede maskiert werden.

Auswirkung der Lokalisation der Stenose

28 (50,0 %) Lungentransplantierte haben in der Koronarangiografie vor Transplantation eine Koronarsklerose in der LAD, 18 (32,1 %) in der RCA, 14 (25,0 %) in der LCx und 3 (5,4 %) im Hauptstamm. Bei 13 Transplantierten (23,1 %) betrifft die Sklerose mehr als einem Gefäß. Auch in der Analyse der Daten von Franz et al. ist die LAD am häufigsten betroffen (n = 53, 45 %), gefolgt von der LCx (n = 29, 25 %), der RCA (n = 28, 24 %), des Hauptstammes (3 %) und des Ramus intermedius (3 %) (63). Eine gleiche Verteilung wie in der Auswertung dieser Arbeit zeigt die Auswertung von Choong et al., die Daten von 33 Transplantierten mit leichter bis moderater KHK auswerten. In 73 % ist die LAD betroffen, in 42 % die RCA, in 21 % die LCx und in 24 % der Hauptstamm (59). Bisherige Literatur untersucht den Einfluss der Lokalisation der Stenose auf die Überlebenswahrscheinlichkeit nach Transplantation nicht. In diesem Datensatz zeigt die Kaplan-Meier Kurve ähnliche Überlebenswahrscheinlichkeiten unabhängig davon, welcher Ast betroffen ist (p = 0,16).

4.5 Todesursachen

Die Untersuchung der Todesursachen zeigt in dieser Arbeit eine ähnliche Häufigkeitsverteilung zwischen den Organempfängern ohne und mit KHK. Zu gleichem Ergebnis gelangen Sherman et al (64). Häufigste Todesursache sind in dieser Arbeit und in der Auswertung von Sherman et al. sowohl bei den Transplantierten ohne KHK als auch bei denen mit KHK Multiorganversagen, Infektionen und Transplantatversagen (64). Im Säulendiagramm von Makey et al. zeigen sich ähnlich wie in der Analyse dieser Arbeit und der von Sherman et al. Infektionen, gefolgt von Transplantatabstoßungen, als häufigste Todesursache (60). Franz et al. analysieren einen signifikanten Unterschied in der Häufigkeitsverteilung der Todesursachen bei malignen Erkrankungen. In ihrer Analyse sind Patienten ohne schwere KHK einer niedrigeren Mortalität aufgrund maligner Erkrankungen ausgesetzt als bei Vorliegen einer schweren KHK ($p = 0,002$) (63). In der Analyse von Makey et al. versterben 13,4 % der Organempfänger ohne KHK und 1,8 % derer mit KHK an einer malignen Erkrankung (60). Dies lässt vermuten, dass auch im Datensatz von Makey et al. eine unterschiedliche Häufigkeitsverteilung vorhanden ist. Es wurde jedoch keine statistische Auswertung durchgeführt, um dies zu ermitteln. In dieser Arbeit sind maligne Erkrankungen bei 9,8 % der Verstorbenen ohne KHK und bei 12,7 % mit KHK vorhanden. Abweichungen der Häufigkeitsverteilung bei malignen Erkrankungen als Todesursache könnten aufgrund unterschiedlicher Nachsorge der Zentren erklärbar sein. Möglicherweise erhalten die Organempfänger mit einer schweren KHK, die von Franz et al. analysiert wurden, intensivere Nachsorge, inklusive derer zur Früherkennung maligner Erkrankungen, als Organempfänger ohne schwerer KHK. Das Zentrum, dessen Daten Makey et al. auswerten, könnte sich bei Patienten mit einer KHK dagegen auf kardiovaskuläre Nachsorge fokussieren und Nachsorge zur Früherkennung maligner Erkrankungen bei Patienten mit einer KHK untergeordnet betreiben.

In den Datensätzen von Franz et al., Makey et al. und Sherman et al. versterben Organempfänger ohne und mit KHK ähnlich häufig an kardiovaskulären Erkrankungen (60, 63, 64). Dieses Ergebnis wird in der Analyse dieser Arbeit bestätigt. Der prozentuale Anteil der kardiovaskulären Todesursachen an der Gesamtheit aller Todesursachen, der in dieser Analyse ermittelt wurde, weicht von dem der obigen Publikationen ab. Kardiovaskuläre Todesursachen liegen in diesem

Datensatz bei 8,2 % ($n = 10$) der verstorbenen Organempfänger ohne KHK und 9,1 % ($n = 5$) derer mit KHK. Im Datensatz von Makey et al. sterben 1,7 % der Organempfänger mit KHK an einer kardiovaskulären Ursache und 0,6 % der Organempfänger ohne KHK ($p = 0,29$). Bei Franz et al. sterben 2,6 % der Organempfänger mit KHK an einem kardiovaskulären Ereignis (63). Möglicherweise werden an Zentren mit niedrigerer Mortalitätsrate aufgrund eines kardiovaskulären Ereignisses kardiovaskuläre Kontrolluntersuchung regelmäßiger durchgeführt und Therapiemöglichkeiten und Präventionsmöglichkeiten für kardiovaskuläre Erkrankungen und Risikofaktoren intensiver genutzt, sodass Patienten hinsichtlich ihrer kardiovaskulären Risikofaktoren besser eingestellt sind und kritische Situationen früher erkannt werden. Eine andere Ursache könnte sein, dass kardiovaskuläre Todesursachen vermehrt in häuslicher Umgebung stattfinden, die in vielen Studien unter unbekannte Todesursachen fallen. In der Studie von Makey et al. versterben immerhin 18 % an unbekannten Todesursachen (60), in dieser Arbeit nur 12 % ($n = 21$).

Dass kardiovaskuläre Todesursachen an fünfter Stelle stehen, könnte an der geringen Überlebenszeit nach Lungentransplantation liegen, möglicherweise verbunden mit einem nur langsamen Progress der KHK nach Transplantation. Die Atherosklerose ist eine progressiv fortschreitende Erkrankung. Bei Todeszeitpunkt könnte der Progress zu gering sein, als dass ein tödliches kardiovaskuläres Ereignis bereits wahrscheinlich sei. Diese Annahme wäre auch eine Erklärung für die ähnliche Häufigkeit bei Transplantierten ohne und mit KHK.

4.6 Prädiktoren bei Patienten mit einer koronaren Herzkrankheit für das Überleben

Um Prädiktoren auf das Überleben kardial vorerkrankter Organempfänger auffindig zu machen, werden mit allen erhobenen Parametern univariate Cox-Regressionen in der Gruppe der Patienten mit einer KHK, definiert ab einem Stenosegrad ≥ 10 %, durchgeführt. Die statistische Auswertung erbrachte folgende Parameter, die in der univariaten Cox-Regression p -Werte $\leq 0,05$ hatte: Cholesterin ($p = 5 \cdot 10^{-4}$), FEV_1 ($p = 0,050$), FVC ($p = 0,020$), 6-min-Gehtest ($p = 0,004$), Sauerstoffsättigung am Ende des 6-min-Gehtests ($p = 0,010$), erhöhtes Bilirubin ($p = 0,017$). Aufgrund des explorativen Testens ohne Korrektur für multiples Testen müssen diese Ergebnisse mit Vorsicht interpretiert werden. Sie dienen dazu

mögliche Assoziationen zu zeigen, diese sollten jedoch weiter untersucht werden. Trotz der limitierten Anzahl von 27 Todesfällen im Datensatz wird eine multivariate Cox-Regression mit allen Parametern mit p-Werte $\leq 0,05$ in der univariaten Cox-Regression durchgeführt. In der multivariaten Cox-Regression zeigen die FVC und die Sauerstoffsättigung am Ende des 6-min-Gehtests statistisch signifikante p-Werte ($p = 0,008$, $p < 0,001$). Das Bilirubin zeigt einen p-Wert von 0,096. Die weiteren Parameter zeigen keinen Einfluss bei Patienten mit einer KHK auf das Überleben nach Lungentransplantation.

4.7 Limitationen

Zur Interpretation und Bewertung der Ergebnisse müssen die Limitationen dieser Arbeit, die aufgrund des Studiendesigns entstehen, berücksichtigt werden. Eine randomisiert-kontrollierte Studie im Transplantationskollektiv ist mit dieser Fragestellung ethisch schwer realisierbar.

Das Transplantationszentrum München der LMU ist das zweitgrößte Lungentransplantationszentrum Deutschlands und eines der größten in Europa (105). Es ist ein hochspezialisiertes Zentrum, das in der klinischen Transplantation und Transplantationsforschung weltweit eine der führenden Institutionen ist (106). Aufgrund von Expertise und Erfahrung wird daher ein breites Patientenspektrum transplantiert. Dennoch können die Ergebnisse dieser Arbeit durch klinikinterne Besonderheiten verfälscht werden (27), da in dieser Arbeit ausschließlich das Patientenkollektiv des Transplantationszentrums München der LMU verwendet wird.

Aufgrund des heterogenen Patientenkollektivs ist kein direkter Vergleich der Gruppen in den univariaten Analysen möglich. Um den Einfluss der KHK unabhängig vom Vorliegen weiterer Confounder zu analysieren, wurden daher multivariate Cox-Regressionen durchgeführt. Die Ergebnisse der Auswertung müssen im Hinblick auf das multiple Testen vorsichtig interpretiert werden und sind explorativ und nicht bestätigend zu verstehen.

Die Lungentransplantierten wurden sofern möglich anhand der Befunde der Linksherzkatheteruntersuchung in die Kohorten ohne und mit KHK eingeteilt. Die Koronarangiografie ist der Goldstandard zur Diagnostik der Anatomie der Koronargefäße und Identifikation von Lage und Ausdehnung möglicher Stenosen

(36). Der Umfang und die Qualität der Plaques können jedoch häufig nicht richtig eingeschätzt werden (36). Bei Organempfängern unter 40 Jahren wird eine CTA durchgeführt, um Stenosen der Koronararterien zu erfassen (32). Die *SCCT Guidelines for performance of coronary computed tomographic angiography* von 2009 sagen aus, dass die CTA mit hoher Sensitivität und Spezifität Koronararterienstenosen detektieren kann (107). Aus der CTA lassen sich keine Rückschlüsse auf eine hämodynamische Relevanz von Stenosen schließen (36). Um den Schweregrad bzw. die Komplexität der KHK auf das Überleben nach Lungentransplantation differenzierter betrachten zu können, wäre die Anwendung des Syntax Score II hilfreich. Dieser konnte im Rahmen des retrospektiven Settings bei nicht routinemäßiger Erfassung der Läsionscharakteristika nicht erhoben werden.

Fragestellungen, wie der Einfluss der Anzahl der Gefäßbeteiligung auf das Überleben nach Lungentransplantation, können aufgrund der kleinen Fallzahlen der Patienten mit einer Zwei- und Dreigefäßerkrankung zu einer Erhöhung des β -Fehlers führen. Dies gilt auch für den Einfluss der Lokalisation der Stenose, also der jeweiligen Koronararterie.

Aufgrund der geringen Fallzahlen der Patienten mit einem Myokardinfarkt oder Schlaganfall vor Transplantation, konnten die Fragestellungen des Einflusses von Myokardinfarkt oder Schlaganfall auf das Überleben nach Lungentransplantation nicht analysiert werden.

Die Risikostratifizierung der KHK erfolgt neben Symptomen und der Ausdehnung der Ischämie anhand der LVEF (38). Eine reduzierte LVEF zwischen 40 % und 50 % wird gemäß der *International Society for Heart and Lung Transplantation* als Risikofaktor für ungünstige Auswirkungen auf kurz- und langfristige Ergebnisse nach einer Lungentransplantation eingestuft (13). Insbesondere bei Vorliegen mehrerer Risikofaktoren kann sich eine LVEF zwischen 40 % und 50 % ungünstiger auf den Erfolg einer Transplantation und die Überlebenswahrscheinlichkeit auswirken (13). Daher ist die Auswirkung einer reduzierten LVEF auf das Überleben nach Transplantation interessant. Bisherige Literatur schloss alle Patienten mit einer eingeschränkten LVEF aus. In dieser Analyse haben 27 Patienten eine leicht eingeschränkte Pumpfunktion zwischen 40 % und 50 %, 3 Patienten eine moderat eingeschränkte Pumpfunktion, kein Patient hat eine schwer

eingeschränkte Pumpfunktion. In der univariaten Analyse zeigte sich eine ähnliche Überlebenswahrscheinlichkeit, s. Anhang A. Die Anzahl der Patienten mit eingeschränkter LVEF sind auch in unserem Datensatz zu gering, als dass der Einfluss auf das Überleben nach Lungentransplantation analysiert werden kann.

Da die kardiovaskulären Ereignisse und Risikofaktoren retrospektiv aus der Patientenakte entnommen wurden, kann die Prävalenz dieser Vorerkrankungen unterschätzt worden sein, wenn nicht alle Erkrankungen sicher erhoben wurden. Da dies bei leichten Erkrankungen häufiger der Fall sein kann, wurden erst Klappenerkrankungen ab Grad II als Klappenerkrankungen eingestuft. Bei leichteren Klappenerkrankungen wurde davon ausgegangen, dass diese in alten Patientenakten nicht vollständig erfasst wurden. Aus demselben Grund wurde bei der Einteilung der arteriellen Hypertonie nicht nur die Diagnose aus den Arztbriefen ermittelt, sondern auch die antihypertensive Medikation vor Transplantation gesichtet. In dieser Arbeit wurde davon ausgegangen, dass die Einnahme eines Antihypertensivums nach den aktuellen Leitlinien erfolgte. Da im Vorfeld einer Transplantation die Gesamtgesundheit des Patienten genau untersucht wurde, wurde angenommen, dass die Angaben zu Ereignissen und Risikofaktoren größtenteils vollständig sind.

Wegen eines fehlenden nationalen Mortalitätsregisters in Deutschland konnten nicht alle Verstorbenen ausfindig gemacht werden (108). Patienten, die in der Nachbeobachtung verloren gingen, wurden zensiert (109). Aufgrund gründlicher Nachverfolgung konnte diese Anzahl sehr klein gehalten werden. Zudem wird nur die Mortalität, nicht aber die Lebensqualität oder kardiovaskuläre Ereignisse nach Transplantation erfasst und als Endpunkt betrachtet.

5. Schlussfolgerung und Ausblick

In dieser Arbeit wurden in verschiedenen Fragestellungen der Einfluss kardiovaskulärer Erkrankungen, insbesondere der KHK, auf die Überlebenswahrscheinlichkeit nach Lungentransplantation untersucht.

Die mediane Überlebenszeit der Organempfänger nach Transplantation beträgt acht Jahre. Die Auswertung zeigt, dass Organempfänger mit einer KHK sich in etlichen Charakteristika von den Organempfängern ohne KHK unterscheiden. Das in den Kaplan-Meier Kurven gezeigte und im Log-Rank-Test errechnete Langzeitüberleben der Patienten mit einer kardiovaskulären Erkrankung kann im multivariaten Cox-Modell unter Berücksichtigung von Alter, Indikation zur Transplantation und Geschlecht als mögliche Confounder nicht bestätigt werden. Das gilt auch für die Patienten mit einer Atherosklerose oder einer revaskularisierten KHK. Lediglich das Alter bei Transplantation ist im multivariaten Cox-Modell ein signifikanter Parameter. Daraus lässt sich folgern, dass möglicherweise nicht die KHK selbst mit einer schlechteren Überlebenswahrscheinlichkeit assoziiert ist, sondern ein Surrogatparameter für ein älteres und damit kränkeres Patientenkollektiv ist. Aufgrund der limitierten Anzahl an Todesfällen können nicht alle in der univariaten Cox-Regression statistisch signifikanten Charakteristika in einem multivariaten Cox-Modell auf ihren Einfluss auf ihre Überlebenswahrscheinlichkeit nach Lungentransplantation analysiert werden.

Um mögliche Einflussfaktoren der KHK nicht zu übersehen, wird diese in detaillierten Fragestellungen genauer untersucht. Hier zeigt sich eine ähnliche Überlebenswahrscheinlichkeit unabhängig von einer koronaren Revaskularisation oder dem Schweregrad der KHK. Auch der Umfang der Gefäßbeteiligung scheint nicht mit der Mortalität assoziiert zu sein. Ebenso zeigt die Lokalisation der Stenose keinen Einfluss auf die Überlebenswahrscheinlichkeit nach Lungentransplantation. Zusammenfassend kann gefolgert werden, dass Patienten mit kardiovaskulären Komorbiditäten wie der KHK bei sorgfältiger Selektion möglicherweise ohne erhöhtes Sterberisiko transplantiert werden könnten. Die Aussagekraft wird hier aber durch die immer kleiner werdenden Untergruppengrößen stark eingeschränkt.

Kardiovaskuläre Todesursachen sind sowohl bei den Organempfängern ohne KHK als auch bei denen mit KHK an fünfter Stelle vertreten. Wie stark die

Progression einer KHK nach Lungentransplantation ist, wurde nicht untersucht. Möglicherweise können durch intensiverte Kontrolluntersuchungen nach Transplantation und striktere Einstellung kardiovaskulärer Risikofaktoren kardiovaskuläre Todesursachen weiter reduziert werden und ein Progress der KHK verlangsamt werden. Die Lebenserwartung nach Lungentransplantation könnte jedoch zu gering sein, als dass ein langsamerer Progress der KHK in diesem Patientenkollektiv mit einer niedrigeren Mortalität assoziiert ist.

Um unter den Patienten mit einer KHK diejenigen ausfindig zu machen, die eine erhöhte Sterbewahrscheinlichkeit aufweisen, ist eine umfassende Analyse aller Erkrankungen jeglicher Körpersysteme und Risikofaktoren notwendig. Die in dieser Arbeit in einer univariaten Cox-Regression ermittelten Risikofaktoren Hypercholesterinämie, Bilirubinwert, FEV₁, FVC, 6-min-Gehtest und Sauerstoffsättigung am Ende des 6-min-Gehtests haben aufgrund des multiplen Testens eine eingeschränkte Aussagekraft und sind explorativ und nicht bestätigend zu verstehen. Sie sollen Anhaltspunkte für weitere Studien geben, um eine fundierte Risikokonstellation herausarbeiten zu können.

Offene Fragestellungen sind weiterhin, ob die Lokalisation der Stenose (zentrale große Koronargefäße vs. periphere kleine Koronargefäße), das Outcome nach Lungentransplantation beeinflussen. Inwiefern unterschiedliche Scores, die das Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen beurteilen sollen, eine Vorhersage hinsichtlich des Überlebens nach Lungentransplantation treffen können, sollte in zukünftigen Studien untersucht werden.

Literaturverzeichnis

1. Castleberry AW, Martin JT, Osho AA, Hartwig MG, Hashmi ZA, Zanotti G et al. Coronary revascularization in lung transplant recipients with concomitant coronary artery disease. *Am J Transplant* 2013; 13(11):2978–88.
2. Manoushagian S, Meshkov A. Evaluation of solid organ transplant candidates for coronary artery disease. *Am J Transplant* 2014; 14(10):2228–34.
3. Gottlieb J, Smits J, Schramm R, Langer F, Buhl R, Witt C et al. Lung Transplantation in Germany Since the Introduction of the Lung Allocation Score. *Dtsch Arztebl Int* 2017; 114(11):179–85.
4. Schuba B, Scheklinski M, Dossow V von, Schneider C, Preissler G, Kneidinger N et al. Five-year experience using the Lung Allocation Score: the Munich Lung Transplant Group. *Eur J Cardiothorac Surg* 2018; 54(2):328–33.
5. Ragalie WS, Maloney JD, Meyer KC, Cornwell RD, Oliveira NC de. Long-Term Impact of Coronary Artery Disease in Lung Transplantation. *The Journal of Heart and Lung Transplantation* 2016; 35(4):S67–S68.
6. William S R, Nilto C dO, Richard C, Keith M, James D M. Long-Term Impact of Coronary Artery Disease in Lung Transplantation. *J Cardiol Cardiovasc Med* 2019; 4(3):227–32.
7. Wadewitz J. Tätigkeitsbericht 2019 des Transplantationszentrums Klinikum der Universität München, Campus Großhadern 2020 [cited 2023 Aug 15]. Available from: URL: <https://www.dso.de/BerichteTransplantationszentren/Grafiken%20D%202019%20Lunge.pdf>.
8. Afonso Júnior JE, Werebe EdC, Carraro RM, Teixeira RHdOB, Fernandes LM, Abdalla LG et al. Lung transplantation. *Einstein (Sao Paulo)* 2015; 13(2):297–304.
9. Jaksch P, Hoetzenecker K. Lungentransplantation. *Pneumologie* 2020; 17(4):285–96.
10. Orens JB, Estenne M, Arcasoy S, Conte JV, Corris P, Egan JJ et al. International guidelines for the selection of lung transplant candidates: 2006 update--a consensus report from the Pulmonary Scientific Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2006; 25(7):745–55.
11. Hartert M, Senbaklavacin O, Gohrbandt B, Fischer BM, Buhl R, Vahld C-F. Lung transplantation: a treatment option in end-stage lung disease. *Dtsch Arztebl Int* 2014; 111(7):107–16.
12. Dierich M, Fuehner T, Welte T, Simon A, Gottlieb J. Lungentransplantation. Indikationen, Langzeitergebnisse und die besondere Bedeutung der Nachsorge. *Internist (Berl)* 2009; 50(5):561–71.
13. Leard LE, Holm AM, Valapour M, Glanville AR, Attawar S, Aversa M 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)):1349–79.
14. Maya de Beer. LAS: information for professionals [cited 2023 Apr 6]. Available from: URL: http://www.eurotransplant.org/wp-content/uploads/2020/01/LAS_professionals.pdf.
15. Francula-Zaninovic S, Nola IA. Management of Measurable Variable Cardiovascular Disease' Risk Factors. *Curr Cardiol Rev* 2018; 14(3):153–63.

16. Robert Koch-Institut. Herz-Kreislauf-Krankheiten 2020 Jul 30 [cited 2022 Feb 19]. Available from: URL: https://www.rki.de/DE/Content/GesundAZ/H/Herz_Kreislauf_Krankheiten/Herz_Kreislauf_Krankheiten_node.html.
17. Frostegård J. Immunity, atherosclerosis and cardiovascular disease. *BMC Med* 2013; 11:117.
18. Herold G. Innere Medizin 2021. De Gruyter; 2021.
19. Frostegård J. Immunity, atherosclerosis and cardiovascular disease. *BMC Med*; 2013 May 1;11:117.
20. Falk E. Pathogenesis of atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47(8 Suppl):C7-12.
21. Okano M, Yoshida Y. Pathology of arteriosclerosis--an overview. *Nihon Rinsho* 1993; 51(8):1945–50.
22. Lusis AJ. Atherosclerosis. *Nature* 2000; 407(6801):233–41.
23. Weber C, Noels H. Atherosclerosis: current pathogenesis and therapeutic options. *Nat Med* 2011; 17(11):1410–22.
24. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, MacFadyen JG, Chang WH, Ballantyne C et al. Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease. *N Engl J Med* 2017; 377(12):1119–31.
25. Reverri EJ, Morrissey BM, Cross CE, Steinberg FM. Inflammation, oxidative stress, and cardiovascular disease risk factors in adults with cystic fibrosis. *Free Radic Biol Med* 2014; 76:261–77.
26. Kwiatkowska M, Oldakowska-Jedynak U, Wojtaszek E, Glogowski T, Malyszko J. Potential Effects of Immunosuppression on Oxidative Stress and Atherosclerosis in Kidney Transplant Recipients. *Oxid Med Cell Longev* 2021; 2021:6660846.
27. Khandhar SJ, Althouse AD, Mulukutla S, Kormos R, Toma C, Marroquin O et al. Postoperative outcomes and management strategies for coronary artery disease in patients in need of a lung transplantation. *Clin Transplant* 2017; 31(9).
28. Jones RM, Enfield KB, Mehrad B, Keeley EC. Prevalence of obstructive coronary artery disease in patients undergoing lung transplantation: case series and review of the literature. *Catheter Cardiovasc Interv* 2014; 84(1):1–6.
29. Ducloux D, Courivaud C, Bamoulid J, Bisaccia V, Roubiou C, Crepin T et al. Alloimmune responses and atherosclerotic disease after kidney transplantation. *Transplantation* 2015; 99(1):220–5.
30. Miller LW. Cardiovascular toxicities of immunosuppressive agents. *Am J Transplant* 2002; 2(9):807–18.
31. Silverborn M, Jeppsson A, Mårtensson G, Nilsson F. New-onset cardiovascular risk factors in lung transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 2005; 24(10):1536–43.
32. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin, Deutsche Gesellschaft Ernährungsmedizin, Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin, Deutsche Gesellschaft für Kardiologie- Herz- und Kreislaufforschung, Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin et al. Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische KHK - Langfassung, 5. Auflage. Bundesärztekammer (BÄK); Kassenärztliche Bundesvereinigung

(KBV); Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2019.

33. Robert Koch-Institut. Daten und Fakten: Ergebnisse der Studie "Gesundheit in Deutschland aktuell 2009". Vorabdruck September 2010. Berlin: Robert-Koch-Institut; 2010. (Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes) [cited 2023 May 1]. Available from: URL: <http://www.rki.de/DE/Content/GBE/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsB/GEDA09.html>.

34. Austen WG, Edwards JE, Frye RL, Gensini GG, Gott VL, Griffith LS et al. A reporting system on patients evaluated for coronary artery disease. Report of the Ad Hoc Committee for Grading of Coronary Artery Disease, Council on Cardiovascular Surgery, American Heart Association. *Circulation* 1975; 51(4 Suppl):5–40.

35. Cademartiri F, Maffei E, Palumbo AA, Malagò R, La Grutta L, Meijboom WB et al. Influence of intra-coronary enhancement on diagnostic accuracy with 64-slice CT coronary angiography. *Eur Radiol* 2008; 18(3):576–83.

36. Hamm CW, Albrecht A, Bonzel T, Kelm M, Lange H, Schächinger V et al. Diagnostische herzkatheteruntersuchung. *Clin Res Cardiol* 2008; 97(8):475–512.

37. Stierle U, Weil J, Hartmann F, Grusnick H-M, Probst-Wiemuth B, Westphal R et al., editors. *Klinikleitfaden Kardiologie*. 7. Auflage. München: Elsevier; 2020. (Klinikleitfaden).

38. Pinger S. *Repetitorium Kardiologie: Für Klinik, Praxis und Facharztprüfung*. 5. überarbeitete Auflage. Köln: Deutscher Ärzteverlag; 2019.

39. Neumann F-J, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J* 2019; 40(2):87–165.

40. Bahmer T, Costard-Jäckle A, Kirsten A-M, Meinertz T. Die Unzertrennlichen. *HERZ heute Zeitschrift der deutschen Herzstiftung e.V.* 2021; 40(4):10–5.

41. Alter P, Jörres R, Vogelmeier CF. Herzenssache COPD. *HERZ heute Zeitschrift der deutschen Herzstiftung e.V.* 2021; 40(4):24–7.

42. Zanotti G, Hartwig MG, Castleberry AW, Martin JT, Shaw LK, Williams JB et al. Preoperative mild-to-moderate coronary artery disease does not affect long-term outcomes of lung transplantation. *Transplantation* 2014; 97(10):1079–85.

43. Sinha N, Balayla G, Braghiroli J. Coronary artery disease in lung transplant patients. *Clin Transplant* 2020; 34(11):e14078.

44. Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, Badagliacca R, Berger RMF, Brida M et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2023; 61(1).

45. Rosenkranz S, Gibbs JSR, Wachter R, Marco T de, Vonk-Noordegraaf A, Vachiéry J-L. Left ventricular heart failure and pulmonary hypertension. *Eur Heart J* 2016; 37(12):942–54.

46. Rosenkranz S. Belastung für Herz und Lunge. *HERZ heute Zeitschrift der deutschen Herzstiftung e.V.* 2021; 40(4):20–3.

47. Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, Denton CP, Gatzoulis MA, Krowka M et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2019; 53(1).

48. Galiè N, Humbert M, Vachiery J-L, Gibbs S, Lang I, Torbicki A et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J* 2016; 37(1):67–119.
49. Hassoun PM. Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med* 2021; 385(25):2361–76.
50. Weitzenblum E, Chaouat A. Cor pulmonale. *Chron Respir Dis* 2009; 6(3):177–85.
51. Shah PH, Lee JH, Salvi DJ, Rabbani R, Gavini DR, Hamid P. Cardiovascular System Involvement in Cystic Fibrosis. *Cureus* 2021; 13(7):e16723.
52. Bhatt SP, Dransfield MT. Chronic obstructive pulmonary disease and cardiovascular disease. *Transl Res* 2013; 162(4):237–51.
53. Akademie für Ethik in der Medizin e. V., Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker, Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Bundesarbeitsgemeinschaft SELBSTHILFE e. V., Deutsche Atemwegsliga e. V., Deutsche Forschungsgruppe Pneumologie in der Primärversorgung e. V. et al. NVL COPD – Teilpublikation der Langfassung, 2. Auflage. Bundesärztekammer (BÄK); Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV); Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2021.
54. Daher A, Dreher M. Die bidirektionale Beziehung zwischen chronisch obstruktiver Lungenerkrankung und koronarer Herzkrankheit. *Herz* 2020; 45(2):110–7.
55. Antoniou KM, Margaritopoulos GA, Tomassetti S, Bonella F, Costabel U, Poletti V. Interstitial lung disease. *Eur Respir Rev* 2014; 23(131):40–54.
56. Boeck K de. Cystic fibrosis in the year 2020: A disease with a new face. *Acta Paediatr* 2020; 109(5):893–9.
57. Rodeck B. Pädiatrische Gastroenterologie, Hepatologie und Ernährung. 2nd ed. Dordrecht: Springer; 2012 [cited 2023 Aug 15]. Available from: URL: <https://ebookcentral.proquest.com/lib/kxp/detail.action?docID=1082415>.
58. International guidelines for the selection of lung transplant candidates. *Heart & Lung* 1998; 27(4):223–9.
59. Choong CK, Meyers BF, Guthrie TJ, Trulock EP, Patterson GA, Moazami N. Does the presence of preoperative mild or moderate coronary artery disease affect the outcomes of lung transplantation? *Ann Thorac Surg* 2006; 82(3):1038–42.
60. Makey IA, Sui JW, Huynh C, Das NA, Thomas M, Johnson S. Lung transplant patients with coronary artery disease rarely die of cardiac causes. *Clin Transplant* 2018; 32(9):e13354.
61. Chaikriangkrai K, Jyothula S, Jhun HY, Estep J, Loebe M, Scheinin S et al. Impact of pre-operative coronary artery disease on cardiovascular events following lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2016; 35(1):115–21.
62. Koprivanac M, Budev MM, Yun JJ, Kelava M, Pettersson GB, McCurry KR et al. How important is coronary artery disease when considering lung transplant candidates? *J Heart Lung Transplant* 2016; 35(12):1453–61.
63. Franz M, Siemeni T, Aburahma K, Yablonski P, Poyanmehr R, Avsar M et al. Lung transplantation and severe coronary artery disease: results from a single-centre experience. *Eur J Cardiothorac Surg* 2022.

64. Sherman W, Rabkin DG, Ross D, Saggar R, Lynch JP, Belperio J et al. Lung transplantation and coronary artery disease. *Ann Thorac Surg* 2011; 92(1):303–8.
65. Halloran K, Hirji A, Li D, Jackson K, Kapasi A, Meyer S et al. Coronary Artery Disease and Coronary Artery Bypass Grafting at the Time of Lung Transplantation Do Not Impact Overall Survival. *Transplantation* 2019; 103(10):2190–5.
66. McKellar SH, Bowen ME, Baird BC, Raman S, Cahill BC, Selzman CH. Lung transplantation following coronary artery bypass surgery-improved outcomes following single-lung transplant. *J Heart Lung Transplant* 2016; 35(11):1289–94.
67. Kanaparthi J, Kashem MA, Suryapalam M, Zhao H, Brann S, Leotta E et al. Prior and Perioperative Revascularization Does Not Affect Survival in Lung Transplant Patients. *Ann Thorac Surg* 2020; 109(6):1677–83.
68. Richtlinie gemäß § 16 Abs. 1 S. 1 Nrn. 2 u. 5 TPG für die Wartelistenführung und Organvermittlung zur Lungentransplantation. Deutsches Ärzteblatt Online 2017 [cited 2022 Feb 19]. Available from: URL: https://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/BAEK/Ueber_uns/Richtlinien_Leitlinien_Empfehlungen/RiliOrgaWIOvLungeTx-ab20171107.pdf.
69. Touboul P-J, Hennerici MG, Meairs S, Adams H, Amarenco P, Bornstein N et al. Mannheim carotid intima-media thickness consensus (2004-2006). An update on behalf of the Advisory Board of the 3rd and 4th Watching the Risk Symposium, 13th and 15th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, and Brussels, Belgium, 2006. *Cerebrovasc Dis* 2007; 23(1):75–80.
70. Stein JH, Korcarz CE, Hurst RT, Lonn E, Kendall CB, Mohler ER et al. Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: a consensus statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. Endorsed by the Society for Vascular Medicine. *J Am Soc Echocardiogr* 2008; 21(2):93-111; quiz 189-90.
71. Kosaraju A, Goyal A, Grigorova Y, Makaryus AN. StatPearls: Left Ventricular Ejection Fraction. Treasure Island (FL); 2021.
72. Giovanardi P, Tincani E, Maioli M, Tondi S. The Prognostic Importance of TAPSE in Early and in Stable Cardiovascular Diseases. *J Cardiovasc Dev Dis* 2020; 7(1).
73. Habicher M, Zajonz T, Heringlake M, Böning A, Treskatsch S, Schirmer U et al. S3-Leitlinie zur intensivmedizinischen Versorgung herzchirurgischer Patienten. *Z Herz- Thorax- Gefäßchir* 2019; 33(1):40–4.
74. Huber G, Glaser F. Echokardiographie des rechten Herzens. *Journal für Kardiologie - Austrian* 2018; (25 (11-12)):332–42.
75. Chokkalingam Mani B, Chaudhari SS. StatPearls: Right Heart Cardiac Catheterization. Treasure Island (FL); 2022.
76. Patel N, Durland J, Makaryus AN. StatPearls: Physiology, Cardiac Index. Treasure Island (FL); 2022.
77. Du Bois D, Du Bois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. 1916. *Nutrition* 1989; 5(5):303-11; discussion 312-3.
78. Redlarski G, Palkowski A, Krawczuk M. Body surface area formulae: an alarming ambiguity. *Sci Rep* 2016; 6:27966.

79. Heßler M, Arnemann P-H, Ertmer C. Under pressure – Der Stellenwert des zentralen Venendrucks in der modernen Intensivmedizin. *Intensivmed.up2date* 2015; 11(03):197–212.
80. Lapp H, Krakau I, editors. *Das Herzkatheterbuch*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2014.
81. Kwan WC, Shavelle DM, Laughrun DR. Pulmonary vascular resistance index: Getting the units right and why it matters. *Clin Cardiol* 2019; 42(3):334–8.
82. Weir CB, Jan A. *StatPearls: BMI Classification Percentile And Cut Off Points*. Treasure Island (FL); 2022.
83. Eckel N, Li Y, Kuxhaus O, Stefan N, Hu FB, Schulze MB. Transition from metabolic healthy to unhealthy phenotypes and association with cardiovascular disease risk across BMI categories in 90 257 women (the Nurses' Health Study): 30 year follow-up from a prospective cohort study. *The Lancet Diabetes & Endocrinology* 2018; 6(9):714–24.
84. Khateeb J, Fuchs E, Khamaisi M. Diabetes and Lung Disease: A Neglected Relationship. *Rev Diabet Stud* 2019; 15:1–15.
85. Zaccardi F, Webb DR, Yates T, Davies MJ. Pathophysiology of type 1 and type 2 diabetes mellitus: a 90-year perspective. *Postgrad Med J* 2016; 92(1084):63–9.
86. Marcus ME, Ebert C, Geldsetzer P, Theilmann M, Bicaba BW, Andall-Brereton G et al. Unmet need for hypercholesterolemia care in 35 low- and middle-income countries: A cross-sectional study of nationally representative surveys. *PLoS Med* 2021; 18(10):e1003841.
87. Weingärtner O, Landmesser U, März W, Katzmann JL, Laufs U. Kommentar zu den Leitlinien (2019) der ESC/EAS zur Diagnostik und Therapie der Dyslipidämien. *Kardiologie* 2020; 14(4):256–66.
88. Criée, C.-P., X. Baur, D. Berdel, D. Bösch, M. Gappa, P. Haidl, K. Husemann, R.A. Jörres, H.-J. Kabitz, P. Kardos, D. Köhler, H. Magnussen, R. Merget, H. Mitfessel, D. Nowak, U. Ochmann, W. Schürmann, H.-J. Smith, S. Sorichter, T. Voshaar, H. Wort. (2015): Leitlinie zur Spirometrie. Leitlinie der Deutschen Atemwegsliga, der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin und der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin zur Spirometrie. *Pneumologie* 2015; (69):147–64.
89. Bhatt SP, Balte PP, Schwartz JE, Cassano PA, Couper D, Jacobs DR et al. Discriminative Accuracy of FEV1:FVC Thresholds for COPD-Related Hospitalization and Mortality. *JAMA* 2019; 321(24):2438–47.
90. Larsen R, Fink T, Müller-Wolff T. *Anästhesie und Intensivmedizin für die Fachpflege*. 9., vollständig überarbeitete Auflage. Berlin, Heidelberg: Springer; 2016.
91. Chambers DC, Cherikh WS, Harhay MO, Hayes D, Hsich E, Khush KK 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):1042–55.
92. Chambers DC, Yusem RD, Cherikh WS, Goldfarb SB, Kucheryavaya AY, Khusch K et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-fourth Adult Lung And Heart-Lung Transplantation Report-2017; Focus Theme: Allograft ischemic time. *J Heart Lung Transplant* 2017; 36(10):1047–59.
93. Yusem RD, Edwards LB, Dipchand AI, Goldfarb SB, Kucheryavaya AY, Levvey BJ 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):1170–84.
94. Madea B, Rothschild M. The post mortem external examination: determination of the cause and manner of death. *Dtsch Arztebl Int* 2010; 107(33):575-86; quiz 587-8.
95. Dreier M, Kramer S, Stark K. Epidemiologische Methoden zur Gewinnung verlässlicher Daten. *Public Health.*; 2012:409–49.
96. Chaikriangkrai K, Jhun HY, Graviss EA, Jyothula S. Overweight-mortality paradox and impact of six-minute walk distance in lung transplantation. *Ann Thorac Med* 2015; 10(3):169–75.
97. Tassilo B. Interventionelle Kardiologie: oder: Lang ist der Weg zur „Leichtigkeit des Seins“ [Internetversion des Vortrags während der 84. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie –Herz- Kreislaufforschung e.V. (DGK) in der Sitzung ‚Meilensteine der Herzmedizin‘ Mannheim, 2018]; 2018 [cited 2022 Nov 20]. Available from: URL: <https://historischesarchiv.dgk.org/files/2018/10/Meilensteine-in-der-Herzmedizin.pdf>.
98. Patel VS, Palmer SM, Messier RH, Davis R. Clinical outcome after coronary artery revascularization and lung transplantation. *Ann Thorac Surg* 2003; 75(2):372–7.
99. Eckstein H.-H., Kühnl A., Berkefeld J., Dörfler A., Kopp I., Langhoff R., Lawall H., Ringleb P., Sander D., Storck M., Czerny M., Engelhard K., Fraedrich G., Fründ A., George S., Görtz H., Gross-Fengels W., Hanl J., Hörstgen A., Huppert P., Litz R., Lüdeking C., Mudra H., Navabi D.G., Ploenes Ch., Rantner B., Rittig K., Schamberger R., Schnell O., Schulte S., Schwerdtfeger K., Steinbauer M., Stingele R., Zeller T. S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge der extracraniellen Carotisstenose: Kurzfassung 2020 [cited 2023 May 1]. Available from: URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/004-028k_extracranielle-Carotisstenose-Diagnostik-Therapie-Nachsorge_2020-02_1.pdf.
100. Stern M. Zystische Fibrose. In: Rodeck B, Zimmer K-P, editors. *Pädiatrische Gastroenterologie, Hepatologie und Ernährung*. 2nd ed. Dordrecht: Springer; 2012. p. 575–83.
101. Meyer R. CRP-Spiegel korrelieren mit Atherosklerose. *Deutsches Ärzteblatt* 2002; 99(17).
102. Bos S, Vos R, van Raemdonck DE, Verleden GM. Survival in adult lung transplantation: where are we in 2020? *Curr Opin Organ Transplant* 2020; 25(3):268–73.
103. Khush KK, Cherikh WS, Chambers DC, Harhay MO, Hayes D, Hsich E et al. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-sixth adult heart transplantation report - 2019; focus theme: Donor and recipient size match. *J Heart Lung Transplant* 2019; 38(10):1056–66.
104. Lawton JS, Tamis-Holland JE, Bangalore S, Bates ER, Beckie TM, Bischoff JM et al. 2021 ACC/AHA/SCAI Guideline for Coronary Artery Revascularization: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2022; 79(2):e21-e129.
105. Eigendarstellung: LMU Klinikum München [cited 2022 Jan 6]. Available from: URL: <https://www.derprivatpatient.de/sites/default/files/20868.pdf>.
106. Mayer C, Meiser B. Neues Transplantationszentrum in Großhadern: Interview mit Prof. Dr. Bruno Meiser. *Münchner ärztliche Anzeigen* 2010 Jul 10 [cited 2023 May 1]; (Ausgabe 14). Available from: URL: http://www.aekbv.de/images/stories/leitartikel/2010/MA_14_2010.pdf.
107. Abbata S, Arbab-Zadeh A, Callister TQ, Desai MY, Mamuya W, Thomson L et al. SCCT guidelines for performance of coronary computed tomographic angiography: a report of the

Society of Cardiovascular Computed Tomography Guidelines Committee. J Cardiovasc Comput Tomogr 2009; 3(3):190–204.

108. Wolf IK, Knopf H, Scheidt-Nave C, Kurth BM. Möglichkeiten und Grenzen retrospektiver Todesursachenrecherchen im Rahmen bundesweiter epidemiologischer Studien. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 2012; 55(3):431–5.

109. Ziegler A, Lange S, Bender R. Überlebenszeitanalyse: Eigenschaften und Kaplan-Meier Methode. Dtsch Med Wochenschr 2007; 132 Suppl 1:e36-8.

Anhang A: Prädiktoren für das Überleben nach Lungentransplantation in der univariaten Cox-Regression

Die Ergebnisse der univariaten Analyse aller in der deskriptiven Statistik ausgewerteter Parameter sind in den Tabellen 19 bis 23 dargestellt.

Tabelle 19: Univariante Cox-Regression der Basischarakteristika. HR: Hazard Ratio, 95 % KI UG: Untergrenze des 95 % Konfidenzintervalls, 95 % KI OG: Obergrenze des 95 % Konfidenzintervalls, Tx: Transplantation, Gruppe A: Gruppe der obstruktiven Lungenerkrankungen, Gruppe B: Gruppe der Lungengefäßerkrankungen, Gruppe C: Gruppe der zystischen Fibrose und Antikörpermangelsyndrome, Gruppe D: Gruppe der restriktiven Lungenerkrankungen. Fehlende Daten (Gruppe ohne KHK, Gruppe mit KHK, Σ): ¹ (3,1,4).

Basischarakteristika	HR	95 % KI UG	95 % KI OG	p-Wert
Alter bei Tx [Jahre]	1,026	1,012	1,041	2*e⁻⁰⁴
Geschlecht				0,200
Männlich	1			
Weiblich	0,806	0,600	1,090	0,161
Indikation zur Tx				0,005
Gruppe A	1			
Gruppe B	0,718	0,345	1,496	0,376
Gruppe C	0,452	0,444	0,844	0,004
Gruppe D	0,612	0,345	1,496	0,003
Blutgruppe ¹				0,100
0	1			
A	1,437	1,022	2,022	0,037
B	1,385	0,876	2,188	0,163
AB	0,878	0,399	1,931	0,747
Körpergröße [cm]	1,003	0,988	1,019	0,700
Reanimation	1,335	0,331	5,389	0,700

Tabelle 20: Univariate Cox-Regression der kardiovaskulären Vorerkrankungen und Befunde aus kardiovaskulären Untersuchungen. HR: Hazard Ratio, 95 % KI UG: Untergrenze des 95 % Konfidenzintervalls, 95 % KI OG: Obergrenze des 95 % Konfidenzintervalls, pAVK: periphere arterielle Verschlusskrankheit, HRST: Herzrhythmusstörung, TVT: tiefe Venenthrombose, LAE: Lungenarterienembolie, LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion, TAPSE: *tricuspid annular plane systolic excursion*, CI: Herzindex = kardialer Index, mPAP: mittlere Pulmonalarteriendruck, PCWP: *pulmonary capillary wedge pressure* = Lungenkapillarenverschlussdruck, CVP: central venous pressure = zentraler Venendruck, PVR: *pulmonary vascular resistance* = pulmonaler Gefäßwiderstand, PH: Pulmonale Hypertonie. Fehlende Daten (Gruppe ohne KHK, Gruppe mit KHK, Σ): ¹ (91,31,122), ² (13, 2, 15), ³ (112, 38, 150), ⁴ (23, 5, 28), ⁵ (6, 1, 7), ⁶ (10, 5, 15), ⁷ (34, 18, 52), ⁸ (100, 41, 141), ⁹ (6, 1, 7).

Kardiovaskuläre Vorerkrankungen und Befunde aus kardiovaskulären Untersuchungen	HR	95 % KI UG	95 % KI OG	p-Wert
Atherosklerotisch bedingte Folgeerkrankungen				
Myokardinfarkt	1,335	0,626	2,849	0,500
pAVK	0,686	0,170	2,764	0,600
Intervention der pAVK	0,531	0,074	3,790	0,500
Schlaganfall	1,036	0,257	4,182	1,000
Aneurysma	1,417	0,198	10,15	0,700
Sklerose der Carotiden ¹	1,312	0,880	1,956	0,200
Weitere kardiovaskuläre Erkrankungen				
Arterielle Hypertonie	1,159	0,856	1,571	0,300
Kardiomyopathie	2,981	1,105	8,041	0,070
Myokarditis	3,310	1,227	8,932	0,050
HRST				0,070
Keine HRST	1			
Vorhofflimmern/-flattern	1,430	0,755	2,710	0,273
Sonstige HRST	2,361	1,044	5,340	0,039
Herzschritmacher	1,245	0,174	8,898	0,800
Ablation	0,664	0,093	4,741	0,700
Arterielle Thrombose	2,363	0,331	16,900	0,500

Herzthrombose	30,262	4,027	227,400	0,030
TVT	0,9286	0,411	2,097	0,900
LAE	1,3518	0,783	2,334	0,300
Sonstige Herzerkrankung	1,1816	0,684	2,027	0,600
Transthorakale Echokardiografie/Linksherzkatheter				
LVEF ²				0,500
Normal	1			
Leicht eingeschränkt	1,442	0,801	2,579	0,222
Moderat eingeschränkt	0,718	0,100	5,142	0,742
TAPSE ³				0,100
Normal	1			
Eingeschränkt	1,522	0,902	2,545	0,116
Klappenerkrankung	1,245	0,765	2,028	0,400
Rechtsherzkatheter				
CI⁴ [l/min/m²]	0,796	0,648	0,978	0,010
mPAP ⁵ [mmHg]	1,000	0,987	1,013	1,000
PCWP ⁶ [mmHg]	0,995	0,968	1,024	0,800
CVP⁷ [mmHg]	1,068	1,033	1,105	4*10⁻⁴
PVR ⁸ [WU]	1,036	0,994	1,08	0,100
PH ⁹				0,100
Keine PH	1			
Präkapilläre PH	0,865	0,634	1,179	0,358
Postkapilläre PH	1,944	1,011	3,738	0,046
PH ohne nähere Angaben	3,537	0,490	25,528	0,210

Tabelle 21: Univariate Cox-Regression der kardiovaskulären Risikofaktoren. HR: Hazard Ratio, 95 % KI UG: Untergrenze des 95 % Konfidenzintervalls, 95 % KI OG: Obergrenze des 95 % Konfidenzintervalls, RF: Risikofaktoren, BMI: Body-Mass-Index, CRP: C-reaktives Protein, Lp(a): Lipoprotein(a). Fehlende Daten (Gruppe ohne KHK, Gruppe mit KHK, Σ): ¹ (1,1,2), ² (191, 64, 255), ³ (26, 4, 30), ⁴ (159, 46, 205).

Kardiovaskuläre RF	HR	95 % KI UG	95 % KI OG	p-Wert
Rauchen	1,326	0,986	1,781	0,060
BMI ¹ [kg/m ²]				0,900
Untergewicht	1,020	0,664	1,567	0,928
Normalgewicht	1			
Übergewicht	1,042	0,747	1,454	0,808
Adipositas	1,619	0,398	6,586	0,501
Diabetes mellitus				0,020
Kein Diabetes mellitus	1			
Nicht insulinpflichtig	1,628	0,941	2,817	0,081
Insulinpflichtig	0,543	0,301	0,981	0,043
Hyperurikämie	1,427	0,354	5,760	0,600
Chronische Anämie	1,399	0,657	2,981	0,400
Rheumatologische Erkrankung	0,411	0,152	1,107	0,040
CRP ² [mg/dl]	0,992	0,966	1,020	0,600
Cholesterin³ [mg/dl]	2,024	1,465	2,798	4*10⁻⁵
Lp(a)-Erhöhung ⁴	1,389	0,885	2,179	0,153

Tabelle 22: Univariate Cox-Regression der perioperativen Daten. HR: Hazard Ratio, 95 % KI UG: Untergrenze des 95 % Konfidenzintervalls, 95 % KI OG: Obergrenze des 95 % Konfidenzintervalls, LAS: *lung allocation score* = Lungenallokations-Score, Tx: Transplantation, BTT: *bridge to transplant* = Überbrückung bis zur Lungentransplantation, BIPAP: *biphasic positive airway pressure* = biphasischer positiver Atemwegsdruck, CPAP: *continuous positive airway pressure* = kontinuierlich positiver Atemwegsdruck, *intermitted mechanical ventilation* = intermittierende mechanische Beatmung, *continous mechanical ventilation* = kontinuierliche mechanische Beatmung, L: links, R: rechts. Fehlende Daten (Gruppe ohne KHK, Gruppe mit KHK, Σ): ¹ (1, 1, 2), ² (111, 28, 139), ³ (9,3,12), ⁴ (180, 60, 240).

Perioperative Daten	HR	95 % KI UG	95 % KI OG	p-Wert
LAS ¹	0,997	0,988	1,007	0,600
Zeit vom Letzten LAS bis zur Tx ² [Tage]	0,999	0,994	1,004	0,300
Wartezeit ³ [Tage]	1,000	0,999	1,001	0,500
BTT	1,000	1,000	1,001	0,500
BIPAP/Druckunterstützung (nicht-invasiv)	0,985	0,780	1,428	0,900
CPAP (nicht invasiv)	0,859	0,439	1,681	0,600
Intermitted mechanical ventilation	1,050	0,570	1,934	0,900
Intensivstation	0,910	0,534	1,549	0,700
Besondere Medikamente				
Vasopressoren i.v.	1,310	0,613	2,796	0,500
Prostanoide i.v.	1,219	0,500	2,973	0,700
Nicht kardiovaskuläre Erkrankungen kurz vor der Transplantation				
Hämoptyse	1,111	0,275	4,481	0,900
Pneumothorax	0,319	0,045	2,275	0,200
Pulmonale Infektion	1,198	0,725	1,980	0,500
Exazerbation	1,160	0,823	1,637	0,400
Transplantationsverfahren				5*10⁻⁴
Doppellungen-Tx	1			
Einzellungen-Tx L	2,255	1,516	3,355	5,98*10⁻⁵

Einzellungen-Tx R	1,468	0,987	2,185	0,0582
--------------------------	--------------	--------------	--------------	---------------

Tabelle 23: Univariante Cox-Regression der Parameter weiterer Organsysteme und Laborwerte. HR: Hazard Ratio, 95 % KI UG: Untergrenze des 95 % Konfidenzintervalls, 95 % KI OG: Obergrenze des 95 % Konfidenzintervalls, FEV₁: Einsekundenkapazität, FVC: forcierte Vitalkapazität, pO₂ arteriell: arterieller Sauerstoffpartialdruck, pCO₂ arteriell: arterieller Kohlendioxidpartialdruck, pO₂ = Sauerstoffpartialdruck, 6MWT: *6-Minute Walk Test* = 6-min-Gehtest, sO₂_6MWT: Sauerstoffsättigung am Ende des 6-min-Gehtests, INR: *International Normalized Ratio*. Fehlende Daten (Gruppe ohne KHK, Gruppe mit KHK, Σ): ¹ (121, 45, 166), ² (7, 3, 10), ³ (121, 46, 167), ⁴ (7, 4, 11), ⁵ (7, 1, 8), ⁶ (23, 5, 28), ⁷ (168, 46, 214), ⁸ (4, 0, 4), ⁹ (6, 0, 6), ¹⁰ (178, 25, 203), ¹¹ (192, 66, 258), ¹² (180, 61, 241), ¹³ (183, 61, 244).

Parameter weiterer Organsysteme und Laborwerte	HR	95 % KI UG	95 % KI OG	p-Wert
Lungenfunktionsparameter				
FEV ₁ ¹ [%]	0,990	0,980	1,001	0,060
FVC ² [%]	1,001	0,992	1,010	0,800
Tiffeneau Index ³	0,711	0,361	1,398	0,300
Sauerstofftherapie ⁴	1,159	0,718	1,871	0,500
pCO ₂ arteriell ⁵	0,993	0,982	1,005	0,200
pO ₂ ⁴ [mmHg]	1,159	0,718	1,871	0,500
6MWT ⁶ [m]	0,999	0,998	1,000	0,090
sO₂_6MWT⁷ [%]	1,008	1,003	1,013	0,020
Niere und Leber				
Kreatinin ⁸				0,200
Normal	1			
Erniedrigt	1,603	0,844	3,045	0,149
Erhöht	1,3873	0,850	2,264	0,190
Bilirubin⁹				0,002
Normal	1			
Erhöht	2,245	1,407	3,581	<0,001
Gerinnung und Base-Säure-Haushalt im Blut				
Thrombozyten ¹⁰ [Gpt/l]	0,999	0,997	1,001	0,400

INR ¹¹	1,234	0,654	2,328	0,500
pH ¹²	0,902	0,497	1,636	0,500
Bicarbonat ¹³ [mmol/l]	1,033	0,981	1,088	0,200

Anhang B: Prädiktoren der kardial vorerkrankten Organempfänger für das Überleben nach Lungentransplantation in der univariaten Cox-Regression

Die Ergebnisse der univariaten Analyse für Organempfänger mit einer KHK, definiert als eine Stenose ≥ 10 % der Koronargefäße, aller in der deskriptiven Statistik ausgewerteter Parameter sind in den Tabellen 24 bis 28 dargestellt.

Tabelle 24: Univariate Analyse der Basischarakteristika der Organempfänger mit einer koronaren Herzkrankheit. HR: Hazard Ratio, 95 % KI UG: Untergrenze des 95 % Konfidenzintervalls, 95 % KI OG: Obergrenze des 95 % Konfidenzintervalls, Tx: Transplantation, Gruppe A: Gruppe der obstruktiven Lungenerkrankungen, Gruppe B: Gruppe der Lungengefäßerkrankungen, Gruppe C: Gruppe der zystischen Fibrose und Antikörpermangelsyndrome, Gruppe D: Gruppe der restriktiven Lungenerkrankungen. Fehlende Daten: ¹ (1).

Basischarakteristika	HR	95 % KI UG	95 % KI OG	p-Wert
Alter bei Tx [Jahre]	1,007	0,959	1,057	0,780
Geschlecht				0,200
Männlich	1			
Weiblich	1,144	0,636	2,058	0,700
Indikation zur Tx				0,500
Gruppe A	1			
Gruppe B	-	-	-	-
Gruppe C	-	-	-	-
Gruppe D	0,833	0,477	1,454	0,519
Körpergröße [cm]	0,990	0,963	1,018	0,500
Reanimation	0,841	0,116	6,059	0,900

Tabelle 25: Univariate Cox-Regression der kardiovaskulären Vorerkrankungen und Befunde aus kardiovaskulären Untersuchungen der Organempfänger mit einer koronaren Herzkrankheit. HR: Hazard Ratio, 95 % KI UG: Untergrenze des 95 % Konfidenzintervalls, 95 % KI OG: Obergrenze des 95 % Konfidenzintervalls, HRST: Herzrhythmusstörung, TVT: tiefe Venenthrombose, LAE: Lungenarterienembolie, LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion, TAPSE: *tricuspid annular plane systolic excursion*, CI: Herzindex = kardialer Index, mPAP: mittlere Pulmonalarteriendruck, PCWP: *pulmonary capillary wedge pressure* = Lungenkapillarenverschlussdruck, CVP: central venous pressure = zentraler Venendruck, PVR: *pulmonary vascular resistance* = pulmonaler Gefäßwiderstand, PH: Pulmonale Hypertonie. Fehlende mit Daten: ¹ (31), ² (2), ³ (38), ⁴ (5), ⁵ (1), ⁶ (5), ⁷ (18), ⁸ (41), ⁹ (1).

Kardiovaskuläre Vorerkrankungen und Befunde aus kardiovaskulären Untersuchungen	HR	95 % KI UG	95 % KI OG	p-Wert
Atherosklerotisch bedingte Folgeerkrankungen				
Myokardinfarkt	0,962	0,411	2,252	0,900
Schlaganfall	3,094	0,740	12,940	0,200
Sklerose der Carotiden ¹	0,8435	0,446	1,596	0,600
Weitere kardiovaskuläre Erkrankungen				
Arterielle Hypertonie	0,906	0,533	1,539	0,700
Kardiomyopathie	3,285	0,446	24,210	0,300
Myokarditis	-	-	-	-
HRST				0,200
Keine HRST	1			
Vorhofflimmern/-flattern	0,421	0,058	3,054	0,392
Sonstige HRST	3,171	0,760	13,224	0,113
Herzschrittmacher	2,051	0,281	14,950	0,500
Arterielle Thrombose	-	-	-	-
Herzthrombose	-	-	-	-
TVT	1,035	0,322	3,323	1,000
LAE	1,799	0,712	4,544	0,200
Sonstige Herzerkrankung	0,302	0,042	2,183	0,100

Transthorakale Echokardiografie/Linksherzkatheter				
TAPSE ³				0,100
Normal	1			
Eingeschränkt	2,047	0,861	4,870	0,105
Klappenerkrankung	0,672	0,210	2,154	0,500
Rechtsherzkatheter				
CI⁴ [l/min/m²]	0,823	0,574	1,182	0,300
mPAP ⁵ [mmHg]	0,993	0,961	1,026	0,700
PCWP ⁶ [mmHg]	0,991	0,925	1,063	0,800
CVP⁷ [mmHg]	1,072	0,993	1,158	0,090
PVR ⁸ [WU]	1,119	0,991	1,264	0,100
PH ⁹				0,100
Keine PH	1			
Präkapilläre PH	0,748	0,422	1,325	0,319
Postkapilläre PH	0,754	0,657	11,549	0,166
PH ohne nähere Angaben	-	-	-	-

Tabelle 26: Univariate Cox-Regression der kardiovaskulären Risikofaktoren der Organempfänger mit einer koronaren Herzkrankheit. HR: Hazard Ratio, 95 % KI UG: Untergrenze des 95 % Konfidenzintervalls, 95 % KI OG: Obergrenze des 95 % Konfidenzintervalls, BMI: Body-Mass-Index, CRP: C-reaktives Protein, Lp(a): Lipoprotein(a). Fehlende Daten (Gruppe ohne KHK, Gruppe mit KHK, Σ): ¹ (1), ² (64), ³ (4), ⁴ (46).

Kardiovaskuläre RF	HR	95 % KI UG	95 % KI OG	p-Wert
Rauchen	0,859	0,505	1,461	0,060
BMI ¹ [kg/m ²]				0,900
Untergewicht	1,321	0,512	3,411	0,565
Normalgewicht	1			
Übergewicht	0,6528	0,368	1,159	0,145
Adipositas	-	-	-	-
Diabetes mellitus				0,600
Kein Diabetes mellitus	1			
Nicht insulinpflichtig	0,470	0,329	2,081	0,687
Insulinpflichtig	0,722	0,131	0,219	0,392
Chronische Anämie	0,754	0,104	5,459	0,800
Rheumatologische Erkrankung	0,554	0,135	2,277	0,400
CRP ² [mg/dl]	1,025	0,973	1,080	0,400
Cholesterin [mg/dl]³	1,009	1,004	1,013	5*10⁻⁴
Lp(a)-Erhöhung ⁴	0,938	0,407	2,158	0,900

Tabelle 27: Univariate Cox-Regression der perioperativen Daten der Organempfänger mit einer koronaren Herzkrankheit. HR: Hazard Ratio, 95 % KI UG: Untergrenze des 95 % Konfidenzintervalls, 95 % KI OG: Obergrenze des 95 % Konfidenzintervalls, LAS: *lung allocation score* = Lungenallokations-Score, Tx: Transplantation, BTT: *bridge to transplant* = Überbrückung bis zur Lungentransplantation, BIPAP: *biphasic positive airway pressure* = biphasischer positiver Atemwegsdruck, CPAP: *continuous positive airway pressure* = kontinuierlich positiver Atemwegsdruck, *intermittent mechanical ventilation* = intermittierende mechanische Beatmung, *continuous mechanical ventilation* = kontinuierliche mechanische Beatmung, L: links, R: rechts. Fehlende Daten (Gruppe ohne KHK, Gruppe mit KHK, Σ): ¹ (1), ² (28), ³ (3), ⁴ (60).

Perioperative Daten	HR	95 % KI UG	95 % KI OG	p-Wert
LAS ¹	1,012	0,997	1,026	0,100
Zeit vom Letzten LAS bis zur Tx ² [Tage]	0,999	0,989	1,010	0,900
Wartezeit ³ [Tage]	1,000	0,999	1,001	0,800
BTT	0,581	0,080	4,211	0,600
BIPAP/Druckunterstützung (nicht-invasiv)	1,108	0,571	2,151	0,800
CPAP (nicht invasiv)	0,564	0,176	1,807	0,300
Intermittent mechanical ventilation	-	-	-	-
Continuous mechanical ventilation	1,784	0,555	5,742	0,400
Intensivstation	1,986	0,847	4,657	0,090
Besondere Medikamente				
Vasopressoren i.v.	0,928	0,368	2,335	0,900
Prostanoide i.v.	1,361	0,331	5,602	0,700
Nicht kardiovaskuläre Erkrankungen kurz vor der Transplantation				
Hämoptyse	2,079	0,505	8,562	0,400
Pulmonale Infektion	1,514	0,600	3,817	0,400
Nierenersatztherapie	-	-	-	-
Exazerbation	1,152	0,627	2,118	0,700

Transplantationsverfahren		0,500		
Doppellungen-Tx	1			
Einzellungen-Tx L	1,195	0,598	2,388	0,614
Einzellungen-Tx R	0,737	0,388	1,401	0,352

Tabelle 28: Univariante Cox-Regression der Parameter weiterer Organsysteme und Laborwerte der Organempfänger mit einer koronaren Herzkrankheit. HR: Hazard Ratio, 95 % KI UG: Untergrenze des 95 % Konfidenzintervalls, 95 % KI OG: Obergrenze des 95 % Konfidenzintervalls, FEV₁: Einsekundenkapazität, FVC: forcierte Vitalkapazität, pO₂ arteriell: arterieller Sauerstoffpartialdruck, pCO₂ arteriell: arterieller Kohlendioxidpartialdruck, pO₂ = Sauerstoffpartialdruck, 6MWT: 6-Minute Walk Test = 6-min-Gehtest, sO₂_6MWT: Sauerstoffsättigung am Ende des 6-min-Gehtests, INR: *International Normalized Ratio*. Fehlende Daten (Gruppe ohne KHK, Gruppe mit KHK, Σ): ¹ (45), ² (3), ³ (46), ⁴ (4), ⁵ (1), ⁶ (5), ⁷ (46), ⁸ (25), ⁹ (66), ¹⁰ (61), ¹¹ (61).

Parameter weiterer Organsysteme und Laborwerte	HR	95 % KI UG	95 % KI OG	p-Wert
Lungenfunktionsparameter				
FEV ₁ ¹ [%]	0,981	0,962	1,001	0,050
FVC ² [%]	0,979	0,962	0,997	0,020
Tiffeneau Index ³	0,710	0,203	2,480	0,600
Sauerstofftherapie ⁴	1,986	0,847	4,657	0,090
pCO ₂ arteriell ⁵	1,022	1,003	1,041	0,050
pO ₂ ⁴ [mmHg]	0,993	0,944	1,045	0,800
6MWT⁶ [m]	0,997	0,995	0,999	0,004
sO₂_6MWT⁷ [%]	1,010	1,004	1,015	0,010
Niere und Leber				
Kreatinin				0,200
Normal	1			
Erniedrigt	4,089	0,373	13,538	0,021
Erhöht	1,041	0,235	2,901	0,939
Bilirubin				0,040
Normal	1			
Erhöht	2,855	1,205	6,760	0,017
Gerinnung und Base-Säure-Haushalt im Blut				
Thrombozyten ⁸ [Gpt/l]	1,001	0,997	1,004	0,600
INR ⁹	0,644	0,075	5,558	0,700

pH ¹⁰	5,009	4,180*10 ⁻⁵	600 238	0,800
Bicarbonat ¹¹ [mmol/l]	1,083	0,964	1,217	0,200

Danksagung

Für die wertvolle Unterstützung im Rahmen meiner Promotion möchte ich mich bedanken.

Zunächst möchte ich Prof. Dr. med. Steffen Massberg für die Möglichkeit, in der Medizinischen Klinik I zu promovieren, danken.

Bedanken möchte ich mich auch bei Prof. Dr. med. Martin Orban, meinem Doktorvater, und Prof. Dr. Dr. Nikolaus Kneidinger für die Unterstützung und Kritik bei der Anfertigung dieser Arbeit.

Ein besonderer Dank gilt Prof. Dr. Dr. med. Enzo Lüsebrink für die Überlassung des Themas, für die wissenschaftliche und konstruktive Unterstützung und die Einbindung in seine Arbeitsgruppe.

Des Weiteren möchte ich mich bei Dr. med. Nils Gade für die hervorragende Betreuung bedanken.

Für die sachkundige Unterstützung bei Fragen zur statistischen Auswertung danke ich Dr. med. Alexander Crispin, Institut für Medizinische Informationsverarbeitung Biometrie und Epidemiologie.

Mein abschließender Dank gilt allen weiteren Personen, ohne die diese Arbeit nicht zustande gekommen wäre, insbesondere meiner Familie und meinen Freunden.



Eidesstattliche Versicherung

Seifert, Paula Christine

Name, Vorname

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

Lungentransplantationen bei Patienten mit kardiovaskulären Vorerkrankungen

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, 03.12.2025

Ort, Datum

Paula Seifert

Unterschrift Paula Christine Seifert

Publikationsliste

Lüsebrink, Enzo; Gade, Nils; **Seifert, Paula**; Ceelen, Felix; Veit, Tobias; Fohrer, Fabian; Hoffmann, Sabine; Höpler, Julia; Binzenhöfer, Leonhard; Roden, Daniel; Saleh, Inas; Lanz, Hugo; Michel, Sebastian; Schneider, Christian; Irlbeck, Michael; Tomasi, Roland; Hatz, Rudolf; Hausleiter, Jörg; Hagl, Christian; Magnusson, Christina; Meder, Benjamin; Zimmer, Sebastian; Luedike, Peter; Schäfer, Andreas; Orban, Martin ; Milger, Katrin; Behr, Jürgen; Massberg, Steffen und Kneidinger, Nikolaus (2024): [The role of coronary artery disease in lung transplantation: a propensity-matched analysis](#). In: Clinical Research in Cardiology. DOI: [10.1007/s00392-024-02445-y](#)

E. Luesebrink, N. Gade, **P. Seifert**, S. Hoffmann, J. Barton, T. Veit, M. Irlbeck, C. Schneider, R. Hatz, C. Hagl, S. Massberg, J. Behr, K. Milger-Kneidinger, M. Orban, N. Kneidinger: The role of coronary artery disease in lung transplantation. In: European Heart Journal (2023) 44 (Suppl 2). DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad655.2652>



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

Seifert, Paula Christine

Name, Vorname

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

Lungentransplantationen bei Patienten mit kardiovaskulären Vorerkrankungen

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

München, 03.12.2025

Ort, Datum

Paula Seifert

Unterschrift Paula Christine Seifert