

Medizinischen Klinik und Poliklinik I  
(Direktor: Prof. Dr. med. Gerhard Steinbeck)  
Schwerpunkt Pneumologie  
(Leiter: Prof. Dr. med. Jürgen Behr)  
der Ludwig-Maximilians-Universität München

**Risikofaktorenanalyse für Bronchiolitis obliterans Syndrom und  
Langzeitüberleben nach Lungentransplantation**

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

vorgelegt von  
Patrick Reinhart Heinrich Huppmann  
aus München  
2008

Mit Genehmigung der medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Jürgen Behr

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. Karl-Walter Jauch  
Prof. Dr. med. Bruno Reichart

Mitbetreuung durch den  
promovierten Mitarbeiter: Dr. med. Claus Neurohr

Dekan: Prof. Dr. med. Dietrich Reinhardt

Tag der mündlichen Prüfung: 03. April 2008

Für meine Eltern

# Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	8
1.1.	Geschichte der Lungentransplantation	8
1.2.	Möglichkeiten der Lungentransplantation	9
1.3.	Indikationen zur Lungentransplantation	9
1.4.	Organverfügbarkeit und Warteliste	9
1.5.	Empfänger-Kriterien	10
1.6.	Spender-Kriterien	11
1.7.	Chirurgische Transplantationstechnik	12
1.7.1.	Explantation beim Spender	12
1.7.2.	Implantation beim Empfänger	12
1.8.	Immunsuppression	13
1.8.1.	Glucocorticoide	14
1.8.2.	Calcineurininhibitoren	14
1.8.3.	Zellzyklusinhibitoren	16
1.8.4.	Neue Immunsuppressiva	17
1.8.5.	Induktionstherapie	17
1.9.	Komplikationen nach Lungentransplantation	19
1.9.1.	Technische Komplikationen	19
1.9.2.	Akutes Transplantatversagen	20
1.9.3.	Akute Abstoßung	20
1.9.4.	Infektionen	21
1.9.5.	Nebenwirkungen der Immunsuppression	22
1.9.6.	Krebserkrankungen	22
1.9.7.	Bronchiolitis obliterans und Bronchiolitis obliterans Syndrom	23
1.10.	Nachsorge nach Lungentransplantation	24
1.11.	Retransplantation	25
1.12.	Überlebensraten, Todesursachen und mögliche Risikofaktoren	25
1.13.	Zusammenfassung und Fragestellung	26
2.	Methodik und Statistik	28
2.1.	Studiendesign	28

2.2.	Definitionen	28
2.2.1	Diagnostik der akuten Abstoßung A und B	28
2.2.2.	Klassifikation der Bronchiolitis obliterans	31
2.2.3.	Klassifikation des Bronchiolitis obliterans Syndroms	31
2.2.4.	Ischämiezeit	33
2.2.5.	HLA-Typisierung	33
2.2.6.	CMV-Mismatch	34
2.2.7.	Immunsuppression	34
2.2.8.	Todesursachen	34
2.3.	Datenerfassung	35
2.3.1.	Aussagen zum Langzeitüberleben	35
2.3.2.	Aussagen zum Bronchiolitis obliterans Syndrom	35
2.4.	Statistik	35
2.5.	Transplantationen der MLTG seit 1991	36
2.6.	Patientenspektrum 1991-2003	37
2.6.1.	Indikationsspektrum	37
2.6.2.	Altersspektrum	40
2.6.3.	Zusammenhang zwischen Alter, Indikation und Operationsverfahren	42
2.6.4.	Geschlecht der Patienten	43
2.6.5.	Immunsuppression	44
2.6.6	Todesursachen	46
2.7.	Patientenspektrum 1998-2003 (zusätzliche Daten)	47
2.7.1.	CMV- Empfänger-Spender-Verteilung	48
2.7.2.	HLA-Mismatch	48
2.7.3.	Ischämiezeiten	49
2.7.4.	Akute Abstoßung A	50
2.7.5.	Bronchiolitis obliterans Syndrom	51
2.8.	Lungentransplantationsnachsorge am Klinikum Großhadern	52
3.	Ergebnisse	54
3.1.	BOS-freie Intervalle	54
3.2.	Überlebenswahrscheinlichkeit nach Transplantation	55
3.3.	SLTX und DLTX als Risikofaktor für BOS und Tod	56
3.3.1	BOS im Vergleich SLTX und DLTX	56

3.3.2.	Überleben im Vergleich SLTX und DLTX	58
3.4.	Grunderkrankung als Risikofaktor für BOS und Tod	60
3.4.1.	Grunderkrankung und BOS	60
3.4.2.	Grunderkrankung und Überleben	61
3.5.	Geschlecht des Empfängers als Risikofaktor für BOS und Tod	63
3.5.1.	Geschlecht und BOS	63
3.5.2.	Geschlecht und Überleben	65
3.6.	Alter des Empfängers als Risikofaktor für BOS und Tod	66
3.6.1.	Alter bei Transplantation und BOS	66
3.6.2.	Alter bei Transplantation und Überleben	67
3.7.	CMV-Mismatch als Risikofaktor für BOS und Tod	68
3.7.1.	CMV-Mismatch und BOS	68
3.7.2.	CMV-Mismatch und Überleben	70
3.8.	HLA-Mismatch als Risikofaktor für BOS und Tod	71
3.8.1.	HLA-Mismatch und BOS	71
3.8.2.	HLA-Mismatch und Überleben	72
3.9.	Längere Ischämiezeit als Risikofaktor für BOS und Tod	73
3.9.1.	Ischämiezeiten und BOS	73
3.9.2.	Ischämiezeiten und Überleben	74
3.10.	Akute Abstoßung $A \geq 1$ und $A \geq 2$ als Risikofaktor für BOS und Tod	75
3.10.1	Akute Abstoßung A und BOS	75
3.10.2.	Akute Abstoßung A und Überleben	78
3.11.	Immunsuppression als Risikofaktor für früheres Versterben	80
3.12.	BOS als Risikofaktor für früheres Versterben	82
3.13.	Multivariate Analysen	83
3.13.1.	Multivariate Anaylsen für BOS	83
3.13.2.	Multivariate Analysen für früheres Versterben nach LTX	84
4.	Diskussion	85
5.	Zusammenfassung	104
6.	Tabellarische Übersichten	107

7.	Literaturverzeichnis	113
8.	Abkürzungsverzeichnis	135
9.	Publikationsverzeichnis	137
10.	Danksagung	139
11.	Lebenslauf	140

# **1. Einleitung**

## **1.1. Geschichte der Lungentransplantation**

Für die zweite Hälfte der 1950-er Jahre sind die ersten Versuche einer Lungentransplantation (LTX) an Tieren - in den meisten Fällen Hunden – beschrieben. Die erste Lungentransplantation am Menschen wurde von J.D. Hardy am 11. Juni 1963 an der University of Mississippi durchgeführt<sup>54</sup>. Die transplantierte Lunge funktionierte sofort. Die immunsupprimierende Therapie erfolgte mittels Azathioprin, Prednisolon und Cobalt. Der Patient verstarb 18 Tage nach Transplantation an Nierenversagen und allgemeiner Schwäche aufgrund des großen, die linke Lunge betreffenden Bronchialtumors. Die transplantierte Lunge zeigte nur eine geringe Abstoßung<sup>54</sup>. Die erste Herz-Lungen-Transplantation (HLTX) erfolgte ebenfalls durch J.D. Hardy am 23. Januar 1964<sup>54</sup>. Zwischen 1963 und 1974 wurden weltweit mehr als 40 Patienten Lungen transplantiert, von denen jedoch nur zwei den ersten Monat überlebten<sup>30, 157, 158</sup>. Die meisten Patienten starben an respiratorischer Insuffizienz, Sepsis, Transplantatabstoßung oder Anastomosenkomplikationen<sup>146</sup>. Aufgrund dieser Misserfolge wurden die Programme zur Lungentransplantation zunächst wieder eingestellt<sup>37</sup>. Erst die Einführung von Cyclosporin in den frühen 1980-er Jahren sollte das Gebiet der Lungentransplantation revolutionieren<sup>122, 145</sup>. Die neue Ära der Lungentransplantationen begann, als Dr. Joel Cooper mit der Toronto Lung Transplantation Group am 07. November 1983 die erste dauerhaft erfolgreiche einseitige Lungentransplantation (SLTX, single lung transplantation) durchführen konnte<sup>146</sup>. Der Patient überlebte sieben Jahre. Dasselbe Team führte 1985 die erste Doppellungentransplantation (DLTX, double lung transplantation) durch<sup>24</sup>. Die Bedeutung der Lungentransplantation hat seither zugenommen, die Zahl der Transplantationen bei Erwachsenen und Kindern stieg seit 1985 kontinuierlich und verharrt seit Mitte der 1990-er Jahre auf hohem Niveau. Zwischen 1985 und 2003 wurden der International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) 19.296 Lungentransplantationen, darunter 862 Transplantationen bei Kindern gemeldet<sup>11, 152</sup>. Die Lungentransplantation hat sich somit heute als Verfahren zur Behandlung von Lungenerkrankungen im Endstadium etabliert.

## **1.2. Möglichkeiten der Lungentransplantation**

Derzeit stehen drei Möglichkeiten der Lungentransplantation zur Verfügung: Bei der SLTX wird nur ein Lungenflügel transplantiert, der zweite Lungenflügel des Empfängers bleibt in situ. Bei der DLTX – durchgeführt wird in der Regel eine sequentielle doppelseitige Lungentransplantation - erhält der Empfänger zwei neue Lungenflügel, bei der HLTX werden beide Lungenflügel und das Herz en bloc übertragen. Welche Art der Transplantation durchgeführt wird, ist unter anderem abhängig von der Grunderkrankung und dem Alter des Patienten <sup>47, 53</sup>.

## **1.3. Indikationen zur Lungentransplantation**

Die Indikationen zur LTX umfassen heute ein breites Spektrum an Krankheiten. Hierzu zählen: chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) / Emphysem, Alpha-1-Antitrypsinmangel (A1AT), idiopathische Lungenfibrose (IPF), cystische Fibrose (CF), pulmonalarterielle Hypertonie (PAH), Sarkoidose, Bronchiektasien, Lymphangioliomyomatose (LAM), Bronchiolitis obliterans Syndrom (BOS), Bindegewebserkrankungen und Krebserkrankungen <sup>152</sup>. Diese Indikationen variieren in ihrer Häufigkeit stark zwischen Erwachsenen und Kindern <sup>11,152</sup>.

## **1.4. Organverfügbarkeit und Warteliste**

Die Verfügbarkeit von Organen ist international weit geringer als die Zahl der Patienten mit einer transplantationsbedürftigen Lungenerkrankung im Endstadium. Die zentrale Registrierung der Empfänger und die Verteilung der zur Verfügung stehenden Organe erfolgt in Deutschland und sechs weiteren europäischen Ländern durch die Stiftung Eurotransplant. Ende 2005 warteten auf der Eurotransplant-Warteliste 738 Patienten. Im Jahr 2005 konnten im Eurotransplantraum 839 Lungen bei 471 Patienten transplantiert werden. 145 Patienten verstarben 2005 auf der Warteliste für ein neues Organ <sup>100</sup>. 2005 konnten 38% der gelisteten Empfänger innerhalb von sechs Monaten, weitere 21% innerhalb des ersten Jahres auf der Warteliste transplantiert werden. 22% der Patienten hatten eine Wartezeit von ein bis zwei Jahren, 20% mussten länger als zwei Jahre auf ein zu transplanzierendes Organ warten <sup>100</sup>. Generell ist die Wartezeit für eine SLTX etwa sechs Monate kürzer, als für eine DLTX, für eine kombinierte Herz-Lungentransplantation

wesentlich länger<sup>47</sup>. Sie ist zudem abhängig von der Lungengröße, der Blutgruppe und auch von der Region, in der der Patient lebt<sup>53</sup>.

Mit der Einführung von Dringlichkeitsstufen auf der Warteliste konnte die Mortalität während der Wartezeit verringert werden. Für eine Aufnahme in die U-Liste (Urgency-Liste) gelten schärfere Kriterien als für die normale Transplantationsliste (T-Liste). Die höchste Stufe – die HU-Liste (High-Urgency-Liste) – kommt nur für hospitalisierte schwerstkranke Patienten in Frage, die ohne Transplantation keine weitere Überlebenschance mehr haben. Jede Listung muss in einem externen Evaluationsverfahren bestätigt werden und regelmäßig reevaluiert werden (§13 Abs. 3 Transplantationsgesetz TPG)<sup>47</sup>.

## **1.5. Empfänger-Kriterien**

Aufgrund der Organknappheit existieren seit 1998 international gültige Richtlinien für die Auswahl von Patienten zur Lungentransplantation<sup>1</sup>, die 2006 ein Update erfuhren<sup>105</sup>. Voraussetzung für eine eventuelle Transplantation ist in jedem Fall eine Erkrankung, für die keine andere medizinisch-konservative oder chirurgische Therapie mehr in Frage kommt. Bei jedem Patienten sollte vor Evaluation sichergestellt sein, dass er die fallspezifisch beste konservative Behandlung bekommt und dass die Überlebenschance ohne Transplantation deutlich limitiert ist.

Vor einer Listung sollten folgende diagnostische und prognostische Untersuchungen durchgeführt werden: Lungenfunktionsdiagnostik (Blutgasanalyse, Spirometrie und Bodyplethysmografie incl. Bestimmung der Diffusionskapazität), Leistungstest (z.B. 6-Minuten Gehstrecke), Elektrokardiogramm, Echokardiografie, Ergometrie, Computertomografie, Leberfunktionstests und Kreatinin-Clearance der Nieren<sup>1</sup>.

Als absolute Kontraindikationen gelten maligne Erkrankungen innerhalb der letzten zwei Jahre, schwere therapierefraktäre Organdysfunktionen (Leber-, Herz-, Nierenerkrankungen), nicht behandelbare extrapulmonale Infektionen, chronische Infektionskrankheiten wie Hepatitis C oder HIV und schwere Thoraxdeformation. Als weitere absolute Kontraindikationen werden dokumentierte Non-compliance, das Fehlen einer psychosozialen Einbindung, bisher nicht behandelte psychiatrische Erkrankungen und chronische Suchtkrankheiten (Nikotin-, Alkohol- oder Narkotikaabusus) in den letzten sechs bis zwölf Monaten angesehen<sup>1, 105</sup>.

Als relative Kontraindikationen gelten Lebensalter über 65 Jahre, die Besiedlung mit hochresistenten oder virulenten Bakterien, Viren, Pilzen oder Mycobakterien, Adipositas mit einem Body-Mass-Index von  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ , Untergewicht, schwere Osteoporose, kritischer oder instabiler klinischer Zustand oder mechanische Beatmung des Patienten<sup>1, 105</sup>.

Darüber hinaus existieren krankheitsspezifische Richtlinien<sup>105</sup>. Für Transplantationen im Kindesalter gelten besondere altersentsprechende Richtlinien<sup>1</sup>.

## **1.6. Spender-Kriterien**

Lediglich eine Minderheit der zur Verfügung stehenden potentiellen Organspender ist als Spender für eine Lungentransplantation geeignet. Als ideal für eine Herz-/Lungenorganspende gelten klassischerweise folgende Kriterien<sup>40, 104, 141, 155</sup>:

- Spenderalter < 55 Jahre
- keine vorangegangenen kardiopulmonalen Operationen
- kein Thoraxtrauma,
- weniger als 20 Packyears Nikotinabusus
- keine nachweisbaren Infiltrate in der Röntgen-Thorax-Aufnahme
- keine Aspiration
- keine Sepsis, keine bakterielle Besiedlung der Spenderlunge, kein Nachweis von Hepatitis B, Hepatitis C oder HIV
- keine mit Gram-Färbung nachweisbaren Bakterien im Sputum<sup>49</sup>

Aufgrund des herrschenden Organmangels haben die klassischen Spenderkriterien eine Aufweichung erfahren. So werden Menschen mit pulmonalen Grunderkrankungen (wie Asthma bronchiale)<sup>44, 95, 137</sup>, malignen Vorerkrankungen<sup>13, 20, 31, 57, 64, 110</sup>, längerem Zeitraum mit mechanischer Ventilation<sup>29, 147</sup> oder begrenztem Nikotinabusus in der Anamnese<sup>2, 19, 27, 28</sup> als Spender zugelassen. Aber auch Spender mit 55 Jahren und älter<sup>47</sup>, Menschen mit geringen thorakalen Verletzungen (z.B. leichte Lungenquetschung, traumatischer Pneumothorax) werden mittlererweile als Spender nicht mehr abgewiesen<sup>2, 7, 19, 27, 28, 41, 49, 86, 99, 139</sup>. Zur Erweiterung des Spenderpools wird auch die Zulassung von „Non-Heart-Beating-Donors“, also Menschen mit bereits vor Organentnahme eingetretenem Herz-Kreislauf-Stillstand, diskutiert<sup>42</sup>.

## **1.7. Chirurgische Transplantationstechnik**

### **1.7.1. Explantation beim Spender**

Für die Explantation der Spenderlunge werden beim Spender eine mediane Sternotomie und eine Laparatomie durchgeführt. Das Herz wird wie für eine Herztransplantation freigelegt. Anschließend wird die Pleura eröffnet und das Perikard geteilt. Nun werden beide Lungen sorgfältig inspiziert, das Ligamentum pulmonale inferior abgetrennt und alle Pleuraadhäsionen entfernt. Anschließend werden die proximalen Pulmonalarterien von ihrem Ursprung an der Hauptpulmonalarterie abgetrennt. Nun wird die Vena cava superior durchtrennt, die Aorta abgeklemmt, das linke Herzohr abgetrennt und dann die Vena cava inferior intraperikardial durchtrennt. Zur Explantation des Herzens werden die rechte und linke Vena pulmonalis vom linken Vorhof abgetrennt, beide Arteriae pulmonales freigelegt, das Perikard und das Mediastinum vom Hilus und den Venae pulmonales abgetrennt. Nach Freipräparation der Trachea und der Hauptbronchien wird die Lunge mit Luft bis zu einem Druck von 35cm Wassersäule insuffliert, wobei darauf geachtet wird, dass sich keine Atelektasen bilden. Anschließend werden auf der Trachea und den beiden Hauptbronchien drei Klammernähte gesetzt und die Trachea von den beiden Hauptbronchien entlang der Klammernähte getrennt, so dass die Lungen völlig mit Luft gefüllt verbleiben. Beide Lungen werden aus der Pleurahöhle entnommen, in Konservierungslösung gelegt, verpackt und gekühlt zum Empfänger transportiert <sup>15, 49, 117</sup>.

### **1.7.2. Implantation beim Empfänger**

Bei einer einseitigen Lungentransplantation wird der Patient seitlich gelagert. Die Operation beginnt mit einer anterolateralen Thorakotomie. Die Pulmonalarterie wird freigelegt, das Perikard eröffnet und weiter die Einmündungen der Venae pulmonales an der jeweiligen Mündung in den Vorhof freigelegt. Nun wird der Hauptbronchus freipräpariert und durchtrennt, wonach die zu entfernende Lunge kollabiert. Anschließend werden die Pulmonalarterien und –venen durchtrennt. Nun kann die Lunge des Empfängers entfernt werden.

Die beiden Lungenvenenöffnungen im Vorhof des Empfängerherzens werden so miteinander verbunden, dass sie nur noch eine Öffnung bilden. Der Bronchus wird anschließend noch um zwei zusätzliche Ringknorpel gekürzt, um eine bessere Blutversorgung sicherzustellen <sup>15, 49</sup>.

Die zu implantierende Lunge wird in die Pleurahöhle eingebracht. Zuerst werden die Bronchialstümpfe anastomosiert, anschließend erfolgt die Anastomosierung der Vorhöfe, dann werden die Pulmonalarterien miteinander verbunden und die Pleura vernäht. Die Rippen werden mittels Cerclagen an das Sternum angeschlossen und zuletzt erfolgt die Hautnaht <sup>117,121</sup>.

Zum Abschluß der Operation erfolgt eine Bronchoskopie der neuen Lunge, um die Suffizienz der Anastomosen zu überprüfen und Sekret zu entfernen <sup>49</sup>.

Bei bilateraler Lungentransplantation wird eine doppelseitige Thorakotomie und eine quere Sternotomie von der einen hinteren Axillarlinie über das Sternum zur hinteren Axillarlinie der anderen Seite durchgeführt (Clamshell-Verfahren). Der Patient wird seitlich gelagert und die Operation wird wie oben beschrieben fortgesetzt. Gewöhnlich beginnt man mit der Transplantation der schlechteren Lunge, lagert den Patienten nach Transplantation der ersten Lunge auf die andere Seite um und transplantiert anschließend die zweite Lunge <sup>109, 117</sup>.

## **1.8. Immunsuppression**

Von grundlegender Bedeutung nach Transplantation ist die Einleitung einer immunsuppressiven Therapie, die lebenslang fortgesetzt werden muss. Im Vergleich zu anderen Organtransplantationen ist bei Lungentransplantationen eine besonders intensive Immunsuppression notwendig <sup>47</sup>. Ziel ist es, eine akute Abstoßung zu verhindern. Die meisten Patienten erhalten nach Lungentransplantation eine Kombination aus drei Immunsuppressiva. Hierbei wird davon ausgegangen, dass drei verschiedene Immunsuppressiva über verschiedene Wirkungsweisen effektiver sind, als ein hoch dosiertes Medikament und dass bei niedrigeren Dosierungen Nebenwirkungen minimiert werden können <sup>72</sup>. Mit der Entdeckung und Entwicklung neuer Medikamente wurde die Kombinationsvielfalt in den letzten Jahren erweitert, prinzipiell besteht die gewählte Kombination in der Regel aus einem Steroid, einem Calcineurininhibitor und einem Zellzyklusinhibitor <sup>72</sup>. Die Dosierung der Immunsuppressiva wird für jeden Patienten individuell festgelegt, wobei Begleiterkrankungen, unerwünschte Medikamentenwirkungen, die Kombination mit anderen Medikamenten und weitere immunologische Faktoren (beispielsweise die Immunisierungsgrad des Empfängers) eine wichtige Rolle spielen. Einer engmaschigen Spiegelkontrolle kommt eine wichtige Rolle zu, um Nebenwirkungen

schnell entgegenwirken zu können und um ein optimales Gleichgewicht zwischen Immunsuppression und der Aufrechterhaltung von körpereigenen Abwehrmechanismen zu erreichen<sup>6, 39, 47, 53, 72</sup>.

### **1.8.1. Glucocorticoide**

#### **Prednisolon, Methylprednisolon**

Prednisolon (Decortin H<sup>®</sup>) und Methylprednisolon (Urbason<sup>®</sup>) zählen zur Gruppe der Glucocorticoide. Entscheidend für die Immunsuppression ist die Hemmung der Synthese von Cytokinen, wie die Interleukine 1 und 2, die an der Aktivierung von Lymphozyten beteiligt sind. Somit hemmen Glucocorticoide bevorzugt die Aktivierung von T-Lymphozyten. Klinisch wirken sie damit vor allem immunsuppressiv auf die zelluläre Immunreaktion, nur bei hohen Dosierungen wird die Antikörpersynthese verringert.

Zur Immunsuppression werden initial hohe Dosen (0,75 bis 1,5 mg/kg KG pro Tag) verabreicht, die relativ rasch auf Dosen unterhalb der Cushing-Schwelle (0,1 bis 0,125 mg/kg KG pro Tag) vermindert werden sollten<sup>39</sup>.

Die Gabe von Glucocorticoiden hat bei der Behandlung der akuten Abstoßung eine große Bedeutung: Hierzu wird eine intravenöse hochdosierte Methylprednisolon-Therapie für mehrere Tage verabreicht und anschließend eine orale Therapie über zwei bis drei Wochen fortgeführt<sup>72</sup>.

### **1.8.2. Calcineurininhibitoren**

Die Entdeckung des ersten Calcineurininhibitors Cyclosporin im Jahre 1976 ermöglichte die ersten Transplantationen solider Organe mit langfristiger Überlebensperspektive<sup>72</sup>. Tacrolimus als weiterer Calcineurininhibitor wurde 1984 entdeckt. Calcineurininhibitoren bilden heute eine der drei Säulen der Immunsuppression nach Lungentransplantation.

#### **Cyclosporin**

Cyclosporin (Cyclosporin A<sup>®</sup>) ist ein wasserunlösliches zyklisches Peptid, bestehend aus elf Aminosäuren, das von dem Pilz *Polypocladium inflatum* gebildet wird. Cyclosporin hemmt mit hoher Selektivität die Lymphokine (z.B. Interleukin 2), die bei der Aktivierung von T-Lymphozyten induziert werden. Damit unterbleibt die Expansion antigenspezifischer T-Lymphozyten. Cyclosporin bindet am zytosolischen

Rezeptor Cyclophilin, der als das Enzym Prolin-cis/trans-Isomerase identifiziert wurde. Die Hemmung dieses Enzyms ist für die Immunsuppression ohne Bedeutung, verursacht aber unerwünschte Arzneimittelwirkungen<sup>39</sup>.

Der Komplex aus Cyclosporin und Cyclophilin hemmt die Proteinphosphatase Calcineurin und blockiert die Signaltransduktion des Antigenrezeptors. Dadurch wird die Aktivierung von Transkriptionsfaktoren wie NFAT und NFκB gehemmt, die für die Induktion der Synthese von Cytokinen in T-Lymphozyten notwendig sind. Die Zellspezifität des am stärksten betroffenen Transkriptionsfaktors NFAT, der fast ausschließlich in T-Lymphozyten vorkommt, erklärt die weitgehende Selektivität dieses Immunsuppressivums. Somit werden klinisch praktisch fast nur zelluläre Immunreaktionen unterdrückt, die Antikörpersynthese wird nicht beeinflusst<sup>39</sup>.

Nach oraler Gabe wird Cyclosporin nur zu 20% bis 50% resorbiert und zusätzlich bei der ersten Leberpassage zu 30% inaktiviert. Die Plasmahalbwertszeit beträgt circa 14 Stunden. Die Umwandlung in nicht immunsuppressiv wirksame Metaboliten geschieht in der Leber (zu 80%) und in der Niere. Sie werden überwiegend über die Galle mit den Faeces ausgeschieden<sup>39</sup>.

Aufgrund der unsicheren Bioverfügbarkeit muss die Therapie unter fortlaufenden Kontrollen des Blutspiegels erfolgen. Angestrebt wird eine Konzentration im Blut zwischen 100 und 200 µg/l.

Als unerwünschte Wirkungen werden häufig Nierenfunktionsstörung, Hypertrichose, Hypertrophie der Gingiva, arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus und Hypercholesterinämie beschrieben<sup>39, 72</sup>.

### **Tacrolimus**

Tacrolimus (Prograf®) gehört chemisch zu den Makroliden und wird aus dem zur Gruppe der Aktinomyzeten gehörenden *Streptomyces tsukubaensis* gewonnen. Tacrolimus bindet sich mit Hilfe seines Tacrolimusbindungsproteins (FK-binding-proteine) an einen zytosolischen Rezeptor, der zu den Immophilinen gehört. Das Tacrolimusbindungsprotein verbindet sich mit Calcineurin und hemmt die Aktivierung von T-Lymphozyten und somit die zellulären Immunreaktionen. Die Antikörpersynthese wird nicht unterdrückt<sup>39, 72</sup>.

Die orale Bioverfügbarkeit ist sehr variabel, so dass der Therapieerfolg mit Spiegelkontrollen überprüft werden muss. Das therapeutische Fenster liegt zwischen 3 und 15 µg/l. Die Elimination erfolgt durch hepatische Metabolisierung und biliäre Ausscheidung<sup>39</sup>.

Tacrolimus ist nephrotoxisch. Weitere häufige Nebenwirkungen sind Bluthochdruck, Diabetes mellitus und Haarausfall. Darüber hinaus ist Tacrolimus neurotoxisch und kann daher zu einer Vielzahl von neurologischen und psychischen Störungen führen<sup>39, 72</sup>.

### **1.8.3. Zellzyklusinhibitoren**

Die Zellzyklusinhibitoren spielen heute für die Immunsuppression bei soliden Organtransplantationen eine wichtige Rolle. Zu den Zellzyklusinhibitoren zählen Azathioprin und MycophenolatMofetil.

#### **Azathioprin**

Azathioprin (Imurek<sup>®</sup>) ist ein inaktives Prodrug eines Antimetaboliten. Die Substanz wird in vivo rasch in 6-Mercaptopurin umgewandelt. 6-Mercaptopurin hemmt die Biosynthese von Purinnucleotiden. Nach Einbau in die DNA und RNA stört es zudem als falscher Baustein deren Funktion. Dies führt zum Funktionsverlust und schließlich zum Tod der Zelle. Azathioprin hemmt T-Lymphozyten stärker als B-Lymphozyten, so dass bevorzugt zelluläre Immunreaktionen gehemmt werden. Auf die Antikörper-Synthese hat es somit nur einen geringen Einfluss<sup>39, 72</sup>.

Die mittlere Tagesdosis bei einer immunsuppressiven Therapie beträgt 1,5 bis 3mg/kg KG. Die Metabolisierung geschieht hepatisch, die Ausscheidung über die Niere<sup>6</sup>.

Als wichtigste Nebenwirkung ist die Knochenmarksdepression zu nennen, die vor allem zu einer ausgeprägten Leukopenie führen kann. Weiterhin treten häufig Diarrhoe, Hepatotoxizität und Dyspepsie auf<sup>6, 39</sup>.

#### **MycophenolatMofetil**

MycophenolatMofetil (CellCept<sup>®</sup>) ist ebenfalls ein Prodrug. Der aktive Metabolit Mycophenolsäure ist ein Gärungsprodukt verschiedener Pilzarten der Gattung Penicillium. Mycophenolsäure hemmt die Inosinmonophosphat-Dehydrogenase, ein Schlüsselenzym bei der De-Novo-Synthese von Purinen. Auf dieses Enzym sind vor allem aktive B- und T-Lymphozyten angewiesen, während andere Zellen und inaktive Lymphozyten einen großen Teil ihrer Purine über den salvage pathway wiederverwenden können. Deshalb wirkt MycophenolatMofetil selektiv auf die De-Novo-Synthese der Lymphozyten<sup>39, 72</sup>.

MycophenolatMofetil hat eine orale Bioverfügbarkeit von 94% und wird schnell zur freien Mycophenolsäure hydrolysiert. Diese wird als inaktives Glucuronid mit einer Halbwertszeit von circa 16 Stunden renal eliminiert. Die mittlere Tagesdosis beträgt 20-40 mg/kg KG pro Tag, maximal 2 mal 1g. Die individuelle Einstellung der täglichen Medikamentenmenge erfolgt über die laborchemische Bestimmung der Spiegel<sup>39</sup>.

Als unerwünschte Wirkungen treten ähnlich wie bei Azathioprin die Knochenmarksdepression mit Leukopenie und Anämie auf. Ebenso wird über Hepatotoxizität und chronische Diarrhoe berichtet<sup>39</sup>.

#### **1.8.4. Neue Immunsuppressiva**

##### **Sirolimus, Everolimus**

Sirolimus (Rapamune®) ist ein makrozyklisches Lacton aus dem Pilz *Streptomyces hygroscopius*. Everolimus (Certican®) ist ein Rapamycin-Derivat.

Die Wirkung erfolgt durch Hemmung der Produktion von Wachstumsfaktoren für T-Lymphozyten<sup>72</sup>. Diese blockieren damit den Zellzyklus am Übergang der G<sub>1</sub> in die S-Phase. Damit werden das Wachstum von T-Zellen und die Antikörperbildung durch die B-Zellen gehemmt. Da die glatten Muskelzellen das gleiche Enzym benutzen, wird auch das Wachstum dieser Zellen behindert<sup>6</sup>.

Die Tagesdosis beträgt 1x 2mg, anschließend erfolgt eine individuelle Dosisanpassung anhand der laborchemisch bestimmten Immunsuppressivaspiegel. Als Nebenwirkungen werden Hypertriglyceridämie, Hypercholesterinämie und Myelosuppression beschrieben<sup>6</sup>.

#### **1.8.5. Induktionstherapie**

Die Effizienz biologischer Vertreter, die zu einer deutlichen Reduktion der T-Lymphozyten führt, hat zu ihrem prophylaktischen Einsatz in der frühen postoperativen Periode nach Lungentransplantation geführt. Diese Strategie wird als Induktionstherapie bezeichnet. Ziel ist es, akute Abstoßungen in der postoperativen Periode zu vermeiden<sup>72</sup>. Der Nutzen einer Induktionstherapie wird international kontrovers diskutiert, nach den Berichten der ISHLT bekommen circa 45% der Patienten weltweit inzwischen eine Induktionstherapie<sup>151</sup>. Zur Induktionstherapie stehen die poliklonalen Antithymozytenglobuline (ATG), die monoklonalen Anti-CD-3-Antikörper und die Anti-CD25-Antikörper zur Verfügung.

### **Poliklonales Antithymozytenglobulin (ATG)**

Poliklonales Antithymozytenglobulin (ATG) wird hergestellt, indem Tieren menschliche Thymuszellen oder Lymphozyten injiziert werden und anschließend die in den Tieren gebildeten Antikörper gegen die menschlichen Zellen isoliert und gereinigt werden. Auf diese Weise erhält man Antikörper, die gegen membranständige Antigene gerichtet sind, die ausschließlich auf T-Lymphozyten (z.B. CD3-, CD4- oder CD8-Gene) oder auch auf anderen zirkulierenden Zellen (wie CD11b und CD18) zu finden sind. Die Behandlung mit diesen spezifisch gegen T-Lymphozyten gerichteten Antikörpern führt zu einer schnellen Lymphopenie über mehrere F<sub>c</sub>-Rezeptor abhängige Prozesse, wie Komplementfaktoren abhängige Zytolyse, Antikörper abhängige zellvermittelte Zytolyse oder Opsonisation und Phagozytose von T-Lymphozyten durch Makrophagen. Eine Studie konnte inzwischen bei einer Induktionstherapie mit ATG eine Verringerung der akuten Abstoßung im Vergleich zu Patienten ohne Induktionstherapie nachweisen<sup>72</sup>.

### **Monoklonale Anti-CD3-Antikörper (OKT3)**

OKT3 ist ein monoklonaler Mausantikörper, der gegen den CD3-Komplex gerichtet ist. Der CD3-Komplex besteht aus einer Vielzahl an Proteinen, die mit dem T-Lymphozyten-Antigenrezeptor assoziiert sind. OKT3 bindet an den CD3-Komplex und induziert eine Verringerung der zirkulierenden Lymphozytenzahl und eine Modulation des T-Lymphozytenantigenrezeptor-CD3-Komplexes. Die Verwendung der OKT3-Antikörper zur Induktionstherapie nach LTX ist nur sehr eingeschränkt möglich, da die erstmalige Anwendung zu einer Zytolyse mit massiver Zytokinfreisetzung und kardiopulmonaler Instabilität führen kann. Darüber hinaus ist ein gesteigertes Infektionsrisiko beobachtbar<sup>72</sup>.

### **Monoklonale Antikörper gegen Anti-Interleukin-2-Rezeptor (Anti-CD25-Antikörper)**

Interleukin-2 (IL-2) dient als Signal zur Proliferation und Differenzierung von T-Lymphozyten. IL-2 bindet an einen hochaffinen Rezeptor auf den T-Lymphozyten, der aus den drei Proteinen CD25, CD122 und CD132 gebildet wird.

Anti-CD25-Antikörper sind mit einem humanen Antikörper chimärisierte murine monoklonale Antikörper, die gegen das CD25-Protein des Interleukin-2-Rezeptors (IL-2-Rezeptor) gerichtet sind und damit die Bindung des T-Lymphozyten-

Wachstumsfaktors Interleukin-2 an seinen Rezeptor verhindern. So wird die Proliferation und Differenzierung von T-Lymphozyten unterbunden<sup>39, 72</sup>.

Anti-CD25-Antikörper, wie beispielweise Basiliximab (Simulect®) und Daclizumab (Zenapax®), können aufgrund von rascher Bildung von IgG-Antikörpern nur kurzzeitig eingesetzt werden. Auch die Verwendung von Anti-CD25-Antikörpern führt möglicherweise zu einer Reduktion von akuten Transplantatabstoßungen<sup>39</sup>.

## **1.9. Komplikationen nach Lungentransplantation**

### **1.9.1. Technische Komplikationen**

Als postoperative Komplikationen gelten Reperfusionsschäden, Pleuraergüsse, Komplikationen im Bereich der Gefäßanastomosen und Bronchien.

Reperfusionsschäden zeigen sich innerhalb der ersten Stunden nach Transplantation. Sie lassen sich durch Infiltrate, eine deutliche Verschlechterung des Gasaustausches oder der Lungencompliance charakterisieren<sup>53</sup>. Pleuraergüsse treten in der Regel innerhalb des ersten Monats nach Transplantation auf. Weitere Komplikationen können ein subpleurales Hämatom, ein Hämatothorax oder ein Pneumothorax sein<sup>53, 59</sup>.

Komplikationen im Bereich der Gefäßanastomosen werden häufig beschrieben, wobei Pulmonalarterienstenosen oder Pulmonalvenenobstruktionen am häufigsten vorkommen<sup>53</sup>. Eine weitere lebensbedrohliche Erkrankung sind Pulmonalvenenthrombosen, die von Clark et al. bei 15% der transplantierten Patienten innerhalb von 48 Stunden nach Transplantation nachgewiesen werden konnten. Die Mortalitätsrate unter diesen Patienten beziffern sie mit 38%<sup>22</sup>. Die Therapie bei Gefäßkomplikationen erfolgt mittels einer Bypass-Operation, aber auch eine Vasodilatation oder eine Stentimplantation kann eine therapeutische Option darstellen<sup>53</sup>.

Komplikationen im Bereich der Anastomosen der Bronchien sind für eine hohe Morbidität nach LTX verantwortlich: Bronchusdehiszenzen, Bronchialstenosen, Bronchomalazie und Bronchusinsuffizienzen machen heute den größten Anteil an den Atemwegskomplikationen aus. Sie betreffen 15% bis 24% der Patienten<sup>47</sup>.

Symptomatisch werden Komplikationen im Bronchialbereich durch rezidivierende intermittierende Hypoxien und wiederkehrende Infektionen. Therapeutisch kommen neben einer operativen Revision eine Ballon- oder Laserdilataion oder die Implantation eines Stents in Frage<sup>53</sup>.

### **1.9.2. Akutes Transplantatversagen**

Akutes Transplantatversagen oder akute Organdysfunktion sind früh auftretende Komplikationen nach Transplantation. Als ursächlich werden Abnormalitäten der Spenderlunge, beispielsweise Aspiration oder Lungenquetschung, oder Schwierigkeiten bei der Lungenkonservierung angesehen. Symptome bei akutem Transplantatversagen sind pulmonale Hypertonie und ein schnell zunehmendes, nicht kardial bedingtes Lungenödem<sup>53</sup>. Die Therapie erfolgt unterstützend, bei schwerwiegendem akutem Transplantatversagen verbleibt oftmals nur eine Retransplantation<sup>53</sup>.

### **1.9.3. Akute Abstoßung**

Die akute Abstoßung ist ein zellulär vermittelter Immunprozess. Bei 40% der Patienten kann er innerhalb der ersten drei Monate nach Transplantation beobachtet werden, er tritt aber ebenso im Langzeitverlauf auf<sup>53</sup>. Die Symptome einer akuten Abstoßung sind unspezifisch. Sie können sich in Form von Müdigkeit, Unwohlsein, Husten, Fieber, Engegefühl in der Brust, Dyspnoe oder Hypoxämie äußern. Hinweise auf eine akute Abstoßung sind außerdem ein Abfall der 1-Sekundenkapazität FEV1 um 5% bis 10%, neu aufgetretene pulmonale Symptome und Infiltrate in Röntgen- und/oder CT-Untersuchungen<sup>53</sup>. Routinelaboruntersuchungen sind meist unauffällig, gelegentlich besteht eine Leukozytose oder eine mäßige Erhöhung des CRP-Wertes. Der bronchoskopische Befund ist oftmals nicht wegweisend, manchmal ist die Transplantatschleimhaut etwas gerötet und zähes weißes Sputum tritt auf<sup>47</sup>. In der BAL findet sich oft eine Eosinophilie und Lymphozytose, aber auch solche Befunde sind nicht beweisend<sup>47</sup>. Die transbronchiale Biopsie ist heute das Mittel der ersten Wahl zur Diagnose und zum Nachweis einer akuten Abstoßung<sup>53</sup>.

Die Behandlung einer akuten Abstoßung erfolgt mittels einer hochdosierten Steroidgabe über drei Tage<sup>53</sup>. Bei steroidrefraktären oder früh rezidivierenden Abstoßungen ist eine Umstellung der Immunsuppression zu diskutieren<sup>47</sup>.

## **1.9.4. Infektionen**

Gegenüber anderen Transplantationen solider Organe bestehen neben der medikamentösen Immunsuppression bei Patienten nach LTX verschiedene Faktoren, die ein erhöhtes Infektionsrisiko darstellen:

Dieses Infektionsrisiko ist einerseits assoziiert mit der Operation und dem Anschluss an Beatmungsgeräte. Sowohl die Intubation und die Beatmung des Spenders als auch die Intubation und die peri- und postoperative Beatmung des Empfängers setzen die Lunge der hohen Gefahr einer Infektion oder Kolonisierung mit Bakterien und Viren aus <sup>53</sup>. Andererseits führen Infektionen durch Keimübertragung vom Spender oder aus den oberen Atemwegen absteigende Infektionen bei chronisch bakteriell besiedelten Empfängern zu schwerwiegenden Infektionen. Darüber hinaus können vor Transplantation latente Infektionen unter der Immunsuppressionstherapie nun aktiv auftreten. Weitere prädisponierende Faktoren für Infektionen sind Atemwegsstenosen, vor allem im Anastomosenbereich, postoperative Ischämie und Epithelschäden durch Ischämie, Reperfusion oder Abstoßung <sup>47, 53</sup>.

Zusätzlich begünstigen die permanente Umweltexposition des Transplantats (Atemvolumen circa 7000 Liter pro Tag), die den Hustenreflex und die mukoziliäre Clearance beeinträchtigende Denervierung des Transplantats und die unterbrochenen Lymphbahnen und Anastomosenverhältnisse eine hohe Rate an Infektionen <sup>47</sup>.

Am häufigsten sind bakterielle Pneumonien, die Inzidenzraten zwischen 35% und 66% pro Jahr aufweisen. Die meisten Pneumonien sind nosokomialen Ursprungs. Die häufigsten nachgewiesenen Keime sind Staphylokokken, Enterokokken, Enterobakterien, Haemophilus influenzae und Keime der Pseudomonas-Spezies. Zur zweithäufigsten Infektionsart nach der bakteriellen Pneumonie zählen Infektionen durch Viren. Hier steht das Cytomegalievirus (CMV) an erster Stelle, aber auch andere Viren wie Herpes-simplex-Virus (HSV) 1 oder 2, Epstein-Barr-Virus (EBV), Humanes-Herpes-Virus (HHV) 6,7,8, Varizella-Zoster-Virus (VZV) spielen eine wichtige Rolle. Darüber hinaus werden gehäuft Infektionen durch Respiratory-syncytial-Virus (RSV), Adenoviren, Influenzaviren, Parainfluenzaviren und Rhinoviren beobachtet. Auch Infektionen durch Pilze sind potentiell lebensbedrohlich für Patienten nach Lungentransplantation. Hier sind vor allem Infektionen aus der Gruppe der Aspergillen und der Candida-Spezies zu sehen. Eine weitere infektiöse Komplikation nach Transplantation sind Pneumonien durch Pneumocystis carinii und

Infektionen durch Mycobakterien. Da viele dieser Infektionen einen Einfluss auf den Langzeitverlauf nach Lungentransplantation haben, ist eine schnelle Therapie durch Antibiotika, Virostatika und Antimykotika essentiell <sup>53</sup>. Zur Verhinderung von Infektionen nach der Transplantation hat sich die prophylaktische Gabe von Breitspektrumantibiotika etabliert <sup>53</sup>.

### **1.9.5. Nebenwirkungen der Immunsuppression**

Häufige Langzeitkomplikationen sind durch die Immunsuppression bedingt. Akutes oder chronisches Nierenversagen steht im Zusammenhang mit der renalen Toxizität der meisten Immunsuppressiva. Osteoporose tritt bei 30% bis 50% der Transplantierten auf und ist da auf die chronische Einnahme von Glucocorticoiden zurückzuführen. Diese bedingen auch eine hohe Rate von medikamentös induziertem Diabetes mellitus. Neurotoxizität ist assoziiert mit Cyclosporin und Tacrolimus und äußert sich meistens in Form einer Enzephalopathie oder Vaskulitis mit Kopfschmerzen, Verwirrheitszuständen, Sehstörungen und Schlaganfällen. Es werden aber auch periphere Neuropathien und Parästhesien, sowie vielfältige gastroenterologische Komplikationen beschrieben, am häufigsten chronische Diarrhoe und gastroösophagealer Reflux <sup>53</sup>.

### **1.9.6. Krebserkrankungen**

Zu einer weiteren Langzeitkomplikation zählen Krebserkrankungen. Bei Patienten, die die Transplantation fünf Jahre überlebt haben, sind in 13% der Fälle bösartige Tumore zu finden <sup>47</sup>. Die häufigsten Tumore sind Hauttumore, speziell das Plattenepithelkarzinom, das im Vergleich zur Normalbevölkerung 65-mal häufiger auftritt. Aber auch das Risiko an anderen Tumoren zu erkranken ist gegenüber der Normalbevölkerung deutlich erhöht. Auch die Lymphome sind als Komplikation zu nennen, die „Posttransplant-Lymphoproliferative Disorder“ steht heute an dritter Stelle der Tumorerkrankungen nach Lungentransplantation <sup>53</sup>. Gehäuft beobachtet werden auch Nierentumore und Tumore im Leber-Gallenbereich <sup>47, 53, 127</sup>. Nicht zuletzt ist das Auftreten von Bronchialkarzinomen bei Patienten mit COPD und IPF als schwere Komplikation zu werten <sup>53</sup>.

## **1.9.7. Bronchiolitis obliterans und Bronchiolitis obliterans**

### **Syndrom**

Die Bronchiolitis obliterans (BO) ist eine der Hauptursachen für eine Organdysfunktion bei Patienten nach Lungentransplantation. BO bezeichnet einen entzündlich-fibroproliferativen Prozess, der vor allem die kleinen Atemwege der transplantierten Lunge betrifft<sup>34</sup>. Die BO wird als das Ergebnis einer chronischen Abstoßungsreaktion interpretiert<sup>34</sup>. Die Pathogenese einer BO ist bis heute ungeklärt<sup>63</sup>, diskutiert wird folgender Pathomechanismus: Initial scheint es zu einer Lymphozyteninfiltration der Submucosa der Atemwege zu kommen. Die Lymphozyten wandern anschließend durch die Basalmembran in das Epithel ein, wo es zu einer Epithelzellnekrose kommt, die zu einer Freilegung der Basalmembran führt. Eine Kaskade weiterer nicht spezifischer Entzündungsmediatoren und Cytokine führt zur Anlagerung von Entzündungszellen, inclusive neutrophiler Granulozyten. Dies wiederum stimuliert die Wanderung von Fibroblasten und Myofibroblasten in das lumenale Exsudat, was zu einer intraluminalen Granulationsgewebebildung führt. Diese Gewebsneubildung kann bis zum völligen Verschluss des Bronchiolus führen, der sogenannten fibrösen Obstruktion der kleinen Atemwege (fibrous occlusion)<sup>34</sup>.

Die BO zeigt sich in unterschiedlichen Verläufen nach Transplantation: In einigen Fällen ist es ein sehr schneller Prozess, der bei betroffenen Patienten zu einer raschen respiratorischen Insuffizienz führt. In anderen Fällen zeigt sich eine langsame Progredienz der Erkrankung mit konstanter respiratorischer Verschlechterung, wieder andere Patienten haben Intervalle mit respiratorischer Verschlechterung mit dazwischen liegenden stabilen Phasen ohne respiratorische Verschlechterung. Die Diagnose einer BO erweist sich als schwierig: Histologisch ist sie in vielen Fällen nicht zu sichern: Die Erkrankung zeigt sich zeitweise nur durch zelluläre Infiltrationen der Atemwege oder durch aktive oder inaktive fibrosierende Prozesse. Erst im Endstadium gelingt die histologische Sicherung leichter<sup>34</sup>.

Wegen der schwierigen histologischen Nachweisbarkeit einer BO wurde 1993 der Begriff des „Bronchiolitis obliterans Syndroms“ (BOS) eingeführt. Ziel war es, ein sensitives und spezifisches, einfach zu verstehendes und leicht anzuwendendes Klassifikationsystem für Atemwegserkrankungen nach Lungentransplantation zu etablieren, das nicht auf histopathologischen Untersuchungen beruht, sondern auf

diagnostischen Möglichkeiten, die allen Pneumologen zur Verfügung stehen. Das neue Klassifikationssystem bedient sich einiger Parameter aus der Lungenfunktionstestung, nämlich eines klinischen Abfalls der Einsekundenkapazität (FEV1)<sup>23, 34</sup>.

Der Begriff „Bronchiolitis obliterans Syndrom“ oder „BOS“ wird verwendet, um eine sich verschlechternde Organfunktion als Folge einer Obstruktion der Atemwege zu bezeichnen. Andere zur Verschlechterung der Organfunktion führende Faktoren, wie beispielsweise akute Abstoßungen, Infektionen oder Atemwegsstenosen müssen ausgeschlossen worden sein. Es wird weitgehend vermutet – aber bisher nicht bewiesen –, dass eine chronische Abstoßung oftmals mit einer chronischen Organdysfunktion einhergeht, so dass BOS im Sinne einer chronischen Abstoßung ohne histologische Bestätigung interpretiert wird<sup>34</sup>. Im Gegensatz zu BOS spricht man von einer „Bronchiolitis obliterans“ oder „BO“, wenn histologisch entsprechend Korrelat nachgewiesen werden konnte<sup>34</sup>.

Die BO und das klinisch mit ihr korrelierende BOS betreffen circa 50-60% aller Patienten innerhalb der ersten fünf Jahre und über 90% innerhalb der ersten neun Jahre nach Transplantation<sup>33</sup>. Das BOS konnte damit als eine der Hauptursachen für Morbidität und Mortalität nach Transplantation identifiziert werden<sup>9, 33, 96</sup>.

## **1.10. Nachsorge nach Lungentransplantation**

Die Gratwanderung zwischen Organabstoßungen und Infektionen bedarf einer intensiven Überwachung der Patienten. Hierzu ist eine enge Anbindung an Hausärzte und niedergelassene Pneumologen notwendig, hinzu kommen ambulante und stationäre Kontrolltermine im Krankenhaus. Die Patienten werden aufgefordert, sich bei Veränderungen ihres Gesundheitszustandes – Infektionen im Bereich des oberen Respirationstraktes eingeschlossen – mit der Transplantationsambulanz in Verbindung zu setzen, da mangelnde Erfahrung mit Transplantationspatienten zu Fehldiagnosen und damit zum Nicht-Erkennen von schwerwiegenden Komplikationen führen kann<sup>53</sup>.

Die Kontrolluntersuchungen beinhalten neben einer ausführlichen Anamnese und klinischen Untersuchung eine Laborkontrolle einschließlich der Kontrolle der Immunsuppressivaspiegel und einer CMV-PCR zur Früherkennung einer CMV-

Infektion. Darüber hinaus werden Lungenfunktionsuntersuchungen und Belastungstests (z.B. 6-Minuten-Gehstrecke, Spiroergometrie) durchgeführt. In regelmäßigen Abständen erfolgt eine Bronchoskopie mit transbronchialer Biopsie und Lavage sowie eine Bildgebung mittels Röntgen-Thorax-Aufnahmen und Computertomografie. Bei gutem Verlauf können die Kontrolltermine in längeren Intervallen erfolgen<sup>47, 53</sup>.

## **1.11. Retransplantation**

In den letzten Jahren wuchs die Zahl an Retransplantationen. Sie ist eine Therapieoption bei schwerem frühem Organversagen oder sonstigen postoperativen Komplikationen und stellt nicht zuletzt derzeit eine der wenigen Therapieoptionen bei schwerem BOS dar<sup>12, 99, 119</sup>. Trotzdem wird die Retransplantation international kontrovers diskutiert: Die Überlebensraten sind mit 47% nach einem Jahr, 40% nach zwei Jahren und 33% nach drei Jahren im Vergleich zu den Ergebnissen bei Patienten, die erstmalig transplantiert wurden, deutlich niedriger<sup>99</sup>. Hinzu kommt der aktuell größer werdende Organmangel, der die Wartezeiten für eine Organtransplantation verlängert und auch die Todesrate auf der Warteliste bei Patienten, die erstmalig transplantiert werden sollen, vergrößert. Insofern muss die Indikation zur Retransplantation für jeden Patienten sehr sorgfältig gestellt werden<sup>12</sup>.

## **1.12. Überlebensraten, Todesursachen und mögliche Risikofaktoren**

Die Überlebensraten nach Lungentransplantation werden weltweit nach drei Monaten mit 86%, nach einem Jahr mit 76% und nach drei Jahren mit 60% angegeben. Die 5-Jahresüberlebensrate beträgt 49%, nach 10 Jahren leben nur noch 24% der Patienten<sup>152</sup>. Die Todesursachen variieren in Abhängigkeit von der Zeit nach Transplantation. Innerhalb der ersten 30 Tage nach Transplantation sind die Haupttodesursachen in akutem Transplantatversagen, akuter Abstoßung, Infektionen und kardiovaskulären sowie peri- und postoperativen Komplikationen zu sehen. Innerhalb des ersten Jahres nehmen die Infektionen mit 38% der Todesursachen an Bedeutung zu, während die Mortalität aufgrund von akutem Transplantatversagen und akuter Abstoßung sinkt. Die Sterblichkeit durch Infektionen bleibt nach dem

ersten Jahr mit jeweils circa 20% der Todesursachen konstant. Als wichtigste Todesursache nach dem ersten Jahr erweist sich noch vor Infektionen (17%) und malignen Erkrankungen (13%) mit über 31% das Bronchiolitis obliterans Syndrom. Es ist damit der das Langzeitüberleben am meisten einschränkende Faktor nach Lungentransplantation<sup>151</sup>. Die Entwicklung von Therapieoptionen für das BOS ist heute Ziel intensiver Forschung<sup>53</sup>.

Als Risikofaktoren für das Bronchiolitis obliterans Syndrom und damit auch für das Langzeitüberleben werden viele Faktoren diskutiert: Hierzu zählen demografische Daten des Empfängers, wie beispielsweise Grunderkrankung, Geschlecht und Alter. Ebenso werden Alter oder Todesursache des Spenders genannt. Aber auch Fragen der Organallokation wie Geschlechtsmismatch, HLA- und CMV-Mismatch könnten eine Rolle spielen, genauso wie Operationsverfahren, Transplantationsart (SLTX versus DLTX) oder längere Ischämiezeiten. Auch der Verlauf nach Transplantation wird diskutiert: Welche Rolle spielt die CMV-Infektion, welchen Einfluss haben andere virale oder bakterielle Infektionen? Gibt es eine Assoziation zwischen BOS beziehungsweise kürzerem Überleben und einer akuten Abstoßung oder einem Transplantatversagen? Beeinflussen Atemwegsstenosen oder verschiedene Immunsuppressivakombinationen die Entstehung eines BOS und verkürzen somit das Überleben<sup>34, 53, 152</sup>?

### **1.13. Zusammenfassung und Fragestellung**

Seit den ersten Lungentransplantationsversuchen 1963 und der ersten erfolgreichen Einzellungentransplantation mit Langzeitüberleben 1983 hat die Lungentransplantation bis heute gewaltige Fortschritte gemacht. Die chirurgische Technik, die Organkonservierung, die Transplantationsnachsorge, die Immunsuppressionstherapie und nicht zuletzt die Diagnostik und Behandlung von Abstoßungen, Infektionen und nicht infektiösen Komplikationen haben große Verbesserungen erfahren. So hat sich die Lungentransplantation in nur zwei Dekaden zu einem etablierten Therapieverfahren für Patienten mit Lungenerkrankungen im Endstadium entwickelt und ist dort als letzte Therapieoption heute nicht mehr wegzudenken<sup>47, 76, 91, 149</sup>.

Trotz dieser Fortschritte sind die Langzeitüberlebensraten, verglichen mit anderen soliden Organtransplantationen, sehr niedrig<sup>47, 152</sup>. Als schwerwiegendste und das

Langzeitüberleben am meisten einschränkende Komplikation nach Lungentransplantation wird das Bronchiolitis obliterans Syndrom (BOS) angesehen<sup>47</sup>. Die Pathogenese des BOS ist bisher ungeklärt, als Risikofaktoren werden zahlreiche Parameter diskutiert: Sie reichen von der Grunderkrankung und weiteren demografischen Daten des Empfängers über Parameter des Spenders, der Organallokation und der Operation bis hin zu unterschiedlichen Immunsuppressivastrategien und Komplikationen nach Transplantation, wie akute Abstoßungen und Infektionen<sup>34, 53, 152</sup>.

## Fragestellung

Ziel dieser Promotionsarbeit war die Erstellung einer Datenbank, in der alle Patienten erfasst werden, die am Klinikum der Universität München Campus Großhadern, einer Lungentransplantation unterzogen wurden. Die anschließend durchgeführte Auswertung der Daten sollte zur Klärung folgender Fragen beitragen:

1. Welches sind die Risikofaktoren für das Auftreten eines Bronchiolitis obliterans Syndroms bei Patienten nach Lungentransplantation?
2. Welche Faktoren verschlechtern oder verbessern das Langzeitüberleben nach Lungentransplantation?

## **2. Methodik und Statistik**

### **2.1. Studiendesign**

Alle 195 am Universitätsklinikum München Großhadern von der Munich Lung Transplant Group (MLTG) zwischen Oktober 1991 und Dezember 2003 transplantierten Patienten wurden retrospektiv bzw. prospektiv prä- und postoperativ in einer Datenbank erfasst. Follow-up-Daten wurden bis einschließlich 31.12.2004 gesammelt. 7 Patienten wurden von den Analysen ausgeschlossen, da die Nachbetreuung nicht am Klinikum Großhadern stattfand (n=4), beziehungsweise es sich um Retransplantationen handelte (n=3). Die Daten der verbliebenen 188 Patienten wurden hinsichtlich Transplantationsdatum, Transplantationsverfahren (DLTX versus SLTX), Transplantationsindikation, Geschlecht, Alter zum Zeitpunkt der Transplantation, Immunsuppression, Überleben nach Transplantation und gegebenenfalls Todesursache aufgenommen. Bei den 115 nach 1998 transplantierten Patienten wurde zusätzlich ein Datenpool erstellt, der den serologischen Cytomegalievirus-Status bei Empfänger und Spender (CMV-Mismatch), die Histokompatibilitätsantikörpertypisierung bei Empfänger und Spender (HLA-Mismatch), die Ischämiezeit, die Befunde der Bronchoskopie mit bronchoalveolärer Lavage (BAL) mit Zytologie, Bakteriologie und Virologie und der transbronchialen Biopsie (TBB), sowie Daten der Lungenfunktionstestung und das Routinelabor umfasst.

### **2.2. Definitionen**

#### **2.2.1. Diagnostik der akuten Abstoßung A und B**

Die Diagnose der akuten Abstoßung erfolgte mittels transbronchialer Biopsie und anschließender Untersuchung im Pathologischen Institut der Ludwig-Maximilians-Universität München. Hierbei wurden standardisierte histologische Kriterien der Lung Rejection Study Group verwendet <sup>165, 166</sup>.

## **Akute Abstoßung A**

Die Diagnose einer akuten Abstoßung A basiert ausschließlich auf dem Auftreten von perivaskulären und interstitiellen mononukleären Zellinfiltraten <sup>166</sup>. Hierbei werden verschiedene Abstoßungsgrade unterschieden:

- Grad 0: Keine akute Abstoßung: Normales Lungenparenchym ohne Nachweis einer mononukleären Zellinfiltration, Hämorrhagie oder Nekrose <sup>166</sup>.
- Grad 1: Minimale akute Abstoßung: Vereinzelt finden sich mononukleäre Zellinfiltrationen im belüfteten Lungenparenchym. Die Blutgefäße, insbesondere die Venen, sind von kleinen runden plasmazellähnlichen und vereinzelt veränderten Lymphozyten umgeben, die einen aus zwei bis drei Zellen bestehenden Ring ergeben <sup>166</sup>.
- Grad 2: Milde akute Abstoßung: Schon in mikroskopisch geringer Vergrößerung sind zahlreiche mononukleäre Zellinfiltrationen vor allem im Bereich der Venolen und Arteriolen zu beobachten. Sie bestehen meist aus aktivierten Lymphozyten, plasmazellähnlichen Lymphozyten, kleinen runden Lymphozyten, Makrophagen und eosinophilen Granulozyten. Oftmals tritt eine begleitende Endothelialitis auf <sup>166</sup>.
- Grad 3: Moderate akute Abstoßung: Charakteristisch ist eine dichte perivaskuläre mononukleäre Zellinfiltration, überwiegend im Bereich der Arteriolen und Venolen, im Regelfall einhergehend mit einer Endothelialitis, eosinophilen Granulozyten und Makrophagen. Per definitionem findet sich auch eine Ausbreitung der Zellinfiltrationen in perivaskuläre und peribronchiale Alveolarsepten und Lufträume. Zudem ist ein gehäuftes Auftreten von Alveolarmakrophagen üblich <sup>166</sup>.
- Grad 4: Schwere akute Abstoßung: Nachweisbar sind diffuse perivaskuläre, interstitielle und alveoläre Infiltrationen mononukleärer Zellen. Ferner ist ein Untergang der Alveolarpneumozyten auffällig, der meist mit intraalveolären nekrotischen Zellen, Makrophagen, hyalinen Membranen, Hämorrhagie und neutrophilen Granulozyten assoziiert ist.

Zusätzlich können Parenchymnekrosen oder eine nekrotische Vaskulitis auftreten <sup>166</sup>.

### **Akute Abstoßung B**

Eine akute Abstoßung B ist definiert durch das Vorhandensein einer Entzündungsreaktion in den Atemwegen und wird als potentieller Vorbote einer Bronchiolitis obliterans angesehen <sup>166</sup>. Die akute Abstoßung B wird in fünf Grade eingeteilt:

- Grad 0: Eine Entzündung in den Atemwegen ist nicht nachweisbar <sup>166</sup>.
- Grad 1: Minimale Entzündungsreaktion der Atemwege: Vereinzelt finden sich mononukleäre Zellen in der Submucosa der Bronchien und Bronchiolen <sup>166</sup>.
- Grad 2: Milde Entzündung der Atemwege: Charakteristisch ist ein das Lumen umgebendes Band aus mononukleären Zellen und gelegentlich auftretenden eosinophilen Granulozyten in der Submucosa der Bronchiolen und Bronchien <sup>166</sup>.
- Grad 3: Moderate Entzündungsreaktion der Atemwege: Auffällig ist ein dichtes Infiltrat aus mononukleären Zellen in der Submucosa der Bronchiolen und Bronchien mit aktivierten Lymphozyten und eosinophilen Granulozyten. Oftmals ist es mit einer Satellitose (Häufung von Neurogliazellen an Neuronen), Epithelzellnekrosen und Lymphozytenmigration durch das Epithel assoziiert <sup>166</sup>.
- Grad 4: Schwere Entzündungsreaktion der Atemwege: Nachweisbar ist ein dichtes Band aktivierter mononukleärer Zellen in den Bronchien und den Bronchiolen. Gleichzeitig erkennt man eine Ablösung des Epithels von der Basalmembran, Epithelulcerationen oder fibrinös-eitriges Exsudate bestehend aus Neutrophilen und Epithelzellnekrosen <sup>166</sup>.

### **2.2.2. Klassifikation der Bronchiolitis obliterans**

Bei der Bronchiolitis obliterans führt eine destruierende Entzündung mit pfropfartiger Organisation von bronchioalveolärem Exsudat durch Granulationsgewebe zu einer zunehmenden Lumenverlegung der Bronchien. Durch Fortleitung auf das angrenzende Lungengewebe entsteht das Bild der Bronchiolitis obliterans mit organisierender Bronchopneumonie. Sie wird als chronische Abstoßung nach Lungentransplantation angesehen<sup>8</sup>. Im histologischen Bild sind dichte eosinophile hyalin-fibrinöse Plaques in der Submucosa der kleinen Atemwege mit partieller oder kompletter Obstruktion charakteristisch. Dieses starre Gewebe kann auch die glatte Muskulatur zerstören oder sich in das peribronchiale Gewebe ausbreiten. Darüber hinaus sind Mukostase oder schaumige Histozyten in den distalen Lufträumen (endogene Lipidose) nicht ungewöhnlich<sup>166</sup>.

Eine Bronchiolitis obliterans wird in der Pathologie als Abstoßung C bezeichnet, wobei eine Unterteilung in aktive und inaktive BO üblich ist, die folgendermaßen charakterisiert ist:

- a: Aktive BO: Zusätzlich zur Fibrose sind intrabronchial oder peribronchial submuköse und mononukleäre Zellinfiltrationen zu finden, die mit fortschreitender Epithelzellschädigung assoziiert sind<sup>166</sup>.
- b: Inaktive BO: Dichte fibrinöse Narbenbildung ohne vorhandene zelluläre Infiltrationen<sup>166</sup>.

### **2.2.3. Klassifikation des Bronchiolitis obliterans Syndroms**

Der Begriff BOS wurde 1991 eingeführt mit dem Ziel, ein Klassifikationssystem der Atemwegserkrankungen nach Lungentransplantation zu etablieren, das nicht auf histopathologischen Befunden beruht, sensitiv und spezifisch ist und diagnostizierbar mittels einfacher Untersuchungstechniken, die in allen Transplantationszentren vorhanden sind<sup>34</sup>.

Der Begriff BOS wird verwendet, wenn eine zunehmende Obstruktion des Luftstromes auf eine vermutete chronische Abstoßung zurückzuführen ist. Dagegen

spricht man von einer Bronchiolitis obliterans (BO) nur, wenn die Diagnose histologisch gesichert ist<sup>34</sup>.

Die Diagnose und Klassifikation des BOS erfolgte nach den Richtlinien und Definitionen der International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT)<sup>34</sup>. Das BOS ist definiert als signifikante Verringerung der Einsekundenkapazität (forciertes expiratorisches Volumen in der ersten Sekunde der Ausatmung, FEV1-Wert) in Bezug auf den Mittelwert der beiden besten FEV1-Werte nach Transplantation, die im Abstand von mindestens drei Wochen gemessen wurden (=Best FEV1-Wert). Für eine Einstufung in die BOS-Klassen wurden die Lungenfunktion beeinflussende Faktoren ausgeschlossen, wie beispielsweise Infektionen, akute Abstoßungen oder Anostomosenstenosen. Die Einteilung in die verschiedenen BOS-Stadien erfolgt nach folgendem Schema<sup>34</sup>:

BOS 0	FEV1 > 90% des Best FEV1-Wertes und MMEF > 75% des Best MMEF-Wertes
BOS 0-p	FEV1 81% - 90% des Best FEV1-Wertes und MMEF ≤ 75% des Best MMEF-Wertes
BOS 1	FEV1 66% - 80% des Best FEV1-Wertes
BOS 2	FEV1 51% - 65% des Best FEV1-Wertes
BOS 3	FEV1 ≤ 50% des Best FEV1-Wertes

Zusätzlich hat sich eine Unterkategorie für die histologische Beurteilung etabliert<sup>34</sup>:

A	Kein Nachweis einer BO oder es wurde keine Biopsie durchgeführt
B	Histologische Sicherung einer BO wurde durchgeführt

BOS 0-p wurde 2001 zur Früherkennung des BOS eingeführt. Hierunter versteht man eine potentielle Vorstufe eines manifesten BOS. BOS 0-p unterscheidet sich von BOS 0 durch einen geringeren FEV1-Wert und durch einen obligat erniedrigten MMEF-Wert im Vergleich zu den jeweiligen Best-Werten<sup>34</sup>. Der MMEF-Wert bezeichnet dabei den maximalen mittlexpiratorischen Fluss (mittlere Atemstromstärke während der mittleren Hälfte der forcierten expiratorischen Vitalkapazität).

Die jeweiligen Best-Werte berechnen sich aus dem Mittelwert der beiden höchsten FEV1-Werte bzw. MMEF-Werte nach Transplantation, wobei die Erhebung mit

mindestens dreiwöchigem Abstand erfolgen muss. Die Messungen müssen ohne vorherige Gabe von inhalativen Bronchodilatoren durchgeführt werden<sup>34</sup>.

Die FEV1- und MMEF-Werte wurden im Rahmen der Lungenfunktionsprüfung erhoben. Die Lungenfunktionstestungen wurden gemäß den Richtlinien der Europäischen Gemeinschaft für Kohle und Stahl durchgeführt<sup>113</sup>.

#### **2.2.4. Ischämiezeit**

Die Ischämiezeit bezeichnet die Zeit zwischen dem Ende der Organdurchblutung während der Entnahme beim Spender bis zur Reperfusion nach Transplantation beim Empfänger. Die Ischämiezeit sollte maximal 8 Stunden betragen<sup>78</sup>. Ischämiezeiten bei Patienten mit DLTX werden in dieser Arbeit als Mittelwert der Ischämiezeiten der rechten und linken Lunge angegeben, bei Patienten mit SLTX wird die jeweilige Ischämiezeit des rechten bzw. linken Lungenflügels herangezogen. Die Daten entstammen Arztbriefen, OP-Protokollen oder den Eurotransplant-Protokollen.

#### **2.2.5. HLA-Typisierung**

Das HLA-System (human leucocyte antigen system) wird vom sog. MHC-System (major histocompatibility complex system) kodiert, das auf mehreren Genorten des Chromosoms 6 lokalisiert ist. Es ist verantwortlich für Gewebeunverträglichkeitsreaktionen nach Transplantation. Sie werden durch MHC-Peptid-Komplexe des Transplantats ausgelöst, die im Organismus des Empfängers bei genetischer Disparität nicht vorhanden sind<sup>5</sup>.

Bei einer Organtransplantation sind die Klasse-I-Antigene HLA-A, HLA-B und die Klasse-II-Antigene HLA-DR von Empfänger und Spender klinisch relevant. Die Bestimmung dieser Antigene erfolgt auf Spender- und Empfängerlymphozyten<sup>5</sup>.

Die entsprechenden Untersuchungen bei den Empfängern wurden durch das Labor für Immungenetik des Doktor von Haunerschen Kinderspitals an der Ludwig-Maximilians-Universität München durchgeführt. Die Daten der Spender entstammen den Eurotransplant-Protokollen.

Die Zahl der zwischen Empfänger und Spender nicht übereinstimmenden HLA-Gene wurde gemäß den Empfehlungen der European Federation of Immunogenetics bestimmt<sup>81</sup>.

### **2.2.6. CMV-Mismatch**

Der CMV-Mismatch bezeichnet den unterschiedlichen CMV-Status bei Empfänger und Spender. Der CMV-Status des Empfängers wurde durch das Max von Pettenkofer-Institut der Ludwig-Maximilians-Universität München erhoben. Der CMV-Status des Spenders wurde den Angaben der Eurotransplant-Protokolle entnommen.

Insgesamt ergeben sich vier CMV-Kombinationen: Empfänger und Spender positiv (E+/S+), Empfänger positiv/Spender negativ (E+/S-), Empfänger negativ/Spender positiv (E-/S+) und Empfänger und Spender negativ (E-/S-). Da die Kombination Empfänger negativ/Spender positiv eine Hochrisikogruppe darstellt, wurden die anderen drei Kombinationen in dieser Arbeit zum Vergleich in einer Gruppe zusammengefasst.

### **2.2.7. Immunsuppression**

Der Begriff Immunsuppression bezieht sich in dieser Arbeit ausschließlich auf die nach Transplantation vom Patienten dauerhaft als Dreifachkombination eingenommene Immunsuppression. Änderungen - beispielsweise durch Unverträglichkeitsreaktionen oder Leukopenie - wurden innerhalb der ersten sechs Monate berücksichtigt. Erfolgte in den ersten sechs Monaten eine Umstellung der Immunsuppression, so wurde das neue, dann dauerhaft verordnete Regime als Primärimmunsuppression gewertet. Veränderungen der Immunsuppression zu einem späteren Zeitpunkt wurden in den Überlebensfunktionen nach Kaplan-Meier durch eine Zensierung zum entsprechenden Zeitpunkt berücksichtigt.

Für eine aussagefähige statistische Auswertung notwendige Fallzahlen lagen für folgende drei unterschiedliche Kombinationen vor: 1. Prednisolon, Azathioprin, Cyclosporin, 2. Prednisolon, Azathioprin, Tacrolimus, 3. Prednisolon, MycophenolatMofetil, Tacrolimus.

### **2.2.8. Todesursachen**

Die Todesursachen wurden Arztbriefen bzw. Sektionsprotokollen des Pathologischen Institutes der Universität München entnommen. Die Zuordnung erfolgte in folgende sieben Gruppen: BOS, Lungenerkrankung ohne BOS (z.B. Pneumothorax), kardiovaskuläre Todesursache, Infektion/Multiorganversagen, Tumor/Hämatologie,

sonstige Todesursache bzw. unbekannte Ursache. Bei langjährigem BOS und Versterben an Infektion oder Multiorganversagen erfolgte die Zuteilung zu BOS, da das BOS als Ursache der Infektion oder des Multiorganversagens anzusehen ist.

## **2.3. Datenerfassung**

Alle Daten wurden retrospektiv (Jahre 1991 bis 2001) und prospektiv prä- und postoperativ (Jahre 2002 und 2003) mit einem Follow-up bis 31.12.2004 gewonnen. Sämtliche Daten entstammen Patientenakten und Computerdatenbanken, die von Ärzten und Transplantationskoordinatoren der MLTG verwaltet werden. Die Datenerfassungszeiträume bei den einzelnen untersuchten Parametern sind unterschiedlich, so dass sie im Folgenden genau angegeben werden.

### **2.3.1. Aussagen zum Langzeitüberleben**

Die Aussagen zum Langzeitüberleben im Allgemeinen und zum Langzeitüberleben unter Berücksichtigung der Transplantationsart, der zugrundeliegenden Lungenerkrankung, des Geschlechtes, des Alters zum Zeitpunkt der Transplantation und der Immunsuppression beruhen auf den Daten der transplantierten Patienten von 1991 bis 2003. Aussagen zum Langzeitüberleben unter Berücksichtigung von CMV-Mismatch, HLA-Mismatch, Ischämiezeit, akuter Abstoßung A und Bronchiolitis obliterans Syndrom beziehen sich nur auf die nach 1998 transplantierten Patienten.

### **2.3.2. Aussagen zum Bronchiolitis obliterans Syndrom**

In die Auswertung zum BOS konnten nur die Daten der Patienten, die zwischen 1998 und 2003 transplantiert wurden, mit einem Follow-up bis 31.12.2004 einfließen, da aufgrund der Datenlage vor 1998 keine lückenlose Datenerfassung gewährleistet war.

## **2.4. Statistik**

Statistische Berechnungen wurden mit SPSS-Software, Version 14.0, für Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) durchgeführt.

In den Tabellen und Abbildungen werden alle Ergebnisse als Absolutwerte bzw. als Mittelwerte  $\pm$  SEM (Standard-error of the mean = Standardabweichung durch Wurzel der Anzahl der Patienten  $n$ ) angegeben. Wo möglich werden 95%-Konfidenzintervalle (95%CI) aufgeführt.

Bei Häufigkeitsvergleichen der demografischen Daten und zwischen zwei Gruppen wurden als Auswertungsverfahren der Chi-Quadrat-Test oder der exakte Test nach Fisher (bei zu erwartender Anzahl kleiner 5) gewählt. Unterschiede wurden als signifikant bewertet, wenn der Wert für das Signifikanzniveau „ $p$ “  $< 0,05$  war.

Für Überlebensanalysen bzw. zur Berechnung des BOS-freien Intervalls wurde die Kaplan-Meier-Methode angewendet. Hier wurden Gruppen mit dem log-rank-Test verglichen. Eine Signifikanz wurde bei Werten von  $p < 0,05$  angenommen.

Die auf diese Weise identifizierten Risikofaktoren für ein BOS als auch für eine verringerte Überlebenswahrscheinlichkeit wurden in univariaten COX-Regressionen überprüft und anschließend in multivariaten Cox-Regressionen auf ihre Unabhängigkeit getestet. Aufgrund der Fallzahlen waren in den multivariaten Cox-Regressionen maximal zwei Covariaten möglich. Als statistisch signifikant wurden Werte mit einem  $p < 0,05$  gewertet.

## **2.5. Transplantationen der MLTG seit 1991**

Am 01. Oktober 1991 erfolgte die erste Lungentransplantation am Klinikum der Universität München. Bis Ende 2003 wurden 195 Lungentransplantationen bei 192 Patienten durchgeführt (Abbildung 1). Die Zahl der jährlichen Transplantationen hat seit 1991 kontinuierlich zugenommen, wobei für das Jahr 2003 mit 28 Transplantationen ein Höchststand verzeichnet wurde. 53% aller Transplantationen waren einseitige Lungentransplantationen (SLTX), 46% doppelseitige sequentielle Lungentransplantationen (DLTX) und 1% Retransplantationen, davon zweimal SLTX und einmal DLTX.

Zu Beginn der 1990er-Jahre wurden überwiegend Einzellungentransplantationen durchgeführt. Im Jahr 1992 wurde erstmals eine DLTX durchgeführt. Danach hat der Anteil der DLTX kontinuierlich zugenommen. Von 1992 bis 1995 waren 62% und von

1996 bis 1999 53% der Transplantationen SLTX. Seit 2000 ist der Anteil an Doppellungentransplantationen mit 51% aller Transplantationen das (kumulativ) häufiger durchgeführte Operationsverfahren.

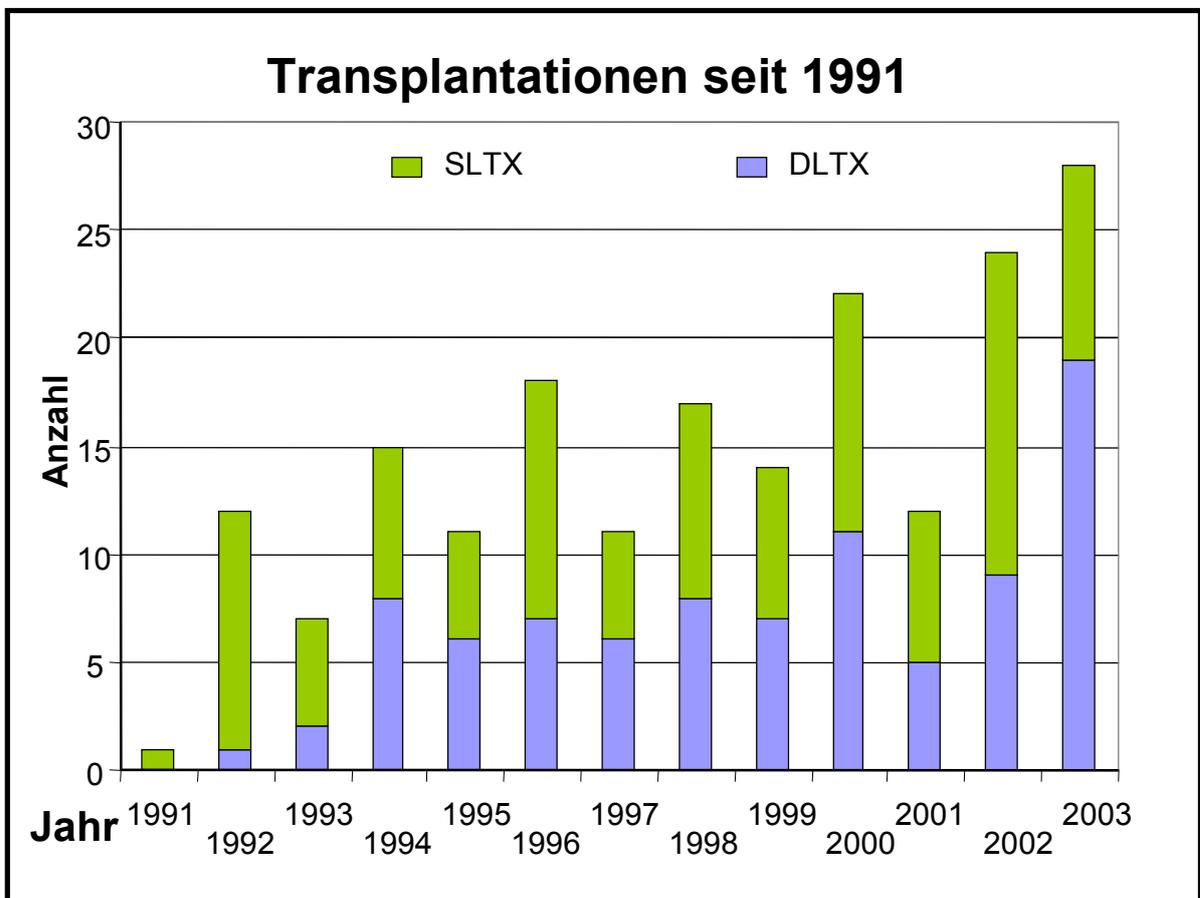


Abbildung 1: einseitige und doppelseitige Lungentransplantationen seit 1991

Abkürzungen: DLTX: doppelseitige Lungentransplantation; SLTX: einseitige Lungentransplantation;

## 2.6. Patientenspektrum 1991-2003

### 2.6.1. Indikationsspektrum

Die häufigsten Indikationen zur Lungentransplantation waren idiopathische Lungenfibrose (IPF) mit 28%, gefolgt von chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) mit 22% und cystischer Fibrose (CF, Mukoviszidose) mit 16%. Seltener Indikationen waren mit 8% homozygoter Alpha-1-Antitrypsin-Mangel (A1AT), pulmonalerterielle Hypertonie (PAH) mit 5% und Lymphangioliomyomatose (LAM) mit 4% (Abbildung 2).

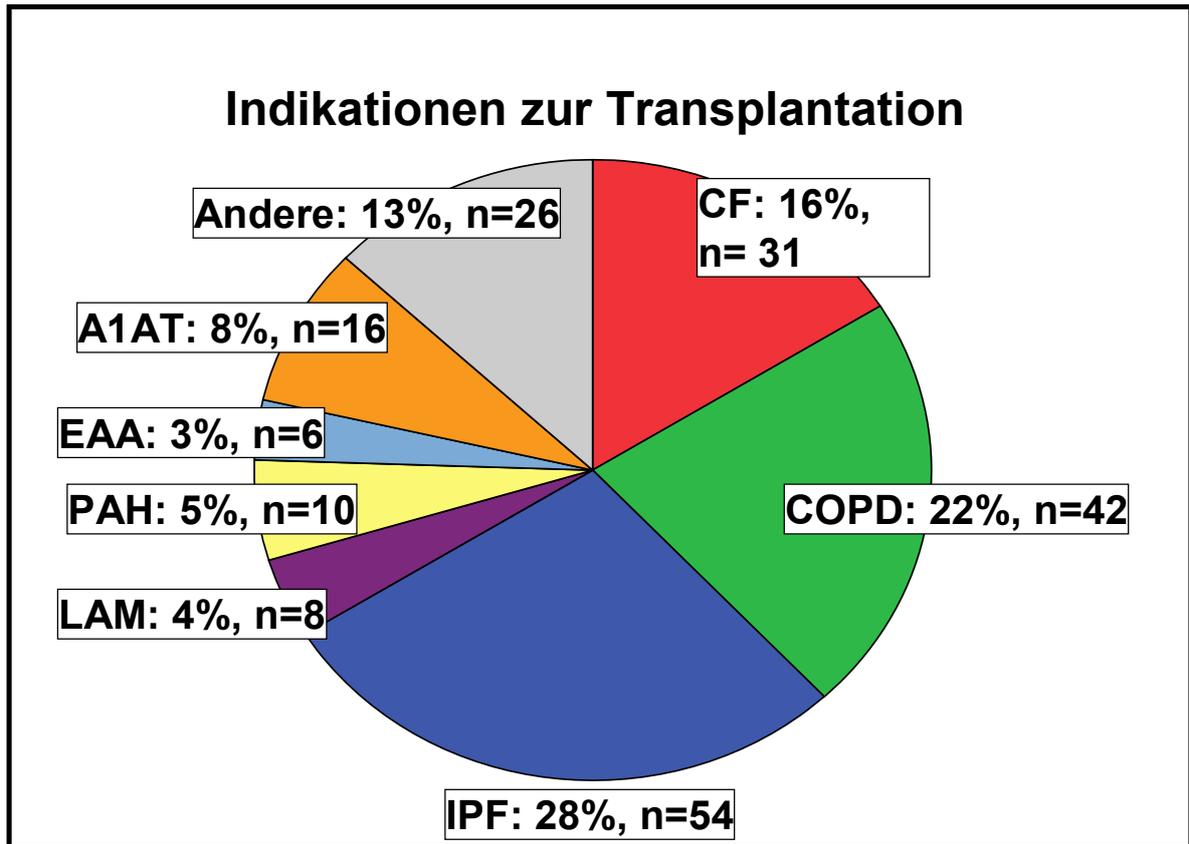


Abbildung 2: Indikationsspektrum zur Transplantation 1991-2003

Abkürzungen: A1AT: homozygoter Alpha-1-Antitrypsinmangel; CF: cystische Fibrose; COPD: chronisch obstruktive Lungenerkrankung; EAA: exogen allergische Alveolitis; IPF: idiopathische Lungenfibrose; LAM: Lymphangiioleiomyomatose; n: Anzahl der Patienten; PAH: pulmonalarterielle Hypertonie;

Von 1991 bis 1997 war die IPF mit 33% der Transplantationen die häufigste Indikation, gefolgt von CF (25%), COPD (17%) und A1AT (7%). Im Zeitraum 1998 bis 2003 gewann die COPD an Bedeutung und wurde mit der IPF zur wichtigsten Indikation (jeweils 25%). Die CF stand mit 10% nur noch an dritter Stelle. Auffällig war zudem das weiter gefächerte Indikationsspektrum. Hinzugekommen waren A1AT (9%), PAH (7%), LAM (5%), exogen allergische Alveolitis (EAA) (4%) und Erkrankungen aus der Gruppe der Kollagenosen (3%) (Abbildung 3).

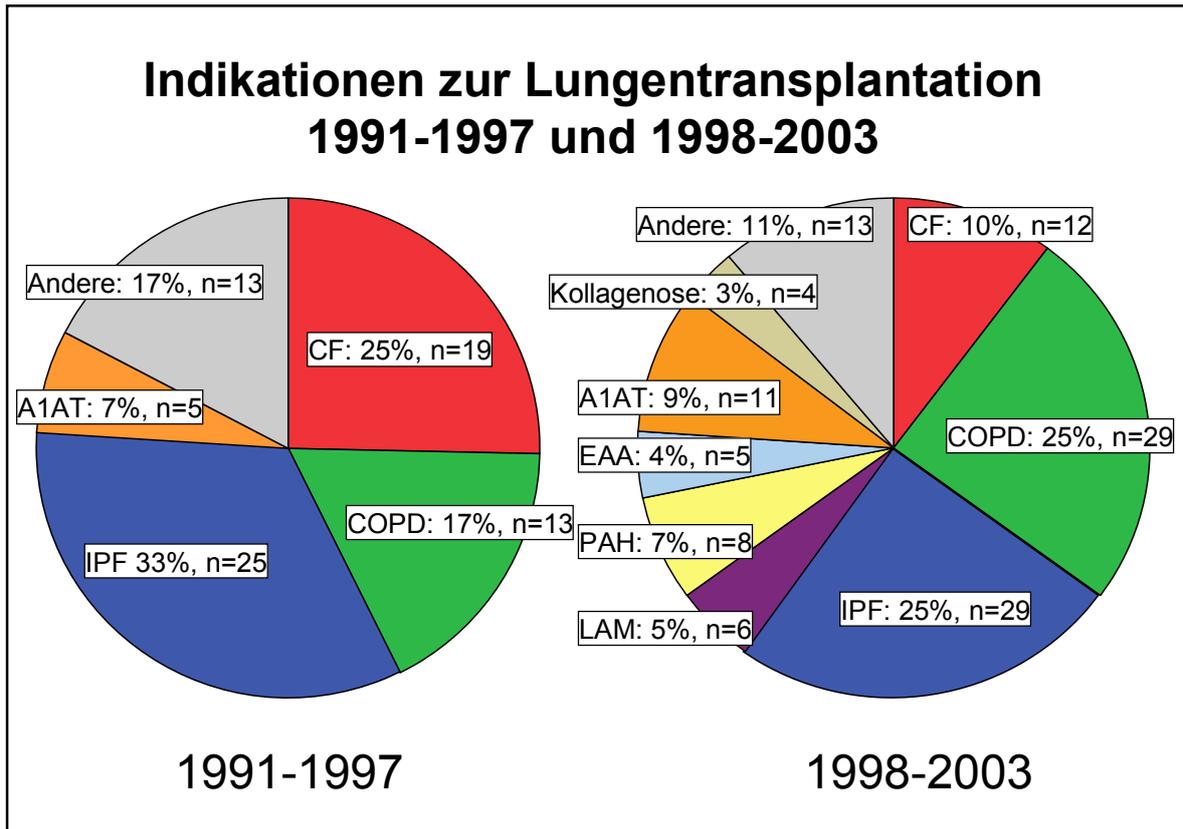


Abbildung 3: Indikationsspektrum zur Lungentransplantation in den Jahren 1991-1997 und 1998-2003

Abkürzungen: A1AT: homozygoter Alpha-1-Antitrypsinmangel; CF: cystische Fibrose; COPD: chronisch obstruktive Lungenerkrankung; EAA: exogen allergische Alveolitis; IPF: idiopathische Lungenfibrose; LAM: Lymphangiioleiomyomatose; n: Anzahl der Patienten; PAH: pulmonalerterielle Hypertonie;

Bei der SLTX war mit 45% die IPF die häufigste Indikation, gefolgt von der COPD (28%), dem A1AT (11%) und der EAA (4%). Bei der DLTX war die CF mit 34% die häufigste Indikation. COPD (15%), IPF (9%) und A1AT (6%) spielten prozentual eine geringere Rolle als bei der SLTX. Die Diagnosen PAH (10%) und LAM (7%) waren weitere häufige Indikationen für eine DLTX (Abbildung 4). Bei den Indikationen CF, PAH und LAM wurde doppelseitig transplantiert, bei den Indikationen IPF, COPD, A1AT und EAA erfolgte in der Mehrzahl der Fälle eine SLTX (Abbildung 4).

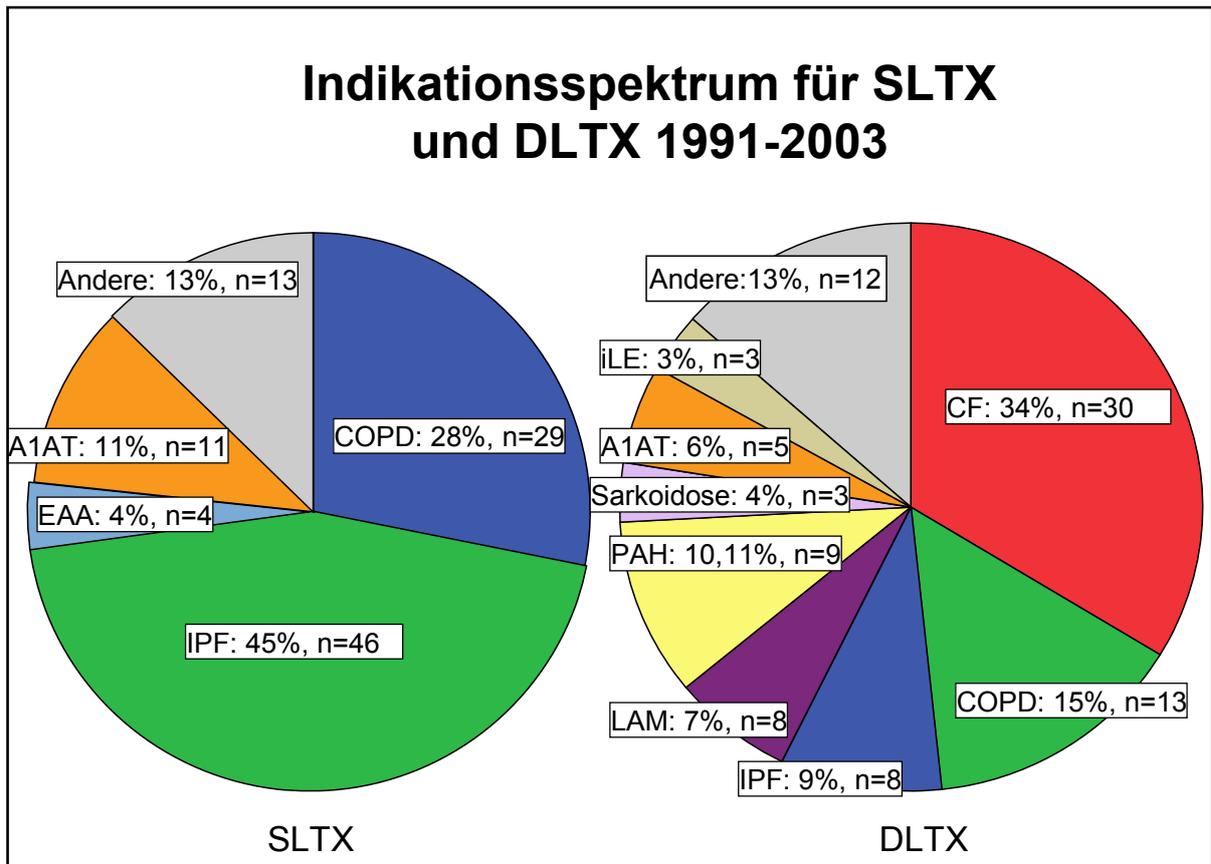


Abbildung 4: Indikationsspektrum für einseitige und doppelseitige Lungentransplantation 1991-2003  
 Abkürzungen: A1AT: homozygoter Alpha-1-Antitrypsinmangel; CF: cystische Fibrose; COPD: chronisch obstruktive Lungenerkrankung; DLTX: doppelseitige Lungentransplantation; EAA: exogen allergische Alveolitis; iLE: idiopathisches Lungenemphysem; IPF: idiopathische Lungenfibrose; LAM: Lymphangioleiomyomatose; n: Anzahl der Patienten; PAH: pulmonalarterielle Hypertonie; SLTX: einseitige Lungentransplantation

### 2.6.2. Altersspektrum

Das Durchschnittsalter der Patienten zum Zeitpunkt der Transplantation betrug  $44,66 \pm 0,92$  Jahre. Die größte Altersgruppe mit 33% stellten Patienten mit einem Transplantationsalter zwischen 51 und 60 Jahren, gefolgt von der Gruppe von 41- bis 50-Jährigen mit 28%. Annähernd gleich groß waren die Altersgruppen der 21 bis 30 Jahre alten Patienten (15%) und der Patienten zwischen 31 und 40 Jahren (14%). Über 60 Jahre alte Patienten machten 6% der Transplantierten aus, unter 20 Jahre alte 3% (Abbildung 5).

In Bezug auf das Transplantationsalter haben sich in den letzten Jahren Änderungen ergeben: Von 1991 bis 1997 waren 28% der Patienten jünger als 30 Jahre, in den Jahren 1998 bis 2003 machte diese Altersgruppe nur noch 12% aus. Gleichzeitig

sank auch der Anteil der zwischen 30 und 40 Jahre alten Patienten von 17% auf 12%. Im Gegensatz zum prozentualen Rückgang bei den Patienten unter 40 Jahren stand eine Zunahme der über 41-Jährigen: Ihre Zahl stieg von 25% auf 30%. Noch stärker war der Zuwachs in der Altersgruppe der älter als 50-Jährigen, der von 29% um fast 17% auf 46% stieg. Somit stellte diese Altersgruppe in den Jahren 1998 bis 2003 fast die Hälfte aller transplantierten Patienten (Abbildung 5).

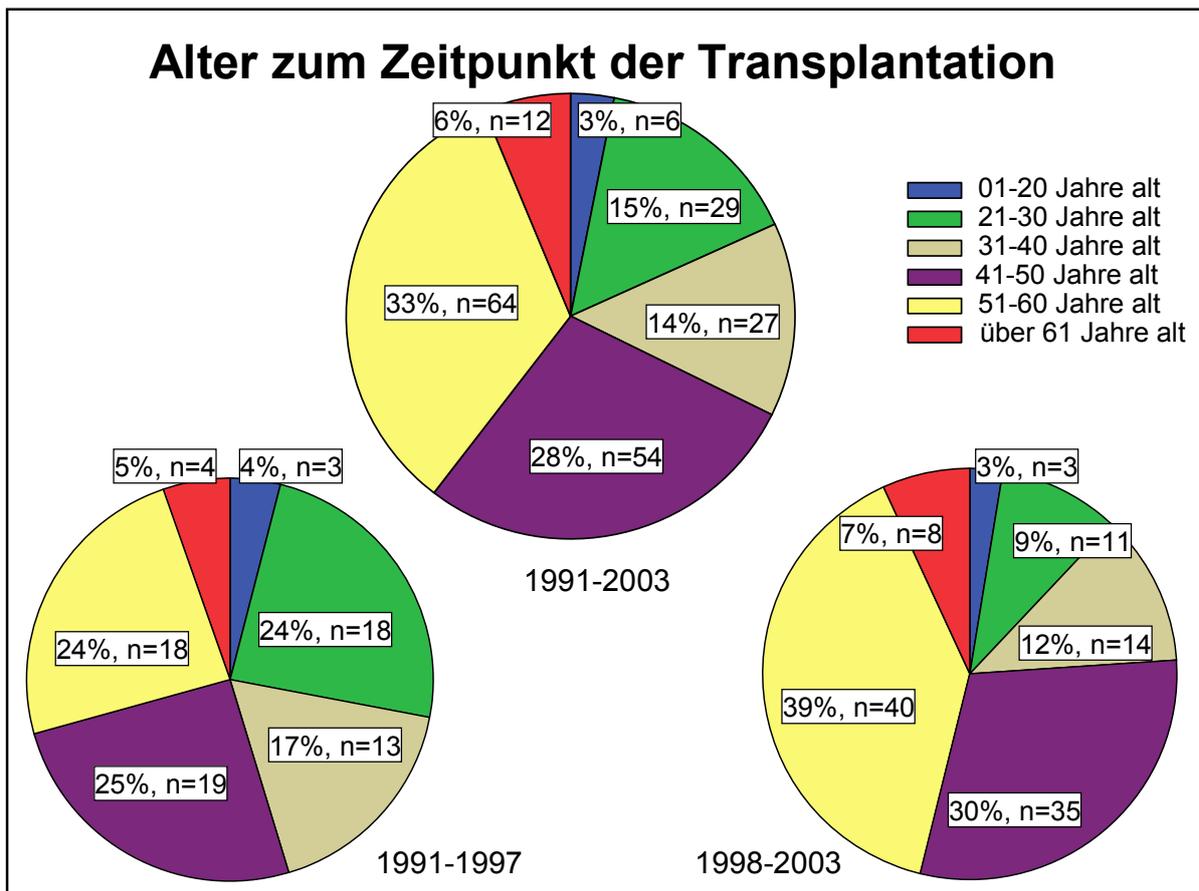


Abbildung 5: Altersspektrum zum Zeitpunkt der Transplantation 1991-2003  
 Abkürzungen: n: Anzahl der Patienten;

Beim Vergleich des Alters von Patienten mit SLTX und DLTX sind Unterschiede festzustellen: Das Durchschnittsalter der doppelseitig Transplantierten war mit  $37,22 \pm 1,27$  Jahren um 14 Jahre jünger als bei nur einseitig Transplantierten, die durchschnittlich  $51,09 \pm 0,92$  Jahre alt waren ( $p < 0,001$ ). Daraus folgend war die Altersverteilung unterschiedlich: Nahezu zwei Drittel der transplantierten Patienten bei SLTX waren älter als 50 Jahre. Die größte Gruppe stellten die zwischen 51- und 60-Jährigen (50%), gefolgt von den 41-50 Jahre alten Patienten (27%). 12% waren älter als 60 Jahre, weitere 12% waren zwischen 21 und 40 Jahre alt, jünger als 21 Jahre war kein Patient.

Bei den DLTX-Patienten waren annähernd drei gleich große Altersgruppen feststellbar: Mit 29% war die größte Gruppe die der Patienten zwischen 41 und 50 Jahren. Mit jeweils 25% folgten die Gruppe der 31- bis 40-Jährigen und der 21- bis 30-Jährigen. Über 50 Jahre alt waren 15% der Empfänger, über 60 Jahre alt war kein Patient. Die Gruppe der bis 20 Jahre alten Patienten machte 7% aus (Abbildung 6).

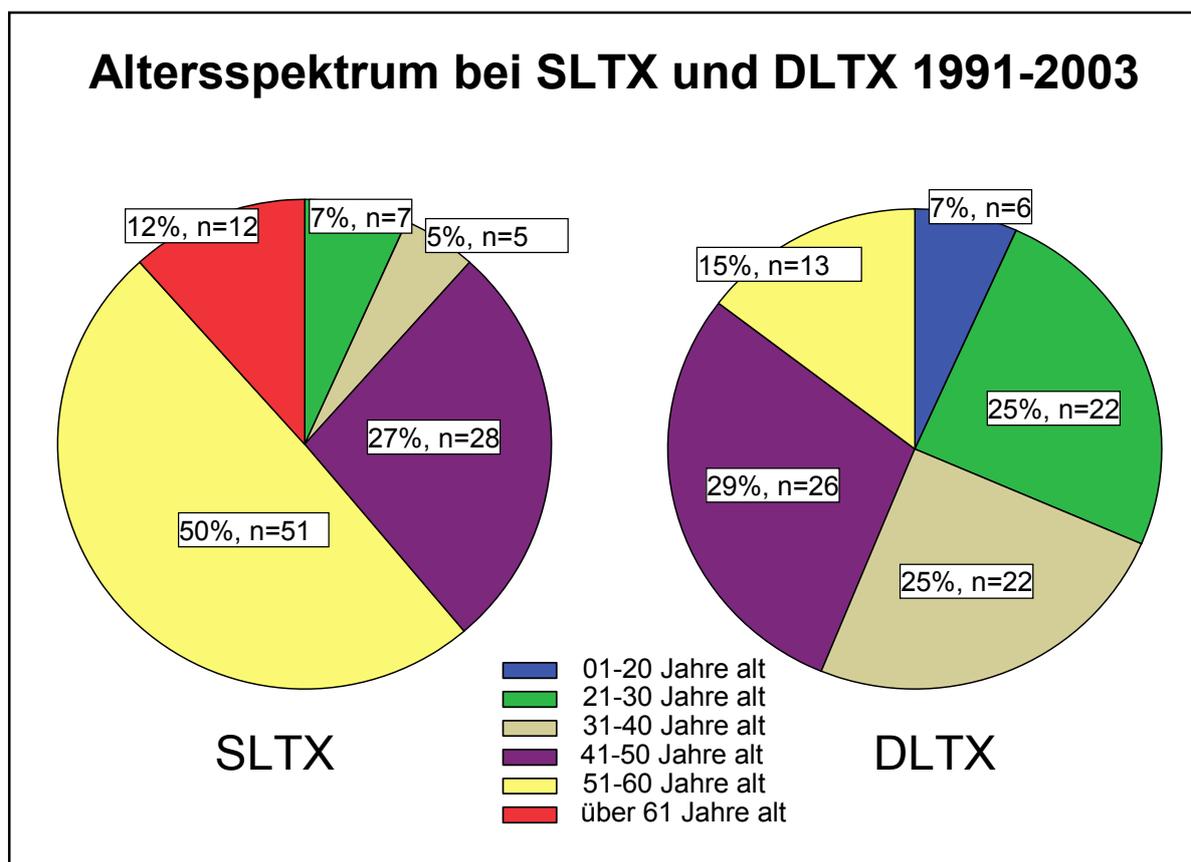


Abbildung 6: Altersspektrum bei SLTX und DLTX 1991-2003

Abkürzungen: DLTX: doppelseitige Lungentransplantation; n: Anzahl der Patienten; SLTX: einseitige Lungentransplantation;

### **2.6.3. Zusammenhang zwischen Alter, Indikation und Operationsverfahren**

Bei den unter 30-jährigen Patienten war die Diagnose CF mit 63% die Hauptindikation, ihr folgten mit 11% die PAH und mit 9% die Lungenfibrose. Bei den zwischen 30 und 50 Jahre alten Patienten stellte die Indikation CF mit 11% nur noch die viert stärkste Gruppe. Häufiger waren hier mit 29% die IPF und mit 18% die COPD. An dritter Stelle folgte der A1AT (13%). Bei den über 50 Jahre alten Patienten gewann die Indikation COPD stark an Bedeutung. Sie stellte zusammen

mit IPF mit jeweils 36% die größte Gruppe vor den Patienten mit A1AT (7%). Aufgrund der reduzierten Lebenserwartung der CF-Patienten spielte die CF bei dieser Gruppe keine Rolle.

Die unterschiedlichen Indikationen in den verschiedenen Altersgruppen erklären die Verteilung der Transplantationsarten. Die Indikationen CF, PAH und LAM erfordern eine DLTX, während bei den Erkrankungen IPF, COPD und A1AT eine SLTX in vielen Fällen ausreichend oder sogar vorzuziehen ist. Somit ist verständlich, dass bei bis 30-jährigen Patienten die DLTX mit 80% das häufigste Operationsverfahren war. Auch bei Patienten zwischen 31 und 40 Jahren war die DLTX mit 82% deutlich häufiger als die SLTX (18%). Bei den 41- bis 50-Jährigen lagen SLTX (52%) und DLTX (48%) in etwa gleich auf. Bei Patienten nach dem 50. Lebensjahr war die SLTX mit 83% die häufiger durchgeführte Transplantation.

#### **2.6.4. Geschlecht der Patienten**

55% der Transplantierten waren weiblichen, 45% männlichen Geschlechts. Dieser Anteil hatte sich in den Jahren 1991 bis 1997 und 1998 bis 2003 nahezu nicht verändert (Abbildung 7). Bei DLTX war der Anteil der weiblichen Patienten mit 58% deutlich höher als der der männlichen (42%), bei SLTX waren die Unterschiede zwischen Patientinnen (52%) und männlichen Patienten (48%) geringer. Unterschiede gab es auch in den verschiedenen Altersgruppen: Bei den unter 40-Jährigen war der Anteil der Frauen mit 69% höher als der der Männer (31%). Bei den 41- bis 60-Jährigen war das Geschlechterverhältnis gleich (jeweils 50%), bei den über 60-Jährigen wurden mit 67% mehr Männer als Frauen transplantiert. Bei den Transplantationen bei Indikation COPD, IPF und PAH entsprach die Geschlechterverteilung dem Durchschnitt der Bevölkerung. Mehr Frauen fanden sich bei den Indikationen CF (67%) und LAM (100%), während die Männer bei A1AT (69%) und EAA (67%) den größeren Anteil der transplantierten Patienten stellten.

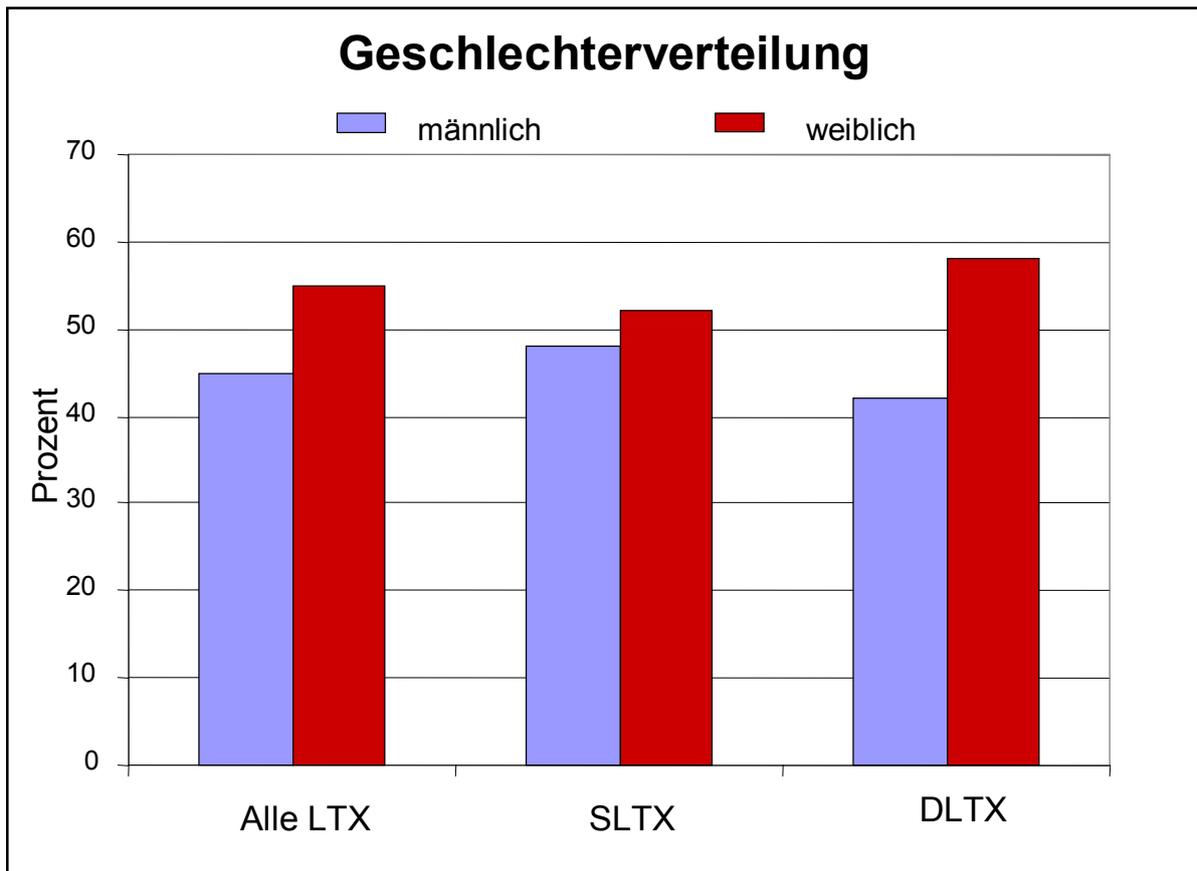


Abbildung 7: Geschlechtszugehörigkeit bei Einzel- und Doppellungentransplantation

Abkürzungen: DLTX: doppelseitige Lungentransplantation; LTX: Lungentransplantation; SLTX: einseitige Lungentransplantation;

### **2.6.5. Immunsuppression**

97% der Patienten erhielten nach Transplantation eine Dreifachkombination als Standardimmunsuppression. Die am meisten verwendete primäre Immunsuppressivakombination bestand aus Prednisolon, Tacrolimus und MycophenolatMofetil. Mit 51% wurde sie bei mehr als der Hälfte aller transplantierten Patienten als erste Wahl verwendet. Die zweithäufigste Kombination bestand aus Prednisolon, Cyclosporin und Azathioprin mit 19%, gefolgt von Prednisolon, Tacrolimus und Azathioprin mit 16%. Weitere verwendete Kombinationen waren Prednisolon, Cyclosporin und MycophenolatMofetil mit 5% und Prednisolon, Tacrolimus und Sirolimus (3%) (Abbildung 8). Diese Verteilung war sowohl bei SLTX als auch bei DLTX nahezu gleich. Allerdings hat die verwendete Immunsuppression seit 1991 einen Wandel erfahren (Abbildung 9): Von 1991 bis 1995 war die Kombination aus Prednisolon, Cyclosporin und Azathioprin die Kombination der ersten Wahl. Ab 1994 stieg die Bedeutung der Kombination aus Prednisolon, Tacrolimus und Azathioprin, die 1996 ihren Höhepunkt erreichte. Die Kombination

aus Prednisolon, Cyclosporin und Azathioprin verlor zunehmend an Bedeutung. 1995 wurde erstmalig die Kombination aus Prednisolon, Tacrolimus und MycophenolatMofetil eingesetzt. Sie war in den Jahren ab 1997 als Kombination der ersten Wahl anzusehen. Ab 2001 fand sich als neue Kombination Prednisolon, Tacrolimus und Sirolimus.

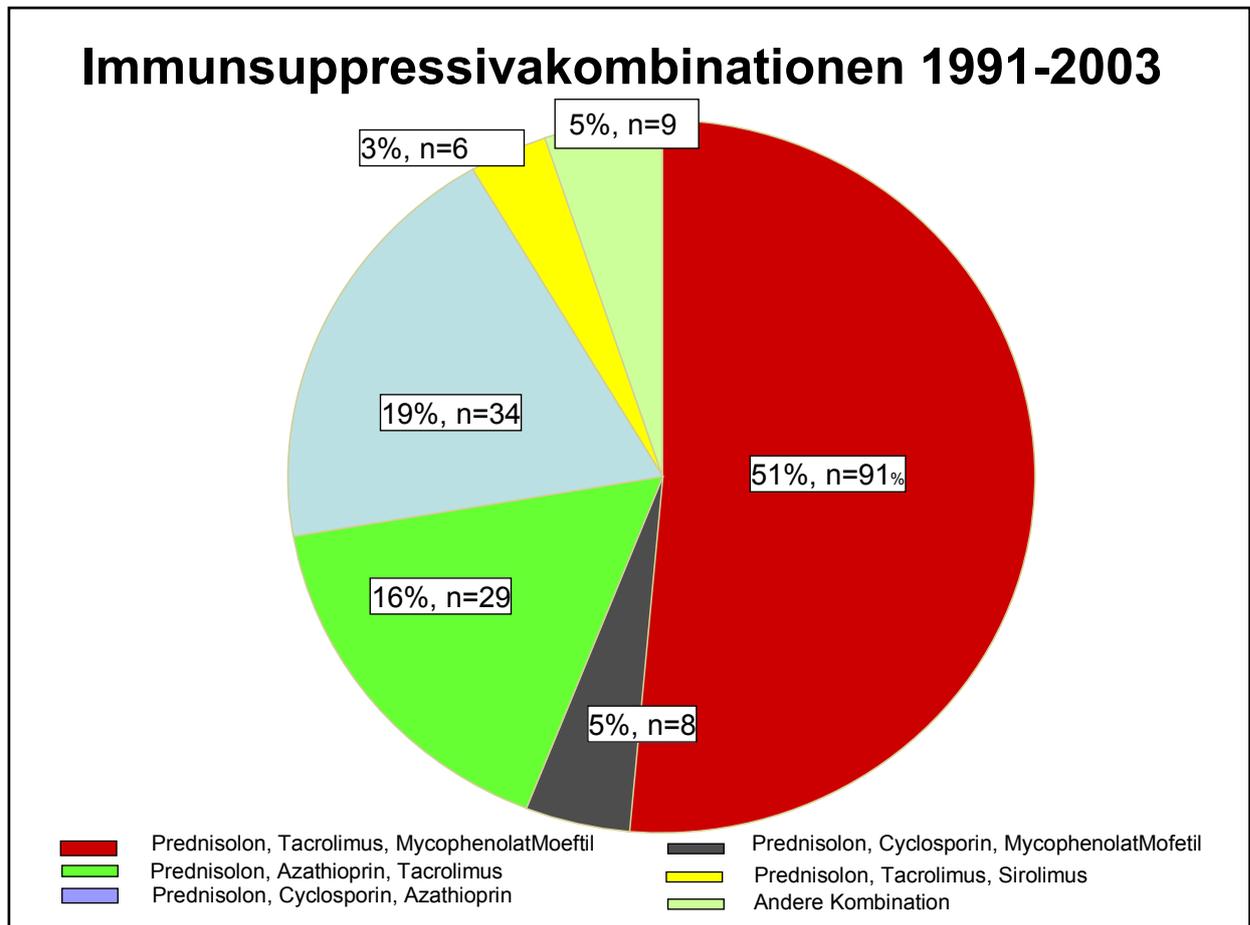


Abbildung 8: verwendete Immunsuppressiva zwischen 1991-2003

Abkürzungen: n: Anzahl der Patienten;

Im Vergleich zwischen den Patientengruppen aus den Jahren von 1991 bis 1997 und von 1998 bis 2003 wurde bis 1997 die Kombination aus Prednisolon, Cyclosporin und Azathioprin mit 49% als Immunsuppressionskombination der ersten Wahl angewendet, gefolgt von der Kombination bestehend aus Prednisolon, Tacrolimus und Azathioprin mit 35%. Nur 11% der Patienten erhielten Prednisolon, Tacrolimus und MycophenolatMofetil. Bei den nach 1998 Transplantierten hatte letztere Kombination mit 76% den größten Anteil, während die früher am meisten verwendete Kombination aus Prednisolon, Cyclosporin und Azathioprin nur noch 2% ausmachte. Die Kombinationen Prednisolon / Tacrolimus / Azathioprin (5%) und Prednisolon / Cyclosporin / MycophenolatMofetil (7%) wurden nur noch selten angewandt. Die

2001 erstmals verwendete Kombination aus Prednisolon, Tacrolimus und Sirolimus kam bei den ab 1998 transplantierten Patienten auf einen Anteil von 5%.

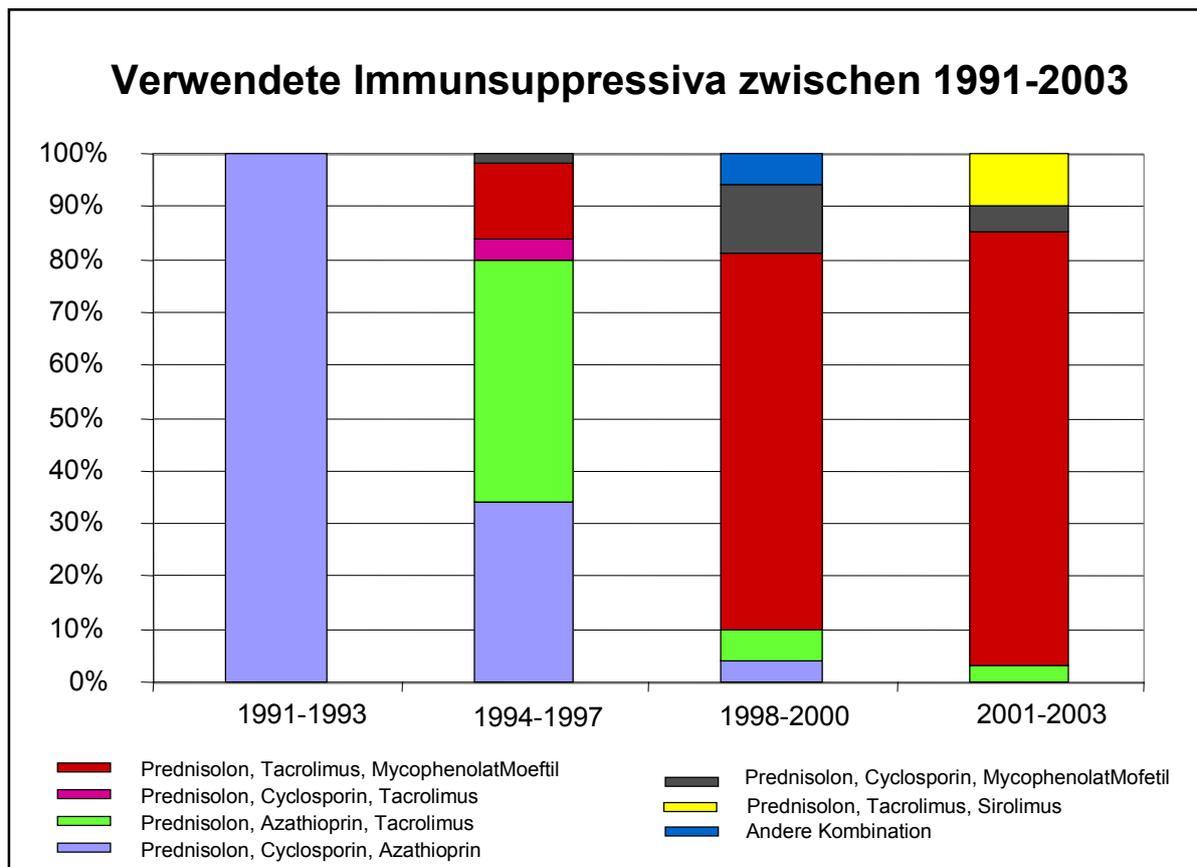


Abbildung 9: verwendete Immunsuppressiva in den Jahren 1991-2003

### **2.6.6. Todesursachen**

Häufigste Todesursachen waren Bronchiolitis obliterans Syndrom (BOS) mit 35% und Infektionen/Multiorganversagen mit 32%. An dritter Stelle folgten pulmonale Komplikationen ohne BOS mit 11%, kardiovaskuläre Erkrankungen machten 6% und Erkrankungen der Gruppe Tumor/Hämatologie 4% der Todesursachen aus. Bei 9% der verstorbenen Patienten war die Todesursache unbekannt (Abbildung 10). Häufigste Todesursachen innerhalb des ersten Jahres nach Transplantation waren mit 51% Infektionen und Multiorganversagen, gefolgt von pulmonalen Komplikationen ohne BOS (15%) und kardiovaskulären Komplikationen (11%). Häufigste Todesursache der Jahre eins bis drei nach Transplantation war das Bronchiolitis obliterans Syndrom (42%), während Infektionen und Multiorganversagen noch 23% der Todesursachen ausmachten. Nach dem dritten Jahr war mit Abstand die häufigste Todesursache das BOS mit 72% der Fälle,

gefolgt von malignen Erkrankungen (12%), während Infektionen nur noch für 4% der Todesfälle als Ursache zu nennen waren.

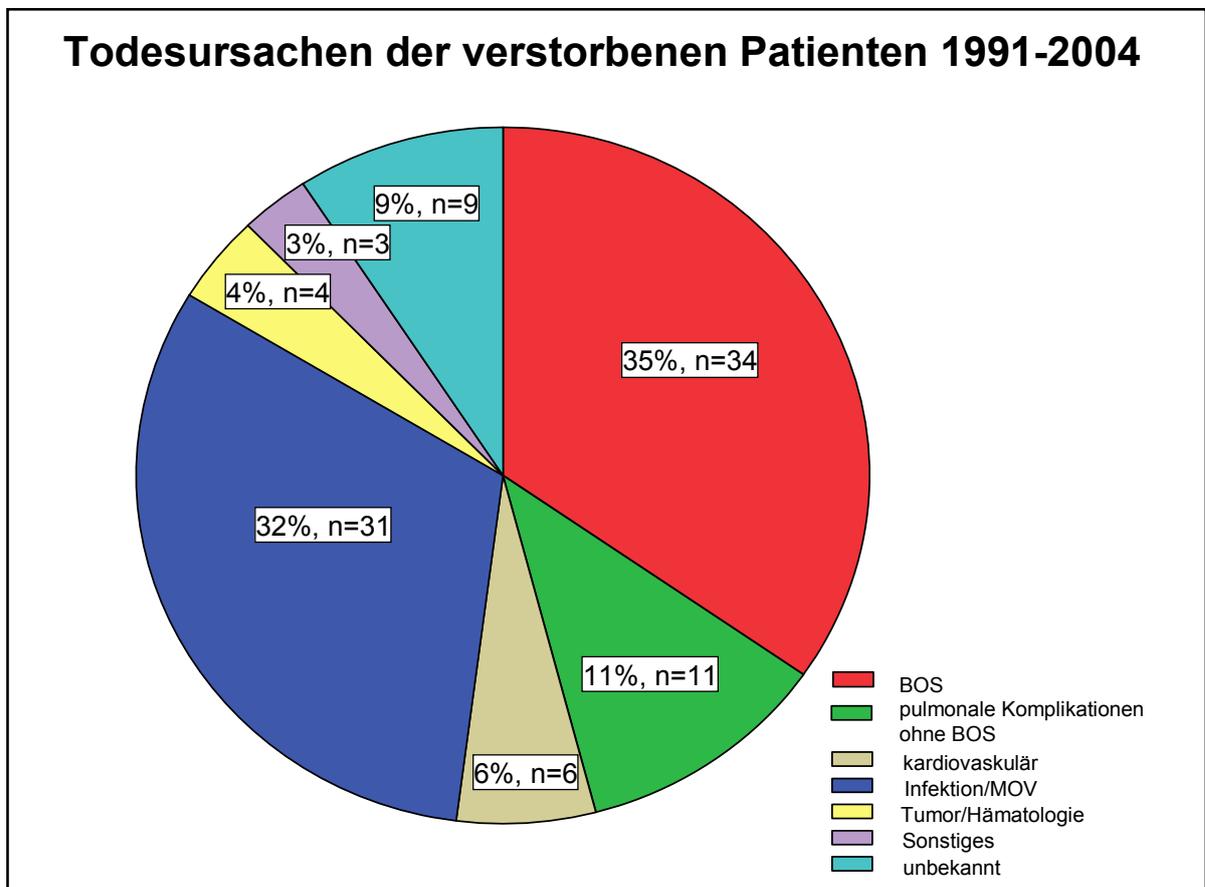


Abbildung 10: Todesursachen der verstorbenen Patienten 1991-2004

Abkürzungen: BOS: Bronchiolitis obliterans Syndrom; MOV: Multiorganversagen; n: Anzahl der Patienten;

## **2.7. Patientenspektrum 1998-2003 (zusätzliche Daten)**

Von 1998 bis 2003 wurden 117 Transplantationen durchgeführt (48% SLTX (n=57), 52% DLTX (n=60)). Die wichtigsten Indikationen waren COPD (25%), IPF (25%), CF (10%), A1AT (9%), PAH (7%), LAM (5%) und EAA (4%) (Abbildung 3). 12% der Patienten waren jünger als 30 Jahre, 42% waren zwischen 31 und 50 Jahre alt und 46% älter als 50 Jahre (Abbildung 5). 44% der Patienten waren männlichen und 56% weiblichen Geschlechts. Die zusätzlich erhobenen Daten werden im Folgenden dargestellt:

### 2.7.1. CMV-Empfänger-Spender-Verteilung

Bei 36% der Transplantationen waren zum Zeitpunkt der Transplantation Empfänger und Spender CMV-positiv. Bei 22% konnten weder beim Empfänger noch beim Spender CMV-Viren nachgewiesen werden. In 19% der Fälle war der Nachweis beim Empfänger positiv, beim Spender negativ. Die Hochrisikokombination aus CMV-negativem Empfänger und CMV-positivem Spender lag mit 25% am zweithäufigsten vor (Abbildung 11).

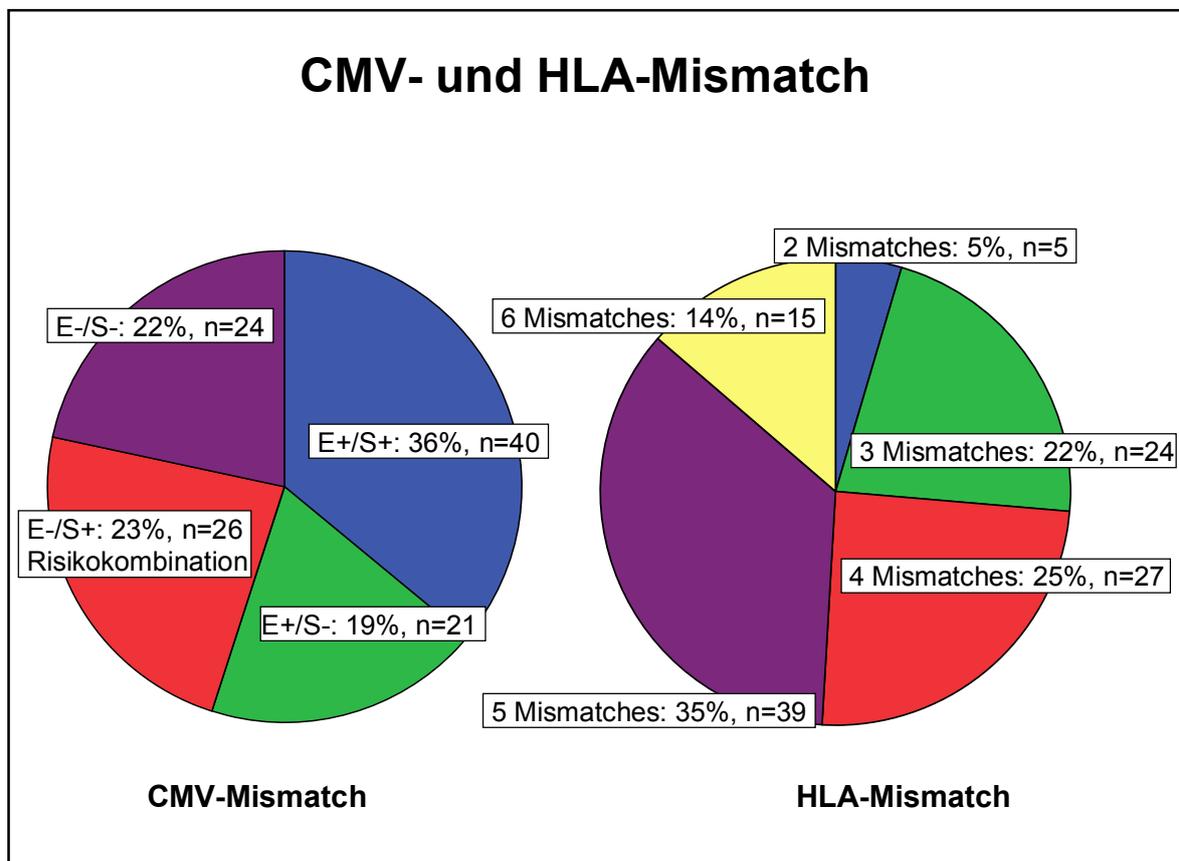


Abbildung 11: CMV- und HLA-Mismatch zwischen Empfänger und Spender

Abkürzungen: CMV: Cytomegalievirus; HLA: Histokompatibilitätsantikörper; n: Anzahl der Patienten;

### 2.7.2. HLA-Mismatch

Die HLA-Typen-Übereinstimmung spielt bei der Allokation zur Lungentransplantation derzeit keine Rolle. Eine vollständige HLA-Übereinstimmung zwischen Empfänger und Spender beziehungsweise eine Übereinstimmung in 5 HLA-Typen bestand bei keiner Transplantation. Unterschiede in zwei von sechs HLA-Typen lagen lediglich bei 5% der Transplantationen vor, drei übereinstimmende und drei divergierende

HLA-Typen zwischen Empfänger und Spender bei 22% und vier unterschiedliche HLA-Typen bei 25%. Fünf Unterschiede bei der HLA-Typisierung ergaben sich bei 35%, eine vollständige HLA-Divergenz in sechs von sechs Loci zwischen Empfänger und Spender lag bei 14% der Transplantationen vor (Abbildung 11).

### **2.7.3 Ischämiezeiten**

Die durchschnittliche mittlere Ischämiezeit bei Lungentransplantation betrug  $5,31 \pm 0,15$  Stunden. Bei 28% lag die Ischämiezeit bei vier bis fünf Stunden, bei 22% zwischen fünf und sechs Stunden und bei 26% zwischen sechs und sieben Stunden. 15% der Transplantationen waren in weniger als vier Stunden erfolgt, bei 10% belief sich die Ischämiezeit aber auf mehr als sieben Stunden (Abbildung 12).

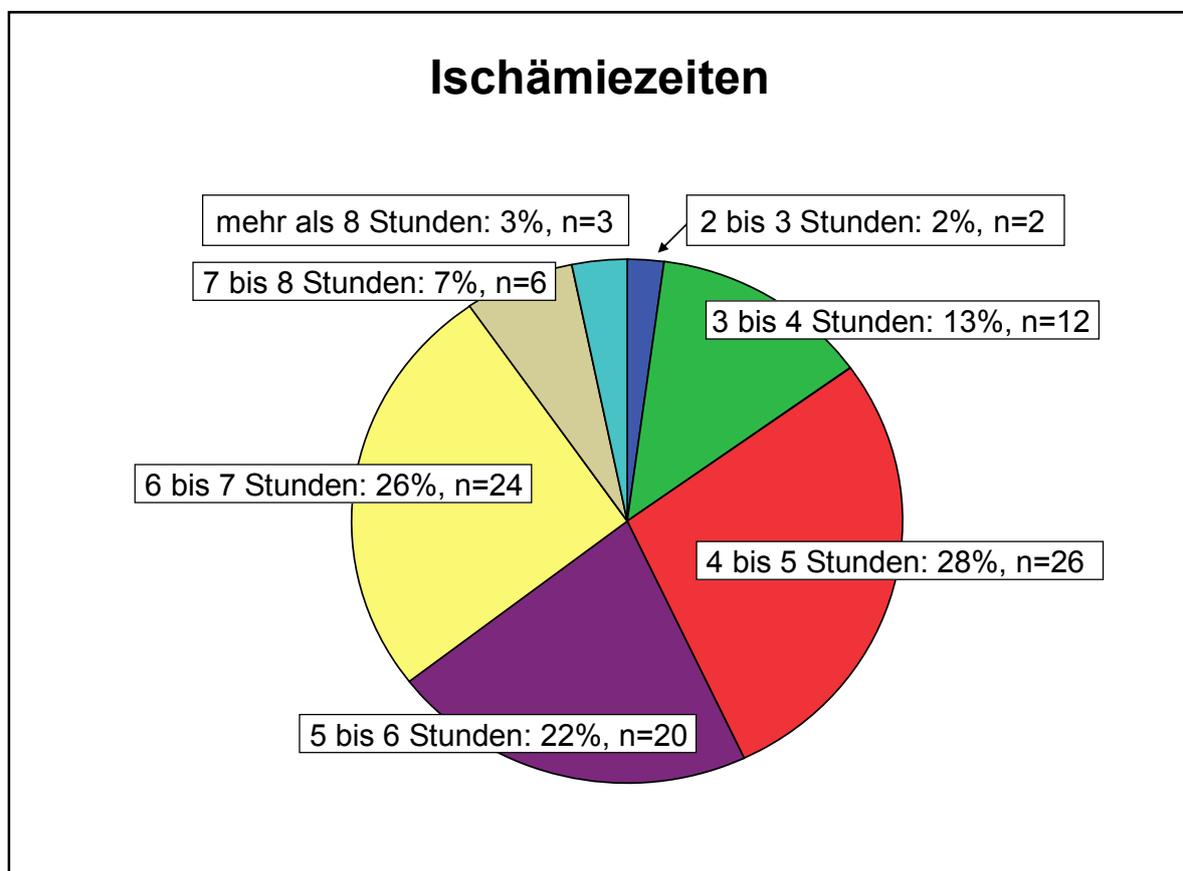


Abbildung 12: Ischämiezeit bei allen Transplantationen

Abkürzungen: n: Anzahl der Patienten;

Patienten mit DLTX hatten eine signifikant höhere Ischämiezeit als SLTX Patienten ( $p < 0,001$ ). Die Ischämiezeit für SLTX betrug  $4,64 \pm 0,17$  Stunden, bei DLTX waren es  $5,92 \pm 0,21$  Stunden. 46% der Transplantationen bei SLTX erfolgten mit einer Ischämiezeit von vier bis fünf Stunden, weitere 20% mit weniger als 4 Stunden. Bei

18% wurde die Ischämiezeit mit fünf bis sechs Stunden ausgewiesen. Mehr als sechs Stunden Ischämiezeit fanden sich bei 16%. Bei DLTX wurde die mittlere Ischämiezeit bei 37% mit sechs bis sieben Stunden, bei 16% mit mehr als sieben Stunden protokolliert. Bei 25% der Operationen wurde die Ischämiezeit mit fünf bis sechs Stunden angegeben, bei 22% mit weniger als fünf Stunden.

#### **2.7.4. Akute Abstoßung A**

Bei einer mittleren Nachbeobachtungszeit von  $2,80 \pm 0,18$  Jahren nach Transplantation (Median 2,49 Jahre, Minimum 0,09 Jahre, Maximum 6,78 Jahre) fand bei 52% der Patienten keine akute Abstoßung statt, bei 48% der Patienten konnte eine akute Abstoßung  $A \geq 1$  nachgewiesen werden. 14% entwickelten eine Abstoßung A1, bei 32% der Patienten konnte eine Abstoßung A2 in der Biopsie nachgewiesen werden. Bei 2% der Patienten wurde eine akute Abstoßung des Typs A3 diagnostiziert (Abbildung 13).

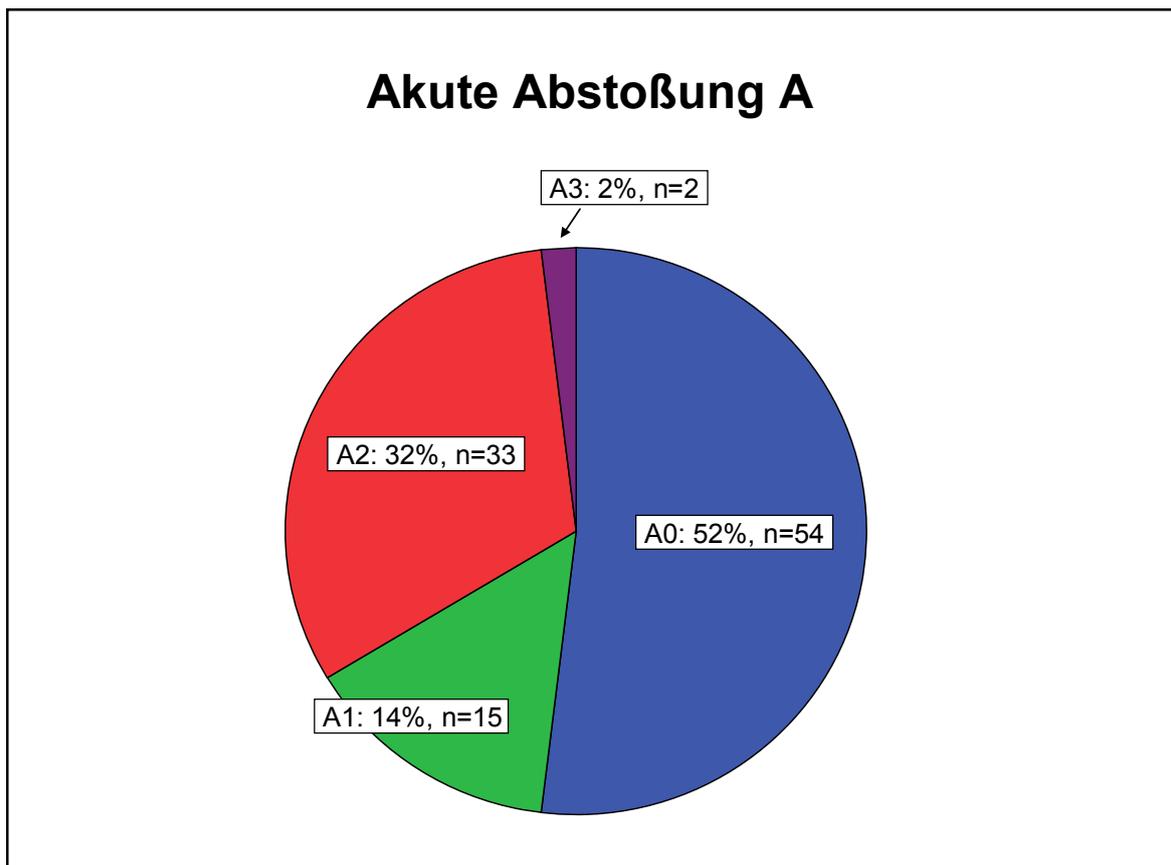


Abbildung 13: akute Abstoßungen A1 bis A3

Abkürzungen: n: Anzahl der Patienten;

### **2.7.5. Bronchiolitis obliterans Syndrom**

Eine chronische Abstoßung im Sinne eines Bronchiolitis obliterans Syndroms (BOS  $\geq 1$ ) hatten bei einer mittleren Nachbeobachtungszeit von  $3,08 \pm 0,18$  Jahren nach Transplantation (Median 2,63 Jahre, Minimum 0,45 Jahre, Maximum 6,78 Jahre) 21% der transplantierten Patienten entwickelt. 79% der Patienten waren BOS-frei, also in den BOS-Stadien 0 und 0-p. 7% der Patienten erreichten nach Transplantation als höchste chronische Abstoßung BOS 1. Bei 4% wurde BOS 2 und bei 10% BOS 3 beobachtet (Abbildung 14). Eine mittels transbronchialer Biopsie histologisch gesicherte Bronchiolitis obliterans (BO) bestand nur bei zwei Patienten. Klinisch korrespondierte dies in einem Fall mit einem BOS-Stadium 2 und im zweiten Fall mit einem BOS-Stadium 3.

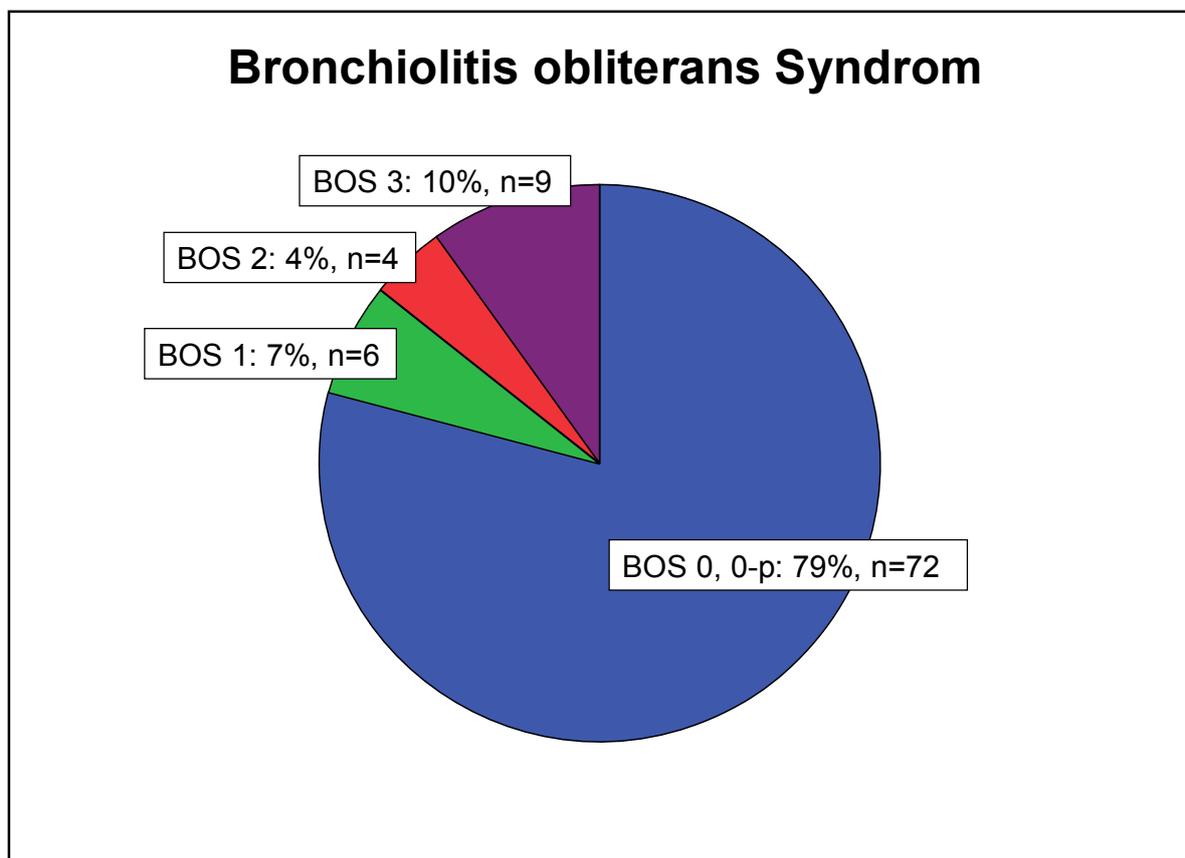


Abbildung 14: chronische Abstoßung (Bronchiolitis obliterans Syndrom) bei den seit 1998 transplantierten Patienten

Abkürzungen: n: Anzahl der Patienten;

## **2.8. Lungentransplantationsnachsorge am Klinikum**

### **Großhadern**

Als Therapie für LTX-Patienten wird eine Kombination aus drei Immunsuppressiva verwendet. Sie besteht aus einem Glucocorticoid, einem Calciumantagonisten (Cyclosporin A oder Tacrolimus) und einem Zellzyklusinhibitor (MycophenolatMofetil oder Azathioprin) <sup>120, 148</sup>. Im Falle von Medikamentenunverträglichkeit, Toxizität oder einer akuten Abstoßungsreaktion erfolgte eine Medikamentenumstellung auf ein alternatives Regime. Die Medikamentendosis wurde mittels Spiegelkontrollen im Blut festgelegt, und die Zielspiegel wurden - falls keine akuten Abstoßungsreaktionen auftraten – zwölf Monate nach Transplantation leicht gesenkt. Patienten mit CMV-Risikomismatch (E-/S+) erhielten für drei Monate eine orale CMV-Prophylaxe mit Ganciclovir (1000mg pro Tag, evt. Anpassung der Dosierung an die Nierenfunktion). Bei allen anderen Patienten wurde eine prophylaktische antivirale Therapie mit Aciclovir für drei Monate durchgeführt <sup>93</sup>. Postoperativ eingeleitete Antibiotikatherapien richteten sich nach dem jeweiligen Keimspektrum <sup>97</sup>. Eine Pneumocystisprophylaxe erfolgte mit Cotrim in den ersten zwei Jahren nach Transplantation.

Die Patienten stellten sich in regelmäßigen Intervallen im Transplantationszentrum vor. Hierbei erfolgte neben einer ausführlichen Anamnese und klinischen und laborchemischen Untersuchung (einschließlich CMV-PCR zur Früherkennung einer CMV-Infektion) eine Überprüfung der Lungenfunktion mittels Spirometrie und Bodyplethysmografie und alle sechs Monate eine Röntgen-Thorax-Kontrolle.

In den ersten drei Monaten nach Transplantation unterzogen sich die Patienten in der Regel zwei Bronchoskopien mit bronchoalveolärer Lavage und transbronchialer Biopsie. Dazu kamen klinisch-indizierte Bronchoskopien bei neu aufgetretenen respiratorischen Symptomen - beispielsweise bei Kurzatmigkeit, einem Abfall der FEV1 um mehr als 10% oder Hypoxämie – sowie bei radiologischen Veränderungen. Nach den ersten drei Monaten wurden nur noch klinisch-indizierte Bronchoskopien und Bronchoskopien zur Therapiekontrolle (z.B. bei akuten Abstoßungen) durchgeführt, eine zusätzliche jährliche Kontrollbronchoskopie wurde bisher nur teilweise umgesetzt (ca 37% der Patienten). In den Bronchoskopien gewonnenes Gewebe und Lavageflüssigkeit wurden hinsichtlich akuter Abstoßung und Infektionen durch Bakterien, Viren und Pilze untersucht <sup>97</sup>. Bei Diagnose einer akuten Abstoßung A≥2 erfolgte eine Bolus-Stoßtherapie mit 500mg Methylprednisolon pro

Tag für drei aufeinanderfolgende Tage. Bei Diagnose einer Abstoßung A1 wurde eine Therapie in Abhängigkeit von klinischen Befunden eingeleitet<sup>97</sup>. Bakterielle Infektionen wurden antibiotisch je nach Keimnachweis und Antibiotogramm behandelt, eine antivirale Therapie wurde im Bedarfsfall verabreicht. Die Kombination der Immunsuppression wurde nicht verändert<sup>97</sup>. Lungenfunktionsuntersuchungen wurden routinemäßig weiterhin mindestens alle drei Monate durchgeführt. Zusätzlich erfolgten einmal jährlich eine Spiroergometrie und eine 6-Minuten-Gehstrecken-Testung sowie bei Bedarf ein CT-Thorax oder eine Lungen-Perfusionszintigrafie<sup>53</sup>.

## 3. Ergebnisse

### 3.1. BOS-freie Intervalle

Eine chronische Abstoßung im Sinne eines Bronchiolitis obliterans Syndroms (BOS) im Stadium 1 trat durchschnittlich nach 5,29 Jahren (95% CI: 4,71-5,87) auf. Bis zum Auftreten von BOS  $\geq 2$  vergingen im Mittel 5,71 Jahre (95% CI: 5,18-6,23), BOS  $\geq 3$  trat durchschnittlich nach 6,06 Jahren (95% CI: 5,62-6,50) auf. Nach einem Jahr hatten 4,6% der Transplantierten ein BOS Stadium  $\geq 1$  entwickelt, je 1,2% ein BOS Stadium  $\geq 2$  beziehungsweise ein BOS Stadium  $\geq 3$ . Nach drei Jahren lag der Anteil der Patienten mit BOS  $\geq 1$  bei 23,3%, nach fünf Jahren bei 29,6% und nach sechs Jahren bei 38,4%. Nach drei Jahren hatten 13,4% ein BOS Stadium  $\geq 2$ , nach fünf Jahren waren es 28,5%. BOS Stadium  $\geq 3$  konnte bei 8,1% nach drei Jahren und bei 17,5% nach fünf Jahren diagnostiziert werden (Abbildung 15 und Tabellen 1 und 3, siehe tabellarische Übersichten unter 6.).

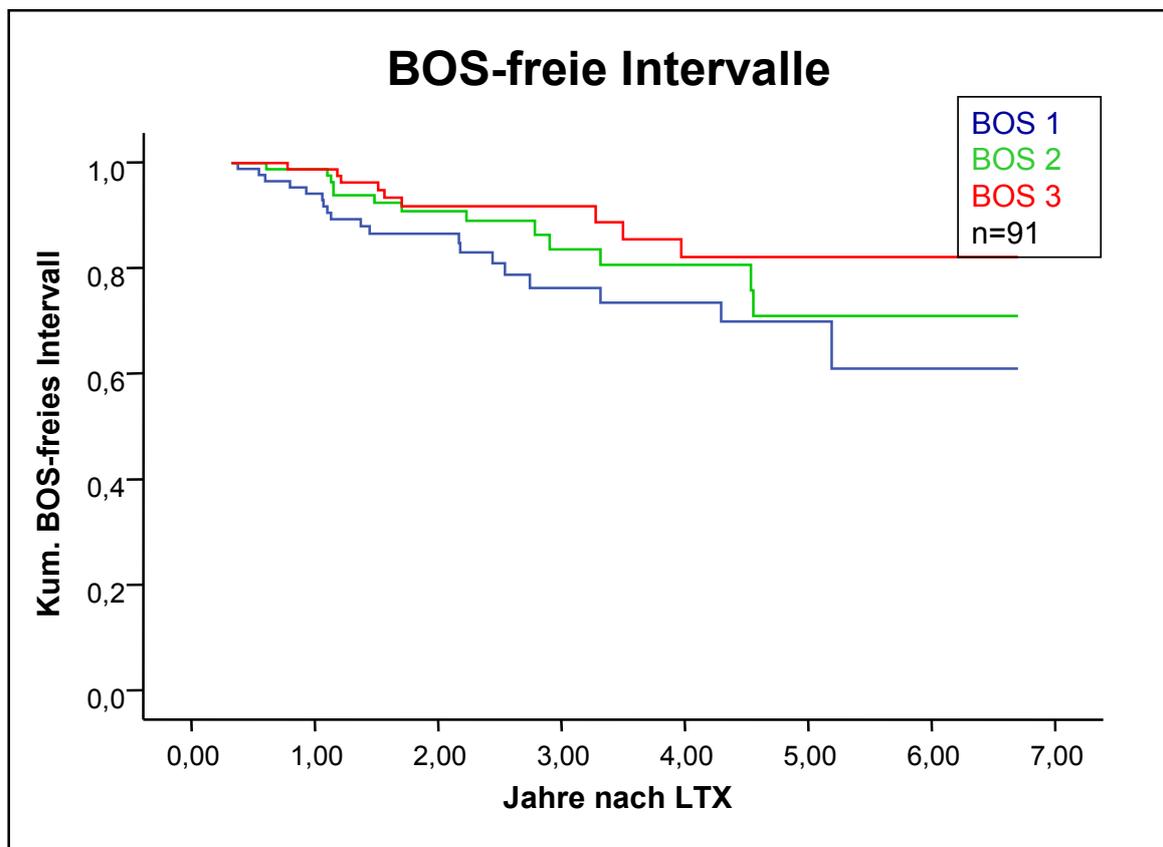


Abbildung 15: BOS-freie Intervalle nach Transplantation für BOS 1, BOS 2 und BOS 3

Abkürzungen: BOS: Bronchiolitis obliterans Syndrom; LTX: Lungentransplantation; n: Anzahl der Patienten;

### **3.2. Überlebenswahrscheinlichkeit nach Transplantation**

Die Überlebensrate nach Lungentransplantation betrug nach drei Monaten 87,8%, nach sechs Monaten 83,0%, nach einem Jahr 76,1%, nach drei Jahren 61,5%, nach fünf Jahren 51,7%, nach sieben Jahren 38,1% und nach zehn Jahren 31,4% (Abbildung 16). Als mittlere Überlebensdauer wurde 5,71 Jahre (95% CI: 4,95-6,47) errechnet. Die Überlebensraten zwischen 1991 und 1997 im Vergleich zu 1998 bis 2003 zeigten den Trend einer Verbesserung ( $p= 0,09$ ) (Abbildung 17). Die 1-Jahres-Überlebensrate verbesserte sich von 69,9% auf 80,0%, die 3-Jahres-Überlebensrate von 56,2% auf 65,2% und die 5-Jahres-Überlebensrate von 46,6% auf 55,7%. Die mittlere Überlebenszeit nach Transplantation stieg von 3,48 Jahren (95% CI: 2,09-4,06) in den Jahren 1991-1997 auf 4,06 Jahre (95% CI: 3,59-4,53) in den Jahren 1998-2003 (Tabellen 2 und 4).

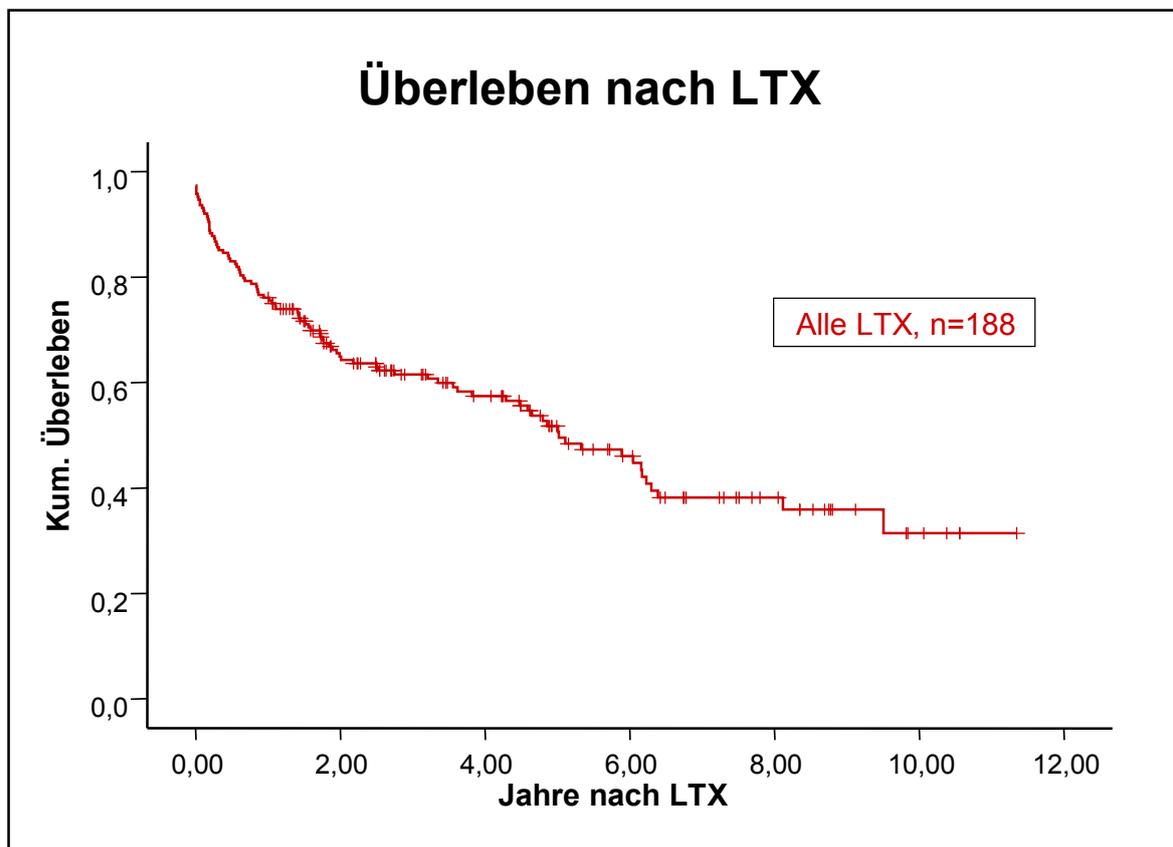


Abbildung 16: Überlebenskurve nach Kaplan-Meier für alle Patienten seit 1991

Abkürzungen: LTX: Lungentransplantation; n: Anzahl der Patienten;

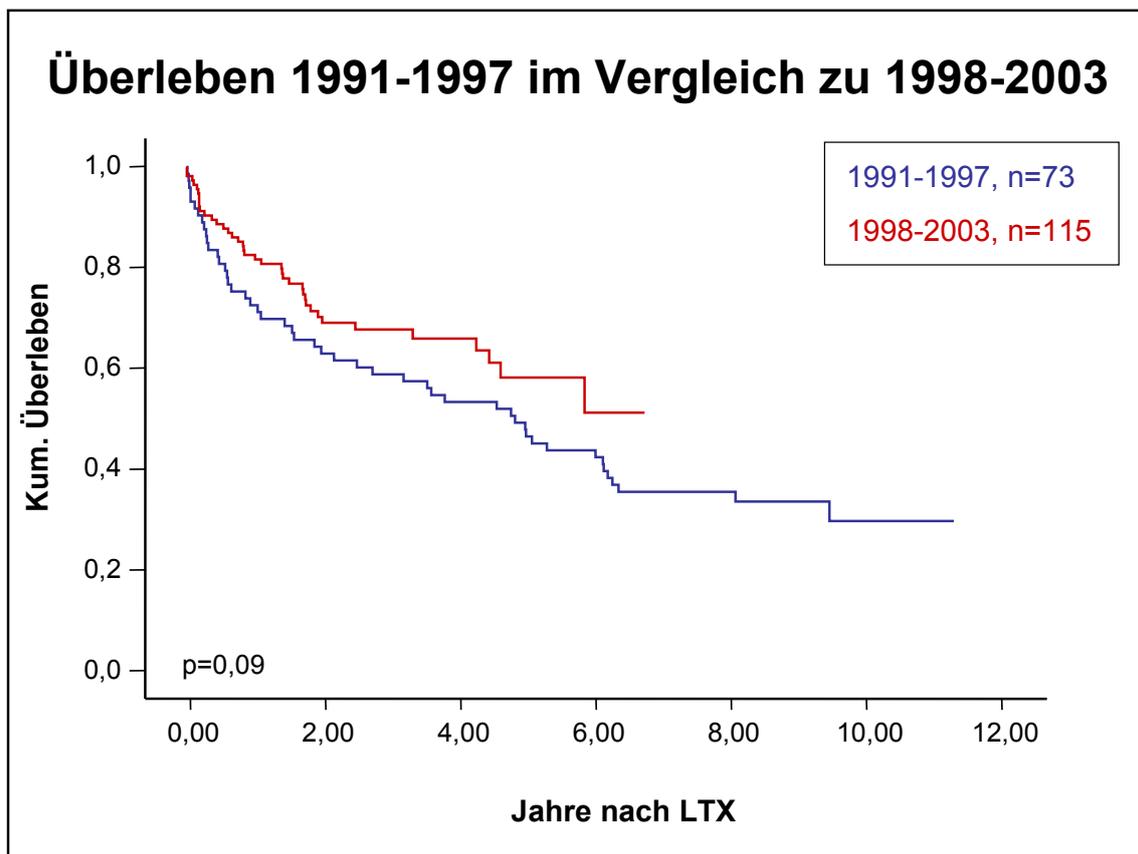


Abbildung 17: Überlebenskurve nach Kaplan-Meier für die Zeiträume 1991-1997 und 1998-2003  
Abkürzungen: LTX: Lungentransplantation; n: Anzahl der Patienten;

### **3.3. SLTX und DLTX als Risikofaktor für BOS und Tod**

#### **3.3.1. BOS im Vergleich SLTX und DLTX**

SLTX-Patienten erreichten im Vergleich mit DLTX-Patienten häufiger ( $p=0,004$ ) und früher ( $p=0,003$ ) BOS Stadium  $\geq 1$  und häufiger ( $p=0,005$ ) und früher ( $p=0,008$ ) BOS-Stadium  $\geq 2$  (Abbildung 18). Die mittlere BOS-1 freie Zeit betrug bei SLTX 4,36 Jahre (95% CI: 3,49-5,24), bei DLTX 6,17 Jahre (95% CI: 5,60-6,74). Als mittlere BOS 2-freie Zeit wurden für SLTX 4,96 Jahre (95% CI: 4,13-5,78) und für DLTX 6,47 Jahre (95% CI: 6,06-6,89) errechnet. Für SLTX-Patienten ergab sich zudem ein Trend für häufigeres ( $p=0,08$ ) und früheres ( $p=0,09$ ) Erreichen des BOS-Stadiums  $\geq 3$ . Die durchschnittliche BOS 3-freie Zeit lag für SLTX bei 5,61 Jahren (95% CI: 4,88-6,35) und für DLTX bei 6,47 Jahren (95% CI: 6,05-6,89).

Zu einer chronischen Abstoßung BOS  $\geq 1$  kam es nach einem Jahr bei 7,0% der SLTX-Patienten und bei 2,2% der DLTX-Patienten. Nach drei Jahren wurde bei 34,5% der SLTX-Patienten BOS  $\geq 1$  diagnostiziert, nach fünf Jahren bei 47,9% und

nach sechs Jahren bei 65,3%, während in der DLTX-Gruppe nach drei, fünf und sechs Jahren nur bei je 12,3% eine chronische Abstoßung BOS  $\geq 1$  vorlag.

BOS  $\geq 2$  wurde in der SLTX-Gruppe nach einem Jahr bei 2,4% der Patienten diagnostiziert, nach drei Jahren bei 20,9% und nach fünf Jahren bei 49,7%. In der DLTX-Gruppe hatte nach einem Jahr kein Patient BOS  $\geq 2$ , nach drei und nach fünf Jahren hatten je 7,0% BOS  $\geq 2$ .

Nach einem Jahr wurde BOS  $\geq 3$  bei 2,4% der SLTX-Patienten diagnostiziert, konnte aber bei keinem der DLTX-Patienten nachgewiesen werden. Nach drei Jahren hatten 10,0% in der SLTX-Gruppe im Vergleich zu 6,0% in der DLTX-Gruppe eine chronische Abstoßung im Sinne von BOS  $\geq 3$ , nach fünf Jahren wuchs dieser Anteil bei den SLTX-Transplantierten auf 29,3%, während er bei den DLTX-Transplantierten mit 6,0% konstant blieb (Tabellen 1 und 3).

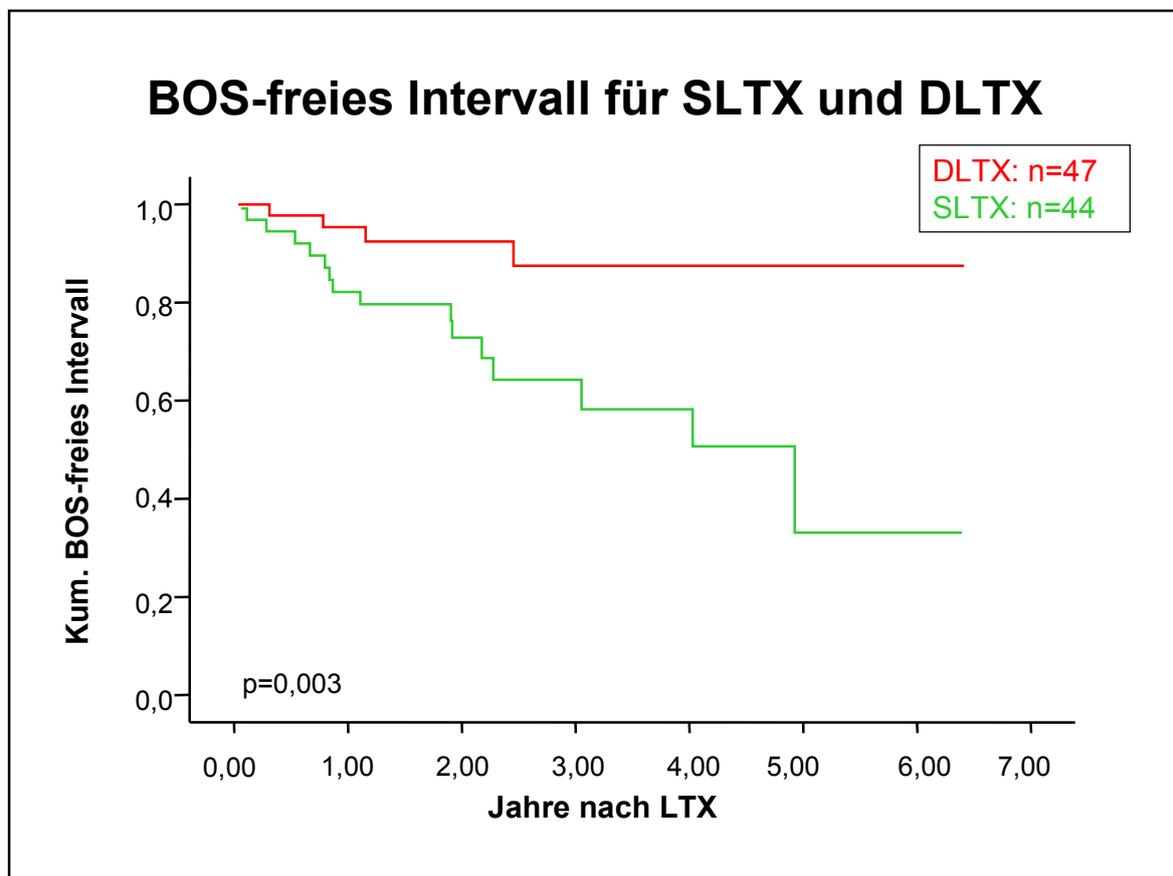


Abbildung 18: BOS-freie Intervalle für SLTX und DLTX

Abkürzungen: BOS: Bronchiolitis obliterans Syndrom; LTX: Lungentransplantation; n: Anzahl der Patienten;

### 3.3.2. Überleben im Vergleich SLTX und DLTX

Patienten mit SLTX verstarben häufiger ( $p=0,02$ ) und früher ( $p=0,04$ ) als Patienten mit DLTX (Abbildung 19). Patienten mit SLTX starben durchschnittlich nach 4,70 Jahren (95% CI: 3,86-5,54), Patienten mit DLTX überlebten die Transplantation um 6,63 Jahre (95% CI: 5,46-7,80). Die Überlebensrate bei SLTX betrug nach drei Monaten 88,2%, nach sechs Monaten 80,4%, nach einem Jahr 72,6%, nach drei Jahren 54,6%, nach fünf Jahren 45,5%, nach sieben Jahren 31,7% und nach 10 Jahren 28,2%. Bei DLTX lebten nach drei Monaten noch 87,2%, nach sechs Monaten 86,1%, nach einem Jahr 80,2%, nach drei Jahren 70,6%, nach fünf Jahren 59,8%, nach sieben Jahren 47,0% und nach 10 Jahren 39,2% der Patienten (Tabellen 2 und 4).

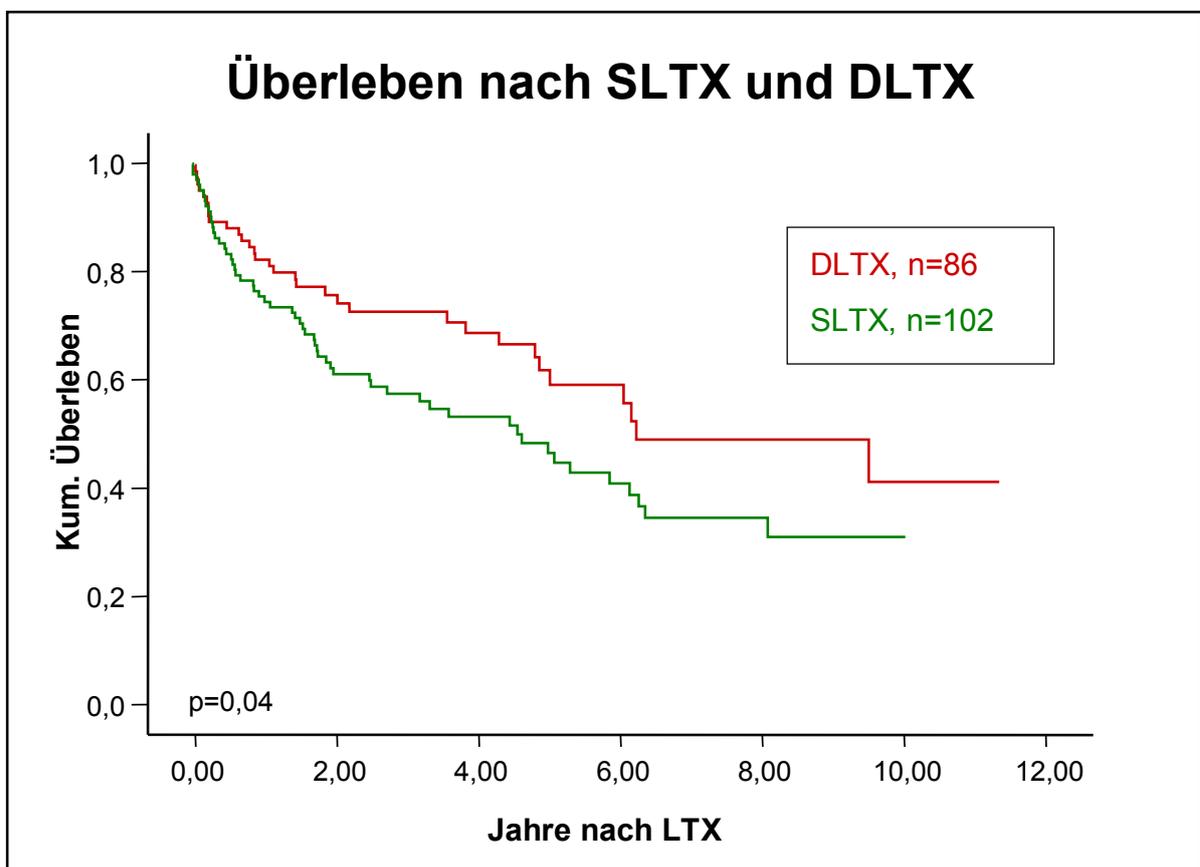


Abbildung 19: Überleben nach SLTX und DLTX im Vergleich

Abkürzungen: DLTX: doppelseitige Lungentransplantation; LTX: Lungentransplantation; n: Anzahl der Patienten; SLTX: einseitige Lungentransplantation;

Beim Vergleich der Transplantationen von 1991 bis 1997 mit denen von 1998 bis 2003 fällt bei SLTX ein Trend zur Verbesserung der Überlebenszeiten auf ( $p=0,11$ ), der bei der DLTX weniger deutlich ausfällt ( $p=0,55$ ) (Abbildung 20).

Die mittlere Überlebensdauer bei SLTX betrug in den Jahren 1991-1997 3,06 Jahre (95% CI: 2,33-3,80), in den Jahren 1998-2003 3,82 Jahre (95% CI: 3,16-4,47). Im Zeitraum von 1991 bis 1997 lebten nach einem Jahr, nach drei Jahren und nach fünf Jahren noch 64,4%, 46,7% und 40,0% der Patienten. In der Zeit zwischen 1998 und 2003 waren es nach einem Jahr, nach drei Jahren und nach fünf Jahren noch 79,0%, 61,6% und 48,4% der Patienten.

Bei Patienten mit DLTX betrug die Überlebensrate zwischen 1991 und 1997 nach einem Jahr 78,6%, nach drei Jahren 71,4% und nach fünf Jahren 57,1%. Die mittlere Überlebenszeit nach Transplantation bezifferte sich auf 4,16 Jahre (95% CI: 3,24-5,07) und war damit in etwa gleich groß wie zwischen 1998 und 2003 mit 4,35 Jahren (95% CI: 3,70-5,01). In letztgenannter Gruppe lebten nach einem Jahr noch 81,0%, nach drei Jahren 69,7% und nach fünf Jahren 64,7% der Patienten (Tabellen 2 und 4).

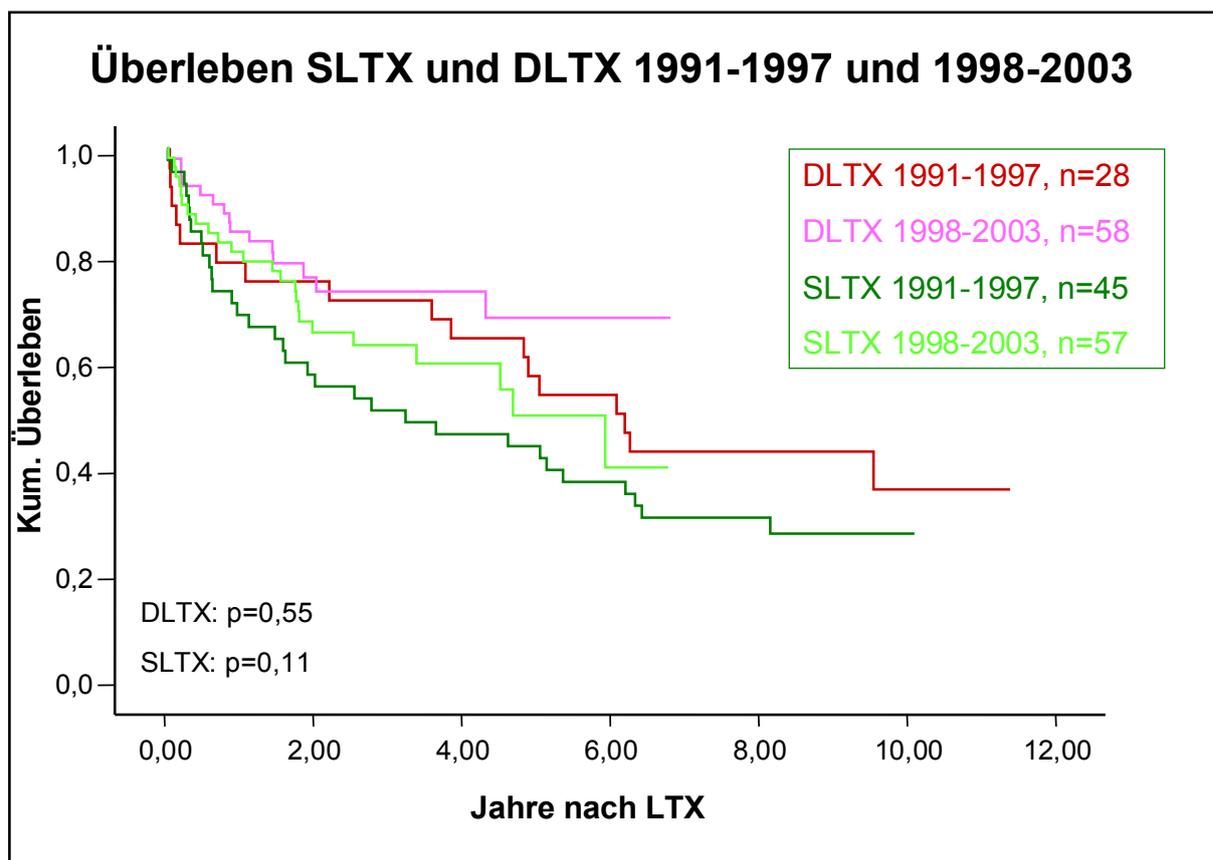


Abbildung 20: Überlebenswahrscheinlichkeit für SLTX und DLTX 1991-1997 und 1998-2003

Abkürzungen: DLTX: doppelseitige Lungentransplantation; LTX: Lungentransplantation; n: Anzahl der Patienten; SLTX: einseitige Lungentransplantation;

## **3.4 Grunderkrankung als Risikofaktor für BOS und Tod**

### **3.4.1. Grunderkrankung und BOS**

Keine der drei häufigsten Indikationen CF, COPD und IPF konnte als Risikofaktor für das frühere Auftreten einer chronischen Abstoßung im Sinne eines BOS (BOS  $\geq$ 1:  $p=0,57$ ; BOS  $\geq$ 2:  $p=0,93$ ; BOS  $\geq$ 3:  $p=0,73$ ) identifiziert werden (Abbildung 21). Das mittlere BOS 1-freie Intervall betrug für CF 5,38 Jahre (95% CI: 4,41-6,34), für COPD 3,90 Jahre (95% CI: 3,15-4,65) und für IPF 5,44 Jahre (95% CI 4,80-6,22).

Nach einem Jahr lag bei keinem Patienten mit CF oder IPF eine chronische Abstoßung BOS  $\geq$ 1 vor, aber bei 9,6% der Patienten mit COPD. Nach drei Jahren hatten 11,1% der CF-, 25,3% der COPD- und 9,8% der IPF-Patienten BOS  $\geq$ 1. Nach fünf Jahren waren es 11,1% bei den CF- und 29,8% bei den IPF-Patienten.

Das mittlere BOS 2-freie Intervall betrug bei CF 5,39 Jahre (95% CI: 4,46-6,34), bei COPD 4,30 (95% CI: 3,65-4,91) und bei IPF 5,82 Jahre (95% CI: 4,81-6,83). Nach einem Jahr wurde BOS  $\geq$ 2 bei keinem CF- oder IPF-, aber bei 4,8% der COPD-Patienten diagnostiziert. Nach drei Jahren lag der ermittelte Wert bei 11,1% für CF-, bei 15,3% für COPD- und bei 10,1% für IPF-Patienten, nach fünf Jahren bei 11,1% der CF- und bei 21,3% der IPF-Patienten.

Nach Transplantation betrug die mittlere Zeit bis zum Auftreten eines BOS  $\geq$ 3-Stadiums bei CF 5,39 Jahre (95% CI: 4,54-6,33), bei COPD 4,30 Jahre (95% CI: 3,69-4,90) und bei IPF 6,11 Jahre (95% CI: 5,23-6,98). Nach einem Jahr hatten weder die Patienten mit der Diagnose CF noch die Patienten mit IPF eine chronische Abstoßung BOS  $\geq$ 3, aber 5,0% der COPD-Patienten. Nach drei Jahren wurde BOS  $\geq$ 3 bei 11,1% der CF-, 16,3% der COPD- und 5,3% der IPF-Patienten diagnostiziert, nach fünf Jahren hatten 11,1% der CF und 17,1% der IPF-Patienten ein BOS-Stadium  $\geq$ 3 (Tabellen 1 und 3).

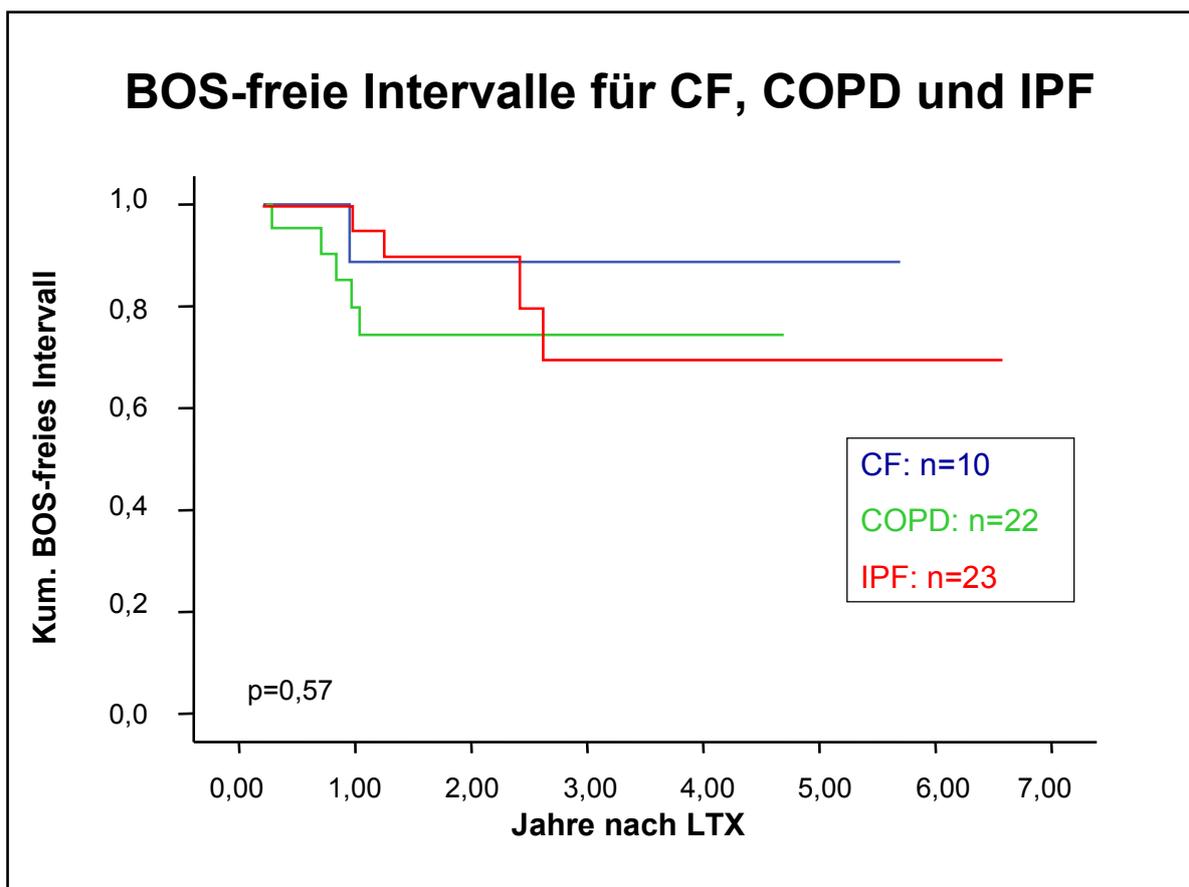


Abbildung 21: BOS-freie Intervalle für die drei häufigsten Diagnosen

Abkürzungen: BOS: Bronchiolitis obliterans Syndrom; CF: cystische Fibrose; COPD: chronisch obstruktive Lungenerkrankung; IPF: idiopathische Lungenfibrose; LTX: Lungentransplantation; n: Anzahl der Patienten;

### **3.4.2. Grunderkrankung und Überleben**

Die Überlebensraten für die drei wichtigsten Indikationen zur Transplantation CF, COPD und IPF zeigten keine Unterschiede in Hinblick auf das Langzeitüberleben ( $p=0,95$  für alle drei Indikationen, CF versus COPD:  $p=0,86$ ; CF versus IPF:  $p=0,75$ ; COPD versus IPF:  $p=0,87$ ) (Abbildung 22). Patienten mit Diagnose CF überlebten die Transplantation in der Regel um 5,55 Jahre (95% CI: 3,99-7,11), mit COPD um 5,50 Jahre (95% CI: 3,93-7,07) und mit IPF um 5,17 Jahre (3,94-6,41). Nach sechs Monaten betrug die Überlebensrate für CF 83,9%, für COPD 85,0%, für IPF 81,5%. Nach einem Jahr lebten bei CF 77,4%, bei COPD 75,0%, bei IPF 72,2%, nach drei Jahren bei CF 66,8%, bei COPD 52,0%, bei IPF 59,3%, nach fünf Jahren bei CF 49,8%, bei COPD 44,6% und bei IPF 53,4%, nach sieben Jahren bei CF 38,7%, bei COPD 44,6% und bei IPF 34,7% und nach zehn Jahren bei CF 25,8%, bei COPD 44,6% und bei IPF 27,8% (Tabellen 2 und 4).

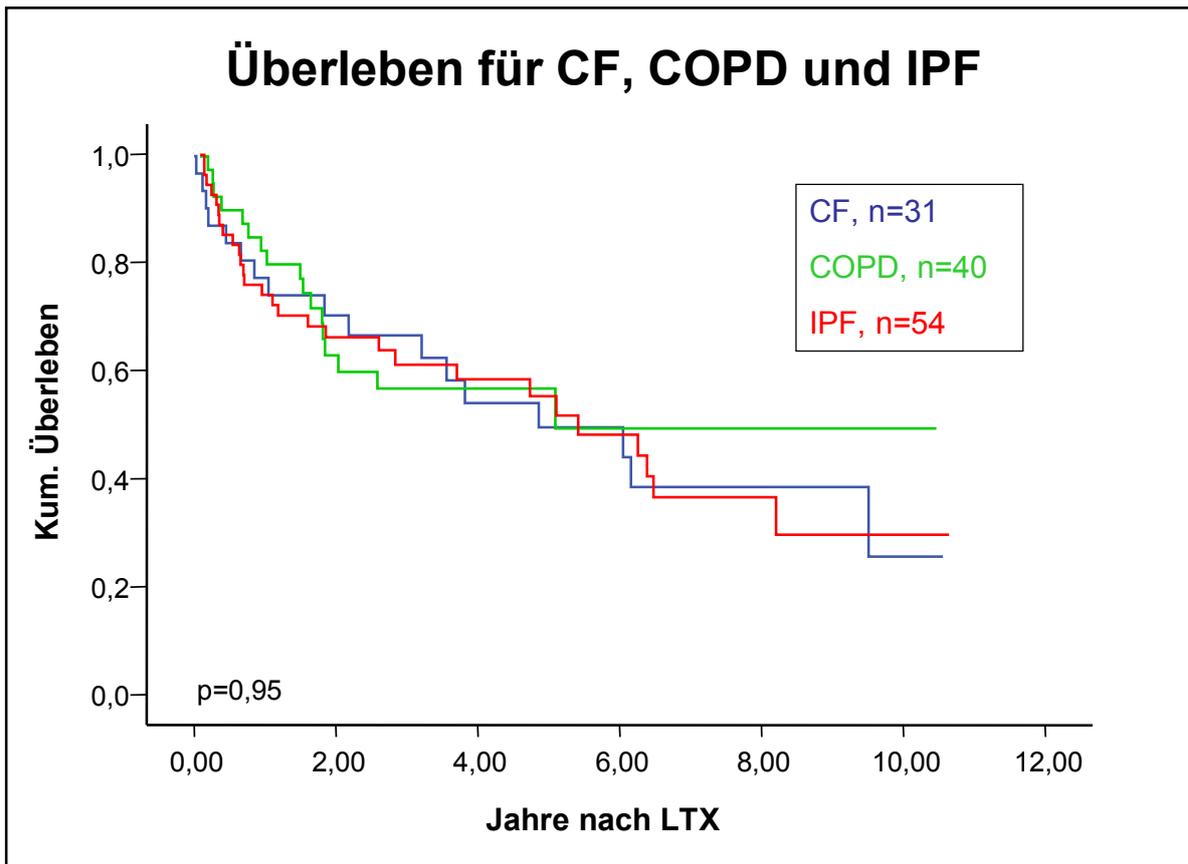


Abbildung 22: Überlebensanalyse für die drei häufigsten Diagnosen CF, COPD, IPF

Abkürzungen: CF: cystische Fibrose; COPD: chronisch obstruktive Lungenerkrankung; IPF: idiopathische Lungenerkrankung; LTX: Lungentransplantation; n: Anzahl der Patienten;

Bei der Analyse der Überlebensraten des Patientenkollektivs im Zeitraum von 1991 bis 1997 im Vergleich mit dem vom Zeitraum 1998 bis 2003 fiel eine signifikante Verbesserung der Überlebensraten bei Indikation IPF auf ( $p=0,05$ ) (Abbildung 23). So steigerte sich die Überlebensrate nach sechs Monaten von 72,0% auf 89,7%, nach einem Jahr von 60,0% auf 82,8%, nach drei Jahren von 48,0% auf 71,2% und nach fünf Jahren von 40,0% auf 61,1%. Im Mittel stieg die Überlebensrate im Zeitraum 1991 bis 1997 von 3,11 Jahren (95% CI: 2,08-4,15) auf 4,36 Jahre (95% CI: 3,47-5,25) in der Zeit von 1998 bis 2003.

Bei CF und COPD konnte keine Verbesserung der Überlebensraten festgestellt werden (CF:  $p=0,75$ , COPD:  $p=0,66$ ). Die mittlere Überlebenswahrscheinlichkeit zwischen 1991 und 1997 betrug für CF 3,88 Jahre (95% CI: 2,77-4,98) und für COPD 3,82 (95% CI: 2,44-5,20), zwischen 1998 und 2003 für CF 4,04 Jahre (95% CI: 2,57-5,52) und für COPD 2,92 Jahre (2,14-3,69). Die Transplantationsart bei den Indikationen COPD und IPF führte zu keinen Unterschieden in Bezug auf das Langzeitüberleben (COPD:  $p=0,25$ , IPF:  $p=0,20$ ) (Tabellen 2 und 4).

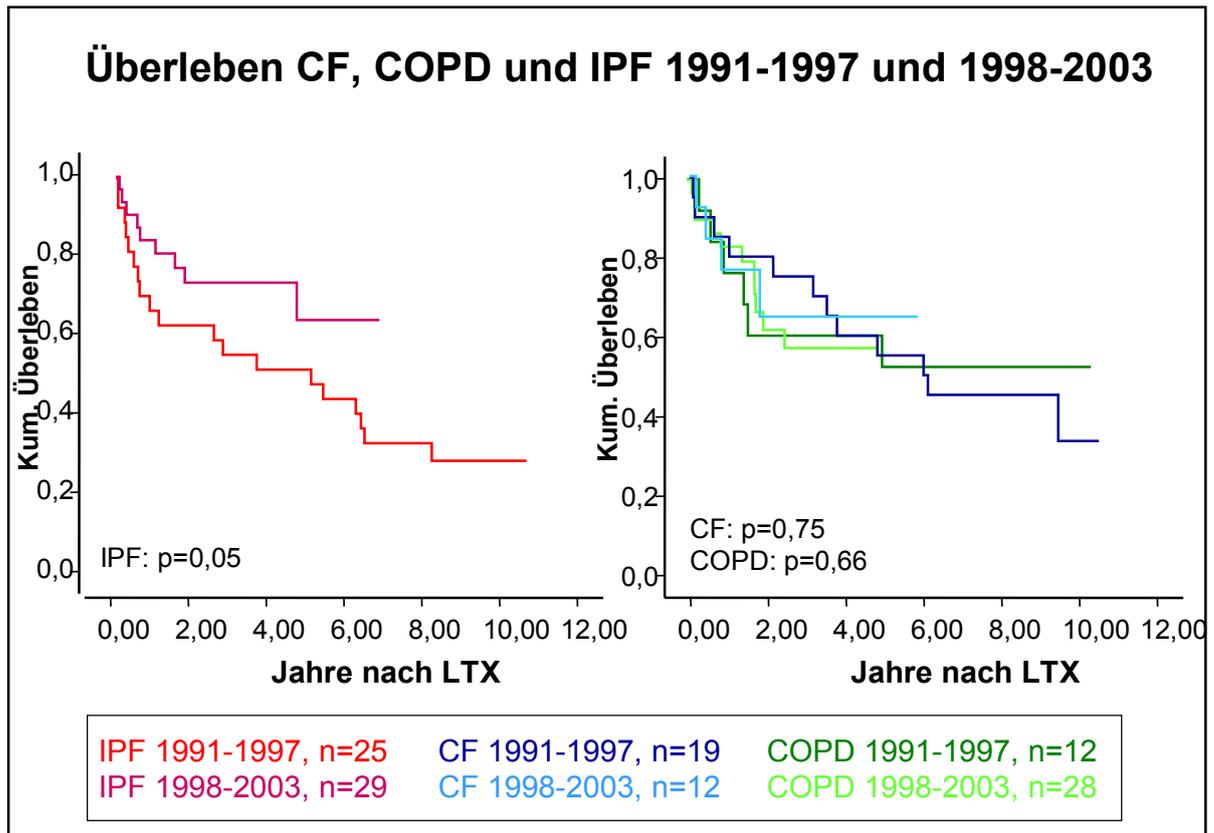


Abbildung 23: Überlebensanalyse für die drei häufigsten Diagnosen CF, COPD, IPF im Vergleich zwischen 1991-1997 und 1998-2003

Abkürzungen: CF: cystische Fibrose; COPD: chronisch obstruktive Lungenerkrankung; IPF: idiopathische Lungenerkrankung; LTX: Lungentransplantation; n: Anzahl der Patienten;

## **3.5. Geschlecht des Empfängers als Risikofaktor für BOS und Tod**

### **3.5.1. Geschlecht und BOS**

Die Zugehörigkeit zum weiblichen bzw. männlichem Geschlecht war kein Prädiktor für das häufigere (BOS  $\geq 1$ : p=0,30; BOS  $\geq 2$ : p=1,00; BOS  $\geq 3$ : p=1,00) und das frühere (BOS  $\geq 1$ : p=0,34 BOS  $\geq 2$ : p=0,80; BOS  $\geq 3$ : p=0,83) Auftreten einer chronischen Abstoßung (Abbildung 24). Die mittlere Zeit nach Transplantation bis zum Erreichen eines BOS-Stadiums  $\geq 1$  betrug bei männlichen Patienten 4,93 Jahre (95% CI: 4,01-5,85), bei Patientinnen 5,61 Jahre (95% CI: 4,93-6,29). Bis zum BOS-Stadium  $\geq 2$  vergingen bei Männern 5,75 Jahre (95% CI: 4,96-6,50), bei Frauen 5,67

Jahre (95% CI: 4,58-6,36) und bis zum BOS-Stadium  $\geq 3$  bei Männern 5,99 Jahre (95% CI: 5,29-6,69) und bei Frauen 6,11 Jahre (95% CI: 5,85-6,66).

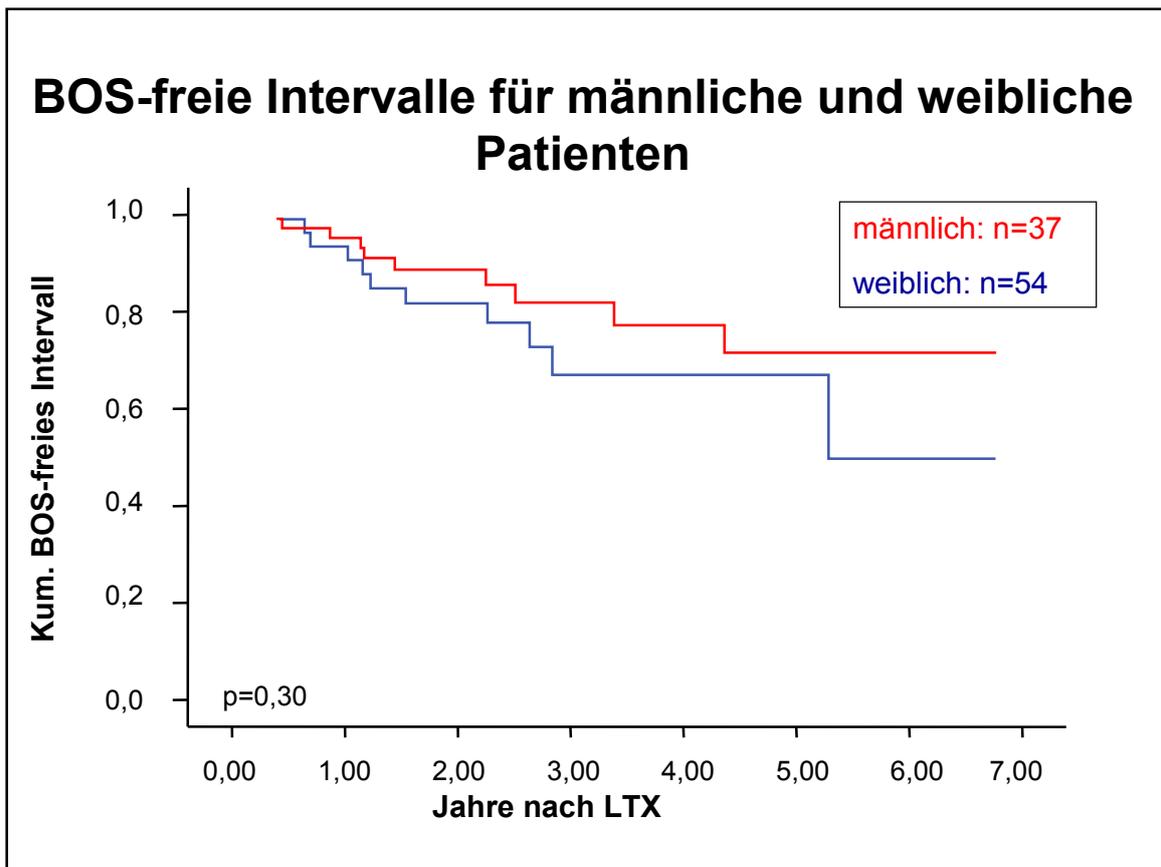


Abbildung 24: BOS-freie Intervalle für männliches und weibliches Geschlecht

Abkürzungen: BOS: Bronchiolitis obliterans Syndrom; LTX: Lungentransplantation; n: Anzahl der Patienten;

Nach einem Jahr hatten 5,6% der männlichen und 3,9% der weiblichen Patienten eine chronische Abstoßung im Sinne eines BOS  $\geq 1$ , nach drei Jahren 31,7% der Männer und 17,0% der Frauen und nach fünf Jahren 31,7% der männlichen Patienten und 27,2% der Patientinnen.

BOS-Stadium  $\geq 2$  war nach einem Jahr bei 0,0% der männlichen und 2,0% der weiblichen Patienten aufgetreten, nach drei Jahren bei 9,6% der Männer und 16,1% der Frauen und nach fünf Jahren bei 28,0% der männlichen Patienten und 28,7% der Patientinnen.

BOS-Stadium  $\geq 3$  hatten nach einem Jahr bei den Männern 0,0%, nach drei Jahren 9,9% und nach fünf Jahren 17,4%, bei den Frauen waren es nach einem Jahr 2,0%, nach drei Jahren 6,6% und nach fünf Jahren 27,3% (Tabellen 1 und 3).

### **3.5.2. Geschlecht und Überleben**

Die Geschlechtszugehörigkeit der transplantierten Patienten war kein Risikofaktor für häufigeres Versterben ( $p=0,88$ ). Auch in Bezug auf früheres Versterben konnte diesbezüglich kein Unterschied festgestellt werden ( $p=0,83$ ) (Abbildung 25). Nach sechs Monaten betrug die Überlebensrate bei den Männern 81,7%, bei den Frauen 84,0%. Nach einem Jahr lebten von den Männern 74,4%, von den Frauen 77,4%, nach drei Jahren bei den Männern 60,0%, bei den Frauen 62,7%, nach fünf Jahren bei den Männern 53,0%, bei den Frauen 51,0%, nach sieben Jahren bei den Männern 35,0%, bei den Frauen 40,4% und nach zehn Jahren bei den Männern 35,0% und bei den Frauen 27,6%. Das mittlere Überleben betrug für männliche Patienten 5,37 Jahre (95% CI: 4,30-6,44) und für Patientinnen 5,74 Jahre (4,74-6,74) (Tabellen 2 und 4).

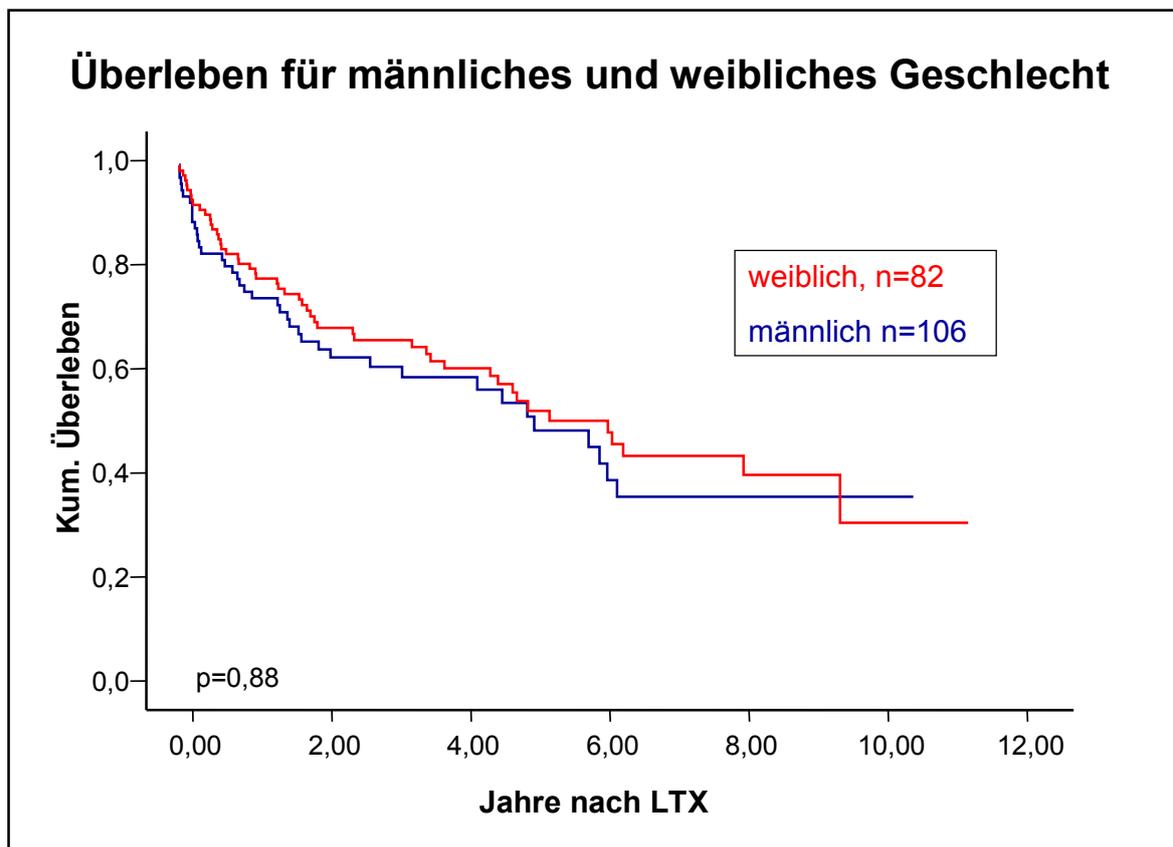


Abbildung 25: Überlebenswahrscheinlichkeit für beide Geschlechter nach Transplantation  
Abkürzungen: LTX: Lungentransplantation; n: Anzahl der Patienten;

## **3.6. Alter des Empfängers als Risikofaktor für BOS und Tod**

### **3.6.1. Alter bei Transplantation und BOS**

Das Alter bei Transplantation hat sich bei den MLTG-Patienten als Risikofaktor für das spätere Auftreten einer chronischen Abstoßung im Sinne eines BOS herausgestellt (Abbildung 26). Patienten, bei denen ein BOS-Stadium  $\geq 1$  nachgewiesen wurde, waren bei Transplantation mit  $51,47 \pm 2,08$  Jahren älter ( $p=0,04$ ) als Patienten ohne später nachgewiesene chronische Abstoßung, die durchschnittlich  $45,89 \pm 1,41$  Jahre alt waren. Im Vergleich zu über 50-Jährigen hatten die unter 30-Jährigen ein längeres BOS-freies Intervall ( $p=0,05$ ). Kein Patient dieser Altersgruppe entwickelte in den ersten fünf Jahren nach Transplantation ein BOS.

Die mittlere BOS 1-freie Zeit betrug für zwischen 31 und 50 Jahre alte Patienten 5,58 Jahre (95% CI: 4,73-6,44) und für über 51-Jährige 4,85 Jahre (95% CI: 4,03-5,67). Nach einem Jahr hatten 6,7% der 31- bis 50-Jährigen und 4,7% der über 50-Jährigen BOS-Stadium  $\geq 1$ . Nach drei Jahren waren es 15,5% der bei Transplantation 31- bis 50-Jährigen und 32,9% der über 50-Jährigen, nach fünf Jahren 15,5% der 31- bis 50-jährigen Patienten und 43,9% der über 50-Jährigen.

Für Patienten, die BOS-Stadium  $\geq 2$  erreichten, fand sich ein ähnlicher Trend, allerdings ohne statistische Signifikanz ( $p=0,09$ ): Sie waren mit  $51,31 \pm 1,21$  Jahren älter als Patienten ohne Auftreten eines BOS  $\geq 2$  mit  $46,35 \pm 1,32$  Jahren. Auch hier kam es bei keinem der bei Transplantation unter 30-Jährigen zu einem BOS-Stadium  $\geq 2$ . Das mittlere BOS 2-freie Intervall betrug bei den zwischen 30- und 50-Jährigen 5,89 Jahre (95% CI: 5,08-6,70), nach einem Jahr hatte in dieser Altersgruppe kein Patient BOS  $\geq 2$ , nach drei Jahren hatten 10,9% und nach fünf Jahren 25,8% BOS  $\geq 2$ . Bei über 51-Jährigen vergingen bis zum Erreichen eines BOS-Stadiums  $\geq 2$  durchschnittlich 5,32 Jahre (95% CI: 4,96-6,14). Entsprechend hatten 2,4% nach einem Jahr, 18,0% nach drei Jahren und 37,3% nach fünf Jahren ein BOS-Stadium  $\geq 2$ .

Hingegen waren die Patienten mit BOS-Stadium  $\geq 3$  mit im Durchschnitt  $49,67 \pm 3,94$  Jahren nicht älter als Patienten ohne BOS-Stadium  $\geq 3$  mit durchschnittlich  $46,77 \pm 1,22$  Jahren. Bei Transplantation unter 30-jährige Patienten entwickelten in den ersten fünf Jahren nach Transplantation kein BOS-Stadium  $\geq 3$ , im ersten Jahr auch keiner der zwischen 31- und 50-jährigen Patienten, aber 2,4% der über 51-Jährigen.

Im Jahr drei nach Transplantation hatten bei den zwischen 31- und 50-jährigen Patienten 11,0% und bei den über 51-Jährigen 7,7% ein BOS im Stadium  $\geq 3$ , nach fünf Jahren waren es 11,0% beziehungsweise 19,6% (Tabellen 1 und 3).

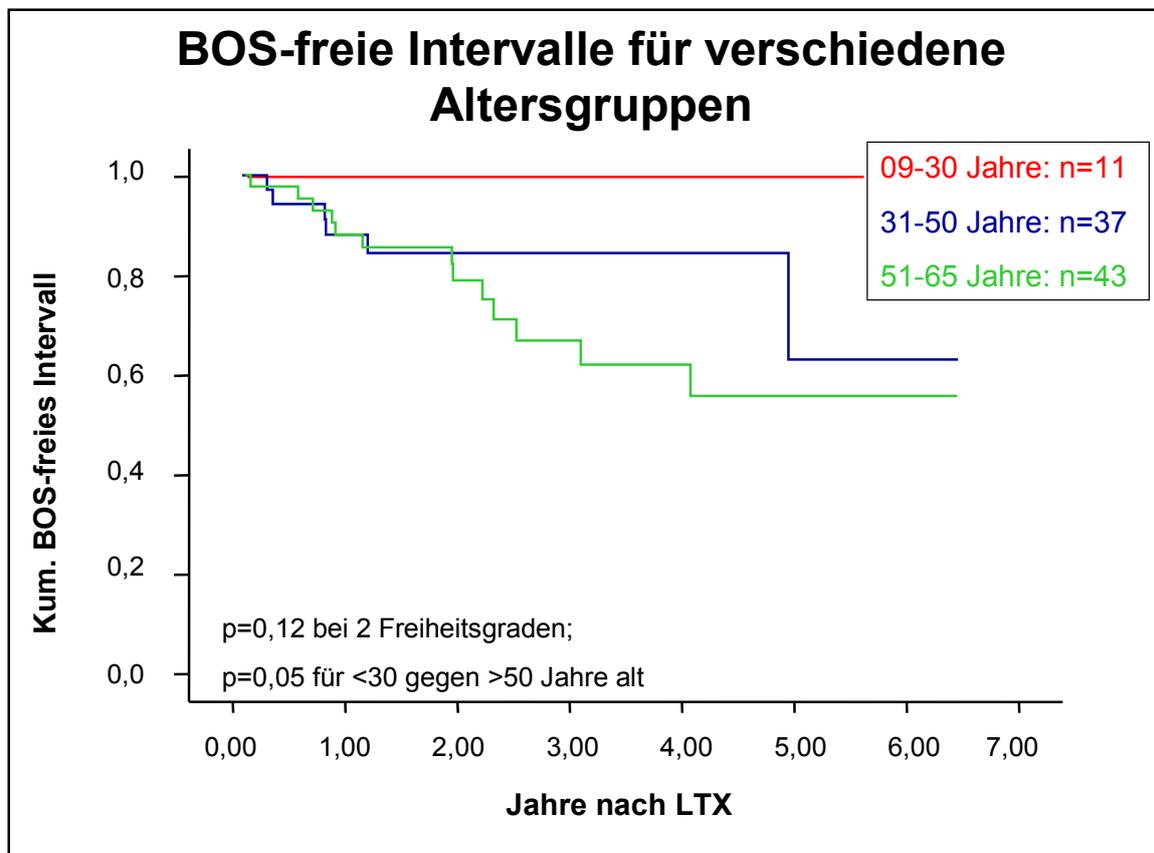


Abbildung 26: BOS-freie Intervalle für drei Altersgruppen (9-30 Jahre, 31-50 Jahre, 51-65 Jahre)  
Abkürzungen: BOS: Bronchiolitis obliterans Syndrom; LTX: Lungentransplantation; n: Anzahl der Patienten;

### **3.6.2. Alter bei Transplantation und Überleben**

Das Patientenalter bei Transplantation hatte auf das Langzeitüberleben keinen Einfluss ( $p=0,26$ ) (Abbildung 27). Bei den unter 30-Jährigen ergab sich eine mittlere Überlebensdauer von 4,84 Jahren (95% CI: 3,32-6,36), bei den 31-50-Jährigen von 6,33 Jahren (95% CI: 5,26-7,39) und bei den über 50-Jährigen von 4,66 Jahren (95% CI: 3,49-5,83). Die Überlebensrate nach sechs Monaten betrug 77,1% (unter 30 Jahre alt), 84,1% (31 bis 50 Jahre alt) und 84,8% (51 Jahre und älter), nach einem Jahr lebten 65,7% (unter 30-Jährige), 78,5% (30- bis 50-Jährige) und 78,3% (über 50-Jährige). Nach drei Jahren waren es 56,8% (jünger als 30 Jahre), 66,2% (31- bis 50-Jährige) und 55,3% (über 50-Jährige), nach fünf Jahren 45,7% (unter 30-Jährige), 57,2% (31- bis 50-Jährige) und 45,2% (über 50-Jährige). Nach sieben Jahren lebten noch 34,4% (unter 30-Jährige), 45,0% (31- bis 50-Jährige) und 27,8% (über 50-

Jährige), nach zehn Jahren 22,8% (unter 30-Jährige), 40,0% (31- bis 50-Jährige) und 27,8% (älter als 50-Jährige). Die Überlebensraten haben sich im Zeitraum 1991 bis 1997 verglichen mit 1998-2003 nicht verändert (Tabellen 2 und 4).

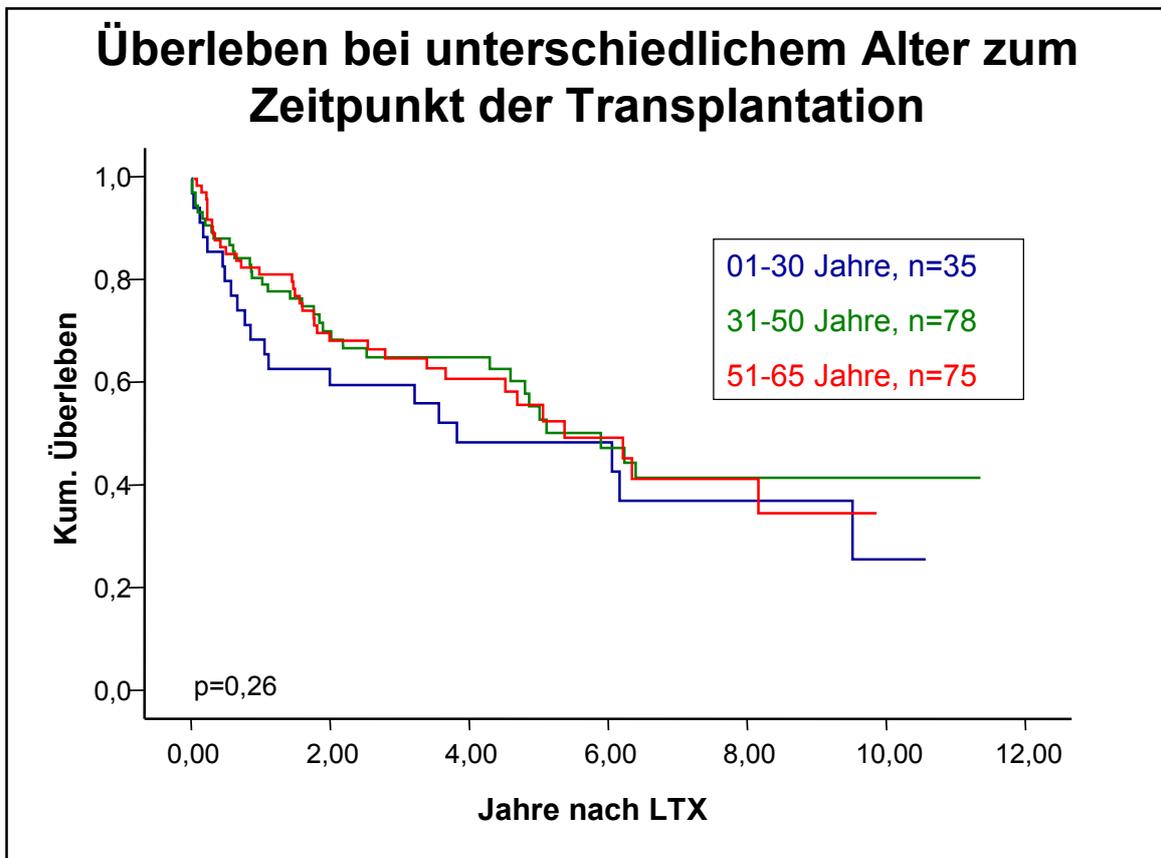


Abbildung 27: Überlebenswahrscheinlichkeit bei unterschiedlichem Alter zum Zeitpunkt der Transplantation  
Abkürzungen: LTX: Lungentransplantation; n: Anzahl der Patienten;

### **3.7. CMV-Mismatch als Risikofaktor für BOS und Tod**

#### **3.7.1. CMV-Mismatch und BOS**

Der serologische CMV-Empfänger-/Spenderstatus konnte nicht als Risikofaktor für das frühere Auftreten einer chronischen Abstoßung im Sinne eines BOS (BOS $\geq$  1: p=0,53; BOS $\geq$ 2: p=0,63; BOS $\geq$ 3: p=0,20) identifiziert werden (Abbildung 28). Für das Erreichen von BOS-Stadium 1 benötigten Patienten mit der Risikokombination (Empfänger negativ bei Spender positiv) durchschnittlich 4,63 Jahre (95% CI: 3,81-5,43), bei den anderen möglichen Kombinationen (Empfänger und Spender positiv, Empfänger und Spender negativ und Empfänger positiv bei negativem Spender) war mit 5,41 Jahren (95% CI: 4,80-6,43) keine signifikante Abweichung feststellbar. Nach

einem Jahr hatten 4,8% der CMV-Risikogruppe BOS-Stadium  $\geq 1$ , nach drei und fünf Jahren waren es 19,8%. Bei den Nicht-Risikopatienten waren es nach einem Jahr 4,7%, nach drei Jahren 23,7% und nach fünf Jahren 30,6%.

BOS 2 trat bei den Patienten mit risikoreichem Mismatch nach 5,10 Jahren (95% CI: 4,35-5,85) auf, bei denen ohne Risikomismatch nach 5,73 Jahren (95% CI: 5,15-6,30). Nach drei und fünf Jahren belief sich der Anteil der Patienten mit Risikokombination mit der Diagnose BOS-Stadium  $\geq 2$  auf 15,8%, bei den anderen Patienten nach einem Jahr auf 1,6%, nach drei Jahren auf 12,3% und nach fünf Jahren auf 29,5%.

BOS-Stadium 3 wurde von der Risikogruppe im Mittel nach 5,05 Jahren (95% CI: 4,25-5,85) erreicht, von den anderen Patienten nach 6,16 Jahren (95% CI: 5,70-6,62). Nach einem Jahr betrug der BOS  $\geq 3$ -Anteil bei der Risikokombination 0%, nach drei und fünf Jahren 17,7%, im Gegensatz zu 1,6% nach einem Jahr, 5,5% nach drei Jahren und 16,1% nach fünf Jahren bei den Patienten, die nicht die Kombination aus Empfänger negativ / Spender positiv vorwiesen (Tabellen 1 und 3).

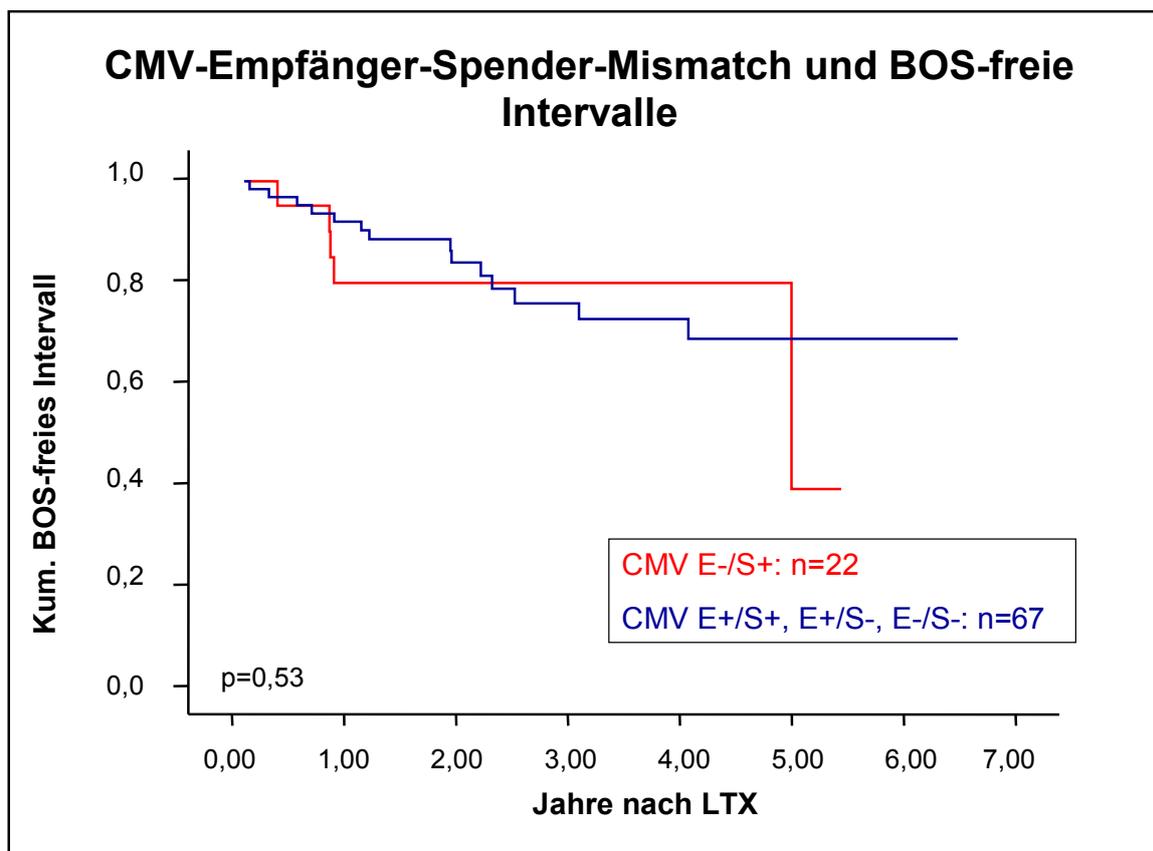


Abbildung 28: BOS-freie Intervalle für CMV-Empfänger- und Spender-Mismatch

Abkürzungen: CMV: Cytomegalievirus; E: Empfänger; LTX: Lungentransplantation; n: Anzahl der Patienten; S: Spender; +: positiv; -: negativ;

### 3.7.2. CMV-Mismatch und Überleben

Das Vorliegen der CMV-Risikokombination E-/S+ war kein Risikofaktor für häufigeres ( $p=0,82$ ) und früheres Versterben ( $p=0,64$ ) nach Transplantation (Abbildung 29). Die Überlebensrate bei Risikokombination E-/S+ betrug durchschnittlich 4,29 Jahre (95% CI: 3,22-5,36 Jahre), bei den anderen Kombinationen 4,52 Jahre (95% CI: 3,89-5,14; E+/S+ 4,28 Jahre (95% CI: 3,36-5,20), E+/S- 5,59 Jahre (95% CI: 4,61-5,67), E-/S- 3,22 Jahre (95% CI: 2,33-4,12)). Die Überlebenswahrscheinlichkeit nach einem Jahr bei CMV-Risikokombination E-/S+ errechnete sich mit 80,8%, nach drei und fünf Jahren gleichbleibend mit 59,8%. Für alle anderen Kombinationen lag die Überlebenswahrscheinlichkeit nach dem ersten Jahr bei 81,9%, nach drei Jahren bei 66,7% und nach fünf Jahren bei 55,6% (Tabellen 2 und 4).

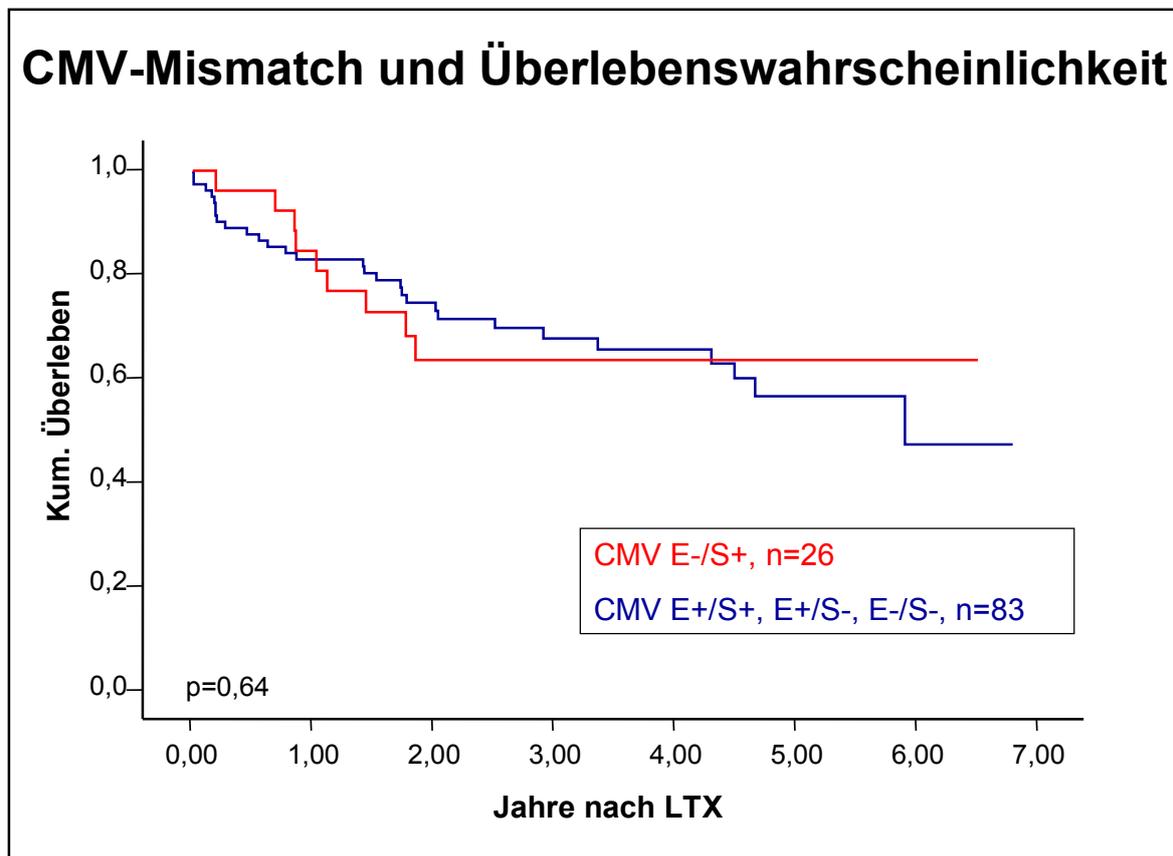


Abbildung 29: Überlebenswahrscheinlichkeit bei CMV-Risikokombination bzw. anderen CMV-Kombinationen  
Abkürzungen: CMV: Cytomegalievirus; E: Empfänger; LTX: Lungentransplantation; n: Anzahl der Patienten;  
S: Spender; +: positiv; -: negativ;

## 3.8. HLA-Mismatch als Risikofaktor für BOS und Tod

### 3.8.1. HLA-Mismatch und BOS

Ein HLA-Mismatch zwischen Empfänger und Spender scheint den vorliegenden Daten nach kein Risikofaktor für das frühere Auftreten eines BOS zu sein (jeweils zwei Freiheitsgrade; BOS  $\geq 1$ :  $p=0,36$ , BOS  $\geq 2$ :  $p=0,65$ ; BOS  $\geq 3$ :  $p=0,71$ ) (Abbildung 30). Patienten mit 2 HLA-Mismatches erreichten kein BOS-Stadium, allerdings ließen sich hier nur drei Jahre nach Transplantation auswerten (Transplantation 2001-2003, Follow-up bis 31.12.2004).

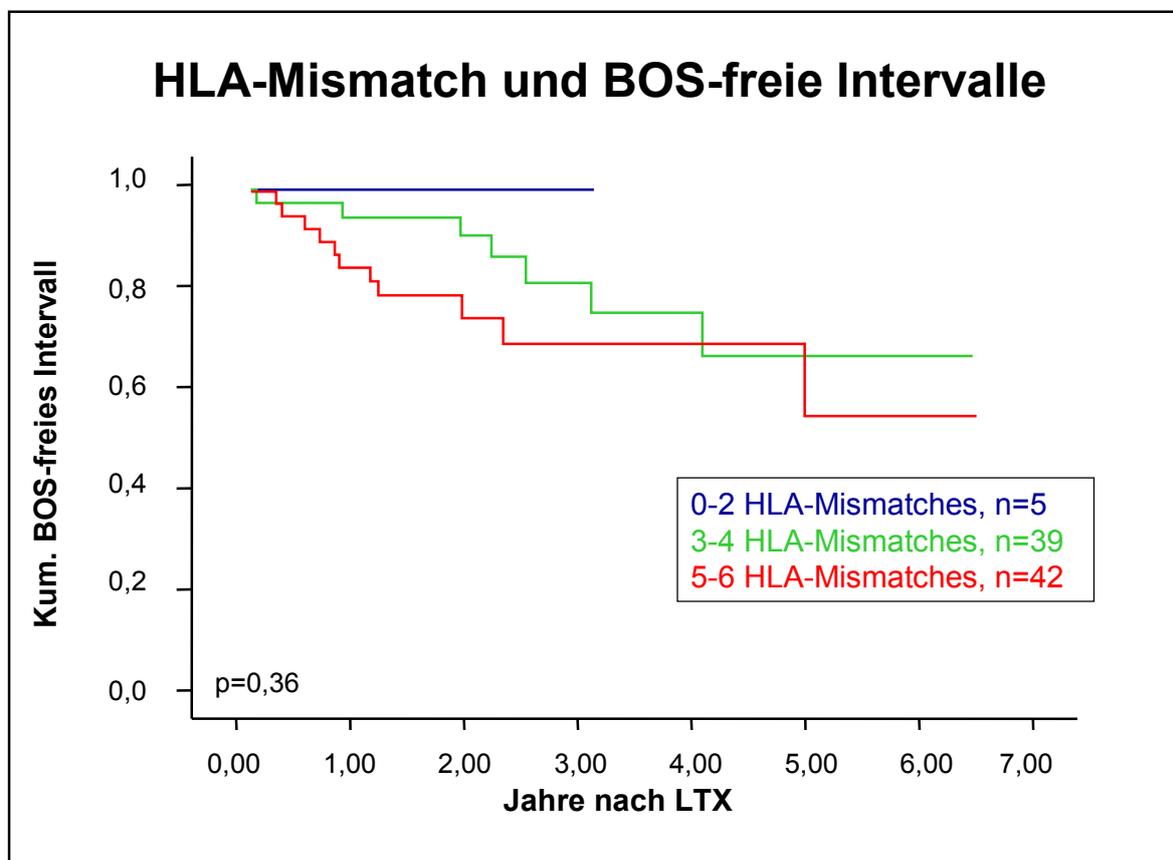


Abbildung 30: BOS-freie Intervalle für verschiedene Anzahl an HLA-Mismatches

Abkürzungen: BOS: Bronchiolitis obliterans Syndrom; HLA: Histokompatibilitätsantikörper; LTX: Lungentransplantation; n: Anzahl der Patienten;

Ein BOS-Stadium  $\geq 1$  wiesen nach einem Jahr 2,6%, nach drei Jahren 18,1% und nach fünf Jahren 32,5% der Patienten mit 3 bis 4 HLA-Mismatches auf. Bei 5 bis 6 unterschiedlichen HLA-Genen ließ sich BOS-Stadium  $\geq 1$  nach einem Jahr bei 7,3%, nach drei und fünf Jahren bei 29,7% diagnostizieren. Das mittlere BOS 1-freie

Intervall betrug bei 3 bis 4 Mismatches 5,51 Jahre (95%CI: 4,71-6,30) und bei 5 bis 6 Mismatches 5,02 Jahre (95% CI: 4,15-5,89).

BOS-Stadium  $\geq 2$  hatten nach einem Jahr 2,8% mit 3 bis 4 Mismatches, 0,0% mit 5 bis 6 Mismatches, nach drei Jahren 11,2% bzw. 15,9% und nach fünf Jahren mit 29,3% bei den Patienten mit 3 bis 4 Mismatches ähnlich viele wie bei Patienten mit 5 bis 6 unterschiedlichen HLA-Genotypen mit 30,6%. Die mittleren BOS-2-freien Intervalle beliefen sich mit 5,75 Jahren (95% CI: 4,97-6,53) bei 3 bis 4 Mismatches und 5,57 Jahren (95% CI: 4,78-6,36) bei 5 bis 6 Mismatches auf einen ähnlich langen Zeitraum.

BOS-Stadium  $\geq 3$  hatten bei Patienten mit 3 bis 4 HLA-Unterschieden 2,8% nach einem Jahr, 6,0% nach drei und 13,9% nach fünf Jahren, bei den Patienten mit 5 bis 6 verschiedenen HLA-Genen keiner nach einem Jahr, 9,1% nach drei Jahren und 21,2% nach fünf Jahren. Patienten mit 3 bis 4 Mismatches erreichten BOS-Stadium  $\geq 3$  durchschnittlich nach 6,21 Jahren (95% CI: 5,63-6,79), bei 5 bis 6 Mismatches nach 5,91 Jahren (95% CI: 5,22-6,61) (Tabellen 1 und 3).

### **3.8.2. HLA-Mismatch und Überleben**

HLA-Mismatch war kein Risikofaktor für früheres Versterben ( $p=0,37$ , 2 Freiheitsgrade). Die mittlere Überlebensrate bei 3-4 Mismatches berechnete sich mit 4,30 Jahren (95% CI: 3,48-5,13) und bei 5-6 Mismatches mit 4,33 Jahren (95% CI: 3,53-5,13). Nach einem Jahr lebten 78,4%, nach drei Jahren 61,9% und nach fünf Jahren noch 52,8% der Patienten mit 3 bis 4 unterschiedlichen HLA-Genen und bei 5-6 nicht übereinstimmenden HLA-Genen nach einem Jahr 77,4%, nach drei Jahren 63,7% und nach fünf Jahren noch 53,8%. Bei Patienten mit  $\leq 2$  Mismatches kam es zu keinen Todesfällen, allerdings waren sie auch hier nur für drei Jahre nach Transplantation auswertbar (Transplantation 2001-2003, Follow-up bis 31.12.2004) (Abbildung 31 und Tabellen 2 und 4).

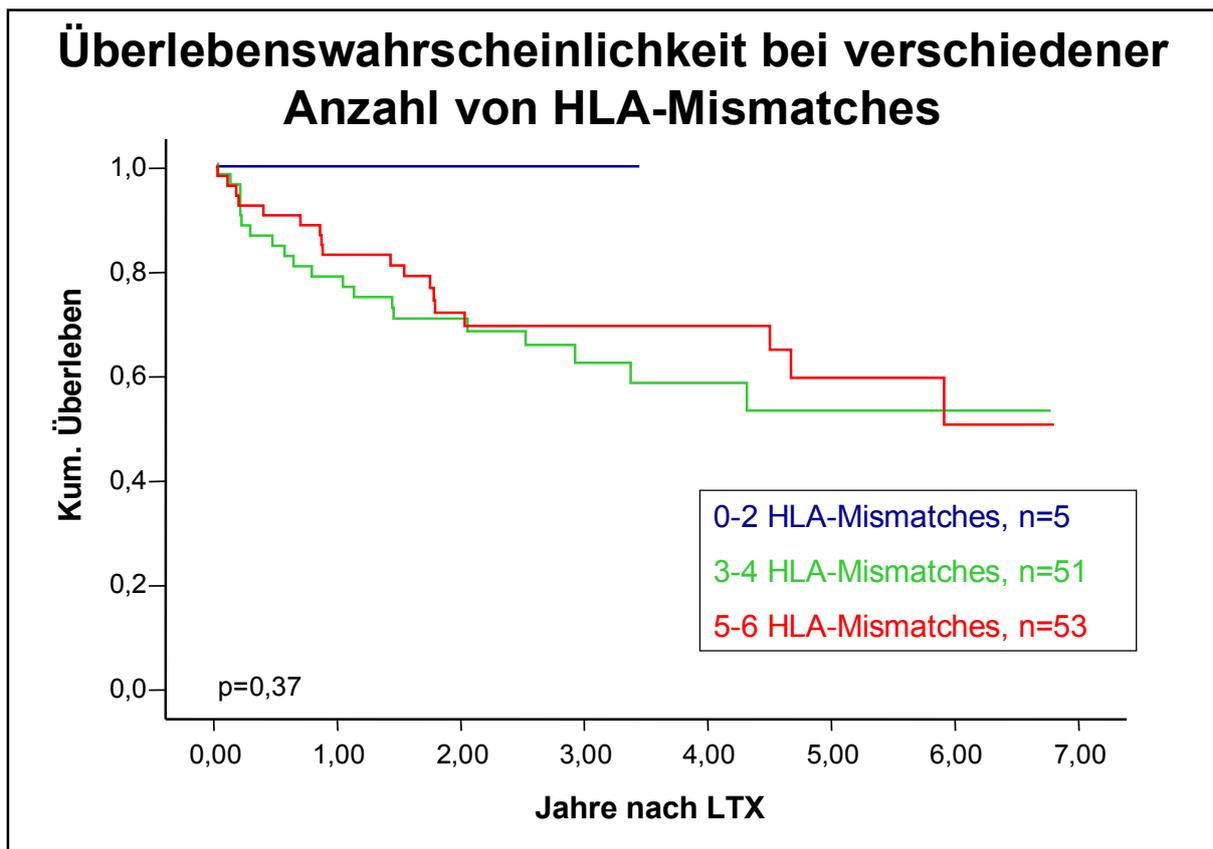


Abbildung 31: HLA-Mismatch-Gruppen im Vergleich bezüglich Überlebenswahrscheinlichkeit  
 Abkürzungen: HLA: Histokompatibilitätsantikörper; LTX: Lungentransplantation; n: Anzahl der Patienten;

### **3.9. Längere Ischämiezeiten als Risikofaktor für BOS und Tod**

#### **3.9.1. Ischämiezeiten und BOS**

Unterschiedlich lange Ischämiezeiten spielten bei den vorliegenden Daten als Risikofaktor für das spätere Auftreten eines BOS keine Rolle (BOS  $\geq 1$ :  $p=0,34$ ; BOS  $\geq 2$ :  $p=0,32$ ; BOS  $\geq 3$ :  $p=0,25$ ; jeweils zwei Freiheitsgrade): Das mittlere BOS 1-freie Intervall betrug bei 2 bis 4 Stunden Ischämiezeit 4,43 Jahre (95% CI: 3,23-5,63), bei 4 bis 6 Stunden 5,56 Jahre (95% CI: 4,73-6,40) und bei mehr als 6 Stunden 6,34 Jahre (95% CI: 5,78-6,93).

Bis zum Erreichen von BOS-Stadium  $\geq 2$  vergingen bei 2 bis 4 Stunden Ischämiezeit 4,81 Jahre (95% CI: 3,70-5,91), bei 4 bis 6 Stunden Ischämiezeit 6,39 Jahre (95% CI: 5,92-6,86) und bei mehr als 6 Stunden Ischämiezeit 6,33 Jahre (95% CI: 5,75-6,93).

BOS-Stadium  $\geq 3$  wurde im Durchschnitt bei 2 bis 4 Stunden Ischämiezeit nach 4,80 Jahren (95% CI: 3,70-5,90), bei 4 bis 6 Stunden Ischämiezeit nach 6,39 Jahren (95% CI: 5,92-6,86) und bei mehr als 6 Stunden Ischämiezeit nach 6,56 Jahren (95% CI: 6,14-6,98) erreicht (Abbildung 32 und Tabellen 1 und 3).

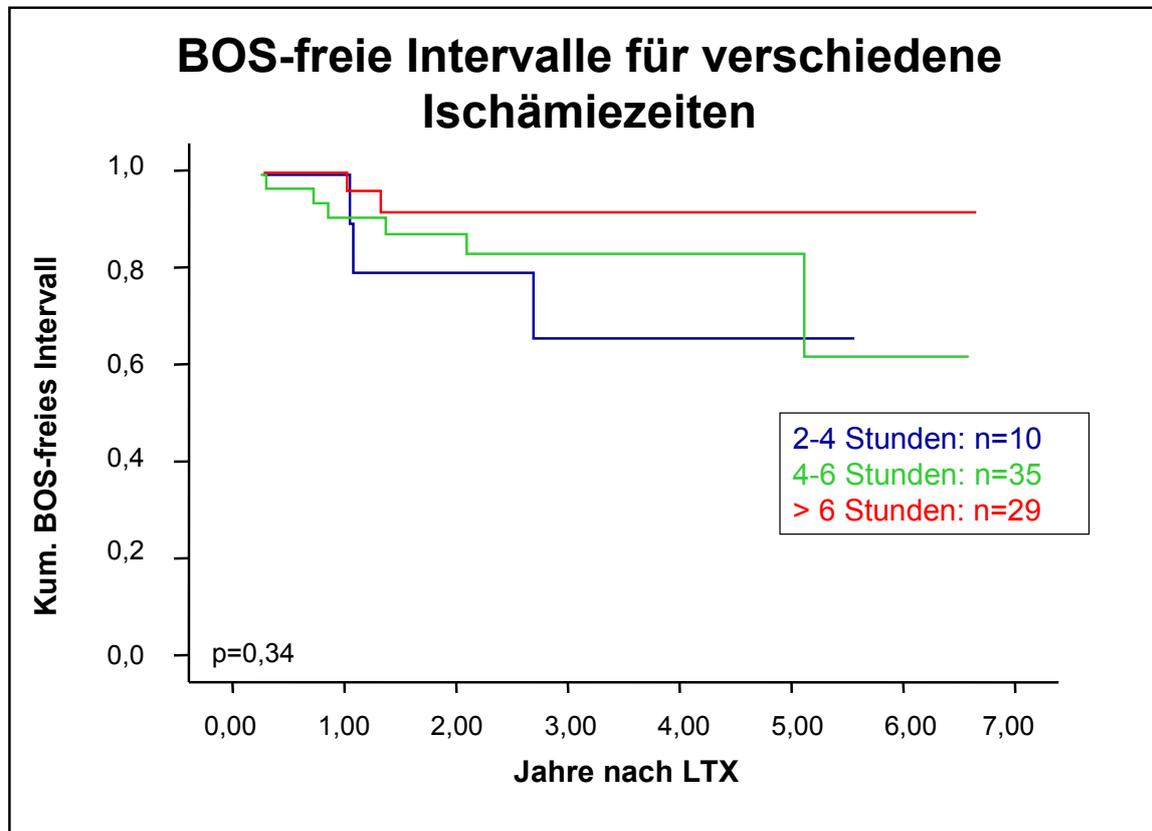


Abb. 32: BOS-freie Intervalle für verschiedene Ischämiezeiten

Abkürzungen: BOS: Bronchiolitis obliterans Syndrom; LTX: Lungentransplantation; n: Anzahl der Patienten;

### **3.9.2. Ischämiezeiten und Überleben**

Die Ischämiezeit zeigte keine statistische Signifikanz in Hinblick auf einen Risikofaktor für häufigeres ( $p=0,8$ ) und früheres Versterben ( $p=0,7$ ) (Abbildung 33). Bei zwei bis vier Stunden Ischämiezeit lag die durchschnittliche Überlebenswahrscheinlichkeit bei 4,35 Jahren (95% CI: 2,90-5,81), bei vier bis sechs Stunden bei 4,80 Jahren (95% CI: 3,96-5,64) und bei mehr als sechs Stunden bei 5,18 Jahren (95% CI: 4,22-6,14). So lebten nach einem Jahr bei einer Ischämiezeit von zwei bis vier Stunden 78,6%, bei vier bis sechs Stunden 81,8% und bei mehr als sechs Stunden Ischämiezeit 87,9% der Patienten, nach drei und fünf Jahren jeweils 61,1% (zwei bis vier Stunden Ischämiezeit), 65,6% (vier bis sechs Stunden Ischämiezeit) und 71,8% (mehr als sechs Stunden Ischämiezeit) (Tabellen 2 und 4).

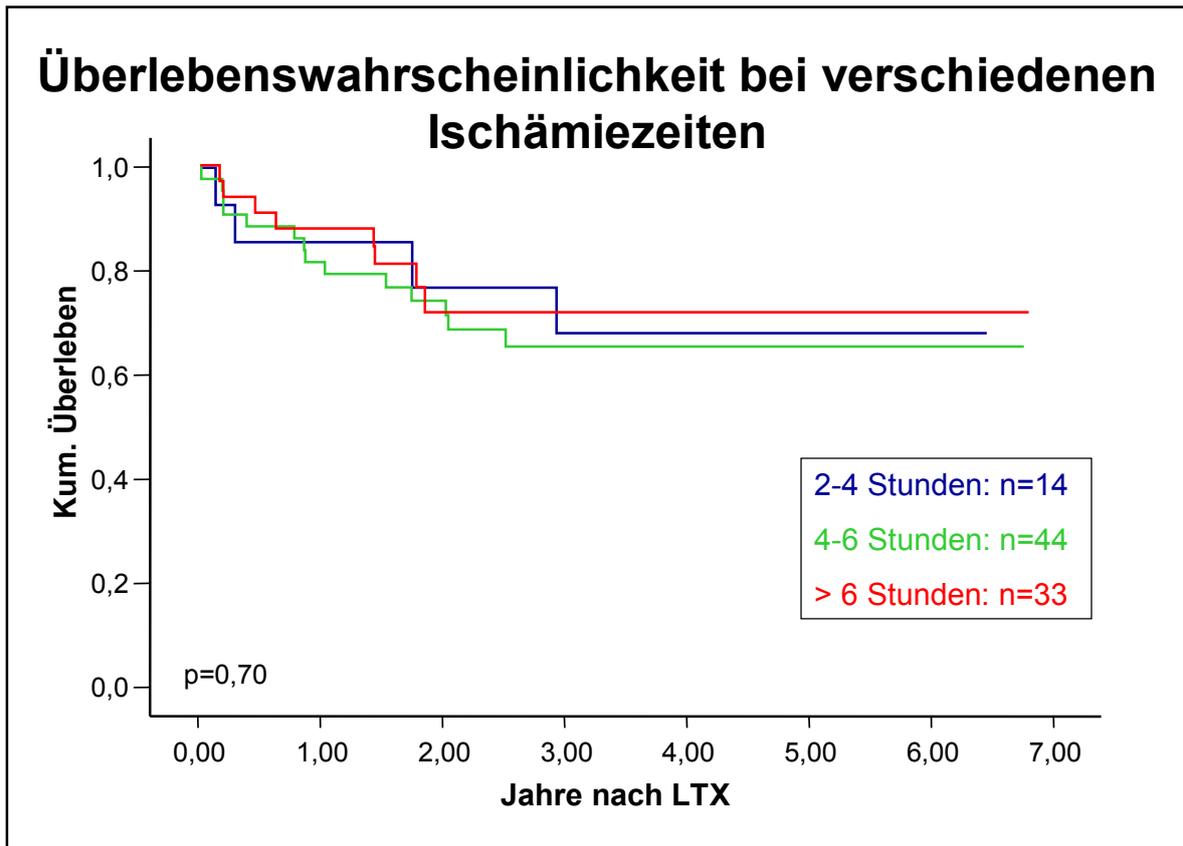


Abbildung 33 : Überlebenswahrscheinlichkeit bei verschiedenen Ischämiezeiten

Abkürzungen: LTX: Lungentransplantation; n: Anzahl der Patienten;

### **3.10. Akute Abstoßung A $\geq 1$ und A $\geq 2$ als Risikofaktor für BOS und Tod**

#### **3.10.1. Akute Abstoßung A und BOS**

Kommt es zu einer akuten Abstoßungsreaktion nach Transplantation, so ist dies ein Risikofaktor für das spätere Auftreten einer chronischen Abstoßung in Bezug auf Häufigkeit (BOS  $\geq 1$ : p=0,02; BOS  $\geq 2$ : p=0,03; BOS  $\geq 3$ : p=0,01) und früheres Auftreten von BOS-Stadium  $\geq 1$  (p=0,004), BOS-Stadium  $\geq 2$  (p=0,005) und BOS-Stadium  $\geq 3$  (p=0,004) (Abbildung 34). Bei Patienten mit nachgewiesener akuter Abstoßung A $\geq 1$  fand sich nach durchschnittlich 4,40 Jahren (95% CI: 3,47-5,35) eine chronische Abstoßung BOS $\geq 1$ , nach 4,87 Jahren (95% CI: 3,90-5,85) BOS-Stadium  $\geq 2$  und nach 5,25 Jahren (95% CI: 4,35-6,14) BOS-Stadium  $\geq 3$ . Deutlich länger waren die BOS- freien Intervalle bei Patienten ohne akute Abstoßung A $\geq 1$ : Sie entwickelten nach 5,99 Jahren (95% CI: 5,38-6,60) BOS-Stadium  $\geq 1$ , nach 6,23

Jahren (95% CI: 5,79-6,77) BOS-Stadium  $\geq 2$  und nach 6,62 Jahren (95% CI: 6,38-6,87) BOS-Stadium  $\geq 3$ .

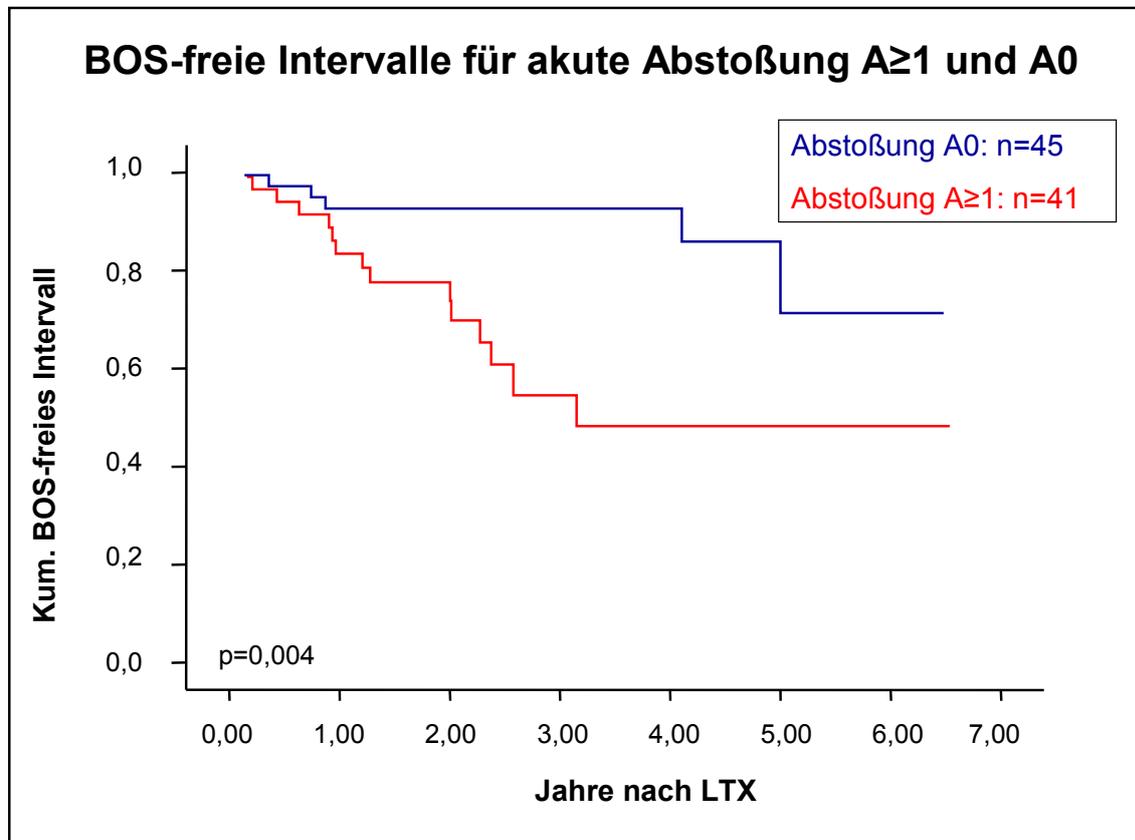


Abbildung 34: BOS-freie Intervalle für nachgewiesene akute Abstoßung  $A \geq 1$  und nicht nachgewiesene Abstoßung ( $A_0$ )  
 Abkürzungen: BOS: Bronchiolitis obliterans Syndrom; LTX: Lungentransplantation; n: Anzahl der Patienten;

Nach einem Jahr hatten 2,2% der Patienten ohne akute Abstoßung ein BOS-Stadium  $\geq 1$ , nach drei Jahren waren es 6,7% und nach fünf Jahren 13,4%. Im Gegensatz hierzu hatten 7,6% der Patienten mit akuter Abstoßung  $A \geq 1$  nach einem Jahr, 44,0% nach drei Jahren und 50,2% nach fünf Jahren BOS  $\geq 1$ .

Bei Patienten ohne akute Abstoßung ließ sich ein Jahr nach Transplantation in keinem Fall ein BOS-Stadium  $\geq 2$  nachweisen, nach drei Jahren bei 2,3% und nach fünf Jahren bei 19,6%. Bei den Patienten mit nachgewiesener Abstoßung  $A \geq 1$  konnte BOS-Stadium  $\geq 2$  nach einem Jahr bei 2,5%, nach drei Jahren bei 28,5% und nach fünf Jahren bei 42,8% der Patienten diagnostiziert werden.

Die Diagnose BOS  $\geq 3$  gab es nach einem Jahr bei keinem Patienten ohne akute Abstoßung  $A \geq 1$  und bei 2,6% der Patienten mit akuter Abstoßung  $A \geq 1$ . Nach drei Jahren hatten lediglich 2,3% der Patienten ohne akute Abstoßung  $A \geq 1$ , aber 15,0%

mit Abstoßung  $A \geq 1$  ein BOS-Stadium  $\geq 3$ . Auch nach fünf Jahren war bei den Transplantierten ohne akute Abstoßung  $A \geq 1$  der Anteil mit BOS-Stadium  $\geq 3$  deutlich geringer (2,3%) als bei denen mit akuter Abstoßung  $A \geq 1$  mit 39,1% (Tabellen 1 und 3).

Eine akute Abstoßung  $A \geq 2$  stellte sich als Risikofaktor sowohl für häufigeres Auftreten von BOS-Stadium  $\geq 1$  ( $p < 0,001$ ), BOS-Stadium  $\geq 2$  ( $p = 0,004$ ) und BOS-Stadium  $\geq 3$  ( $p < 0,001$ ), als auch für frühere Erkrankung an BOS (BOS  $\geq 1$ :  $p < 0,001$ ; BOS  $\geq 2$ :  $p = 0,001$ ; BOS  $\geq 3$ :  $p < 0,001$ ) heraus (Abbildung 35). Das durchschnittliche BOS 1-freie Intervall betrug bei Transplantierten ohne akute Abstoßung 5,99 Jahre (95% CI: 5,38-6,60) im Gegensatz zu 4,82 Jahren (95% CI: 2,82-4,95) bei denen mit akuter Abstoßung  $A \geq 2$ . Nach einem Jahr hatten 1,8% ohne Abstoßung, aber 10,7% mit akuter Abstoßung  $A \geq 2$  ein BOS-Stadium  $\geq 1$ . Nach drei Jahren waren es 53,5% und nach fünf Jahren 61,2% der Patienten mit akuter Abstoßung im Gegensatz zu 7,5% bzw. 13,3% in der Gruppe ohne akute Abstoßung  $A \geq 2$ .

Transplantierte ohne akute Abstoßung  $A \geq 2$  wiesen ein BOS 2-freies Intervall von 6,22 Jahren (95%CI: 5,73-6,71) auf, nach einem Jahr hatte niemand aus dieser Gruppe ein BOS-Stadium  $\geq 2$ , nach drei Jahren hatten 4,2% und nach fünf Jahren 18,9% BOS  $\geq 2$ . Im Gegensatz hierzu musste BOS  $\geq 2$  in der Gruppe mit akuter Abstoßung  $A \geq 2$  nach einem Jahr bei 3,6%, nach drei Jahren bei 34,0% und nach fünf Jahren bei 52,9% diagnostiziert werden. Das BOS 2-freie Intervall war in dieser Gruppe mit 4,45 Jahren (95% CI: 3,30-5,60) deutlich kürzer.

BOS-Stadium  $\geq 3$  erreichten nach einem Jahr 0,0% der Patienten ohne akute Abstoßung  $A \geq 2$ , aber 3,7% mit akuter Abstoßung  $A \geq 2$ . Mit nur 1,3% nach drei und nach fünf Jahren war der Anteil an BOS  $\geq 3$ -Stadien in der Gruppe ohne Abstoßung  $A \geq 2$  deutlich niedriger als in der Vergleichsgruppe mit akuter Abstoßung  $A \geq 2$  mit 19,6% nach drei Jahren und 49,7% nach fünf Jahren. Die mittlere BOS  $\geq 3$ -freie Zeit war in dieser Gruppe mit 4,81 Jahren (95% CI: 3,75-5,87) kürzer als in der Gruppe ohne akute Abstoßung  $A \geq 2$  mit 6,65 Jahren (95% CI: 6,45-6,85) (Tabellen 1 und 3).

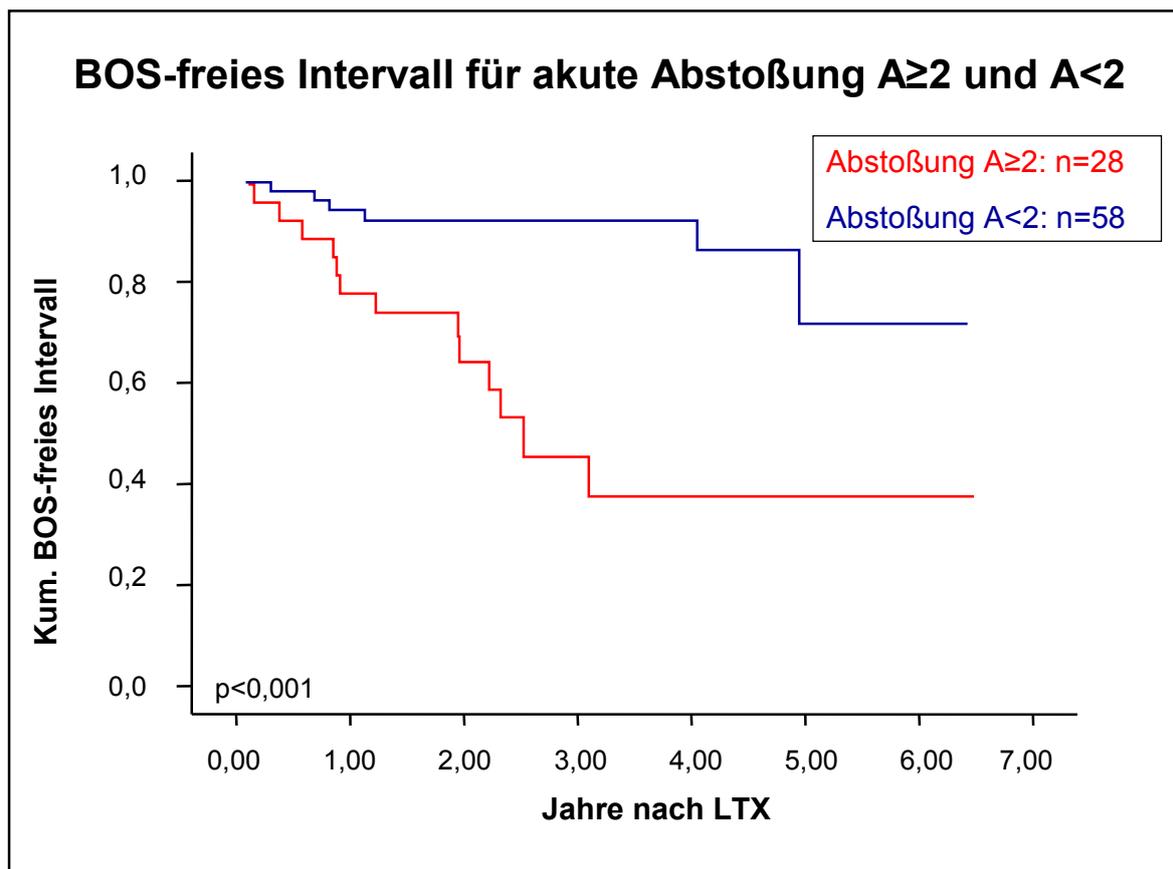


Abbildung 35: BOS-freie Intervalle für nachgewiesene akute Abstoßung A $\geq$ 2 und A $<$ 2

Abkürzungen: BOS: Bronchiolitis obliterans Syndrom; LTX: Lungentransplantation; n: Anzahl der Patienten;

### **3.10.2. Akute Abstoßung A und Überleben**

Eine akute Abstoßung verschlechterte die Überlebenswahrscheinlichkeit (Abbildung 36). Bei Patienten, bei denen keine akute Abstoßung nach Transplantation erfolgte, betrug die Überlebensrate 96,2% nach einem halben Jahr, 94,3% nach einem Jahr 86,2% nach drei Jahren und 80,8% nach fünf Jahren, die durchschnittliche Überlebensdauer 5,75 Jahre (95% CI: 5,13-6,37). Patienten, bei denen eine akute Abstoßung A $\geq$ 1 diagnostiziert wurde, verstarben durchschnittlich häufiger ( $p=0,001$ ) und früher ( $p=0,01$ ). Die Überlebensrate nach einem halben Jahr bezifferte sich auf 85,7%, nach einem Jahr auf 81,3%, nach drei Jahren auf 55,9% und nach fünf Jahren auf 41,3%, der mittlere Überlebenszeitraum auf 3,95 Jahre (95% CI: 3,13-4,77). Schon der akute Abstoßungsgrad A=1 ohne späteres Auftreten einer akuten Abstoßung A $\geq$ 2 führte zu häufigerem ( $p=0,01$ ) und früherem ( $p=0,003$ ) Tod der Patienten. Nach einem halben Jahr lebten noch 92,9% der Patienten, nach einem Jahr noch 78,6% und nach drei und fünf Jahren noch 50,0%, die mittlere Überlebenszeit lag bei 3,09 Jahren (95% CI: 2,00-4,19) (Tabellen 2 und 4).

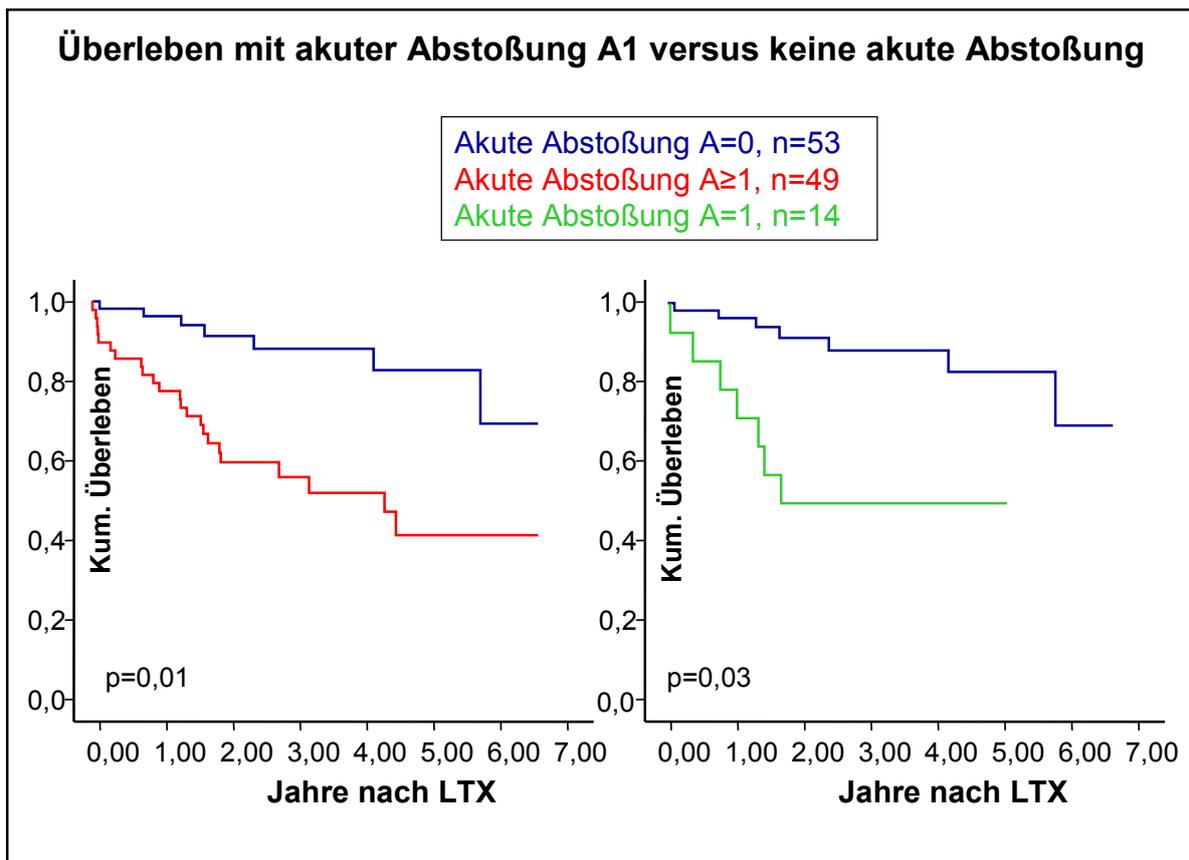


Abbildung 36: Überlebenswahrscheinlichkeit bei akuter Abstoßung A≥1 und A=1 im Vergleich zu keiner akuten Abstoßung (A0).

Abkürzungen: LTX: Lungentransplantation; n: Anzahl der Patienten;

Die Überlebenswahrscheinlichkeit bei akuter Abstoßung A≥2 betrug nach einem halben Jahr 88,5%, nach einem Jahr 82,9%, nach drei Jahren 59,2% und nach fünf Jahren 41,0%, im Mittel 4,06 Jahre (95% CI: 3,12-5,01). Damit war eine akute Abstoßung des Grades A≥2 verglichen mit einer Abstoßung A0 bzw. A1 ein Risikofaktor für häufigeres (p=0,02) und früheres (p=0,03) Versterben (Abbildung 37 und Tabellen 2 und 4).

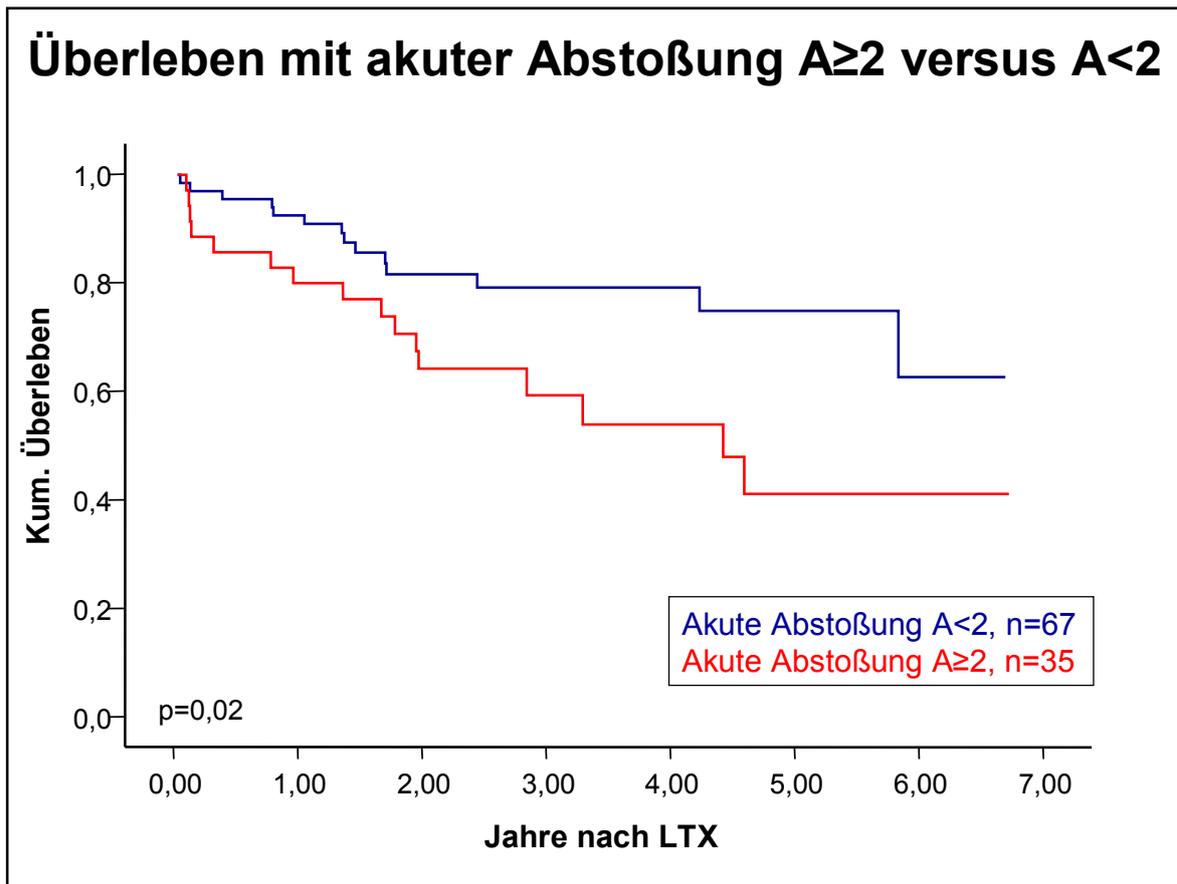


Abbildung 37: Überlebenswahrscheinlichkeit bei akuter Abstoßung  $A \geq 2$  versus  $A < 2$   
 Abkürzungen: LTX: Lungentransplantation; n: Anzahl der Patienten;

### **3.11. Immunsuppression als Risikofaktor für früheres Versterben**

Die verwendete Immunsuppression spielte für das Langzeitüberleben eine wichtige Rolle ( $p=0,05$  bei zwei Freiheitsgraden) (Abbildung 38). Die Überlebensrate ist mit 4,65 Jahren (95% CI: 2,21-5,95) bei Patienten mit der Immunsuppression aus Prednisolon, Cyclosporin und Azathioprin am schlechtesten. Sie betrug ein halbes Jahr nach Transplantation 85,3%, nach einem Jahr 73,5%, nach drei Jahren 50,0%, nach fünf Jahren 41,2%, nach sieben Jahren 28,5% und nach zehn Jahren 21,7%. Besser ( $p=0,01$ ) war die Überlebensrate mit 5,28 Jahren (95% CI: 4,57-5,99) bei den Transplantierten mit Immunsuppression Prednisolon, Tacrolimus und MycophenolatMofetil. Hier lebten nach einem halben Jahr 90,0%, nach einem Jahr 85,6%, nach drei Jahren 76,4%, nach fünf Jahren 57,8% und nach sieben Jahren 50,6% der transplantierten Patienten.

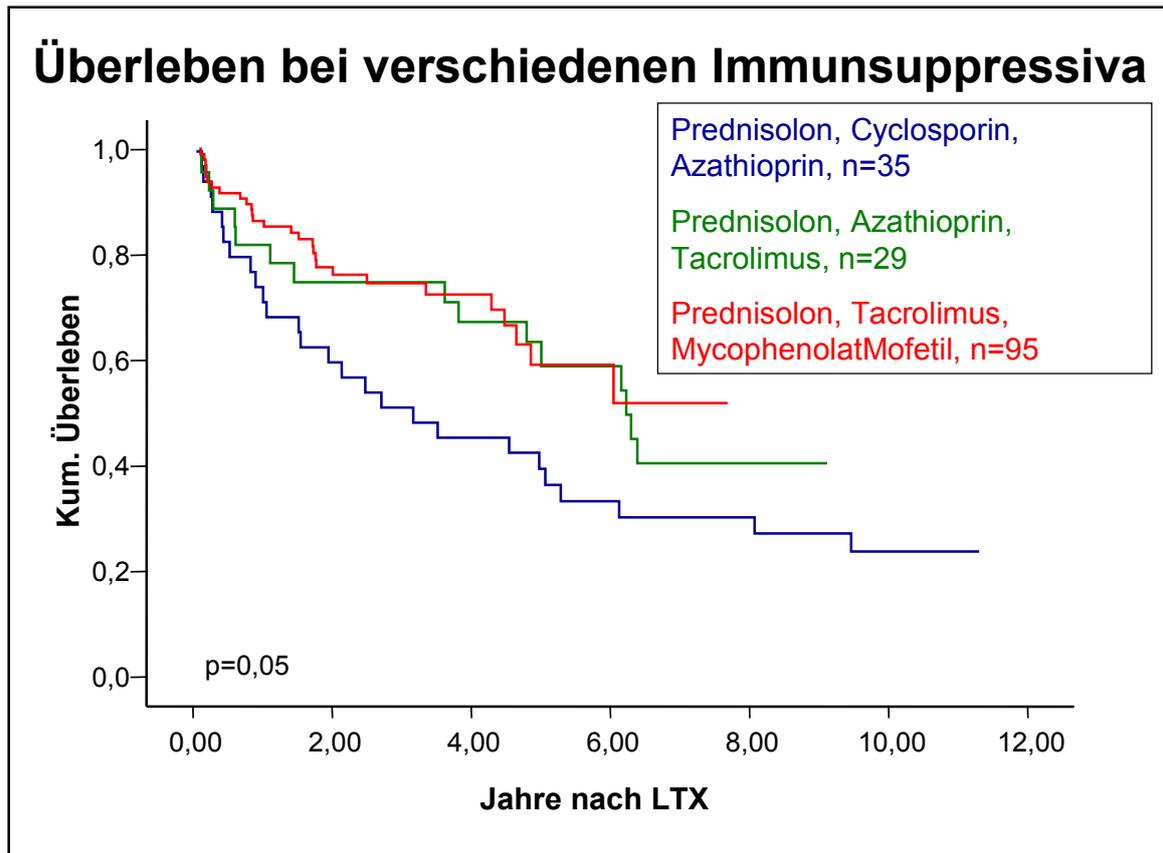


Abbildung 38: Überlebenswahrscheinlichkeit aller drei Immunsuppressivagruppen

Abkürzungen: LTX: Lungentransplantation; n: Anzahl der Patienten;

Beim Vergleich zwischen den Patienten mit Dreifachkombination Prednisolon, Cyclosporin und Azathioprin und denen mit Prednisolon, Tacrolimus und Azathioprin zeigt sich in letzt genannter Gruppe ein Trend zu einer höheren Überlebenswahrscheinlichkeit ( $p=0,10$ ). Die Überlebensrate beträgt bei dieser Immunsuppressivakombination nach einem halben Jahr 90,0%, nach einem Jahr 82,8%, nach drei Jahren 71,9%, nach fünf Jahren 64,4% und nach sieben Jahren 41,4%, die mittlere Überlebensdauer lässt sich mit 5,77 Jahren (95% CI: 4,50-7,05) angeben. Sie liegt damit in etwa auf dem Niveau der Immunsuppressivakombination aus Prednisolon, Tacrolimus und MycophenolatMofetil ( $p=0,84$ ) (Abbildung 39 und Tabellen 2 und 4).

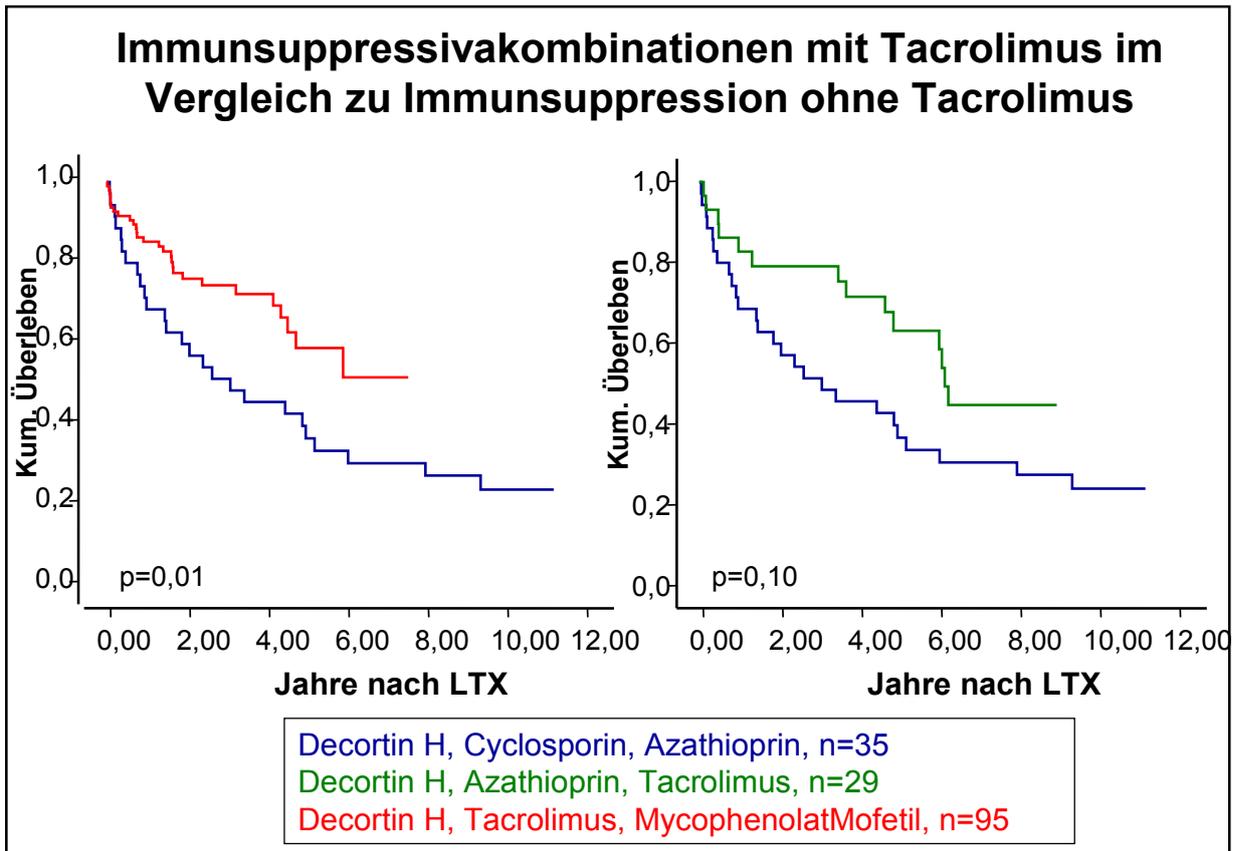


Abbildung 39: Vergleich von Immunsuppressivakombinationen mit und ohne Tacrolimus  
 Abkürzungen: LTX: Lungentransplantation; n: Anzahl der Patienten;

### **3.12. Bronchiolitis obliterans Syndrom als Risikofaktor für früheres Versterben**

Patienten, die eine chronische Abstoßung BOS entwickelten, verstarben signifikant häufiger ( $p < 0,001$  für  $BOS \geq 1$  und  $BOS \geq 2$ ,  $p = 0,001$  für  $BOS \geq 3$ ) und früher ( $p = 0,003$  für  $BOS \geq 1$ ,  $p = 0,002$  für  $BOS \geq 2$  und  $p = 0,006$  für  $BOS \geq 3$ ) als Patienten, bei denen kein BOS diagnostiziert wurde (Abbildung 40). Die durchschnittliche Überlebenszeit für Patienten ohne BOS betrug 5,82 Jahre (95% CI: 5,30-6,34), Patienten mit  $BOS \geq 1$  kamen auf 4,02 Jahre (95% CI: 3,08-4,96), Patienten mit  $BOS \geq 2$  erreichten 3,80 Jahre (95% CI: 2,82-4,84) und bei Patienten mit  $BOS \geq 3$  bestand eine Überlebenswahrscheinlichkeit von 3,61 Jahren (95% CI: 2,42-4,80). Nach drei Jahren lebten noch 84,6% der Patienten ohne BOS, 57,9% mit  $BOS \geq 1$ , sowie 53,8% mit  $BOS \geq 2$  und 44,4% mit  $BOS \geq 3$ . Die Fünfjahresüberlebenswahrscheinlichkeit für Transplantierte ohne BOS war mit 80,4% deutlich höher als die der Patienten mit

BOS  $\geq 1$  mit 37,2%. Noch geringer war sie für BOS  $\geq 2$ -Patienten mit 30,8% und für BOS 3-Patienten mit 22,2% (Tabellen 2 und 4).

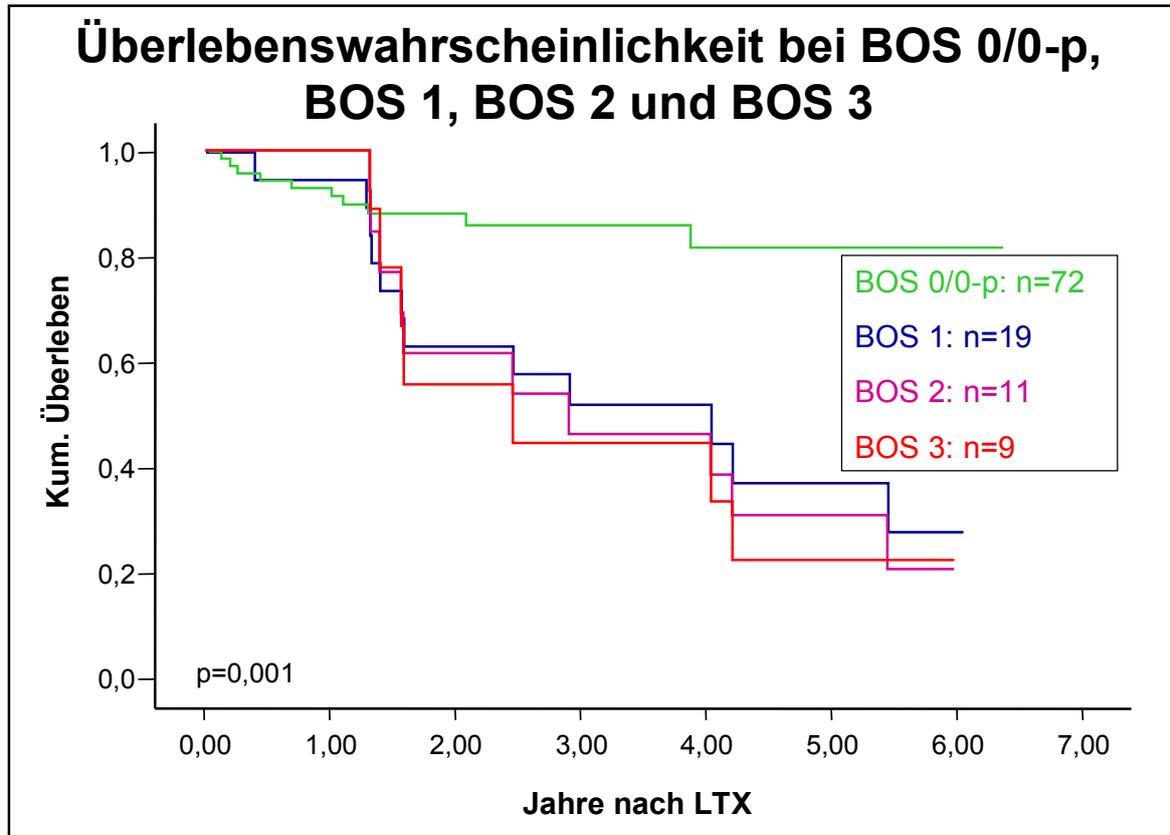


Abbildung 40: Überlebenswahrscheinlichkeit bei BOS 0/0-p, BOS 1, BOS 2 und BOS 3

Abkürzungen: BOS: Bronchiolitis obliterans Syndrom; LTX: Lungentransplantation; n: Anzahl der Patienten;

### **3.13. Multivariate Analysen**

Da eine gegenseitige Beeinflussung einzelner in Kaplan-Meier-Analysen detektierten Risikofaktoren nicht ausgeschlossen werden kann, wurden die als Risikofaktoren für ein BOS und Tod identifizierten Parameter in multivariaten Cox-Regressionen auf ihre Unabhängigkeit hin überprüft.

#### **3.13.1. Multivariate Analysen für BOS**

Eine multivariate Cox-Regression mit akuter Abstoßung  $A \geq 2$  und durchgeführtem Operationsverfahren konnte sowohl die akute Abstoßung  $A \geq 2$ , als auch die SLTX im Vergleich zur DLTX als unabhängige Prädiktoren für ein BOS identifizieren (Akute Abstoßung  $A \geq 2$ : HR=1,884 (95% CI: 1,598-6,134),  $p=0,001$ ; SLTX versus DLTX: HR=2,032 (95% CI: 1,090-3,787),  $p=0,026$ ). In einem Modell mit akuter Abstoßung

A $\geq$ 1 und durchgeführten Operationsverfahren konnte nur die akute Abstoßung A $\geq$ 1 als unabhängiger Risikofaktor ermittelt werden (Akute Abstoßung A $\geq$ 1: HR=9,124 (95% CI: 2,751-30,260), p=<0,001; SLTX versus DLTX: HR=1,653 (95% CI: 0,813-3,359), p=0,165). Somit kann die Rolle des gewählten Operationsverfahrens hinsichtlich eines Auftretens eines BOS bei den vorliegenden Daten nicht endgültig geklärt werden.

### **3.13.2. Multivariate Analysen für früheres Versterben nach Lungentransplantation**

In einem multivariaten Cox-Regressions-Modell konnten sowohl die akute Abstoßung A $\geq$ 2, als auch eine SLTX verglichen mit einer DLTX als unabhängige Risikofaktoren für ein früheres Versterben identifiziert werden (akute Abstoßung A $\geq$ 2: HR=1,884 (95% CI: 1,059-3,352), p=0,031; SLTX versus DLTX: HR=2,032 (95% CI: 1,090-3,787), p=0,026). Eine weitere multivariate COX-Regression erbrachte auch den Nachweis, dass die akute Abstoßung A $\geq$ 1 ein Risikofaktor für eine geringere Überlebenswahrscheinlichkeit nach Transplantation unabhängig vom gewählten Operationsverfahren darstellte (akute Abstoßung A $\geq$ 1: HR=1,958 (95% CI: 1,045-3,671), p=0,036; SLTX versus DLTX: HR=1,972 (95% CI: 1,005-3,272), p=0,048). Somit bleibt festzustellen, dass den hier vorliegenden Daten nach sowohl die akute Abstoßung A $\geq$ 1, als auch die akute Abstoßung A $\geq$ 2 und eine SLTX gegenüber einer DLTX als unabhängige Risikofaktoren für einen früheren Tod nach Lungentransplantation sind.

## 4. Diskussion

Das Münchner Lungentransplantationsprogramm startete in den 1980-er Jahren. Nach mehrjähriger Forschung erfolgte die erste einseitige Lungentransplantation 1991 bei einer Patientin mit IPF, die 6,17 Jahre nach der Transplantation nach bis dahin gutem Verlauf bei einem Verkehrsunfall ums Leben kam. Die erste doppelseitige Lungentransplantation wurde 1992 erfolgreich durchgeführt. Der Patient verstarb 2,14 Jahre nach Transplantation an einer akuten gastrointestinalen Blutung. Mit 195 Transplantationen seit 1991 ist München das zweitgrößte deutsche Lungentransplantationszentrum.

Die Überlebenszahlen der Patienten des Münchner Lungentransplantationsprogramms liegen mit einem Gesamtüberleben von 76,1% nach einem Jahr, 61,5% nach drei, 51,7% nach fünf und 31,4% nach zehn Jahren leicht über den Überlebenszahlen, die von der International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) mit 76% nach einem Jahr, 60% nach drei, 49% nach fünf und 24% nach zehn Jahren angegeben werden <sup>152</sup>. Überlebenszahlen von verschiedenen Transplantationszentren sind wegen Unterschieden in Demografie, Transplantationsprozedere und Patientenselektion schwer zu vergleichen. Dennoch ist festzustellen, dass sie sich in ähnlichen Dimensionen bewegen: Meyers et al. berichten nach zehnjähriger Erfahrung von 450 Transplantationen bei 443 Patienten von einem 1-, 3-, 5- und 10-Jahres Gesamtüberleben von 83%, 70%, 54% und 30% <sup>90</sup>, Harringer et al. von 77%, 70% und 63% nach einem Jahr, drei und fünf Jahren (282 Lungen- und Herz-Lungentransplantationen bei 258 Patienten) <sup>55</sup> und Speich et al. von 77% nach einem Jahr, 67% nach drei und 64% nach fünf Jahren (242 Lungentransplantationen bei 242 Patienten) <sup>136</sup>. De Perrot et al. geben die Überlebenszahlen bei über 20-jähriger Erfahrung mit 521 Transplantationen bei 501 Patienten mit 55,1% nach fünf, 35,3% nach zehn und 26,5% nach 15 Jahren an <sup>26</sup>. Der in München festzustellende Trend der in den letzten Jahren gestiegenen Überlebensraten liegt in Übereinstimmung mit den Berichten der ISHLT. Diese konnte eine verbesserte Überlebensrate bei Vergleich der zwischen 1988 und 1994 Transplantierten mit denen von 1995 bis 2000 und 2000 bis 2004 feststellen <sup>152</sup>. Dass sich in München nur ein Trend ergibt, lässt sich mit den im Vergleich zur ISHLT geringeren Fallzahlen erklären. Bei der Verbesserung der Überlebenszahlen ist aber auch anzumerken, dass die Indikationsspektren zur Lungentransplantation, die

Patientenselektion in Hinblick auf Hochrisikopatienten und begleitende chronische Grunderkrankungen und auch die obere Altersgrenze eine deutliche Erweiterung erfahren haben <sup>26</sup>. Insofern wäre der Trend ohne diese Erweiterungen möglicherweise stärker ausgefallen.

Größter limitierender Faktor für das Langzeitüberleben ist das Bronchiolitis obliterans Syndrom (BOS). Bei den Daten der MLTG beträgt das BOS-freie Intervall durchschnittlich 5,29 Jahre. Nach einem Jahr haben 4,6%, nach drei Jahren 23,3%, nach fünf Jahren 29,6% ein Bronchiolitis obliterans Syndrom  $\geq 1$ . Damit liegt die Inzidenzrate im Rahmen der in anderen Arbeiten angegebenen Zahlen: Gottlieb et al. beschreiben die mediane Zeit bis zur Diagnose mit circa 1,5 Jahren, fünf Jahre nach Transplantation sind 50% bis 60% der Patienten von BOS betroffen <sup>47</sup>. Meyers et al. geben den Prozentsatz der Patienten mit BOS mit 18% nach einem Jahr, 58% nach drei Jahren und 75% nach fünf Jahren an <sup>90</sup>. Einer weiteren Studie zufolge beträgt die mittlere Zeit bis zur Diagnose eines BOS  $\geq 1$  durchschnittlich 4,3 Jahre, fünf Jahre nach Transplantation haben 55% und zehn Jahre nach Transplantation 82% ein BOS  $\geq 1$  <sup>89</sup>. Die ISHLT spricht bei 43% der Patienten fünf Jahre nach Transplantation von einem BOS  $\geq 1$ , wobei es bei 33% zu einer fortschreitenden Erkrankung kommt <sup>152</sup>, neun Jahre nach Transplantation sind zwischen 90% und 100% der Patienten betroffen <sup>63</sup>. Im MLTG-Transplantationsprogramm haben BOS  $\geq 2$  nach einem Jahr 1,2%, nach drei Jahren 13,4% und nach fünf Jahren 28,5%, BOS  $\geq 3$  nach einem Jahr 1,2%, nach drei Jahren 8,1% und nach fünf Jahren 14,2%. Sharples et al. verzeichnen in ihrem Transplantationsprogramm nach einem Jahr 11%, nach drei Jahren 25% und nach fünf Jahren 34% der Patienten mit einem BOS  $\geq 2$  <sup>132</sup>. Für BOS  $\geq 3$  liegt die Inzidenz bei 4% nach einem Jahr, 17% nach drei Jahren und 21% nach fünf Jahren <sup>132</sup>. Heng et al. geben für fünf Jahre nach Transplantation die Zahlen für BOS-freie Patienten mit 36% für BOS  $\geq 1$ , mit 51% für BOS  $\geq 2$  und mit 66% für BOS  $\geq 3$  an <sup>58</sup>. Rutherford und Kollegen berichten in ihrer Studie über die BOS-Stadien zehn Jahre nach Lungentransplantation von 18% für BOS 0-p, von 46% für BOS 1 und von jeweils 18% für BOS 2 und BOS 3 <sup>126</sup>. Somit ist insgesamt zu konstatieren, dass im Vergleich zur international publizierten Literatur in der vorliegenden Studie weniger Patienten ein BOS entwickelt haben.

In den vorliegenden Daten können Unterschiede in Bezug auf die Entwicklung eines BOS und das Gesamtüberleben nach Transplantation in Abhängigkeit von der durchgeführten Operation nachgewiesen werden: Patienten mit SLTX verglichen mit DLTX bekommen häufiger und früher ein BOS  $\geq 1$  oder  $\geq 2$ . Für Stadium 3 ergab sich lediglich ein Trend für häufigeres und früheres Auftreten eines BOS bei SLTX-Patienten im Vergleich zu DLTX-Patienten. Dies lässt sich möglicherweise durch die – im Vergleich zu BOS $\geq 1$  und BOS $\geq 2$  – niedrigen Fallzahlen der Patienten mit BOS  $\geq 3$  erklären. In einer multivariaten Cox-Regression konnte die SLTX verglichen mit der DLTX neben der akuten Abstoßung A $\geq 2$  als unabhängiger Risikofaktor für BOS  $\geq 1$  identifiziert werden, eine Benennung als unabhängiger Risikofaktor für BOS gelang aber in einem Modell mit akuter Abstoßung A $\geq 1$  nicht.

In der Literatur wird die Rolle der Operationsart kontrovers diskutiert: Hadjiliadis et al. können in einer multivariaten Analyse bei Patienten nach DLTX reduzierte BOS-Raten im Vergleich zu SLTX-Patienten nachweisen. Die Zahl der Patienten ohne BOS ein Jahr bzw. drei Jahre nach Transplantation wird bei DLTX-Patienten mit 94,8% bzw. 68,1% und bei SLTX-Patienten mit 93,1% bzw. 50,1% angegeben<sup>50</sup>. Gerbase et al. beschreiben für SLTX-Patienten ein nahezu doppelt so hohes Risiko für ein BOS als für DLTX-Patienten<sup>43</sup>. Cassivi et al. berichten für Emphysempatienten bei DLTX als gewähltem Operationsverfahren über eine längere BOS-Freiheit im Vergleich zu Patienten, die eine SLTX bekamen<sup>16</sup>. Khalifah et al. können für die SLTX verglichen mit der DLTX nur für BOS-Stadium  $\geq 1$  höhere BOS-Raten feststellen<sup>67</sup>. In anderen Studien wird dagegen in keiner durchgeführten Operationsart ein Risiko für ein BOS gesehen<sup>3, 8, 90</sup>.

Patienten mit SLTX versterben den hier vorliegenden Daten zufolge häufiger und früher als Patienten mit DLTX. Diese Beobachtung wird ebenfalls in der Literatur diskutiert. Trulock et al beschreiben im Transplantationsbericht der ISHLT 2005 eine signifikant bessere Überlebensrate für Patienten mit DLTX<sup>152</sup>, allerdings fallen die Unterschiede im Vergleich zu früheren ISHLT-Berichten geringer aus<sup>151</sup>. Über einen Vorteil zugunsten der DLTX-Patienten berichten auch de Perrot et al., allerdings mit der Einschränkung, nur Patienten mit Emphysem/ COPD, PAH und IPF analysiert zu haben<sup>26</sup>. Moffat et al. geben die 1-, 3-, und 5-Jahres Überlebensraten für SLTX-Patienten mit 81%, 69% und 45%, für DLTX-Patienten mit 88%, 66% und 55% an<sup>93</sup>.

Demgegenüber finden sich Arbeiten, die keinen signifikanten Unterschied zwischen beiden Operationsverfahren sehen <sup>14, 136</sup>.

Für die Indikation Emphysem/COPD liegen einige Studien vor, bei denen sich ebenfalls kein Konsens findet, für welches Operationsverfahren ein längeres Gesamtüberleben wahrscheinlich ist <sup>16, 55, 79, 87, 112, 140, 161</sup>. Auch für die IPF gibt es eine Divergenz in der Literatur <sup>88</sup>. Gleichzeitig konnten Gerbase et al. in ihrer Studie keine wesentlichen Unterschiede zwischen Patienten nach SLTX bzw. DLTX in Bezug auf das funktionelle Outcome und die Lebensqualität feststellen <sup>43</sup>.

Verglichen mit der DLTX führt die SLTX bei den vorliegenden Daten zu einem häufigeren Auftreten eines BOS und einem verkürzten Überleben nach Transplantation. Anzumerken ist hierbei aber auch, dass sich die beiden Transplantationsarten beispielsweise hinsichtlich Alter und Indikationsspektrum deutlich unterscheiden <sup>152</sup>, so dass der Vorteil des längeren Überlebens der beidseitig transplantierten Patienten nicht allein auf die unterschiedliche Transplantationsart zurückzuführen ist. Trotzdem konnte in dieser Studie anhand multivariater Analysen die SLTX als unabhängiger Risikofaktor hinsichtlich eines BOS und eines kürzeren Überlebens benannt werden. Als ursächlich für einen schlechteren Verlauf der SLTX ist zu vermuten, dass sich bei Patienten mit SLTX vorhandene Infektionen der nativen Lunge auf die neu transplantierte Lunge ausbreiten und somit über chronische Entzündungsprozesse zu einem BOS führen könnten <sup>50</sup>. Eine weitere Möglichkeit für ein häufigeres Auftreten eines BOS könnte in der Lungenfunktionsmessung selbst liegen: Da die BOS-Definition eine relative FEV<sub>1</sub>-Abnahme von 20% des postoperativen Bestwertes zugrunde legt, erreicht ein SLTX-Patient diesen Grenzwert bei gleichem absoluten FEV<sub>1</sub>-Verlust schneller, als ein DLTX-Patient, der einen höheren Ausgangswert aufweist <sup>50</sup>. Zudem wird in den Lungenfunktionsuntersuchungen bei SLTX-Patienten immer auch der Einfluss der nativen Lunge mitgemessen. Hierbei könnte es im Vergleich mit der DLTX zu schlechteren Messwerten kommen, die dazu führen könnten, dass häufiger ein BOS diagnostiziert wird <sup>50</sup>. Das gleichzeitige Vorliegen einer nativen Lunge zusammen mit einer transplantierten Lunge bei SLTX könnte Lymphozyten, Makrophagen und andere inflammatorische Zellen aktivieren und damit häufiger zu einer Bronchiolitis obliterans führen mit der Folge eines klinischen Auftretens eines BOS <sup>50</sup>. Weitere Forschungsarbeit scheint notwendig, um zu klären, ob SLTX oder DLTX zu

unterschiedlichen Immunprozessen führen, die einen Einfluss auf die Pathogenese des BOS haben könnten. Möglicherweise ist erst dann der Einfluss des gewählten Operationsverfahrens auf ein BOS und das Überleben nach Lungentransplantation zu beantworten. Zum jetzigen Zeitpunkt kann festgestellt werden, dass die Ergebnisse der hier vorliegenden Studie vielfach eine Übereinstimmung mit den Ergebnissen anderer Zentren zeigen.

Hinsichtlich der drei häufigsten Indikationen sind in der vorliegenden Arbeit im Hinblick auf ein Bronchiolitis obliterans Syndrom und das Gesamtüberleben nach Transplantation keine wesentlichen Unterschiede feststellen. Auch in mehreren anderen Studien kann kein Einfluss der zugrundeliegenden Erkrankung für das Entstehen eines BOS nachgewiesen werden <sup>3, 50, 58, 67, 90, 132, 149</sup>. Die BOS-freien Intervalle für Patienten mit CF werden mit 95% nach einem Jahr, 70% nach drei und 65% nach vier Jahren angegeben <sup>115</sup>. Bei Bech et al. lässt sich bei 10% nach einem Jahr, bei 23% nach drei und bei 40% nach fünf Jahren ein BOS diagnostizieren <sup>4</sup>, während Mendeloff et al. mit 19% nach einem Jahr und mit 57% nach fünf Jahren eine deutlich höhere Inzidenzrate für BOS bei CF-Patienten nachweisen können <sup>85</sup>. Haider und Mitarbeiter können ein mittleres BOS-freies Intervall für COPD- und Emphysepatienten für die ersten 15,3 Monate nach Transplantation berechnen <sup>51</sup>. Bei IPF vergehen im Mittel 13,2 Monate bis zum Auftreten eines BOS <sup>51</sup>.

Trulock et al. beschreiben die mittlere Überlebenszeit für CF-Patienten mit 5,8 Jahren, für Patienten mit A1AT-Mangel mit 5,1 Jahren, für COPD-Patienten mit 4,8 Jahren und für Patienten mit PAH mit 4,3 Jahren. Die schlechteste Prognose haben Patienten bei Diagnose IPF mit 3,7 Jahren <sup>152</sup>. De Meester et al. können die beste Überlebensrate bei Patienten mit CF, gefolgt von Emphysem/COPD- und IPF-Patienten (n=744) nachweisen <sup>25</sup>. Charman et al. geben die Einjahresüberlebensrate für Patienten mit PAH mit 80% als am höchsten an, gefolgt von Patienten mit COPD (73%), mit CF (71%) und mit Bronchiektasien (71%). Die ungünstigste Prognose ist ihrer Studie nach mit 55% bei Patienten mit pulmonaler Fibrose zu verzeichnen <sup>18</sup>. Auch in der Studie von de Perrot et al. erreichen die Patienten mit PAH oder Mukoviszidose die besten Überlebensraten <sup>26</sup>. Die Überlebenswahrscheinlichkeit für Patienten mit CF wird mit 79% nach einem Jahr, 70% nach drei und 65% nach fünf Jahren angegeben <sup>108</sup>, Vricella et al. berichten von 93% nach einem, 78% nach drei, 62% nach fünf und 48% nach zehn Jahren <sup>158</sup>. Für Patienten mit COPD beträgt die

Gesamtüberlebensrate 80% nach einem, 62% nach drei und 42% nach fünf Jahren<sup>150</sup>. Für Patienten mit IPF wird die Einjahresüberlebensrate mit 93% berechnet, nach zwei Jahren mit 64% und nach fünf Jahren mit 39%<sup>143</sup>.

Es finden sich aber auch Studien, die einzelnen Grunderkrankungen keine große Bedeutung für ein BOS oder eine geringere Überlebenswahrscheinlichkeit zuschreiben: Burton et al. können zwar bei Patienten mit IPF die höchste perioperative Mortalität beschreiben, aber die Überlebensrate zwischen den verschiedenen Diagnosen zeigt keine statistischen Unterschiede<sup>14</sup>. Speich et. al beobachten die schlechtesten Überlebensraten bei Patienten mit PAH, während es für andere Indikationen ebenfalls keine statistischen Unterschiede gibt<sup>136</sup>.

Einen wesentlichen Einfluss auf widersprüchliche Berichte in der Literatur haben verschieden hohe Fallzahlen: Studien mit hohen Fallzahlen können noch am ehesten Unterschiede für verschiedene Grunderkrankungen – und dort auch meistens nur für die Mortalität und nicht für ein BOS – nachweisen. Andererseits sollte auch hier nicht außer Acht gelassen werden, dass Indikationen, für die höhere Überlebenswahrscheinlichkeiten prognostiziert werden, wie beispielsweise die CF, überwiegend zu Transplantationen in einem frühen Lebensalter führen<sup>152</sup>. Zudem scheint sowohl das Auftreten eines BOS, als auch die Mortalität im längerfristigen Verlauf nach Transplantation eher durch die nach Transplantation auftretenden Komplikationen – beispielsweise akute Abstoßung oder Infektionen – bedingt zu sein<sup>152</sup>. In der Zusammenschau der unterschiedlichen Aspekte kann geschlossen werden, dass die Grunderkrankungen für die Genese eines BOS und für die Mortalität - wenn überhaupt - nur eine untergeordnete Rolle spielen.

Inwieweit das Alter bei Transplantation für die Prognose nach LTX eine Rolle spielt, ist Diskussionsthema in der Literatur. Die hier erhobenen Daten zeigen, dass Patienten, bei denen eine chronische Abstoßung  $BOS \geq 1$  auftritt, älter sind als Patienten, die kein BOS bekommen. Für die chronische Abstoßung  $BOS \geq 2$  ergibt sich ein ähnlicher – allerdings nicht signifikanter - Trend, wohingegen Patienten mit  $BOS \geq 3$  nicht älter sind als Patienten ohne BOS. Für alle drei untersuchten BOS-Stadien finden sich in keiner Altersgruppe verlängerte BOS-freie Intervalle. In der Literatur überwiegt die Meinung, dass das Alter des Empfängers zum Zeitpunkt der Transplantation kein Prädiktor hinsichtlich eines BOS darstellt: Sharples und Kollegen können unter 25 vorliegenden Studien drei Studien finden, in denen eine

Assoziation zwischen jungen Patienten und BOS gezogen werden kann<sup>131</sup>. Heng et al. schließen ein unterschiedliches Empfängeralter als Risiko für ein BOS aus<sup>58</sup>. Gleiches gelingt Hadjiadis et al mittels Cox-Analysen und Bando und Kollegen mittels univariater Analyse<sup>3, 50</sup>. Khalifah et al. können das Empfängeralter, unterteilt in Dekaden, für keines der drei BOS-Stadien als Risikofaktor für ein kürzeres BOS-freies Intervall identifizieren<sup>67</sup>. Der in der vorliegenden Studie häufigere BOS-Nachweis bei älteren Patienten bei gleichzeitigen nicht nachweisbaren längeren BOS-freien Intervallen in verschiedenen Altersgruppen ist möglicherweise auf die unterschiedlichen Transplantationsarten – häufiger SLTX bei älteren Patienten und DLTX bei Jüngeren – zurückführbar.

Bei Auswertung der Daten der MLTG können keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Überlebenswahrscheinlichkeit zwischen jüngeren und älteren Patienten festgestellt werden. Im jährlichen Transplantationsbericht der ISHLT beschreiben Trulock et al. ebenfalls ähnliche Überlebensraten für 18- bis 34-Jährige und 35- bis 49-Jährige. Sie können aber eine höhere Überlebenswahrscheinlichkeit der unter 50-Jährigen im Vergleich zu den zum Zeitpunkt der Transplantation über 50-Jährigen nachweisen – allerdings mit der Einschränkung, dass andere das Langzeitüberleben beeinflussende Faktoren oder andere demografische Unterschiede in den Gruppen nicht berücksichtigt wurden<sup>152</sup>.

De Perrot et al. können in ihrem zwanzigjährigen Erfahrungsbericht keinen Einfluss des Alters zum Zeitpunkt der Transplantation auf das Langzeitüberleben feststellen<sup>26</sup>, ebenso wenig wie Lama et al. in ihrer Verlaufsanalyse fünf Jahre nach Transplantation<sup>75</sup>. Andere Studien können geringere Überlebenszeiten bei Empfängern mit Alter größer 60 Jahren im Vergleich zu jüngeren Patienten berichten<sup>14, 36, 136</sup>. In Bezug auf die 5-Jahresüberlebensrate schneiden demnach Patienten älter als 60 Jahre mit 61% schlechter ab, als Patienten jünger als 60 Jahre mit 82%<sup>36</sup>. Meyer et al. untersuchen 2260 Lungentransplantierte in einer Multi-Center-Studie mit COPD mittels univariater Cox-Analyse. Die 1- und 5-Jahres Gesamtüberlebensrate für Patienten jünger als 50 Jahre bei Transplantation werden mit 80% und 44% für SLTX und mit 85% und 68% für DLTX-Patienten angegeben. Bei Patienten zwischen 50 und 60 Jahren sind die 1- und 5-Jahresüberlebensraten für die SLTX 79% und 40% und für die DLTX 80% und 61%. Bei Patienten, die bei Transplantation älter als 60 Jahre waren, lebten in der Gruppe der SLTX noch 73% nach einem Jahr und 36% nach fünf Jahren, verglichen mit je 66% nach einem und

nach drei Jahren bei Patienten nach DLTX. Eine 5-Jahresüberlebensrate konnte nicht mehr berechnet werden <sup>87</sup>. In anschließend durchgeführten multivariaten Cox-Regressionen können sowohl höheres Lebensalter als auch die Kombination aus Alter und durchgeführtem Operationsverfahren als unabhängige Faktoren mit Beeinflussung des Überlebens identifiziert werden <sup>87</sup>.

Ein Einfluss des Alters auf den Posttransplantationsverlauf wäre in Anbetracht der mit zunehmendem Alter assoziierten Begleiterkrankungen und dem damit verbundenen schwereren Management nach Transplantation durchaus zu erwarten <sup>150</sup>. Aber weder in den Daten der MLTG noch in vielen anderen Single-Center-Studien spielt das Alter des Empfängers eine Rolle für ein häufigeres oder früheres BOS oder eine höhere oder frühere Mortalität. Der Grund hierfür könnte in den Allokationsprozessen der Lungentransplantation liegen: Begleiterkrankungen werden in den Untersuchungen vor Listung zur Transplantation aufgedeckt und behandelt, Patienten mit möglichen lebenslimitierenden Begleiterkrankungen werden nicht gelistet. In der Nachbetreuung der LTX-Patienten könnte ein weiterer Faktor liegen, da durch die regelmäßigen Kontrolluntersuchungen Begleiterkrankungen früh auffallen und zu einer frühzeitigen Therapie führen. Dies könnte ein Erklärungsansatz dafür sein, weshalb das Alter des Patienten für BOS und Mortalität keine herausragende Rolle spielt.

Die Geschlechtszugehörigkeit des Empfängers hat den vorliegenden Daten nach keinen Einfluss auf die chronische Abstoßung im Sinne von BOS oder auf das Gesamtüberleben.

Die Auswertung der Literatur ergibt weder für das weibliche noch für das männliche Geschlecht häufigeres oder früheres Auftreten eines BOS. Sharples et al. können in ihrer Literaturübersicht keine Studie finden, in der das Geschlecht des Empfängers hierauf einen Einfluss hat <sup>131</sup>. Khalifah et al. stellen für keines der drei BOS-Stadien einen Vor- oder Nachteil des weiblichen gegenüber dem männlichen Geschlecht bezüglich des BOS-freien Intervalls fest <sup>67</sup>. Auch Heng und Mitarbeiter, Bando et al. und Cassivi et al. können in ihren Studien das Geschlecht des Empfängers nicht als Risikofaktor für früheres oder häufigeres BOS-Auftreten identifizieren <sup>3, 16, 58</sup>. Ähnliches gilt für das Überleben nach Transplantation. Die ISHLT kann weder das Geschlecht des Empfängers noch das des Spenders als Risikofaktoren für ein

verkürztes Gesamtüberleben nach Transplantation identifizieren <sup>151</sup>. Insgesamt ist ein weitgehender Konsens feststellbar, dass das Geschlecht des Empfängers keine Rolle spielt in Bezug auf ein häufigeres oder früheres Versterben nach Lungentransplantation, <sup>14, 75, 111, 130, 136</sup>. Roberts et al. können aber in einer univariaten Cox-Analyse (n=98) nachweisen, dass weibliche Empfänger eine längere Überlebenswahrscheinlichkeit haben <sup>124</sup>. Darüber hinaus hat eine Nichtübereinstimmung zwischen dem Geschlecht des Empfängers und des Spenders (Geschlecht-Mismatch) einen positiven Einfluss auf das Überleben nach Lungentransplantation, während für die Kombination aus männlichem Empfänger und männlichem Spenderorgan Indizien für die schlechteste Überlebenswahrscheinlichkeit vorliegen <sup>124</sup>. Diesen Vorteil des Geschlecht-Mismatches können Roberts et al. auch für die Bronchiolitis obliterans zeigen: Patienten mit Mismatch haben ein durchschnittlich längeres Intervall bis zur histologisch gesicherten Bronchiolitis obliterans <sup>124</sup>. Ihnen gelingt zudem in multivariaten Regressionsanalysen der Nachweis, dass weibliche Patienten, die ein Organ eines männlichen Spenders erhielten, eine signifikant längere Zeit bis zum Auftreten einer BO hatten, als Patienten, denen ein Organ des gleichen Geschlechtes transplantiert wurde oder männliche Patienten, die ein Organ einer Frau erhielten <sup>124</sup>. Die Autoren dieser Studie erklären die längeren BO-freien Intervalle für die weiblichen Patienten mit transplantierten männlichen Organen damit, dass die männlichen Spenderlungen durchschnittlich größer sind als die weiblichen. Dies könnte zu einer höheren respiratorischen Reserve führen, die sich in einer längeren BOS-freien Zeit beziehungsweise in einem längeren Überleben nach Transplantation äußern könnte. Der Großteil der publizierten Studien sieht aber – genauso wie die vorliegende Studie – weder für Männer noch für Frauen oder Organtransplantationen mit einem Geschlecht-Mismatch Vor- oder Nachteile für BOS oder Überleben nach Transplantation.

Der unterschiedliche CMV-Status zwischen Empfänger und Spender bei Transplantation beeinflusst den vorliegenden Daten nach die Prognose bezüglich des Langzeitüberlebens nicht: Es können zwischen Patienten mit Risikokombination Empfänger negativ und Spender positiv verglichen mit den drei Kombinationen Empfänger und Spender positiv/ Empfänger und Spender negativ/ und Empfänger negativ, Spender positiv nahezu gleich lange Überlebensraten festgestellt werden.

Auch andere Transplantationszentren können keinen Unterschied in Hinblick auf das Gesamtüberleben nachweisen <sup>136</sup>. Trotzdem wird CMV-Mismatch als eines der größten Risiken nach Lungentransplantation angesehen <sup>76, 149</sup>. Die Papworth-Group zeigt, dass CMV-Mismatch bei Herz-/Lungentransplantierten zu schweren, oftmals letal ausgehenden Krankheiten führen kann <sup>164</sup>. Darüber hinaus begünstigt CMV-Mismatch das spätere Auftreten von CMV-Infektionen, die wiederum als Risikofaktor für ein BOS angesehen werden <sup>107, 149</sup>. Andere Studien können sogar einen negativen Einfluss auf das Gesamtüberleben feststellen <sup>10, 35</sup>. Bonatti et al. untersuchten 139 Herz-Lungen- und 54 Lungentransplantationspatienten. Sie können für die CMV-Risikokombination mit negativem Empfänger und positivem Spender fünf Jahre nach Transplantation mit 43% signifikant schlechtere Überlebensraten nachweisen als für Patienten ohne Risikokombination <sup>10</sup>.

In den Daten der MLTG können weder in Bezug auf Häufigkeit noch auf früheres Auftreten von BOS Unterschiede bei verschiedenem CMV-Status zwischen Empfänger und Spender beobachtet werden. Der Einfluss des CMV-Mismatches auf ein BOS wird in der Literatur kontrovers diskutiert: Estenne et al. weisen darauf hin, dass CMV als Risikofaktor für BOS schwierig zu interpretieren sei, da die CMV-Definitionen zwischen den verschiedenen Zentren sehr unterschiedlich seien <sup>34</sup>. Jedenfalls berichten Heng et al. in ihrer Studie die Nichtübereinstimmung im CMV-Status zwischen Empfänger und Spender als unabhängigen Risikofaktor für BOS <sup>58</sup>. Ähnliches gelingt Reichenspurner und Mitarbeitern mittels univariater Analysen <sup>119</sup>. Hadjiliadis et al. benennen für Patienten mit Risikokombination ein 1,93-fach (95% CI: 1,07-3,50) erhöhtes Risiko für BOS <sup>50</sup>. Smith et al. können für Transplantatempfänger mit negativem CMV-Status bei positivem CMV-Status des Spenderorgans bei Vergleich mit allen anderen möglichen CMV-Kombinationen eine Zunahme von früh auftretendem BOS feststellen <sup>133</sup>. Demgegenüber können Luckraz und Kollegen bei 33 CMV-Risikopatienten bei Vergleich mit den drei anderen möglichen CMV-Empfänger-/Spendergruppen (n=413) keine erhöhte Inzidenz für ein BOS entdecken <sup>80</sup>. Palmer et al. analysierten Patienten mit Risikokombination unter dem Gesichtspunkt einer prophylaktischen CMV-Therapie mit Ganciclovir, die intravenös und in Kombination mit CMV-Hyperimmunglobulin über drei Monate durchgeführt wurde. Sie zeigen, dass die Überlebenswahrscheinlichkeit in den ersten 30 Monaten nach Transplantation bei Patienten mit oraler Ganciclovirtherapie signifikant höher war als bei den Patienten, die keine prophylaktische Therapie

erhielten <sup>107</sup>. Für das BOS ergibt sich lediglich ein Trend zu einer niedrigeren BOS-Prävalenz nach drei Jahren, allerdings waren die Zeiten bis zum Auftreten eines BOS in beiden Gruppen identisch <sup>107</sup>. Auch wenn diese Studie nur eine verbesserte Überlebenswahrscheinlichkeit in den ersten zweieinhalb Jahren nach Transplantation nachweist und in Bezug auf BOS keine Unterschiede zwischen beiden Gruppen bestehen, so ist möglicherweise ein Rückschluss auf den Nutzen der CMV-Prophylaxe-Therapie mit Ganciclovir erlaubt. Der langfristige Nutzen einer initialen Ganciclovirprophylaxe nach Transplantation ist möglicherweise fraglich, zumindest scheint eine Therapie zu verbesserten Überlebenszahlen innerhalb der ersten Jahre nach Transplantation beizutragen. Im MLTG-Transplantationsprogramm erhalten Patienten mit CMV-Risikokombination (E-/S+) eine dreimonatige orale Prophylaxe mit Ganciclovir, zudem wird initial wöchentlich und später bei den Kontrolluntersuchungen eine serologische PCR-Untersuchung auf CMV als Screening-Untersuchung durchgeführt und bei positivem Ergebnis eine antivirale Therapie begonnen. Vielleicht liegt in der initialen Prophylaxe gegen CMV und den regelmäßigen CMV-Screeninguntersuchungen mit nachfolgender Behandlung bei positivem CMV-Nachweis der Grund dafür, dass bei der vorliegenden Studie kein Zusammenhang zwischen der CMV-Mismatchrisikokombination und einem BOS oder dem früheren Versterben gezogen werden kann.

Aus den vorliegenden Daten dieser Studie können HLA-Mismatches zwischen Empfänger und Spender nicht als Risikofaktor für ein Bronchiolitis obliterans Syndrom und nicht als limitierender Faktor hinsichtlich des Gesamtüberlebens identifiziert werden. Große Studien können die Bedeutung der unterschiedlichen HLA-Typen in Hinblick auf Organversagen und akute Abstoßungsrate nach Nierentransplantation nachweisen <sup>101, 102</sup>. Dasselbe Ergebnis zeigt sich bei Patienten nach Herztransplantation <sup>94, 103, 134</sup>. Die Bedeutung des HLA-Mismatches bei Lungentransplantation ist derzeit noch unklar: Quantz et al. beobachten bei 3549 Patienten einen deutlichen Unterschied hinsichtlich des Gesamtüberlebens in Abhängigkeit von der Anzahl der HLA-Mismatches in multivariaten Analysen. Die Anzahl der HLA-A- und HLA-DR-Mismatches scheint Prädiktor für eine höhere Sterblichkeit innerhalb des ersten Jahres zu sein, während die Gesamtzahl der HLA-Mismatches in den A-, B- und DR-HLA-Genloci eine Aussage über die Drei- und Fünfjahresüberlebensrate erlaubt <sup>114</sup>. Ein Einfluss als Risikofaktor für ein Bronchiolitis

obliterans Syndrom bestätigt sich nicht <sup>114</sup>. Wisser et al. können anhand der Summe der HLA-Mismatches in den HLA-A-, B- und DR-Genloci keine verringerte Gesamtüberlebensrate in Abhängigkeit von der Zahl der Mismatches feststellen, wohl aber bei Analyse der einzelnen Genloci einen Überlebensvorteil für keinen und einen Mismatch gegenüber zwei Mismatches im HLA-B-Gen <sup>163</sup>. Laut anderen Studien besteht kein Einfluss unterschiedlicher HLA-Typen zwischen Empfänger und Spender auf das Gesamtüberleben <sup>67, 70, 156</sup>. Schulman et al. können Mismatches in den HLA-B- und HLA-DR-Genotypen als wichtigen Risikofaktor für hochgradige akute Abstoßungen nach Lungentransplantation nachweisen <sup>128</sup>. HLA-Mismatch ist nach Angaben der ISHLT ein Risikofaktor sowohl für ein BOS als auch für eine geringere Überlebenswahrscheinlichkeit nach Transplantation <sup>152</sup>.

Auch die Rolle, die der HLA-Mismatch hinsichtlich des Auftretens von BOS spielt, ist derzeit völlig unklar <sup>120</sup>: In mehreren Studien kann kein Einfluss auf früheres oder häufigeres Auftreten eines BOS nachgewiesen werden <sup>3, 45, 67, 114, 119</sup>. Heng et al. können für jeden HLA-Mismatch ein erhöhtes relatives Risiko von 1,32 (95% CI: 1,06-1,63) für ein BOS berechnen <sup>58</sup>, Kroshus et al. können die Gesamtzahl der HLA A-, HLA B- und HLA-DR-Mismatches als Risikofaktor identifizieren <sup>73</sup>. Andere Studien benennen nur bestimmte Genloci als Risikofaktoren für ein BOS: Schulman et al. können in einer univariaten Analyse HLA-A-Genlocus-Mismatch mit erhöhtem Risiko für BOS nachweisen <sup>129</sup>, Sundaesan und Mitarbeitern gelingt der gleiche Nachweis auch in multivariaten Analysen <sup>138</sup>. Wisser et al. können nur den Mismatch auf dem HLA-B-Genlocus als Risikofaktor bestimmen <sup>163</sup>. Eine Arbeit von Chalermkulrat et al. identifiziert eine größere Anzahl von kombinierten Mismatches auf den HLA-A und HLA-B-Genorten als Risikofaktor für BOS <sup>17</sup>, während zwei andere Studien dies nur für Mismatches auf dem HLA-DR Genlocus finden <sup>46, 156</sup>.

Alle Studien einschließlich der hier vorliegenden leiden unter dem gleichen Problem der geringen Patientenzahlen und – aufgrund der Organknappheit – der Häufigkeit mehrerer Mismatches zwischen Empfänger und Spender, während es kaum Transplantationen ohne Mismatches gibt. Dies macht statistische Berechnungen schwierig und könnte die widersprüchlichen Ergebnisse in der Literatur erklären. Zudem liegen meist nur univariate Analysen vor, so dass eine Gewichtung der vorliegenden Ergebnisse in multivariaten Analysen in Bezug auf bekannte Risikofaktoren erfolgen sollte. Zusätzlich erscheint es sinnvoll, die verschiedenen

HLA-A, HLA-B und HLA-DR-Mismatches einzeln zu betrachten, da bei vielen der oben aufgeführten Studien nur einzelne HLA-Genloci einen Einfluss auf BOS und Mortalität haben, nicht aber die Gesamtzahl aller HLA-A-, HLA-B oder HLA-DR-Mismatches.

Unterschiedliche Ischämiezeiten zeigen sich bei den hier vorliegenden Daten nicht als erhöhtes Risiko für ein BOS. Die Dauer der Ischämie ist auch kein Prädiktor für eine höhere oder geringere Überlebenswahrscheinlichkeit nach Transplantation.

Die Überlebenszeiten bei verschiedenen Ischämiezeiten werden in der Literatur kontrovers diskutiert. Snell et al. können bei 38 HLTX, 33 SLTX und 35 DLTX bessere Überlebenswahrscheinlichkeiten bei Ischämiezeiten kleiner als fünf Stunden im Vergleich zu Ischämiezeiten mit mehr als fünf Stunden nachweisen<sup>135</sup>. Thabut et al. können in einer Multi-Center-Analyse bei 752 Patienten einen Zusammenhang zwischen längerer Ischämiezeit und verringertem Gesamtüberleben herstellen. Das Risiko für früheres Versterben nehme nach 330 Minuten Ischämiezeit deutlich zu<sup>144</sup>. Die ISHLT sieht eine längere Ischämiezeit in ihrem Bericht 2003 ebenfalls als Risiko für eine geringere Überlebenszeit nach Transplantation an<sup>151</sup>, allerdings finden sich unterschiedliche Ischämiezeiten in ihrem Bericht 2005 nicht mehr unter den Risikofaktoren für ein früheres Versterben nach Transplantation<sup>152</sup>. Novick et al. können verschiedenen Ischämiezeiten weder in einer univariaten noch in einer multivariaten Studie eine unabhängige Rolle für die Prognose des Langzeitüberlebens zuweisen<sup>98</sup>, sie können aber einen Zusammenhang zwischen hohen Ischämiezeiten in Kombination mit hohem Organspenderalter und niedrigerem Gesamtüberleben herstellen<sup>86</sup>. Ueno und Kollegen können bei 75 Patienten mit Ischämiezeiten unter fünf Stunden, zwischen fünf und acht Stunden und bei mehr als acht Stunden weder in Bezug auf akute oder chronische Abstoßung noch in Hinblick auf funktionelles Outcome und Zweijahresüberlebensrate Unterschiede beobachten<sup>154</sup>. Fiser und Mitautoren können bei Ischämiezeiten unter sechs und über sechs Stunden gleiche Mortalitätsraten nachweisen<sup>38</sup>. Auch bei Ischämiezeiten über acht Stunden kann in mehreren Studien kein Einfluss auf das Gesamtüberleben festgestellt werden<sup>38, 48</sup>.

Bei Betrachtung des Zusammenhanges zwischen längeren Ischämiezeiten und der Entstehung eines BOS fällt in der Literatur eine größere Einigkeit auf: Estenne et al

sehen – im Einklang mit den Angaben der ISHLT aus dem Jahr 2000 – längere Ischämiezeiten als Risikofaktor für ein BOS an <sup>34</sup>. Allerdings findet sich in den Berichten der ISHLT aus dem Jahr 2003 und 2005 kein Hinweis mehr auf gehäuftes oder früheres Auftreten eines BOS in Abhängigkeit von längeren Ischämiezeiten <sup>151, 152</sup>. In allen anderen uns vorliegenden Arbeiten, die Ischämiezeiten untersuchten, korrelieren unterschiedlich lange Ischämiezeiten nicht mit einem kürzeren BOS-freien Intervall <sup>58, 86, 119, 131</sup>. Fiser et al. können bei Ischämiezeiten unter vier Stunden, zwischen vier und sechs und über sechs Stunden zehn Jahre nach Transplantation höhere – allerdings nicht signifikant höhere – BOS-Raten nachweisen, je länger die Ischämiezeit betrug <sup>38</sup>. Ähnliche Ergebnisse zeigt die Arbeit von Snell et al., in der die Inzidenzraten für chronische Abstoßung  $488 \pm 428$  Tage nach Transplantation mit 16% bei Patienten mit weniger als fünf Stunden Ischämiezeit und mit 18% bei Patienten mit mehr als fünf Stunden Ischämiezeit angegeben werden <sup>135</sup>. Gammie et al. geben drei Jahre nach Transplantation Inzidenzraten für BOS mit 23% bei Ischämiezeiten unter vier Stunden, 28% bei Ischämiezeiten zwischen vier und sechs Stunden und 26% bei einer Ischämiezeit von über sechs Stunden an <sup>48</sup>. Khalifah et al. können für alle drei BOS-Stadien die Ischämiezeit nicht als Risikofaktor identifizieren <sup>56, 68</sup>. Somit liegen die Resultate der MLTG im Rahmen der international publizierten Ergebnisse.

Die verschiedenen verwendeten Immunsuppressivakombinationen spielen laut den hier vorliegenden Daten eine wichtige Rolle. Für Patienten mit Kombination Prednisolon, Tacrolimus und MycophenolatMofetil stellt sich eine höhere Überlebenswahrscheinlichkeit heraus als bei Patienten mit Kombination von Prednisolon, Cyclosporin und Azathioprin. Die Kombination aus Prednisolon, Tacrolimus und Azathioprin scheint ebenfalls zu einer besseren Überlebenswahrscheinlichkeit zu führen, auch wenn die Ergebnisse hier nicht signifikant sind. Eine Untersuchung der verschiedenen Immunsuppressivakombinationen hinsichtlich des früheren oder häufigeren Auftretens eines BOS war in Anbetracht der niedrigen Fallzahlen für Cyclosporinpatienten nicht durchführbar.

Beim Vergleich der Immunsuppressiva muss beachtet werden, dass sich ab Mitte der 1990-er Jahre die verwendeten Immunsuppressivakombinationen weltweit geändert haben. Bis Mitte der 1990-er Jahre war die Immunsuppressivakombination aus

Prednisolon, Cyclosporin und Azathioprin Standard. Die Markteinführung neuerer Immunsuppressiva führte zu veränderten Immunsuppressivaschemata. Am Transplantationszentrum München-Großhadern wurde die Kombination aus Prednisolon, Cyclosporin und Azathioprin hauptsächlich von Prednisolon, Tacrolimus und MycophenolatMofetil abgelöst. Die „alte“ Immunsuppression aus Prednisolon, Cyclosporin und Azathioprin spielte ab 1996 nur noch eine untergeordnete Rolle. Insofern ist bei den vorliegenden Daten zu bedenken, dass es sich bei Patienten mit Prednisolon, Cyclosporin und Azathioprin um eine historische Kontrollgruppe handelt. Zudem ist mit einzubeziehen, dass die Erfahrung mit Patienten nach Lungentransplantation stetig gewachsen ist und sich damit beide Gruppen nur eingeschränkt miteinander vergleichen lassen.

Insgesamt gibt es in der Literatur wenige vergleichende Studien zwischen verschiedenen Immunsuppressivakombinationen. Knoll kann bei Patienten nach Nierentransplantation in einer Metaanalyse aus acht randomisierten Studien zum Vergleich Tacrolimus versus Cyclosporin bei Immunsuppression mit Tacrolimus innerhalb des ersten Jahres nach Transplantation einen signifikanten Rückgang akuter und chronischer Organabstoßungen gegenüber Immunsuppression mit Cyclosporin nachweisen <sup>71</sup>. Bei Herz-transplantierten Patienten können in randomisierten Multi-Center-Studien und Single-Center-Studien zwischen Tacrolimus und Cyclosporin keine signifikanten Unterschiede für akute Abstoßungen oder ein verbessertes Langzeitüberleben gezeigt werden <sup>84, 116, 123, 142</sup>. Die Verwendung von MycophenolatMofetil bei Patienten nach Nieren- oder Herztransplantation hat zu einer signifikanten Reduktion akuter Abstoßungen geführt <sup>72</sup>. Bei Herz-transplantierten Patienten können Kobashigawa et al. unter Immunsuppression mit MycophenolatMofetil gegenüber Azathioprin eine verbesserte Überlebensrate feststellen <sup>69</sup>.

Für Patienten nach Lungentransplantation liegen – verglichen mit anderen soliden Organtransplantationen – nur wenige Studien über verschiedene Immunsuppressivakombinationen und ihren Einfluss auf eine chronische Abstoßung bzw das Langzeitüberleben vor: Keenan et al. stellen 66 mit Tacrolimus behandelten Patienten 67 Patienten, die Cyclosporin erhielten, gegenüber. Die Ein- und Zweijahresüberlebensraten zeigen mit 83% und 76% in der Tacrolimusgruppe und mit 71% und 66% in der Cyclosporin-Gruppe einen nicht signifikanten Trend zugunsten von Tacrolimus <sup>65</sup>. Die gleiche Gruppe kann jedoch für Tacrolimus ein

geringeres Auftreten von BO und ein längeres BO-freies Intervall nachweisen, für Tacrolimus  $350 \pm 45$  Tage, für Cyclosporin  $311 \pm 36$  Tage<sup>65</sup>. Die Aussage ist jedoch durch die weniger sensitive BO-Definition gegenüber der BOS-Definition und durch die niedrige Beobachtungszeit von 2,5 Jahren limitiert<sup>108</sup>. Allerdings liegt bei gleicher Patientengruppe bei einer Beobachtungszeit von 7 Jahren nach Transplantation die Überlebenswahrscheinlichkeit der Patienten mit Tacrolimus mit 50% über der der Patienten mit Cyclosporin mit 39%<sup>82, 118</sup>. Treede et al. stellen in einer randomisierten Studie mit 24 Patienten mit Cyclosporin und 26 Patienten mit Tacrolimus keine Unterschiede in der Überlebenswahrscheinlichkeit nach sechs Monaten und nach einem Jahr fest<sup>148</sup>. Zuckermann et al. zeigen in ihrer randomisierten Studie mit 74 Patienten nach Lungentransplantation (je 37 mit Tacrolimus oder Cyclosporin, jeweils kombiniert mit MycophenolatMofetil) in beiden Gruppen keinen Inzidenzunterschied für Überleben und Freiheit von chronischer Abstoßung auf<sup>168</sup>.

Palmer et al. können für Patienten unter Immunsuppression mit Cyclosporin und Azathioprin oder MycophenolatMofetil für die unter MycophenolatMofetil zwar eine Verringerung der akuten Abstoßung von 63% auf 58% feststellen, aber sie können keinen Einfluss auf ein verbessertes Langzeitüberleben nachweisen<sup>106</sup>. Ross et al. finden in ihrer Studie einen – allerdings nicht signifikanten – Rückgang von BOS bei Patienten mit MycophenolatMofetil gegenüber Azathioprin<sup>125</sup>.

In der Zusammenschau der Ergebnisse international publizierter Studien und den hier vorliegenden Ergebnissen ist das bessere Outcome der Patienten mit Tacrolimus gegenüber denen mit Cyclosporin hauptsächlich auf die verschiedenen Zeiträume nach Transplantation zurückzuführen. Das Cyclosporin-basierte Immunsuppressionsmodell stammt aus den ersten Jahren der Transplantationserfahrung der MLTG und ist damit im Vergleich zu den Tacrolimus-basierten Regimen als historisch einzustufen. In die verbesserten Überlebenszahlen der Patienten mit Tacrolimus und MycophenolatMofetil sind somit auch Verbesserungen in der Diagnostik und Therapie von Komplikationen nach Transplantation sowie eine deutlich größere Erfahrung im Handling von Patienten nach Lungentransplantation eingeflossen. Somit ist es schwer beurteilbar, welcher Einfluss allein auf die veränderte immunsupprimierende Therapie zurückführbar ist. Um den Einfluss verschiedener Immunsuppressivkonzepte auf das BOS und die Mortalität zu evaluieren, bedarf es weiterer Untersuchungen in prospektiven randomisierten Studien.

Eine akute Abstoßung  $A \geq 1$  oder  $A \geq 2$  verschlechtert den vorliegenden Daten zufolge die Überlebenswahrscheinlichkeit nach Transplantation, aber auch eine minimale akute Abstoßung  $A=1$  hat ein häufigeres und früheres Versterben der Patienten im Vergleich zu Patienten ohne akute Abstoßungsreaktion zur Folge. Die mittleren Überlebenszeiten nach einem Jahr, nach drei und fünf Jahren nach Transplantation betragen für  $A \geq 1$  bei MLTG-Patienten 3,95 Jahre, bei  $A=1$  ( $n=14$ ) 3,09 Jahre und für  $A \geq 2$  4,06 Jahre im Gegensatz zu 5,75 Jahren ohne akute Abstoßung. Berichte der ISHLT erachten die akute Abstoßung als wichtige Ursache für die erhöhte Mortalität zu allen Zeitpunkten nach Transplantation<sup>151</sup>. Weitere Studien können ebenfalls eine geringere Überlebenswahrscheinlichkeit nach akuter Abstoßung nachweisen<sup>34, 67, 97, 149</sup>.

In vielen Studien wird eine akute Abstoßung als Risikofaktor für ein Bronchiolitis obliterans Syndrom angesehen<sup>45, 61, 62, 66, 119</sup>, das wiederum eine erhöhte Sterblichkeit mit sich bringt<sup>152</sup>. Die hier vorliegende Studie kann eine akute Abstoßung  $A \geq 1$  und  $A \geq 2$  als Prädiktor für häufigeres und früheres Auftreten eines BOS für alle drei BOS-Stadien identifizieren. Patienten mit akuter Abstoßung  $A \geq 1$  haben durchschnittlich nach 4,40 Jahren  $BOS \geq 1$ , bei akuter Abstoßung  $A \geq 2$  sind es 3,88 Jahre und bei Patienten ohne akute Abstoßung 5,99 Jahre bis zur Diagnose eines BOS. Jackson et al. finden bei 204 Patienten nach Lungentransplantation eine Assoziation zwischen einer akuten Abstoßung innerhalb von sechs Monaten nach Transplantation und einem späteren Auftreten eines BOS<sup>62</sup>. Husain et al. können bei 134 Patienten einen Zusammenhang zwischen einer akuten Abstoßung zu einem späteren Zeitpunkt nach Transplantation und einem in Folge auftretenden BOS nachweisen<sup>61</sup>. Den Kollegen der Stanford-University gelingt der Nachweis, dass eine vorliegende akute Abstoßung – mindestens Grad  $A2$  – mit einer signifikanten Zunahme eines BOS einhergeht<sup>119</sup>. Mehrere Studien beweisen, dass die Schwere und die therapeutische Resistenz einer akuten Abstoßung beziehungsweise das wiederholte Auftreten von akuten Abstoßungen das Risiko für ein BOS erhöhen<sup>3, 33, 34, 131</sup>. Heng et al. können in multivariaten Analysen bei 230 Patienten die Anzahl der akuten Abstoßungen innerhalb der ersten sechs Monate mit einem 3,4-fach höheren Risiko (95% CI. 2,35-4,94) für ein BOS assoziieren<sup>58</sup>. Khalifah et al. können in univariaten Analysen eine vorangegangene akute Abstoßung  $A \geq 1$  als Risikofaktor für

alle drei BOS-Stadien feststellen und in multivariaten Analysen für ein BOS-Stadium 1 und 2 bestätigen<sup>67</sup>.

Hopkins et al. stellen in ihrer Studie die Bedeutung der akuten Abstoßung A1 zur Entstehung eines BOS bei 1159 Lungenbiopsien heraus<sup>60</sup>. Sie fordern daher, auch asymptomatische, aber in der Biopsie nachgewiesene akute Abstoßungen A1 zu therapieren<sup>60</sup>. In Bezug auf ein kürzeres Gesamtüberleben konnten sie jedoch keine statistische Signifikanz für Patienten ohne und mit akuter Abstoßung A1 finden<sup>60</sup>. Khalifah et al. können in ihrer retrospektiven Studie mit 228 Patienten mit Sieben-Jahres-Verlauf nach Lungentransplantation eine Assoziation zwischen akuter Abstoßung A1 und einem BOS aufzeigen<sup>68</sup>. Sie messen der minimalen akuten Abstoßung eine ähnliche Bedeutung zu wie der moderaten akuten Abstoßung A2, sie können aber keine Einschränkung des Gesamtüberlebens feststellen<sup>68</sup>. In der hier vorliegenden Studie ist unter 13 Patienten mit akuter Abstoßung A=1 nur bei einem Patienten ein BOS aufgetreten, so dass die akute Abstoßung A=1 nicht als Risikofaktor für ein BOS bezeichnet werden kann. Allerdings gelingt – mit Einschränkung der Aussage aufgrund der niedrigen Fallzahl – der Nachweis eines Zusammenhanges zwischen vorangegangener akuter Abstoßung und einer geringeren Überlebenschance.

Zusammenfassend wird die akute Abstoßungsreaktion  $A \geq 2$  heute in der Literatur als der wichtigste Faktor für ein Bronchiolitis obliterans Syndrom angesehen und sie hat damit auch eine hohe Bedeutung für die Mortalität nach Transplantation. Die Abstoßung A1 wird kontrovers diskutiert. Bisher ist die Therapie der akuten Abstoßung  $A \geq 2$  mit Steroiden etabliert<sup>53</sup>. Da aber auch für die akute Abstoßung A1 in einigen Studien ein Einfluss auf die Entstehung eines BOS und das frühere Versterben nachweisbar ist, muss überlegt werden, ob bei akuter Abstoßung A1 nicht ebenfalls eine Behandlung mit Steroiden erfolgen sollte. Allerdings muss auch festgestellt werden, dass bei Behandlung der akuten Abstoßung  $A \geq 2$  ein späteres Auftreten eines BOS nicht verhindert werden kann. Grundsätzlich könnte das Auftreten einer akuten Abstoßung daher einen Prozess in Gang setzen, der zu einer kontinuierlichen Transplantatverschlechterung führt oder aber nur Zeichen für eine immunologische Inkompatibilität sein, die auch durch eine Therapie nicht beherrschbar ist. Die Klärung dieser Frage erscheint nur durch zukünftige prospektive Interventionsstudien möglich.

Die Aussagen unserer Studie werden – wie viele von vergleichbaren Transplantationszentren auch – durch teilweise geringe Fallzahlen, insbesondere in den BOS-Stadien 2 und 3, eingeschränkt. Weiterhin ist das teilweise retrospektive Design mit der Folge von fehlenden Daten limitierend. Ein zusätzlich die Aussagen begrenzender Faktor ist die Tatsache, dass die Nachsorge im MLTG-Transplantationsnachsorgeprogramm nur in den ersten drei Monaten nach Transplantation routinemäßig Bronchoskopien vorsieht, während in der Folgezeit Bronchoskopien nur bei klinischer Indikation erfolgen, so dass Patienten mit klinischer Symptomatik eher bronchoskopiert werden und bei diesen beispielsweise akute Abstoßungsreaktionen mit höherer Wahrscheinlichkeit nachgewiesen werden können.

Trotz dieser Limitationen können wir ähnliche Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeiten und Inzidenzen für ein Bronchiolitis obliterans Syndrom nachweisen wie andere Zentren. Darüberhinaus gelingt es uns, in univariaten und multivariaten Analysen die SLTX gegenüber der DLTX, die akute Abstoßung  $A \geq 1$  und  $A \geq 2$  als Risikofaktoren für Bronchiolitis obliterans Syndrom und Langzeitüberleben sowie das Auftreten eines BOS als wichtigen Faktor für die hohe Mortalität nach Lungentransplantation zu benennen.

## **5. Zusammenfassung**

Seit den ersten Versuchen einer Lungentransplantation an Hunden 1950, der ersten erfolgreichen Lungentransplantation am Menschen 1963 und der ersten Lungentransplantation mit Langzeitüberleben 1983 wurden gewaltige Fortschritte erzielt. Eine verbesserte chirurgische Technik, Verbesserungen der Organkonservierung, der Transplantationsnachsorge, der immunsupprimierenden Therapie und nicht zuletzt die gewachsene Erfahrung in Diagnostik und Therapie von Abstoßungsreaktionen, Infektionen und anderen nicht infektiösen Komplikationen haben die Lungentransplantation heute zu einem etablierten Therapieverfahren für Lungenerkrankungen im Endstadium werden lassen.

Die Ergebnisse nach Lungentransplantation sind – verglichen mit anderen Organtransplantationen – mit 76% Überlebenschance nach einem Jahr, 60% nach drei Jahren, 49% nach fünf Jahren und 24% nach zehn Jahren noch unbefriedigend, wenngleich in erfahrenen Zentren, wie auch in der vorliegenden Analyse, tendenziell günstigere Ergebnisse erzielt werden konnten. Während intra- und postoperative Komplikationen zusammen mit Infektionen und akuten Abstoßungen das Überleben in den ersten Monaten nach Transplantation begrenzen, so ist für das Langzeitüberleben das Bronchiolitis obliterans Syndrom (BOS) der am stärksten limitierende Faktor. Das BOS wird als chronische Organabstoßung interpretiert, wenngleich nicht immunologische fibroproliferative Umbauprozesse im Verlauf des BOS eine führende Rolle übernehmen. Die Diagnose erfolgt anhand von Lungenfunktionsveränderungen, die jedoch in der Regel schon ein fortgeschrittenes, manifestes Stadium der Erkrankung dokumentieren.

Ziel der Forschung im Rahmen der Lungentransplantation ist es, Risikofaktoren für das BOS und das verminderte Langzeitüberleben zu identifizieren, diagnostische Kriterien für eine Frühdiagnose zu etablieren, Strategien zur Prophylaxe und Therapie zu entwickeln und prospektiv zu analysieren. Zu diesem Zweck erfolgte die systematische Erstellung einer Datenbank aller am Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München, Campus Großhadern, seit Beginn des

Lungentransplantationsprogrammes 1991 transplantierten Patienten mit retrospektiver und prospektiver Datenerfassung.

Die vorliegende Arbeit fokussiert auf die Bestimmung der Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit der transplantierten Patienten und die retro- und prospektive Identifikation von Risikofaktoren für das Auftreten von BOS und für das Überleben. Hierzu wurden Analysen und Berechnungen mittels der Kaplan-Meier-Methode und Cox-Regressionen durchgeführt.

Der Limitationen der vorliegenden Auswertung hinsichtlich Studiendesigns, begrenzter Fallzahlen für die BOS-Stadien 2 und 3 und fehlender Daten sind wir uns bewusst. Trotz dieser Limitationen lassen sich folgende Ergebnisse festhalten:

1. Die Gesamtüberlebensraten der in München transplantierten Patienten liegen mit 76% nach einem Jahr, 62% nach drei, 52% nach fünf und 31% nach zehn Jahren im internationalen Rahmen und sind insbesondere mit den Ergebnissen anderer erfahrener Zentren vergleichbar.
2. Als Risikofaktoren für eine verkürzte Lebenserwartung nach Transplantation können eine durchgeführte SLTX gegenüber einer DLTX, akute Abstoßungen, darunter auch die minimale akute Abstoßung A1, und das Auftreten eines BOS identifiziert werden.
3. Keinen signifikanten Effekt auf das Überleben haben das Alter des Empfängers bei Transplantation, das Geschlecht des Empfängers, die zugrundeliegende Erkrankung, die Ischämiezeit, der HLA-Mismatch und der CMV-Mismatch zwischen Organempfänger und Organspender.
4. Überraschender Weise zeigt sich die verwendete immunsupprimierende Therapie mit Cyclosporin und Azathioprin im Gegensatz zu Tacrolimus und MycophenolatMofetil als Risikofaktor für das Überleben.
5. Das Bronchiolitis obliterans Syndrom tritt bei durch die MLTG betreuten Patienten mit nahezu gleicher Häufigkeit und zu einem ähnlichen durchschnittlichen Zeitpunkt nach Transplantation auf wie in anderen Zentren weltweit.
6. Als Risikofaktoren für BOS werden die durchgeführte Operation zu Ungunsten der SLTX, hohes Alter des Empfängers zum Zeitpunkt der Transplantation und eine akute Abstoßung  $A \geq 1$  und  $A \geq 2$  nachgewiesen.

7. Keine Risikofaktoren für BOS waren die zugrundeliegende Erkrankung, das Geschlecht des Empfängers, die Ischämiezeit, sowie HLA- und CMV-Mismatch zwischen Empfänger und Spender.

Die vorliegenden Ergebnisse und Auswertungen liefern damit wertvolle Grundlagen für die Weiterentwicklung des LTX-Programmes am Klinikum der Universität München – Campus Großhadern.

## 6. Tabellarische Übersichten

Wahrscheinlichkeit für Bronchiolitis obliterans Syndrom												
Variable	BOS $\geq 1$						BOS $\geq 2$					
	1 Jahr	2 Jahre	3 Jahre	4 Jahre	5 Jahre	6 Jahre	1 Jahr	2 Jahre	3 Jahre	4 Jahre	5 Jahre	6 Jahre
<b>allgemein</b>	4,6%	13,2%	23,3%	26,1%	29,6%	38,4%	1,2%	9,0%	13,4%	19,0%	28,5%	28,5%
<b>Transplantationsart</b>												
SLTX	7,0%	19,3%	34,5%	40,4%	47,9%	65,3%	2,4%	13,3%	20,9%	32,3%	49,7%	49,7%
DLTX	2,2%	7,4%	12,3%	12,3%	12,3%	12,3%	0,0%	5,9%	5,9%	5,9%	5,9%	5,9%
<b>Indikation</b>												
CF	0,0%	11,1%	11,1%	11,1%	11,1%		0,0%	0,0%	11,1%	11,1%	11,1%	
COPD	9,6%	25,3%	25,3%	25,3%			4,8%	15,3%	15,3%	15,3%		
IPF	0,0%	9,8%	29,8%	29,8%	29,8%	29,8%	0,0%	10,1%	10,1%	21,3%	21,3%	21,3%
<b>Geschlecht</b>												
männlich	5,6%	17,1%	31,7%	31,7%	31,7%	49,8%	0,0%	9,6%	9,6%	16,0%	28,0%	28,0%
weiblich	3,9%	10,3%	17,0%	21,6%	27,2%	27,2%	2,0%	8,5%	16,1%	20,8%	28,7%	28,7%
<b>Alter</b>												
01-30 Jahre	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%		0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
31-50 Jahre	6,7%	15,5%	15,5%	15,5%	15,5%	36,6%	0,0%	10,9%	10,9%	10,9%	25,8%	25,8%
51-65 Jahre	4,7%	14,4%	32,9%	37,7%	43,9%	43,9%	2,4%	9,8%	18,0%	28,3%	37,3%	37,3%
<b>akute Abstoßung</b>												
A0	2,2%	6,7%	6,7%	6,7%	13,4%	27,8%	0,0%	2,3%	2,3%	2,3%	19,6%	19,6%
A $\geq 1$	7,6%	21,2%	44,0%	50,2%	50,2%	54,2%	2,5%	17,2%	28,5%	42,8%	42,8%	42,8%
A $\geq 2$	10,7%	25,2%	53,5%	61,2%	61,2%	61,2%	3,6%	19,2%	34,0%	52,9%	52,9%	52,94%
<b>CMV-Mismatch</b>												
E-/S+	4,8%	19,8%	19,8%	19,8%	19,8%	59,90%	0,0%	15,80%	15,8%	15,8%	15,8%	
E+/S+, E+/S-, E-/S-	4,7%	11,3%	23,7%	26,8%	30,6%	30,6%	1,6%	7,0%	12,3%	18,7%	29,5%	29,5%
<b>HLA-Mismatch (Anzahl)</b>												
0-2	0,0%	0,0%	0,0%				0,0%	0,0%	0,0%			
3-4	2,6%	5,5%	18,1%	24,1%	32,5%	32,5%	2,8%	5,6%	11,2%	17,5%	29,3%	29,3%
5-6	7,3%	20,3%	29,7%	29,7%	29,7%	43,8%	0,0%	11,5%	15,9%	21,9%	30,6%	30,6%
<b>Ischämiezeit (Stunden)</b>												
2-4	0,0%	20,0%	33,3%	33,3%	33,3%		0,0%	20,0%	20,0%	20,0%	20,0%	
4-6	5,8%	12,1%	16,1%	16,1%	16,1%	37,1%	2,9%	6,5%	6,5%	6,5%	6,5%	6,5%
>6	0,0%	8,1%	8,1%	8,1%	8,1%	8,1%	0,0%	8,4%	8,4%	8,4%	8,4%	8,4%

Tabelle 1: Wahrscheinlichkeiten für Bronchiolitis obliterans Syndrom (Teil 1)

Variable	BOS ≥3					
	1 Jahr	2 Jahre	3 Jahre	4 Jahre	5 Jahre	6 Jahre
<b>allgemein</b>	1,2%	8,1%	8,1%	14,2%	17,5%	17,5%
<b>Transplantationsart</b>						
SLTX	2,4%	10,0%	10,0%	23,9%	29,3%	29,3%
DLTX	0,0%	6,0%	6,0%	6,0%	6,0%	6,0%
<b>Indikation</b>						
CF	0,0%	11,1%	11,1%	11,1%	11,1%	
COPD	5,0%	16,3%	16,3%	16,3%		
IPF	0,0%	5,3%	5,3%	17,1%	17,1%	17,1%
<b>Geschlecht</b>						
männlich	0,0%	9,9%	9,9%	17,4%	17,4%	17,4%
weiblich	2,0%	6,6%	6,6%	11,8%	27,3%	27,3%
<b>Alter</b>						
01-30 Jahre	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	
31-50 Jahre	0,0%	11,0%	11,0%	11,0%	11,0%	11,0%
51-65 Jahre	2,4%	7,7%	7,7%	19,6%	19,6%	19,6%
<b>akute Abstoßung</b>						
A0	0,0%	2,3%	2,3%	2,3%	2,3%	2,3%
A≥1	2,6%	15,0%	15,0%	31,4%	39,1%	39,1%
A≥2	3,7%	19,6%	19,6%	39,7%	49,7%	49,7%
<b>CMV-Mismatch</b>						
E-/S+	0,0%	17,7%	17,7%	17,7%	17,7%	
E+/S+, E+/S-, E-/S-	1,6%	5,5%	5,5%	12,5%	16,1%	16,1%
<b>HLA-Mismatch (Anzahl)</b>						
0-2	0,0%	0,0%	0,0%			
3-4	2,8%	6,0%	6,0%	6,0%	13,9%	13,9%
5-6	0,0%	9,1%	9,1%	21,2%	21,2%	21,2%
<b>Ischämiezeit (Stunden)</b>						
2-4	0,0%	12,2%	12,2%	12,2%	12,2%	
4-6	2,9%	6,5%	6,5%	6,5%	6,5%	6,5%
>6	0,0%	4,0%	4,0%	4,0%	4,0%	4,0%

Tabelle 1: Wahrscheinlichkeiten für Bronchiolitis obliterans Syndrom (Teil 2)

## Überlebenswahrscheinlichkeiten

Variable	Jahr	6 Mon.	1 Jahr	2 Jahre	3 Jahre	4 Jahre	5 Jahre	6 Jahre	7 Jahre	8 Jahre	9 Jahre	10 Jahre
<b>allgemein</b>	1991-2003	83,0%	76,1%	64,9%	61,5%	57,4%	51,7%	46,0%	38,1%	38,1%	35,9%	31,4%
	1991-1997	78,1%	69,9%	60,3%	56,2%	50,7%	46,6%	41,1%	32,9%	32,9%	30,9%	27,1%
	1998-2003	86,1%	80,0%	67,7%	65,2%	63,4%	55,7%	48,7%				
<b>Transplantationsart</b>												
SLTX	1991-2003	80,4%	72,6%	58,2%	54,6%	50,3%	45,5%	38,0%	31,7%	31,7%	28,2%	28,2%
	1991-1997	75,6%	64,4%	51,1%	46,7%	42,2%	40,0%	33,3%	26,7%	26,7%	23,3%	23,3%
	1998-2003	84,2%	79,0%	63,9%	61,6%	58,1%	48,4%	38,8%				
DLTX	1991-2003	86,1%	80,2%	73,7%	70,6%	66,7%	59,8%	57,1%	47,0%	47,0%	47,0%	39,2%
	1991-1997	82,1%	78,6%	75,0%	71,4%	64,3%	57,1%	53,6%	42,9%	42,9%	42,9%	35,7%
	1998-2003	86,2%	81,0%	72,4%	69,7%	69,7%	64,7%	64,7%				
<b>Indikation</b>												
CF	1991-2003	83,9%	77,4%	70,5%	66,8%	54,3%	49,8%	44,2%	38,7%	38,7%	38,7%	25,8%
	1991-1997	84,2%	79,0%	75,7%	68,4%	52,6%	47,3%	47,3%	36,8%	36,8%	36,8%	24,6%
	1998-2003	83,3%	75,0%	62,5%	62,5%	62,5%	62,5%					
COPD	1991-2003	85,0%	75,0%	55,0%	52,0%	52,0%	44,6%	44,6%	44,6%	44,6%	44,6%	44,6%
	1991-1997	83,3%	75,0%	58,3%	58,3%	58,3%	50,0%	50,0%	50,0%	50,0%	50,0%	50,0%
	1998-2003	82,1%	75,0%	52,8%	48,0%	48,0%						
IPF	1991-2003	81,5%	72,2%	64,4%	59,3%	56,6%	53,4%	46,3%	34,7%	34,7%	27,8%	27,8%
	1991-1997	72,0%	60,0%	56,0%	48,0%	44,0%	40,0%	36,0%	24,0%	19,2%	19,2%	19,2%
	1998-2003	89,7%	82,8%	71,2%	71,2%	71,2%	61,1%	61,1%				
<b>Alter</b>												
01-30 Jahre	1991-2003	77,1%	65,7%	56,8%	56,8%	45,7%	45,7%	40,0%	34,4%	34,4%	34,4%	22,8%
	1991-1997	71,4%	61,9%	52,4%	38,1%	38,1%	38,1%	38,1%	28,6%	28,6%	28,6%	19,0%
	1998-2003	85,7%	71,4%	64,3%	64,3%	64,3%	64,3%					
31-50 Jahre	1991-2003	84,1%	78,5%	70,0%	66,2%	64,6%	57,2%	50,3%	45,0%	45,0%	40,0%	40,0%
	1991-1997	83,3%	76,7%	66,7%	60,0%	60,0%	50,0%	43,3%	36,7%	36,7%	36,7%	36,7%
	1998-2003	85,4%	77,1%	66,3%	63,0%	63,0%	56,0%	37,3%				
51-65 Jahre	1991-2003	84,8%	78,3%	60,3%	55,3%	52,5%	45,2%	37,0%	27,8%	27,8%	27,8%	27,8%
	1991-1997	77,3%	68,2%	59,1%	54,5%	50,0%	50,0%	40,9%	31,8%	31,8%	26,5%	26,5%
	1998-2003	86,8%	84,9%	70,2%	67,6%	64,4%	54,0%	54,0%				

Tabelle 2: Überlebenswahrscheinlichkeiten (Teil 1)

## Überlebenswahrscheinlichkeiten

Variable	Jahr	6 Mon.	1 Jahr	2 Jahre	3 Jahre	4 Jahre	5 Jahre	6 Jahre	7 Jahre	8 Jahre	9 Jahre	10 Jahre
<b>Geschlecht</b>												
männlich	1991-2003	81,7%	74,4%	64,8%	60,0%	58,0%	53,0%	44,5%	35,0%	35,0%	35,0%	35,0%
	1991-1997	78,1%	65,6%	53,1%	46,9%	43,8%	43,8%	37,5%	28,1%	28,1%	28,1%	28,1%
weiblich	1998-2003	84,0%	80,0%	72,5%	69,7%	69,7%	54,9%	36,6%				
	1991-2003	84,0%	77,4%	65,0%	62,7%	57,3%	51,0%	47,2%	40,4%	40,4%	36,8%	27,6%
	1991-1997	80,5%	73,2%	65,9%	63,4%	56,1%	48,8%	43,8%	36,6%	36,6%	33,3%	24,9%
1998-2003	86,2%	80,0%	64,2%	62,0%	59,0%	55,3%	55,3%					
<b>Immunsuppression</b>												
Prednisolon, Cyclosporin, Azathioprin	1991-2003	85,3%	73,5%	58,8%	50,0%	44,1%	41,2%	31,7%	28,5%	28,5%	25,3%	21,7%
Prednisolon, Tacrolimus, Azathioprin	1991-2003	90,0%	82,8%	75,7%	71,9%	68,1%	64,4%	59,7%	41,4%	41,4%	41,4%	
Prednisolon, Tacrolimus, MycophenolatMofetil	1991-2003	90,0%	85,6%	76,4%	73,3%	71,1%	57,8%	57,8%	50,6%			
<b>akute Abstoßung</b>												
A0	1998-2003	96,2%	94,3%	89,4%	86,2%	86,2%	80,8%					
A≥1	1998-2003	85,7%	81,3%	64,4%	55,9%	51,9%	41,3%					
A=1	1998-2003	92,9%	78,6%	50,0%	50,0%	50,0%	50,0%					
A≥2	1998-2003	88,5%	82,9%	70,6%	59,2%	53,9%	41,0%					
<b>CMV-Mismatch</b>												
E-/S+	1998-2003	92,3%	80,8%	59,8%	59,8%	59,8%	59,8%					
E+/S+, E+/S-, E-/S-	1998-2003	86,8%	81,9%	73,6%	66,7%	64,4%	55,6%					
<b>HLA-Mismatch (Anzahl)</b>												
0-2	1998-2003	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%					
3-4	1998-2003	84,3%	78,4%	70,4%	61,9%	58,0%	52,8%					
5-6	1998-2003	84,9%	77,4%	66,3%	63,7%	63,7%	53,8%					
<b>Ischämiezeit (Stunden)</b>												
2-4	1998-2003	78,6%	78,6%	69,8%	61,1%	61,1%	61,1%					
4-6	1998-2003	88,6%	81,8%	74,4%	65,5%	65,6%	65,6%					
>6	1998-2003	90,9%	87,9%	71,8%	71,8%	71,8%	71,8%					
<b>Bronchiolitis obliterans Syndrom</b>												
BOS 0/0-p	1998-2003	98,6%	93,1%	86,8%	84,6%	84,6%	80,4%					
BOS 1	1998-2003	100,0%	94,7%	73,7%	57,9%	52,1%	37,2%					
BOS 2	1998-2003	100,0%	100,0%	76,9%	53,8%	46,2%	34,8%					
BOS 3	1998-2003	100,0%	100,0%	77,8%	44,4%	44,4%	22,2%					

Tabelle 2: Überlebenswahrscheinlichkeiten (Teil 2)

## mittlere BOS-freie Zeiten und 95% Konfidenzintervalle

Variable	BOS $\geq 1$	BOS $\geq 2$	BOS $\geq 3$
<b>allgemein</b>	5,29 (4,71-5,870)	5,71 (5,18-6,23)	6,06 (5,62-6,50)
<b>Transplantationsart</b>			
SLTX	4,36 (3,49-5,24)	4,96 (4,13-5,78)	5,61 (4,88-6,35)
DLTX	6,17 (4,89-6,06)	6,47 (6,06-6,89)	6,47 (6,05-6,89)
<b>Indikation</b>			
CF	5,38 (4,41-6,34)	5,39 (4,44-6,34)	5,39 (4,54-6,33)
COPD	3,90 (3,15-4,65)	4,30 (3,69-4,91)	4,30 (3,69-4,90)
IPF	5,44 (4,80-6,22)	5,82 (4,81-6,83)	6,11 (5,23-6,98)
<b>Alter</b>			
01-30 Jahre			
31-50 Jahre	5,58 (4,73-6,44)	5,89 (5,08-6,07)	6,20 (5,58-6,83)
51-65 Jahre	4,85 (4,03-5,67)	5,32 (4,96-6,14)	5,79 (5,10-6,48)
<b>Geschlecht</b>			
männlich	4,93 (4,01-5,85)	5,75 (4,96-6,50)	5,99 (5,29-6,69)
weiblich	5,61 (4,93-6,29)	5,67 (4,98-6,26)	6,11 (5,85-6,66)
<b>akute Abstoßung</b>			
A0	5,99 (5,38-6,60)	6,23 (5,79-6,77)	6,62 (6,38-6,87)
A $\geq 1$	4,40 (3,47-5,35)	4,87 (3,90-5,85)	5,25 (4,35-6,14)
A $\geq 2$	3,88 (2,82-4,95)	4,45 (3,30-5,60)	4,81 (3,75-5,87)
<b>CMV-Mismatch</b>			
E-/S+	4,63 (3,81-5,43)	5,10 (4,35-5,85)	5,05 (4,25-5,85)
E+/S+, E+/S-, E-/S-	5,41 (4,80-6,03)	5,73 (5,15-6,30)	6,16 (5,70-6,62)
<b>HLA-Mismatch (Anzahl)</b>			
0-2			
3-4	5,51 (4,71-6,30)	5,75 (4,97-6,53)	6,21 (5,63-6,79)
5-6	5,02 (4,15-5,89)	5,57 (4,78-6,36)	5,91 (5,22-6,61)
<b>Ischämiezeit (Stunden)</b>			
2-4	4,43 (3,23-5,63)	4,81 (3,70-5,91)	4,80 (3,70-5,90)
4-6	5,56 (4,73-6,40)	6,39 (5,92-6,86)	6,39 (5,92-6,86)
>6	6,34 (5,78-6,93)	6,33 (5,73-6,93)	6,56 (6,14-6,98)

Tabelle 3: mittlere BOS-freie Intervalle für verschiedene untersuchte Parameter

## mittlere Überlebenszeiträume und 95% Konfidenzintervalle

Variable	1991-2003	1991-1997	1998-2003
<b>Allgemein</b>	5,71 (4,95-6,47)	3,48 (2,09-4,06)	4,06 (3,59-4,53)
<b>Transplantationsart</b>			
SLTX	4,70 (3,86-5,54)	3,06 (2,33-3,80)	3,82 (3,16-4,47)
DLTX	6,63 (5,46-7,80)	4,16 (3,24-5,07)	4,35 (3,70-5,01)
<b>Indikation</b>			
CF	5,55 (3,99-7,11)	3,88 (2,77-4,98)	4,04 (2,57-5,52)
COPD	5,50 (3,93-7,07)	3,82 (2,44-5,20)	2,92 (2,14-3,69)
IPF	5,17 (3,94-6,41)	3,11 (2,08-4,15)	4,36 (3,47-5,25)
<b>Alter</b>			
01-30 Jahre	4,84 (3,32-6,36)	3,04 (1,91-4,17)	4,02 (2,70-5,35)
31-50 Jahre	6,33 (5,26-7,39)	3,80 (2,91-4,68)	4,24 (3,35-5,12)
51-65 Jahre	4,66 (3,49-5,83)	3,47 (2,83-4,56)	4,58 (3,81-5,34)
<b>Geschlecht</b>			
Männlich	5,37 (4,30-6,44)	3,11 (2,21-4,01)	4,18 (3,47-4,89)
Weiblich	5,74 (4,74-6,74)	3,77 (3,01-4,53)	3,95 (3,33-4,58)
<b>Immunsuppression</b>			
Prednisolon, Cyclosporin, Azathioprin	4,65 (2,21-5,95)		
Prednisolon, Tacrolimus, Azathioprin	5,77 (4,50-7,05)		
Prednisolon, Tacrolimus, MycophenolatMofetil	5,28 (4,57-5,99)		
<b>akute Abstoßung</b>			
A0			5,75 (5,13-6,37)
A≥1			3,95 (3,13-4,77)
A=1			3,09 (2,00-4,19)
A≥2			4,06 (3,12-5,01)
<b>CMV-Mismatch</b>			
E-/S+			4,29 (3,22-5,36)
E+/S+, E+/S-, E-/S-			4,52 (3,89-5,14)
<b>HLA-Mismatch (Anzahl)</b>			
0-2			
3-4			4,30 (3,48-5,13)
5-6			4,33 (3,53-5,13)
<b>Ischämiezeit (Stunden)</b>			
2-4			4,35 (2,90-5,81)
4-6			4,80 (3,96-5,64)
>6			5,18 (4,22-6,14)
<b>Bronchiolitis obliterans Syndrom</b>			
BOS 0/0-p			5,82 (5,30-6,34)
BOS ≥1			4,02 (3,08-4,96)
BOS ≥2			3,83 (2,82-4,84)
BOS ≥3			3,61 (2,42-4,80)

Tabelle 4: mittlere Überlebenszeiten bei verschiedenen untersuchten Parametern

## **7. Literaturverzeichnis**

1. American Society for Transplant Physicians (ASTP)/ American Thoracic Society (ATS)/ European Respiratory Society (ERS)/ International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). International guidelines for the selection of lung transplant candidates. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 335-39
2. Arcasoy SM, Hersch C, Christie JD, Zisman D, Pochettino A, Rosengard BR, et. al. Bronchogenic carcinoma complicating lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2001; 20: 1044-53
3. Bando K, Paradis IL, Similio S, Konishi H, Komatsu K, Zullo TG, Yousem SA, Close JM, Zeevi A, Duquesnoy RJ, Manzetti J, Keenan RJ, Armitage JM, Hardesty RL, Griffith BP. Obliterative bronchiolitis after lung and heart-lung transplantation. An analysis of risk factors and management. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 110: 4-14
4. Bech B, Pressler T, Iversen M, Carlsen J, Milman N, Eliassen K, Perko M, Arendrup H. Long-term outcome of lung transplantation for cystic fibrosis – danish results. *European J cardio-thoracic Surgery* 2004; 26: 1180-1186
5. Berchtold R, Hamelmann H, Peiper HJ, Bruch HP, Trentz O. *Chirurgie*, Urban & Fischer, München, Jena, 2001
6. Berthold H. *Klinikleitfaden Arzneimitteltherapie*, Urban & Fischer, München, Jena, 2003
7. Bhorade SM, Vigneswaran W, McGabe MA, Garrity ER. Liberalization of donor criteria may expand the donor pool without adverse consequence in lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2000; 19: 1199-204

8. Boecker W, Denk H, Heitz PU. Pathologie, Urban & Fischer Verlag, München, Jena, 2001
9. Boehler A, Keston S, Weder W, Speich R. Bronchiolitis obliterans after lung transplantation: a review. Chest 1998; 114: 1411-1426
10. Bonatti H, Tabarelli W, Ruttman E, Kafka R, Larcher C, Höfer D, Klaus A, Laufer G, Geltner C, Margreiter R, Müller L, Antretter H. Impact of cytomegalievirus match on survival after cardiac and lung transplantation. The American Surgeon 2004; 70: 710-714
11. Boucek MM, Edwards LB, Keck BM et al. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Eight Official Pediatric Report – 2005. 24: 968-982
12. Brugière O, Thabut G, Castier Y, Mal H, Dauriat G, Marceau A, Lesèche G. Lung Retransplantation for Bronchiolitis Obliterans Syndrome. Chest 2003; 123: 1832-1837
13. Buell JF, Trofe J, Hannaway MJ et. al. Transmission of donor cancer into cardiothoracic transplant recipients. Surgery 2001; 130: 660-8
14. Burton CM, Milman N, Carlsen J, Arendrup H, Eliassen K, Andersen CB, Iversen M. The Copenhagen national lung transplant group: survival after single lung, double lung, and heart lung transplantation. J Heart Lung Transplant 2005; 24: 1834-1843
15. Calhoun JH, Grover FL, Gibbons WJ, et.al. Single lung transplantation: alternative indications and techniques. J Thorac Cardiovasc Surg 1991; 101: 816-825

16. Cassivi SD, Meyers BF, Battafarano RJ, Guthrie TJ, Trulock EP, Lynch JP, Cooper JD, Patterson GA. Thirteen-year experience in lung transplantation for emphysema. *Ann Thorac Surg* 2002; 74: 1663-1770
17. Chalermkulrat W, Neuringer IP, Schmitz JL, et. al. Human leukocyte antigen mismatches predispose to the severity of bronchiolitis obliterans syndrome after lung transplantation. *Chest* 2003; 123: 1825-1831
18. Charman SC, Sharples L, McNeil KD, Wallwork J. Assessment of survival benefit after lung transplantation by patient diagnosis. *J Heart Lung Transplantation* 2002; 21: 226-232
19. Choi YH, Leung AN, Miro S, Poirier C, Hunt S, Theodore J. Primary bronchogenic carcinoma after heart or lung transplantation: radiologic and clinical findings. *J Thoracic Imag* 2000; 15: 36-40
20. Chui AK, Herbett K, Wang LS et. al. Risk of tumour transmission in transplantation from donors with primary brain tumours: an Australian and New Zealand Registry report. *Transplant Proc* 1999; 31: 1266-7
21. Ciccone AM, Stewart KC, Meyers BF, Guthrie TJ, Battafarano RJ, Trulock EP, et. al. Does donor cause of death affect the outcome of lung transplantation? *J Thoracic Cardiovasc Surg* 2002; 123: 429-34
22. Clark SC, Levine AJ, Hasan A, Hilton CJ, Forthy J, Dark JH Vascular complications of lung transplantation. *Ann Thoracic Surgery* 1996; 61: 1079-82
23. Cooper JD, Billingham M, Egan T et al. A working formulation for the standardization of nomenclature for clinical staging of chronic dysfunction in lung allografts: International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart and Lung Transplant* 1993; 12: 713-716

24. Cooper JD, Patterson GA, Grossman R et al. Double lung transplant for advanced chronic obstructive disease. *Am Rev Respir Dis* 1989; 139: 303-7
25. De Meester JD, Smits JMA, Persijn GG, Haverich A. Listing for lung transplantation: life expectancy and transplant effect, stratified by type of end-stage lung disease, the Eurotransplant Experience. *J Heart Lung Transplant* 2001; 20: 518-524
26. De Perrot M, Chaparro C, McRae K, Waddell TK, Hadjiliadis D, Singer LG, Pierre AF, Hutcheon M, Keshavjee S. Twenty-year experience of lung transplantation at a single center: Influence of recipient diagnosis on long term survival. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004; 127: 1493-1501
27. De Soyza AG, Dark JH, Partums DV, Curtis A, Corris PA. Donor acquired small cell lung cancer following pulmonary transplantation. *Chest* 2001; 120: 1030-1
28. Delcambre F, Pruvot FR, Ramon P, Noel C, Pol A, Jaillard-Thery S, et al. Primary bronchogenic carcinoma in transplant recipients. *Transplant Proc* 1996; 28: 2884-5
29. Department of Health and Human Services, Health Resources and Services Administration, Office of Special Programs, Division of Transplantation. 2000 annual report of the U.S. Scientific Registry for transplant recipients and the organ procurement and transplantation network 2000. Washington, DC: UNOS
30. Derom F, Barbier F, Ringoir S, et al. Ten-month survival after lung homotransplantation in man. *J Thoracic Cardiovasc. Surg* 1971; 61: 835
31. Detry O, Honore P, Hans MF, Delbouille MH et. al. Organ donors with primary central nervous system tumor. *Transplantation* 2000; 70: 244-8

32. Egan T, Thompson JT, Detterbeck FC et. al. effect of size (mis)matching in clinical double-lung transplantation . *Transplantation* 1995; 59: 707-13
33. Estenne M, Hertz MI. Bronchiolitis obliterans after human lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 166: 440-444
34. Estenne M, Maurer JR, Boehler A, Egan JJ, Frost A, Hertz M, Mallory GB, Snell GI, Yousem S. Bronchiolitis Obliterans Syndrome 2001: An update of the diagnostic criteria. *J Heart Lung Transplant* 2002; 21: 297-310.
35. Ettinger NA, Bailey TC, Trulock EP. Cytomegalievirus infection and pneumonitis. Impact after isolated lung transplantation. Washington University Lung Transplant Group. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147: 1017
36. Fischer S, Meyer K, Tessmann R, Meyer A, Gohrbandt B, Simon A, Hagl C, Kallenbach K, Haverich A, Strüber M. Outcome following single vs bilateral lung transplantation in recipients 60 years of age and older. *Transplantation Proceedings* 2005; 37: 1369-1370
37. Fischer S, Strüber M, Haverich A. Aktuelles bei Lungentransplantation. *Medizinische Klinik* 2002; 97: 137-43
38. Fiser SM, Kron IL, Long SM, Kaza AK, Kern JA, Cassada DC, et. al. Influence of graft ischemic time on outcome following lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2001; 20: 1291-6
39. Forth W, Henschler D, Rummel W, Förstermann U, Starke K. *Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie*, Urban & Fischer, München, Jena 2001
40. Frost AE. Donor criteria and evaluation. *Clin Chest Med* 1997; 18:231-7

41. Gabbay E, Williams TJ, Griffiths AP, et al. Maximizing the utilisation of donor organs offered for lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 265-71
42. Gamez P, Cordoba M, Ussetti P, Carreno MC, Alfageme F, et. al. Lung transplantation from out-of-hospital non-heart-beating lung donors. One-year experience and results. *J Heart Lung Transplant* 2005; 24: 1098-1102
43. Gerbase MW, Spiliopoulos A, Rochat T, Arcinard M, Nicod LP. Health-related quality of life following single or bilateral lung transplantation – a 7-year comparison to functional outcome. *Chest* 1995; 128: 1371-1378
44. Ghosh S, Latimer R, Tew D. Airway obstruction in lungs obtained from an asthmatic donor complicating heart-lung transplantation; *Anaesthesiology* 1990; 73: 1270-1
45. Girgis RE, Tu I, Berry GJ. Risk factors for the development of bronchiolitis obliterans after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1996; 15: 1200-1208
46. Girnita AL, Duquesnoy R, Yousem SA, Iacono AT, Corcoran TE, Buzoianu M, Johnson B, Spichy KJ, Dauber JH, Burckart G, Griffith BP, McCurry KR, Zeevi A. HLA-specific antibodies are risk factors for lymphocytic bronchiolitis and chronic lung allograft dysfunction. *American J Transplant* 2005; 5: 131-138
47. Gottlieb J, Welte T, Höper MM, Strüber M, Niedermeyer J: Lungentransplantation Möglichkeiten und Grenzen. *Internist* 2004; 45: 1246-1260
48. Grammie JS, Dtukus DR, Pham SM, et. al. Effect of ischemic time on survival in clinical lung transplantation. *Ann Thoracic Surg* 1999; 68: 2015-20

49. Grover FL, Fullerton DA, Zamora MR, Mills C, Ackerman B, Badesch D, Brwon JM, Campbell DN, Chetham P, Dhaliwai A, Diercks M, Kinnard T, Niejadlik K, Ochs M. The past, present, and future of lung transplantation. *Am J Surg* 1997; 173:523-533
50. Hadjiliadis D, Davis RD, Palmer SM. Is transplant operation a determining posttransplant risk of bronchiolitis obliterans syndrome in lung transplant recipients? *Chest* 2002; 122: 1168-1175
51. Haider Y, Yonan N, Mogulkoc N, Carroll KB, Egan JJ. Bronchiolitis obliterans syndrome in single lung transplant recipients – patients with emphysema versus patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *J Heart Lung Transplant* 2002; 21: 327-333
52. Halloran PF, Homik J, Goes N, et. al. The `injury response`: a concept linking non-specific injury, acute rejection and long-term transplant outcomes. *Transplant Proc* 1997; 29: 79-81
53. Hanley ME, Welsh CH. *Diagnosis and treatment in pulmonary medicine*, Lange Medical Books/Mc Graw Hill, New York, Chicago, San Francisco, Lisbon, London, Madrid, Mexico City, Milan, New Delhi, San Juan, Seoul, Singapore, Sidney, Toronto, 2003
54. Hardy JD, Webb WR, Dalton ML, et. al. Lung homo transplantation in man: report of the initial case. *JAMA* 1963; 186: 1065-74
55. Harringer W, Wiebe K, Haverich A, et. al. Lung transplantation – 10 year experience. *Eur J Cardiothoracic Surg* 1999; 16: 546-554
56. Hayden AM, Scarlett MV, Fox K. Relationship between donor/recipient lung size mismatch and functional outcome in single lung transplantation for COPD. *J Transplant Coord* 1996; 6: 155-8

57. Healy PJ, Davis CL. Transmission of tumours by transplantation; Lancet 1998; 352: 2-3
58. Heng D, Sharples LD, Mc Neil K, Stewart S, Wreghitt T, Wallwork J. Bronchiolitis obliterans syndrome: incidence, natural history, prognosis and risk factors. J Heart Lung Transplant 1998; 17: 1255-1263
59. Herridge MS, de Hoyos AL, Chaparro C, Winton TL, Kesten S, Maurer JR. Pleural complications in lung transplant recipients. J Thorac Cardiovasc Surg. 1995; 110: 22-6
60. Hopkins PM, Aboyoun CL, Chhajed PN, Malouf MA, Plit ML, Rainer SP, Glanville AR. Association of minimal rejection in lung transplant recipients with obliterative bronchiolitis. Am J Respir Crit Care Med 2004; 170: 1022-1026
61. Husain A, Siddiqui M, Holmes EW, Chandrasekhar AJ, McCabe M, Radvany R, Garrity ER. Analysis of risk factors for the development of bronchiolitis obliterans syndrome. Am J Respir Crit Care Med 1999; 159: 829-833
62. Jackson CH, Sharples LD, McNeil K, Stewart S, Wallwork J. Acute and chronic onset of bronchiolitis obliterans syndrome (BOS): Are they different entities? J Heart Lung Transplant 2002; 21: 658-666
63. Jaramillo A, Fernandez FG, Kuo EY, Trulock EP, Patterson GA, Mohanakumar T. Immune mechanisms in the pathogenesis of bronchiolitis obliterans syndrome after lung transplantation. Pediatric Transplantation 2005; 9: 84-93
64. Kauffman HM, McGabe MA, Delmonico FL. First report of the United Network for Organ Sharing Transplant Tumour Registry. Transplantation 2000; 70: 1747-51

65. Keenan RJ, Konishi H, Kawai A, Paradis IL, Nunley DR, Iacono AT, Hardesty RL, Weyant RJ, Griffith BP. Clinical trial of Tacrolimus versus Cyclosporine in lung transplantation. *Ann Thorac Surg* 1995; 60: 580-585
66. Keller C, Cagle P, Brown R, Noon G, Frost A. Bronchiolitis obliterans in recipients of single, double and heart-lung transplantation. *Chest* 1995; 107: 973-980
67. Khalifah AP, Hachem RR, Chakinala MM, Schechtman KB, Patterson GA, Schuster DP, Thalachallour M, Trulock EP, Walter MJ. Respiratory viral infections are a distinct risk for bronchiolitis obliterans syndrome and death. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 181-187
68. Khalifah AP, Ramsey RR, Chakinala MC, Yusen RD, Aloush A, Patterson GA, Mohanakumar M, Trulock EP, Walter MJ. Minimal acute rejection after lung transplantation: a risk for bronchiolitis obliterans syndrome. *American Journal of Transplantation* 2005; 5: 2022-2030
69. Kobashigawa J, Miller L, Renlund D. A randomized-active controlled trial of mycophenolate mofetil in heart transplant recipients. Mycophenolate Mofetil Investigators. *Transplantation* 1998; 66: 507-515
70. Koegh A, Kaan A, Doran T, Macdonald P, Bryant D, Spratt P. HLA Mismatching and outcome in heart, heart-lung and single lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1995; 14: 444-451
71. Knoll GA. Tacrolimus versus cyclosporin for immunosuppression in renal transplantation: meta analysis of randomized trials. *BMJ* 1999; 318: 1104-1107
72. Knoop C, Haverich A, Fischer S. Immunosuppressive therapy after human lung transplantation. *Eur Respir J* 2004; 23: 159-171

73. Kroshus TJ, Kshetry VR, Savik K. Risk factors for the development of bronchiolitis obliterans syndrome after lung transplantation. *J Thoracic Cardiovasc Surg* 1997; 114: 195-202
74. Kshetry VR, Kroshus T, Burdine J, Savik K, Bolman M. Does organ ischemia over four hours affect long-term survival after lung transplantation? *J Heart Lung Transplant* 1996; 15: 169-174
75. Lama R, Santos F, Alvarez A, Algar FJ, Baamonde C, Quero F, Cerezo F, Salvatierra A. Analysis of lung transplant recipients surviving beyond 5 years. *Transplantation Proceedings* 2005; 37: 1523-1525
76. Lau CL, Patterson GA. Current status of lung transplantation. *Eur Respir J* 2003; 22: 57-64
77. Lloyd KS, Barnard P, Holland VA et. al. Pulmonary function after heart lung transplantation using larger donor organs. *Am Rev Resp Dis* 1990; 142: 1026-1029
78. Lorenz J. *Checkliste Pneumologie*, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart, New York, 1998
79. Low DE, Trulock EP, Kaiser LR et al. Morbidity, mortality, and early results of single versus bilateral lung transplantation for emphysema. *J Thoracic Cardiovasc Surg* 1992; 103: 1119-1126
80. Luckraz H, Sharples L, McNeil K, Wreghitt T, Wallwork J. Cytomegalovirus antibody status of donor/recipient does not influence the incidence of bronchiolitis obliterans syndrome in lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2003; 22: 287-291
81. Marsh SG, Albert ED, Bodmer WF et. al. Nomenclature for factors of the HLA system, 2002. *Tissue Antigens* 2002; 60: 407-464

82. Mc Curry KR, Zaldonis DB, Keenan RJ, et al. Long term follow-up of a prospective, randomized trial of tacrolimus versus cyclosporine in human lung transplantation. *Am J Transplant* 2002; 2: 159
83. Mc Elhinney DB, Khan JH, Babcock WD, Hall TS. Thoracic organ donor characteristics associated with successful lung procurement. *Clin Transplant* 2001;15: 68-71
84. Meiser BM, Uberfuhr P, Fuchs A. Single-center randomized trial comparing tacrolimus (FK506) and cyclosporine in the prevention of acute myocardial rejection. *J Heart Lung Transplant* 17: 782-788
85. Mendeloff EN, Huddleston CB, Mallory GB, Trulock EP, Cohen AH, Sweet SC, Lynch J, Sundaresan S, Cooper JD, Patterson GA. Pediatric and adult lung transplantation for cystic fibrosis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998; 115: 404-414
86. Meyer DM; Bennett LE, Novick RJ, Hosenpud JD. Effect of donor age and ischemic time in intermediate survival and morbidity after lung transplantation. *Chest* 2000; 118: 1255-62
87. Meyer DM, Bennett LE, Novick RJ, Hosenpud JD. Single vs bilateral, sequential lung transplantation for end-stage emphysema: Influence of recipient age on survival and secondary endpoints. *J Heart Lung Transplant* 2001; 20: 935-941
88. Meyer DM, Edwards LB, Torres F, Jessen ME, Novick RJ. Impact of recipient age and procedure type on survival after lung transplantation for pulmonary fibrosis. *Ann Thoracic Surg* 2005; 79: 950-958

89. Meyers BF, de la Morena M, Sweet SC, Trulock EP, Guthrie TJ, Mendeloff EC, Huddleston C, de Cooper JD, Patterson GA. Primary graft dysfunction and other selected complications of lung transplantation: A single-center experience of 983 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 129: 1421-1429
90. Meyers BF, Lynch J, Trulock EP, Guthrie TJ, Cooper JD, Patterson GA. Lung transplantation: a decade of experience. *Ann Thoracic Surg* 1999; 230: 362-371
91. Miyoshi S, Mochizuki Y, Nagai S, Kobayashi S, Seki N. Physiologic Aspects in Human Lung Transplantation. *Ann Thoracic Cardiovasc Surg* 2005; 11: 73-79
92. Miyoshi S, Schaeffers HJ, Trulock EP et. al. Donor selection for single and double lung transplantation. Chest size matching and other factors influencing posttransplantation vital capacity. *Chest* 1990; 98: 308-13
93. Moffatt SD, Demers P, Robbins RC, Doyle R, Wienacker A, Noreen H, Theodore J, Reitz BA, Whyte RI. Lung transplantation: a decade of experience. *J Heart Lung Transplant* 2005; 24: 145-151
94. Morris PJ. HLA matching and cardiac transplantation. *N Engl J Med* 1994; 330: 857-858
95. Morrison JFJ, Higgenbottam T, Hathaway TJ, et. al. Diurnal variation in FEV1 after heart-lung transplantation. *Eur Resp J* 1992; 5: 834-40
96. Neuringer IP, Mannon RB, Coffman TM, Parsons M, Burns K et al. Immune cells in a mouse airway model of bronchiolitis obliterans. *Am J Respir. Cell Mol. Biol.* 1998; 19: 379-386

97. Neurohr C, Huppmann P, Leuchte H, Schwaiblmair M, Bittmann I, Jaeger G, Hatz R, Frey L, Überfuhr P, Reichart B, Behr J for the Munich Lung Transplant Group. Human Herpesvirus 6 in bronchialveolar lavage fluid after lung transplantation: A risk factor for Bronchiolitis obliterans syndrome? American Journal of Transplantation 2005; 5: 2982-2991
98. Novick RJ, Bennett LE, Meyer DM, Hosenpud JD. Influence of graft ischemic time and donor age on survival after lung transplantation. J Heart Lung Transplant 1999; 18: 425-31
99. Novick RJ, Stitt LW, Al-Kattan K, Klepetko W, Schäfers HJ, Duchatelle JP et.al. Pulmonary Retransplantation: Predictors of Graft Function and Survival in 230 patients. Ann Thorac Surgery 1998; 65: 227-234
100. Oosterle A, Rahmel A, van Zwert W. Eurotransplant International Foundation Annual Report 2005, CIP-Gegerens Koninklijke bibliotheek, Den Haag, 2006 ([www.eurotransplant.nl](http://www.eurotransplant.nl))
101. Opelz G, Mytilineos J, Scherer S, et al. Survival of DNA HLA-DR typed and matched cadaver kidney transplants. Lancet 1991; 338: 461-463
102. Opelz G, Mytilineos J, Scherer S, et al. Analysis of HLA-DR matching in DNA-typed cadaver kidney transplants. Transplantation 1993; 55: 782-785
103. Opelz G, Wujciak T. The influence of HLA-compatibility on graft survival after heart transplantation. N Engl J Med 1994; 330: 816-819
104. Orens JB, Boehler A, de Perrot M, Estenne M et al. A review of lung transplant donor acceptability criteria. J Heart Lung Transplant 2003; 22: 1183-1200

105. Orens JB, Estenne M, Arcasoy S, Conte JV, Corris P, Egan JJ, Egan T, Keshavjee S, Knoop C, Kotloff R, Martinez FJ, Nathan S, Palmer S, Patterson A, Singer L, Snell G, Studer S, Vachiery JL, Glanville AR. 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: 745-755
106. Palmer SM, Baz MA, Sanders L. Results of a randomized, prospective, multicenter trial of mycophenolate mofetil versus azathioprine in the prevention of acute lung allograft rejection. *Transplantation* 2001; 71: 1772-1776
107. Palmer SM, Grinnan DC, Reams BD, Steele MP, Messier RH, Davis RD. Delay of CMV infection in high-risk CMV mismatch lung transplant recipients due to prophylaxis with oral ganciclovir. *Clin Transplant* 2004; 18: 179-185
108. Parekh K, Trulock E, Patterson GA. Use of cyclosporin in lung transplantation. *Transplant Proceedings* 2004; 36: 318S-322S
109. Patterson GA, Arcidi JM. Technique of bilateral lung transplantation. In Patterson GA, Courard Leds, *Current topics in General Thoracic Surgery*, Vol. 3, Elsevier Science 1995
110. Penn I. Transmission of cancer from organ donors. *Ann Transplant* 1997; 2:7-12
111. Pilcher DV, Snell GI, Scheinkestel CD, Bailey MJ, Williams TJ. High donor age, low donor oxygenation, and high recipient inotrope requirements predict early graft dysfunction in lung transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 2005; 24: 1814-1820

112. Pochettino A, Kotloff RM, Rosengard BR, Arcasoy SM, Blumenthal NP, Kaiser LR, Bavaria JE. Bilateral versus single lung transplantation for chronic obstructive pulmonary disease: intermediate-term results. *Ann Thorac Surg* 2000; 70: 1813-1819
113. Quanjer PH, Trammeling GJ, Cotes JE, Pedersen OF, Peslin R, Yernault JC. Lung volumes and forced ventilatory flows. Report working party, standardization of lung function tests, European Community for Steel and Coal. Official statement of the European Respiratory Society. *Eur Respir J*, 1993; 6, Suppl. 16, 5-40
114. Quantz MA, Bennett LE, Meyer DM, Novick RJ. Does human leukocyte antigen matching influence the outcome of lung transplantation? An analysis of 3549 lung transplantations. *J Heart Lung Transplant* 2000; 19: 473-479
115. Quattrucci S, Rolla M, Cimino G, Bertasi S, Cingolani S, Scalercio F, Venuta F, Midulla F. Lung transplantation for cystic fibrosis: 6 year follow-up. *J of Cystic Fibrosis* 2005; 4: 107-114
116. Reichart B, Meiser B, Vigano M. European Multicenter Tacrolimus FK506 Heart pilot Study: one year-results. European Tacrolimus Multicenter Heart Study Group. *J Heart Lung Transplant* 1998; 17: 775-781
117. Reichart B, Reichenspurner H, Meiser B. Heart-lung transplantation in 1990 – indications, surgical technique, postoperative complications and outcome. *Thorac Cardiovasc Surg*. 1990; 38: 271-275
118. Reichenspurner H. Overview of tacrolimus-based immunosuppression after heart or lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2005; 24: 119-130
119. Reichenspurner H, Girgis RE, Robbins RC, Conte JV, Nair RV, Valentine V, Berry G et. al. Obliterative bronchiolitis after lung and heart-lung transplantation. *Ann Thorac Surg* 1995; 60: 1845-53

120. Reichenspurner H, Kur F, Treede H et al. Optimization of the immunosuppressive protocol after lung transplantation. *Transplantation* 1999; 68: 67-71
121. Reichenspurner H, Überfuhr P, Dienemann H, Reichart B. Herz-, Herz-Lungen- und Lungentransplantation, Stand 1994. *Fortschr Med.* 1994; 112: 287-292
122. Reitz BA, Wallwork JL, Hunt SA, et. al. Heart-lung transplantation: successful therapy for patients with pulmonary vascular disease, *N Engl J Med* 1982; 306: 557
123. Rinaldi M, Pellegrini C, Martinelli L. FK506 effectiveness in reducing acute rejection after heart transplantation: a prospective randomized study. *J Heart Lung Transplant* 1997; 16: 1001-1010
124. Roberts DH, Wain JC, Chang Y, Ginns LC. Donor-recipient gender mismatch in lung transplantation: impact on obliterative bronchiolitis and survival. *J Heart Lung Transplant* 2004; 23: 1252-1259
125. Ross DJ, Waters PF, Levine M, Kramer M, Ruzevich S, Kass RM. Mycophenolate mofetil versus azathioprine immunosuppressive regimens after lung transplantation: preliminary experience: *J Heart Lung Transplant* 1998; 17: 768-774
126. Rutherford RM, Fisher AJ, Hilton C, Forty J, Hasan A, Gould FK, Dark JH, Corris PA. Functional status and quality of life in patients surviving 10 years after lung transplantation. *American Journal of Transplantation* 2005. 5: 1099-1104
127. Schulman LL, Htun T, Staniloae C, et al. Pulmonary nodules and masses after lung transplantation. *J Thoracic Imaging* 2000; 15: 173-179

128. Schulman LL, Weinberg AD, McGregor C, Galantowicz ME, Suciu-Foca NM, Itescu S. Mismatches at the HLA-DR and HLA-B loci are risk factors for acute rejection after lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 1833-1837
129. Schulman LL, Weinberg AD, McGregor CC, Suciu-Foca NM, Itescu S. Influence of donor and recipient HLA locus mismatching on development of obliterative bronchiolitis after lung transplantation. *Am Respir Crit Care Med* 2001; 163: 437-442
130. Sekine Y, Waddell TK, Matte-Martyn A, Pierre AF, de Perrot M, Fischer S, Marshall J, Granton J, Hutcheon MA, Keshavjee S. Risk quantification of early outcome after lung transplantation: donor, recipient, operative, and post-transplant parameters. *J Heart Lung Transplant* 2004; 23: 96-104
131. Sharples LD, McNeil K, Stewart S, Wallwork J. Risk factors for Bronchiolitis obliterans: A systemic review of recent publications. *J of Heart and Lung Transplant* 2002; 21: 271-281
132. Sharples LD, Tamm M, McNeil K, Higgenbottam TW, Stewart S, Wallwork J. Development of bronchiolitis obliterans syndrome in recipients of heart-lung transplantation-early risk factors. *Transplantation* 1996; 61: 560-566
133. Smith MA, Sundaresan S, Mohanakumar T, Trulock EP, Lynch JP, Phelan DL, Cooper JD, Patterson GA. Effect of development of antibodies to HLA and cytomegalovirus mismatch on lung transplant survival and development of bronchiolitis obliterans syndrome. *Cardiovasc Surg* 1998; 116: 812-820
134. Smith JD, Rose ML, Pomerance A, Burke M, Yacoub M. Reduction of cellular rejection and increase in longer-term survival after heart transplantation after HLA-DR matching. *Lancet* 1995; 346: 1318-1322

135. Snell GI, Rabinov M, Griffiths A, Williams T, Ugoni A, Salomonsson R, Esmore D. Pulmonary allograft ischemic time: An important predictor of survival after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1996; 15: 160-168
136. Speich R, Nicod LP, Aubert JD, Spiliopoulos A, Wellinger J, Robert JH, Stocker R, Zalunardo M, Gasche-Soccal P, Boehler A, Weder W. Ten years of lung transplantation in Switzerland: results of the Swiss lung transplant registry. *Swiss Med Wkly* 2004; 134: 18-24
137. Stanbrook MB, Kesten S. Bronchial hyperreactivity after lung transplantation predicts early bronchiolitis obliterans. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 2034-9
138. Sundaresan S, Mohanakumar T, Smith MA, Trulock EP, Lynch J, Phelan D, Cooper JD, Patterson GA. HLA-A locus mismatches and development of antibodies to HLA after lung transplantation correlate with the development of bronchiolitis obliterans syndrome. *Transplantation* 1998; 65: 648-653
139. Sundaresan S, Semenkovich J, Ochoa L, et. al. Successful outcome of lung transplantation is not compromised by the use of marginal donor lungs. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 109: 1075-9
140. Sundaresan S, Shiraishi Y, Trulock EP. Single or bilateral lung transplantation for emphysema? *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 112: 1485-1495
141. Sundaresan S, Trachiotis GD, Aoe M et.al. Donor lung procurement assessment and operative technique. *Ann Thorac Surg* 1993; 56: 1409-1413
142. Taylor DO, Barr ML, Radovancevic B. A randomized multicenter comparison of tacrolimus and cyclosporine immunosuppressive regimens in cardiac transplantation: decreased hyperlipidaemia and hypertension with Tacrolimus. *J Heart Lung Transplant* 1999; 18: 336-345

143. Thabut G, Mal H, Castier Y, Groussard O, Brugiére O, Marrash-Chahla R, Leseche G, Fournier M. Survival benefit of lung transplantation for patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 126: 469-475
144. Thabut G, Mal H, Cerrina J, Darteville P, Dromer C, Velly JF, Stern M, Loirat P, Leseche G, Bertocchi M, Mornex JF, Haloun A, Despíns P, Pison C, Blin D, Reynaud-Gaubert M. Graft ischemic time and outcome of lung transplantation. *Am Respir Crit Care Med* 2005; 171: 786-791
145. Tilney NL, Milford EL, Araujo JL. Experience with cyclosporine and steroids in clinical renal transplantation. *Ann Surgery* 1984; 200: 605-13
146. Toronto Lung Transplant Group. Unilateral lung transplantation for pulmonary fibrosis. *N Engl. J Med* 1986; 314: 1140-5
147. Torres A, El-Ebiary, Rano A. Respiratory infectious complications in the intensive care unit. *Clin Chest Med* 1999; 20: 287-301
148. Treede H, Klepetko W, Reichenspurner H, Zuckermann A, Meiser B, Birsan T, Wisser W, Reichart B, Munich and Vienna Lung Transplant Group. Tacrolimus versus cyclosporine after lung transplantation: A prospective, open, randomized two-center trial comparing two different immunosuppressive protocols. *J Heart Lung Transplant* 2001; 20: 511-517
149. Trulock EP. Lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 789-818
150. Trulock EP. Lung transplantation for COPD. *Chest* 1998; 113: 269-276

151. Trulock EP, Edwards LB, Taylor DO, Boucek MM, Mohacsi PJ, Berkely MK, Hertz MI. The registry of the international society for heart and lung transplantation: twentieth official adult lung and heart-lung transplant report – 2003. *J Heart Lung Transplant* 2003; 22: 625-635
152. Trulock EP, Edwards LB, Taylor OD et al. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Twenty-second Official Adult Lung and Heart Lung Transplantation Report – 2005. *J Heart Lung Transplant* 2005; 24: 956-67
153. Tullius SG, Tilney NL. Both alloantigen-dependent and independent factors influence chronic allograft rejection. *Transplantation* 1995; 59: 313-318
154. Ueno T, Snell GI, Williams TJ, Kotsimbros TC, Smith JA, Rabinov M, Esmore DS. Impact of graft ischemic time on outcome after bilateral sequential single lung transplantation. *Ann Thorac Surg* 1999; 67: 1522-1582
155. United Network for Organ Sharing; Guidelines for multiorgan donor management and procurement; UNOS Update 1993; 14-5
156. Van den Berg JWK, Hepkema BG, Geertsma A, Koeter GH, Postma DS, De Boer WJ, Lems SPM, van den Bij W. Long-term outcome of lung transplantation is predicted by the number of HLA-DR mismatches. *Transplantation* 2001; 71: 368-373
157. Veith FJ, Körner SK, Siegelmann SS, et.al. Single lung transplantation in experimental and human emphysema. *Ann. Surg* 1973; 178: 463
158. Veith FJ, Körner SK. Problems in the management of human lung transplant patients. *Vasc. Surg* 1974; 8: 1423-5
159. Vricella LA, Karamichalis MD, Ahmad S, Robbins RC, Whyte RI, Reitz BA. Lung and heart-lung transplantation in patients with end-stage cystic fibrosis: The Stanford experience. *Ann Thorac Surg* 2002; 74: 13-18

160. Walter DA, Thompson AM, Wrightson WN, Gould FK, Corris PA, Hilton CJ, et. al. Does the mode of donor death influence the early outcome of lung transplantation? A review of lung transplantation from donors involved in major trauma. *J Heart Lung Transplant* 1995; 14: 318-21
161. Weill D, Keshavjee S. Lung transplantation for emphysema: two lungs or one. *J Heart Lung Transplant* 2001; 20: 739-742
162. Winton TL, Miller J, deHoyos A, Snell GI, MaurerJR. Graft function, airway healing, rejection and survival in pulmonary transplantation are not affected by graft ischemia in excess of 5 hours. *Transplant Proc* 1993; 25: 1649-50
163. Wisser W, Wekerle T, Zablinger G, Senbaclavaci Ö, Zuckermann W, Klepetko W, Wolner E. Influence of human leukocyte antigen matching on long-term outcome after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1996; 15: 1209-1216
164. Wreghitt T. Cytomegalovirus infections in heart and heart-lung transplant recipients. *J Antimicrob Chemother* 1989; 23: 49-60
165. Yousem SA, Berry G, Brunt E, Chamberlain D, Hruban R, Sibley R, Stewart S, Tazelaar H. A working formulation for the standardization of nomenclature in the diagnosis of heart and lung rejection. *J Heart Lung Transplant* 1990; 9: 593-601
166. Yousem SA, Berry GJ, Cagle PT, Chamberlain D, Husain AN, Hruban RH, Marchevsky A, Ohori NP, Ritter J, Stewart S, Tazelaar HD. Revision of the 1990 working formulation for the classification of pulmonary allograft rejection: lung rejection study group. *J Heart Lung Transplant* 1996; 15: 1-15
167. Zamora MR. Cytomegalievirus and lung transplantation. *American Journal of Transplantation* 2004; 4: 1219-1226

168. Zuckermann A, Reichenspurner H, Birsan T, Treede H, Deviatiko E, Reichart B, Klepetko W. Cyclosporine A versus tacrolimus in combination with mycophenolatemofetil and steroids as primary immunosuppression after lung transplantation: one year results of a two center prospective randomized trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 125: 891-900

## **8. Abkürzungsverzeichnis**

A1AT	homozygoter Alpha-1-Antitrypsin-Mangel
Abb	Abbildung
Abk	Abkürzung
Abs	Absatz
ATG	Poliklonales Antithymozytenglobulin
BAL	bronchoalveoläre Lavage
BO	Bronchiolitis obliterans
BOS	Bronchiolitis obliterans Syndrom
CF	cystische Fibrose
CMV	Cytomegalievirus
COPD	chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomografie
DLTX	doppelseitige Lungentransplantation
E	Empfänger
EAA	exogen allergische Alveolitis
EBV	Epstein-Barr-Virus
FEV1	forciertes expiratorisches Volumen in der ersten Sekunde
Hg	Quecksilber
HHV	Humanes-Herpes-Virus
HLA	Histokompatibilitätsantikörper
HLTX	Herz-Lungen-Transplantation
HR	Hazard Ratio
HSV	Herpes-Simplex-Virus
HU	Hochdringlichkeit (Transplantationsliste) (High Urgency)
IE	internationale Einheiten
IL	Interleukin
IPF	idiopathische Lungenfibrose
ISHLT	International Society for Heart and Lung Transplantation
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
LAM	Lymphangiomeiomyomatose

LTX	Lungentransplantation
MHC	major histocompatibility complex
MLTG	Munich Lung Transplant Group
MMEF	maximaler mittelexpiratorischer Fluss (mittlere Atemstromstärke während der mittleren Hälfte der forcierten expiratorischen Vitalkapazität)
MOV	Multiorganversagen
MRT	Magnetresonanztomografie
n	Anzahl der Patienten
NYHA	New York Heart Association
NO	Stickstoffmonoxid
OKT3	Monoklonaler Anti-CD3-Antikörper
PAH	pulmonalarterielle Hypertonie
PCR	Protein-Chaine-Reaktion
PEEP	positiver endexpiratorischer Druck
RSV	Respiratory-Syncytial-Virus
S	Spender
SEM	standard error of the mean
SLTX	einseitige Lungentransplantation
TBB	transbronchiale Biopsie
TPG	Transplantationsgesetz
TX	Transplantation
U	Dringlichkeit (Transplantationsliste) (Urgency-Liste)
VZV	Varizella-Zoster-Virus

## **9. Publikationsverzeichnis**

### **Abstracts**

Neurohr C, Huppmann P, Baumgartner R, Überfuhr P, Hatz R, Frey L, Behr J. Sirolimus und Anti-IL-2-R-Antikörper Daclizumab als Therapieoptionen bei Bronchiolitis obliterans Syndrom nach Lungentransplantation. *Pneumologie* 2004; 58: S.12

Neurohr C, Huppmann P, Baumgartner R, Ding I, Behr J. Administration of anti-interleukin-2-receptor-alpha monoclonal antibody and sirolimus in bronchiolitis obliterans syndrome after lung transplantation. *Am Respir Crit Care Med* 2004; 169: A101

Huppmann P, Neurohr C, Leuchte H, Schwaiblmair M, Behr J. Human Herpesvirus 6 after lung transplantation: A risk factor for Bronchiolitis obliterans syndrome? *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 2: A592

Behr J, Neurohr C, Huppmann P, Baumgartner R, Leuchte HH, Hatz R, Frey K, Ueberfuhr P, Bittmann I. Long-term follow-up after lung transplantation – experience of the Munich Lung Transplant Group. *Proceedings of the American Thoracic Society* 2006; 3: A367

Behr J, Neurohr C, Huppmann P, Baumgartner R, Leuchte H, Hatz R, Frey L, Überfuhr P, Bittmann I. 12-Jahres-Langzeitergebnisse nach Lungentransplantation. *Pneumologie* 2006; 60: S66.

Behr J, Neurohr C, Huppmann P, Baumgartner R, Leuchte H, Hatz R, Frey L, Überfuhr P for the Munich Lung Transplant Group. Long-term follow-up after lung transplantation – impact of A1 rejection? *Eur Respir J* 2006; 28 (Suppl 50): 724s

Huppmann P, Neurohr C, Samweber B, Zimmermann G, Leuchte H, Baumgartner R, El Nounou M, Ihle F, Hatz R, Frey L, Überfuhr P, Behr J. Risikofaktorenanalyse für Überleben und Bronchiolitis obliterans Syndrom nach Lungentransplantation unter

Immunsuppression mit Tacrolimus und MycophenolatMofetil. Pneumologie 2007; 61: S. 34

Huppmann P, Neurohr C, Samweber B, Zimmermann G, Leuchte H, Baumgartner R, Ihle F, Hatz R, Frey L, Ueberfuhr P, Behr J. Analysis of risk factors for survival and BOS after lung transplantation with Tacrolimus and MycophenolatMofetil as first-line immunosuppressive therapy. Am J Respir Crit Care Med 2007; 2: A519

Huppmann P, Neurohr C, Samweber B, Baumgartner R, El Nounou M, Zimmermann G, Ihle F, Leuchte H, Ueberfuhr P, Hatz R, Frey L, Behr J. Positive impact of Tacrolimus based immunosuppression after lung transplantation – an analysis of potential risk factors for long term survival. Eur Resp J 2007; 30 (Suppl. 51): 29s

### **Originalarbeit**

Neurohr C, Huppmann P, Leuchte H, Schwaiblmair M, Bittmann I, Jaeger G, Hatz R, Frey L, Ueberfuhr P, Reichart B, Behr J, Munich Lung Transplant Group. Human Herpesvirus 6 in bronchoalveolar lavage fluid after lung transplantation: A risk factor for bronchiolitis obliterans syndrome? Am J Transplant 2005; 5: 2982-2991

## **10. Danksagung**

Herrn Professor Dr. med. Jürgen Behr danke ich sehr herzlich für die Überlassung des Themas und für die wissenschaftliche, konstruktive und freundliche Unterstützung bei der Anfertigung der Arbeit.

Herrn Dr. med. Claus Neurohr danke ich für die hervorragende Betreuung, für die Diskussionsbereitschaft während der Durchführung, Auswertung und Zusammenstellung dieser Dissertation und nicht zuletzt für die daraus gewachsene Freundschaft.

Weiterhin danke ich allen Ärzten, Schwestern und Sekretärinnen der an der Munich Lung Transplant Group beteiligten Kliniken – Chirurgische Klinik, Herzchirurgische Klinik, Klinik für Anästhesiologie und Medizinische Klinik I – für die gute Kooperation und umfassende Unterstützung.

Bedanken möchte ich mich auch bei Frau PD Dr. med. Iris Bittmann und Herrn Dr. med. Alexander von Meyer, Pathologisches Institut der Universität München, für die Klassifikation der akuten Abstoßungen.

Dank schulde ich Herrn Dr. med. Alexander Crispin, Institut für Biometrie und Epidemiologie, für die statistische Betreuung und Herrn Georg von Welser, Labor für Immungenetik des Dr. von Haunerschen Kinderspitals der Universität München, für die Überprüfung der HLA-Klassifizierung. Ferner möchte ich mich bei Herrn Peter Pfaller für die Mithilfe bei der Gewinnung der mikrobiologischen Daten bedanken.

Für die zuverlässige Mitarbeit bei der Erstellung der Datenbank möchte ich mich bei Herrn Nico Meintker bedanken.

Großer Dank gilt nicht zuletzt meinen Eltern, die mir finanziell mein Medizinstudium überhaupt erst ermöglicht haben und die mich nicht nur bei dieser Dissertationsschrift unermüdlich unterstützt haben.

## **11. Lebenslauf**

24.12.1979	geboren in München
1986 – 1989	Grundschule Feldkirchen-Westerham
1989 – 1998	Gymnasium Ottobrunn
1998 – 1999	Zivildienst, entwicklungstherapeutisches Kleinkinderheim Putzbrunn
1999 – 2006	Studium der Humanmedizin, Ludwig-Maximilians- Universität München
Mai 2006	Approbation als Arzt
seit Juli 2006	Assistenzarzt in der Medizinischen Klinik und Poliklinik I des Klinikums der Universität München - Großhadern