

Aus der III. Medizinischen Klinik und Poliklinik
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Prognosefaktoren vor Lungentransplantation

D i s s e r t a t i o n
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
der Universitätsmedizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
vorgelegt von

Tobias Johannes Reichert
aus Prüm

Mainz, 2019

Tag der Promotion: 09.07.2019

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis.....	III
Tabellenverzeichnis.....	IV
Abkürzungsverzeichnis	V
1. Einleitung.....	1
2. Theoretischer und empirischer Hintergrund	4
2.1 Geschichte der Lungentransplantation.....	4
2.2 Lungentransplantation in Deutschland	6
2.3 Lungentransplantationen an der Universitätsmedizin Mainz	7
2.4 Organvergabe und mögliche Kontraindikationen	8
2.5 Operationsverfahren	12
2.6 Messung von objektivierbaren Parametern der Lungenfunktion	13
2.7 Abstoßungsreaktion und Immunsuppression	16
2.7.1 Chronische Abstoßungsreaktion	16
2.7.2 Unterscheidung der chronischen Abstoßungsreaktionen	21
2.7.3 Immunsuppression nach Lungentransplantation	22
2.8 Überlebenszeiten nach Lungentransplantation	24
2.9 Epidemiologische Daten der Transplantatempfänger	27
2.10 Prognostisch relevante Faktoren.....	28
2.10.1 Referenzdatenbank der internationalen Fachgesellschaft.....	29
2.10.2 Allgemeine Patienteneigenschaften und Klinikcharakteristika.....	37
2.10.3 Parameter aus laborchemischen Untersuchungen.....	42
2.10.4 Parameter aus pneumologischen Untersuchungen	43
2.10.5 Parameter aus kardiologischen Untersuchungen.....	45
2.10.6 Parameter aus radiologischen/nuklearmedizinischen Untersuchungen ..	48
2.10.7 Parameter aus hämatologischen Untersuchungen	48
2.10.8 Eigenschaften und Parameter des Organspenders.....	50
2.10.9 Transplantationsspezifische Daten.....	53
3. Material und Methoden.....	55
3.1 Vorgehen in der vorliegenden Studie	55
3.2 Stichprobe	56
3.3 Materialien	58
3.3.1 Patientendaten – Baseline	58
3.3.2 Patientendaten – Verlauf.....	66

3.3.3 Spenderdaten.....	68
3.3.4 Transplantationsspezifische Daten.....	69
3.4 Statistische Analysen	71
4. Ergebnisse	73
4.1 Deskriptive Statistik.....	73
4.1.1 Baselinedaten der Organempfänger	73
4.1.2 Baselinedaten der Organspender.....	79
4.1.3 Verlaufsdaten	81
4.1.4 Transplantationsspezifische Daten.....	85
4.2 Univariate Analysen	86
4.2.1 Allgemeine Eigenschaften des Organempfängers	86
4.2.2 Parameter aus laborchemischen Untersuchungen	91
4.2.3 Parameter aus pneumologischen Untersuchungen	93
4.2.4 Parameter aus kardiologischen Untersuchungen.....	97
4.2.5 Parameter aus radiologischen/nuklearmedizinischen Untersuchungen ..	104
4.2.6 Parameter aus hämatologischen Untersuchungen	107
4.2.7 Eigenschaften und Parameter des Organspenders.....	108
4.2.8 Transplantationsspezifische Daten.....	112
4.3 Multivariate Analysen	114
5. Diskussion	121
5.1. Lungentransplantation an der Universitätsmedizin Mainz	121
5.2 Überlebenszeiten an der Universitätsmedizin Mainz.....	122
5.3 Patientenunabhängige Prognosefaktoren	126
5.4 Organempfänger bedingte Prognosefaktoren	128
5.5 Organspender bedingte Prognosefaktoren	155
5.6 Implikationen und Ausblick.....	160
6. Zusammenfassung	165
7. Literaturverzeichnis	167
8. Anhang	179
9. Danksagung	190
10. Lebenslauf.....	191

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Anzahl an ein- und beidseitigen Lungentransplantationen seit 1985	6
Abb. 2: Indikationen für eine Lungentransplantation in Deutschland	7
Abb. 3: Neuanmeldungen und durchgeführte LTx in Deutschland 2007-2016	7
Abb. 4: Überlebenszeit ohne chronische Abstoßungsreaktion	20
Abb. 5: Überlebenszeiten ohne CLAD vs. BOS vs. RAS	20
Abb. 6: Einfluss von BOS und RAS auf Lungenfunktionsparameter	22
Abb. 7: Überlebenszeiten nach Erst- vs. Re-Transplantation	25
Abb. 8: Überlebenszeiten nach ein- vs. beidseitiger Ersttransplantation	26
Abb. 9: Überlebenszeiten nach Eintritt eines BOS vs. RAS	27
Abb. 10: Verteilung der Hauptdiagnosen zur LTx in den letzten 25 Jahren	28
Abb. 11: Überlebenszeiten nach Hauptdiagnose	29
Abb. 12: BOS freie Zeit nach Hauptdiagnose	30
Abb. 13: HR der 5-Jahres-Sterblichkeit nach Alter	30
Abb. 14: HR der 1-Jahres-Sterblichkeit nach Alter	30
Abb. 15: HR der 5-Jahres-Sterblichkeit nach Serumkreatinin vor LTx	33
Abb. 16: HR der 1-Jahres-Sterblichkeit nach Serumkreatinin vor LTx	33
Abb. 17: HR der 5-Jahres-Sterblichkeit nach Sauerstoffbedarf	34
Abb. 18: HR der 1-Jahres-Sterblichkeit nach Sauerstoffbedarf	34
Abb. 19: HR des 1-Jahres-Überlebens nach FVC	34
Abb. 20: HR des 5-Jahres-Überlebens nach <i>cardiac output</i>	36
Abb. 21: HR des 1-Jahres-Überlebens nach <i>cardiac output</i>	36
Abb. 22: Einfluss der Gehstrecke im 6-Min.-Gehversuch auf das Überleben	45
Abb. 23: Flusschema des Patientenlientels inkl. In- und Exklusionen	57
Abb. 24: Hauptdiagnose zur Transplantation	73
Abb. 25: Blutgruppe im AB0 System	74
Abb. 26: deskriptive Darstellung der Grade der Osteoporose	78
Abb. 27: Überlebenskurve: Gesamtüberleben nach LTx	81
Abb. 28: Überlebenskurve: BOS I freies Überleben nach LTx	82
Abb. 29: Überlebenskurve: BOS III freies Überleben nach LTx	82
Abb. 30: Überlebenskurve: Heim-sauerstofffreies Überleben nach LTx	83
Abb. 31: Überlebenskurve: Zeit bis zum kombinierten Endpunkt	84
Abb. 32: Bester FEV ₁ -Wert nach der Transplantation	84
Abb. 33: Zeit des Gesamtüberlebens für Patienten > 50 Jahre vs. < 50 Jahre	87
Abb. 34: Zeit bis zum KE für Patienten > 50 Jahre vs. < 50 Jahre	87
Abb. 35: Zeit des BOS I freien Überlebens je nach Diagnosekategorie	88
Abb. 36: Zeit bis zum KE nach FEV ₁ vor der LTx	94
Abb. 37: Zeit des Gesamtüberlebens nach Beatmungsstatus	96
Abb. 38: Zeit des Gesamtüberlebens bei vorhandenem Aortenklappenvitium	98
Abb. 39: Zeit bis zum KE bei vorhandenem Aortenklappenvitium	98
Abb. 40: Zeit des Gesamtüberlebens bei Linksherzhypertrophie	99
Abb. 41: Zeit bis zum KE bei Linksherzhypertrophie	100
Abb. 42: Zeit des Gesamtüberlebens bei Makroangiopathie	101
Abb. 43: Zeit des Gesamtüberlebens nach Herzindex (<i>cardiac index</i>)	103
Abb. 44: Zeit des Gesamtüberlebens bei chronischer Sinusitis	104
Abb. 45: Zeit des Gesamtüberlebens bei verminderter Knochendichte	106
Abb. 46: Zeit bis zum KE bei verminderter Knochendichte	106
Abb. 47: Zeit des Gesamtüberlebens bei Geschlechterunterschied	109
Abb. 48: Zeit des Gesamtüberlebens LTx vor 2005 vs. ab 2005	114
Abb. 49: Darstellung des Pyramidenmodells	120

Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Absolute und relative Kontraindikationen zur LTx	12
Tab. 2: Prädiktoren der 1-Jahres-Sterblichkeit nach ISHLT	31
Tab. 3: Prädiktoren der 5-Jahres-Sterblichkeit nach ISHLT	32
Tab. 4: Deskription von Alter, Körpergröße, Gewicht und BMI	73
Tab. 5: Deskription der Medikamentenklassen in der Dauermedikation.....	75
Tab. 6: Deskription der Art der Beatmungspflicht	76
Tab. 7: Deskription der Höhe des Sauerstoffbedarfs	76
Tab. 8: Deskription von Aortenklappenvitien.....	77
Tab. 9: Deskription von Mitralklappenvitien	77
Tab. 10: Deskription von Trikuspidalklappenvitien	77
Tab. 11: Deskription von Pulmonalklappenvitien	77
Tab. 12: Höhe des LAS im Kollektiv vor und nach LAS-Einführung	85
Tab. 13: Alter zum Transplantationszeitpunkt in Jahren	86
Tab. 14: Kategorisierte Hauptdiagnosen (COPD,a-1-Antitr.mangel vs. Sonstige)	88
Tab. 15: Signifikante Medikamente in der Dauermedikation	89
Tab. 16: Serumkreatininwert in mg/dl	91
Tab. 17: CMV IgG beim Empfänger	92
Tab. 18: Toxoplasmose-Screening	93
Tab. 19: FEV ₁ zum Listungszeitpunkt in % des Solls	94
Tab. 20: FVC zum Listungszeitpunkt in % des Solls.....	95
Tab. 21: SpO ₂ am Ende des 6-Min.-Gehversuches in %.....	95
Tab. 22: Beatmungsform zum Listungszeitpunkt	96
Tab. 23: Aortenklappenvitium.....	97
Tab. 24: Echokardiographische Linksherzhypertrophie	99
Tab. 25: Relaxationsstörung	100
Tab. 26: Makroangiopathie.....	101
Tab. 27: Pulmonalarterielle Drücke (im Mittel und in der Systole) pro mmHg	102
Tab. 28: Herzindex (< 2,5 vs. > 2,5 L/Min/m ²).....	103
Tab. 29: Normale Knochendichte vs. Osteopenie vs. Osteoporose °I vs. II vs. III	105
Tab. 30: Vorhandener Geschlechterunterschied	108
Tab. 31: Horowitz-Index des Spenders.....	110
Tab. 32: CRP des Spenders	110
Tab. 33: Vergleich der CMV-Serologien (IgG Spender o. Empfänger vs. Sonstige).....	112
Tab. 34: LAS in Punkten zum Listungszeitpunkt.....	112
Tab. 35: Jahr der Transplantation	113
Tab. 36: Multivariate Modelle: allg. und pneumol. Patientendaten	115
Tab. 37: Multivariate Modelle: kardiologische Patientendaten.....	116
Tab. 38: Multivariate Modelle: radiologischer Faktoren	117
Tab. 39: Multivariate Modelle: Dauermedikation.....	118
Tab. 40: Pyramidenmodell: Gesamtüberleben nach LTx.....	120
Tab. 41: Pyramidenmodell: kombinierter Endpunkt nach LTx	120
Tab. 42: Überlebenszeiten im internationalen Vergleich	123
Tab. 43: BOS freie Zeiten im internationalen Vergleich.....	125
Tab. 44: Überlebenszeiten zu den anderen Endpunkten der vorliegenden Studie	126
Tab. 45: Ungleichheit der LTx-Kohorten vor 2005 vs. ab 2005	128
Tab. 46: Übersichtstabelle: bekannte Prognosefaktoren in der Literatur gegen die Ergebnisse der Analyse der Patienten an der UM Mainz bzgl. des Gesamtüberlebens.....	164

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ARDS	acute respiratory distress syndrome
ATG	Antithymozytenglobulin
ATS	American Thoracic Society
AZV	Atemzugvolumen
BGA	Blutgasanalyse
BMI	Body Mass Index
BOS	Bronchiolitis obliterans syndrome
CD	Cluster of Differentiation
CI	confidence interval (Konfidenzintervall)
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease - Epidemiology Collaboration
CLAD	Chronic Lung Allograft Dysfunction (chronische Abstoßungsreaktion)
cm	Zentimeter
CMV	Zytomegalievirus
COPD	chronic obstructive pulmonary disease
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomographie
d.h.	Das heißt
DGP	Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin
DSO	Deutsche Stiftung Organspende
DXA	Dual-Röntgen-Absorptionsmetrie
EBV	Epstein-Barr-Virus
ECMO	extracorporeal membrane oxygenation
EF	Ejektionsfraktion
eGFR	estimated glomerular filtration rate (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate)
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay
ERV	Expiratorisches Reservevolumen
ET-1	Endothelin-1
FEV1	forced expiratory volume in one second (Einsekundenkapazität)
FiO2	Inspiratorische Sauerstoffkonzentration
FVC	forced vital capacity (Vitalkapazität)
gBili	Gesamt-Bilirubin
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
HDL	High Density Lipoprotein
HLA	human leucozyte antigen
HNO	Hals-Nasen-Ohrenheilkunde
HR	Hazard Ratio
HSV	Herpes-Simplex-Virus
HTG	Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
Ig	Immunglobulin
IL2-R	Interleukin-2 Rezeptor
Ind	Indikator
IQR	Interquartile range (Interquartilsabstand)
IRV	Inspiratorisches Reservevolumen
ISHLT	International Society for Heart and Lung Transplantation
KE	Kombinierter Endpunkt
kg	Kilogramm

KHK	Koronare Herzerkrankung
kPA	Kilopascal
kum.	Kumulativ
LAD	left atrium diameter (linksatrialer Durchmesser)
LAS	Lung Allocation Score
LTx	Lungentransplantation
m ²	Quadratmeter
max.	Maximum
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease
mg/dl	Milligramm pro Deziliter
min.	Minimum
MMF	Mycophenolatmofetil
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
mPAP	Mittlerer pulmonaler arterieller Druck
mTOR	Mammalin Target of Rapamycin
MTX	Methotrexat
MW	Mittelwert
NIV	non invasive ventilation (nichtinvasive Beatmung)
NNT	number needed to treat
OR	Odds Ratio
PCP	Pneumocystis-Pneumonie
PGD	primary Graft Dysfunction (primäre Organfehlfunktion)
PWP	pulmonary wedge pressure (pulmonalkapillärer Verschlussdruck)
py	pack year (Packungsjahre)
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteronsystem
RAS	Restrictive Allograft Syndrome
RR	Relatives Risiko
RV	Reservevolumen
RVED	Rechtsventrikulärer enddiastolischer Durchmesser
RVSWI	right ventricular stroke work index
SD	standard deviation (Standardabweichung)
sPAP	Systolischer pulmonaler arterieller Druck
SpO ₂	Pulsoxymetrische Sauerstoffsättigung
SVT	Supraventrikuläre Tachykardie
Tab.	Tabelle
TAPSE	Tricuspidal Annular Plane Systolic Excursion
TGF	transforming growth factor
TLC	Totale Lungenkapazität
TLR	Toll-like-Rezeptor
TNF	Tumornekrosefaktor
TPG	Transplantationsgesetz
TPPA	Treponema-pallidum-Partikel-Agglutination
Treg	Regulatorische T-Zelle
UM	Universitätsmedizin
UNOS	United Network for Organsharing
VDRL	Venereal Disease Research Laboratory
VEGF	vascular endothelial growth factor
VT	Tidalvolumen
VZV	Varizella-Zoster-Virus
ZVD	Zentraler Venendruck

1. Einleitung

Seit der ersten Lungentransplantation 1963 durch James D. Hardy hat sich die Lungentransplantation als Behandlungsverfahren bei verschiedenen Lungen-erkrankungen im Terminalstadium als letztmögliche Behandlungsoption weltweit etabliert (Hardy et al., 1963). Im Vergleich zur Transplantation anderer solider Organe haben lungentransplantierte Patienten mit einem medianen Überleben von derzeit etwa 6 Jahren eine deutlich kürzere Überlebenszeit nach der Transplantation (Chambers et al., 2017). Trotz stetiger Verbesserung der medizinischen Versorgung insgesamt, der Operationstechnik, der medikamentösen Immunsuppression und der strukturierten Nachsorge haben lungentransplantierte Patienten weiterhin eine sehr begrenzte Überlebenszeit nach Transplantation.

Die Universitätsmedizin Mainz bietet Transplantationsprogramme für die Übertragung von Leber, Niere, Pankreas und Herz. Seit 1995 wird sie zudem bei der Deutschen Stiftung Organtransplantation (DSO) als eines von bundesweit 16 Lungen-Transplantationszentren geführt. Es konnten so seit dem Jahr 1995 insgesamt 107 Lungentransplantationen am hiesigen Zentrum durchgeführt werden. Die häufigsten Erkrankungen, die in Deutschland zu einer Lungentransplantation führen, sind in absteigender Reihenfolge: die chronisch obstruktive Lungenerkrankung, interstitielle Lungenerkrankungen, das alpha1-Antitrypsinmangel-Emphysem sowie die Mukoviszidose.

Die Organvergabe erfolgt in Deutschland, wie auch in anderen europäischen Ländern, über die Stiftung Eurotransplant mit Sitz in Leiden (Niederlande). Die Priorisierung auf der von Eurotransplant geführten Warteliste erfolgt mit Hilfe des *Lung Allocation Scores* (LAS), welcher von der Bundesärztekammer im Jahr 2011 in Deutschland eingeführt wurde (Bundesärztekammer, 2011a). Er berücksichtigt verschiedene medizinische Parameter der Patienten und drückt sich in einem Punktwert zwischen 0 und 100 Punkten aus. Die Vergabe von Transplantationslungen hängt nach dem Abgleich von der Blutgruppe und der Organgröße des Spenderorgans maßgeblich von der Höhe dieses Scores ab. Vor 2011 wurden Spenderlungen primär Patienten mit kritischem Gesundheitszustand (sog. *urgent* und *high urgent* Status) und sekundär nach Wartezeit vergeben. Der LAS berücksichtigt nicht nur den kritischen Gesundheitszustand, sondern auch das erwartete post-Transplantationsüberleben und somit den Überlebensvorteil der Patienten durch die

Transplantation und generiert hieraus einen Punktwert. Durch die Einführung des LAS in Deutschland hat sich die Wartezeit und die damit verbundene Sterblichkeit auf der Warteliste für eine Spenderlunge verringert (Gottlieb et al., 2017). Nach Einführung des LAS und in Folge auch anderer medizinischer Fortschritte konnte in den letzten Jahrzehnten für Patienten nach einer Lungentransplantation eine spürbare Prognoseverbesserung erzielt werden. Die Prognose nach einer Lungentransplantation bleibt aber weiterhin signifikant eingeschränkt, so dass weitere Verbesserungen notwendig sind, bis die Transplantation als Heilung im Sinne einer *restitutio ad integrum* betrachtet werden kann. Mögliche Wege zur Prognoseverbesserung sind vielseitig. Neben der Verbesserung der Operationstechnik und der Organkonservierung spielt vor allem die Nachbehandlung mit weiterentwickelten und neuen Pharmaka unter anderem zur Verhinderung einer Abstoßungsreaktion eine große Rolle. Zudem könnte die Prognose nach erfolgter Lungentransplantation bereits durch eine bessere Auswahl und Vorbereitung möglicher Transplantationskandidaten auf internistisch medizinischer, psychologischer und physiotherapeutischer Basis verbessert werden.

Ziel dieser Promotionsarbeit ist die Ermittlung von Faktoren, die zum Zeitpunkt der Lungentransplantation bekannt sind und einen möglichen Einfluss auf den postoperativen Verlauf haben. Der Fokus liegt dabei auf Faktoren, die das Gesamtüberleben beeinflussen. Als weitere Endpunkte sollen eine Beeinflussung der Zeit bis zum Eintritt in eine chronische Abstoßungsreaktion oder in eine Heim-Sauerstoffpflicht nach der Lungentransplantation untersucht werden. Mit den so ermittelten Faktoren könnte die Auswahl von möglichen Transplantationskandidaten optimiert werden, um hiermit eine zusätzliche Verbesserung des Outcomes nach einer Lungentransplantation zu erreichen.

Hierzu wurde zunächst eine umfangreiche Datenbank erstellt, in der alle Patienten erfasst sind, die an der Universitätsmedizin Mainz seit Beginn des Transplantationsprogramms lungentransplantiert wurden. In dieser Datenbank wurden neben den Parametern, die zur Berechnung des LAS verwendet wurden zahlreiche weitere Faktoren erfasst, die möglichst lückenlos bei allen Patienten im Rahmen eines standardisierten Screenings vor der Listung bei Eurotransplant in der Universitätsmedizin Mainz als zuständiges Transplantationszentrum erhoben wurden (vgl. Abb. A2 im Anhang). Bei den in dieser Arbeit untersuchten Faktoren handelt es sich unter anderem um verschiedenste laborchemische Parameter, die Dauermedikation der Patienten vor der Transplantation sowie um Ergebnisse aus

verschiedensten kardiologischen, radiologischen und pneumologischen Untersuchungen. Ebenso wurden passend zu der Erfassung der Organempfänger verschiedene medizinische Daten der dazugehörigen Organspender erfasst, welche von Eurotransplant zum Transplantationszeitpunkt anonymisiert übermittelt werden. Die so erstellte Datenbank mit Patienten der Universitätsmedizin Mainz wird zur Untersuchung folgender Forschungsfragen herangezogen:

1. Welche Faktoren verbessern oder verschlechtern das Langzeitüberleben nach einer Lungentransplantation?

2a. Welche Faktoren können in unserem Patientenkollektiv in Verbindung mit dem Auftreten einer chronischen Abstoßungsreaktion im Sinne eines Bronchiolitis obliterans Syndroms (BOS) Grad I und III gebracht werden?

2b. Welche Faktoren beeinflussen den Zeitraum bis zum Eintritt einer Heim-Sauerstoffpflicht nach einer Lungentransplantation?

2c. Welche Faktoren beeinflussen die Zeit bis zum Eintritt in ein Ereignis des von uns definierten kombinierten Endpunktes (Abstoßung BOS III und Heim-sauerstofffreies Überleben), welcher mit massiven Einschränkungen im Alltag der transplantierten Patienten einhergeht?

2. Theoretischer und empirischer Hintergrund

Das folgende Kapitel betrachtet zunächst die Geschichte sowie die Grundlagen und die Durchführung von Lungentransplantationen in Deutschland und speziell an der Universitätsmedizin Mainz als theoretische Hinführung zum Thema. Anschließend werden bereits bekannte Prognosefaktoren verschiedener Arbeitsgruppen übersichtlich in thematischer Kategorisierung dargestellt.

2.1 Geschichte der Lungentransplantation

Die Geschichte der Lungentransplantation begann Mitte der 1950er Jahre. James D. Hardy und Kollegen begannen in dieser Zeit experimentelle Operationsversuche an hunderten von Tieren, wobei sie vor allem Hunde als Versuchsobjekte nutzten (Hardy et al., 1963). Als größte Herausforderung sahen sie die Etablierung einer umsetzbaren Operationstechnik am Menschen, bei der am Ende eine funktionstüchtige transplantierte Lunge stand, deren Wachstum und Nervenregeneration sich bestmöglich an den neuen Organismus anpassen sollte. Nach zahlreichen Publikationen zu ihrer Forschung erhielten Hardy und Webb 1962 die Berechtigung bei passender Indikation und vorhandener Patienteneinwilligung eine Lungentransplantation durchzuführen. So konnten sie am 11.06.1963 die erste dokumentierte Lungentransplantation an der Universitätsklinik von Mississippi (USA) durchführen (Hardy et al., 1963). Die Indikation der von ihnen erstmals durchgeführten Lungentransplantation war ein stenosierendes Karzinom des linken Hauptbronchus bei einem 58-jährigen Mann. Nach einer über einen Tag andauernden Operation mit guten intraoperativen venösen und arteriellen Blutgasanalysen transplantierten Hardy und Kollegen erstmals einen kompletten linken Lungenflügel im Menschen. Der vor der Operation bereits chronisch niereninsuffiziente Patient verstarb 18 Tage nach der Transplantation an einem akuten Nierenversagen. Die Anastomosen von Bronchien und Gefäßen waren zum Obduktionszeitpunkt intakt. Durch eine durchgeführte immunsuppressive Therapie mit Azathioprin, Prednison und einer mediastinalen Applikation von Cobalt nach der Transplantation konnten die Mediziner an der Transplantatlunge des Verstorbenen nur eine geringgradige Abstoßungsreaktion nachweisen (Hardy et al., 1963).

In den ersten zehn Jahren nach der ersten erfolgreichen Lungentransplantation durch Hardy blieben die Ergebnisse der Transplantationen zunächst unbefriedigend, da in diesem Zeitraum nur zwei von insgesamt nur 36 Patienten die ersten beide Monaten nach der Transplantation überlebten (Veith and Koerner, 1974). Erst zu

Beginn der 1980er Jahre wurden die ersten Fälle von Langzeitüberlebenden nach einer Lungentransplantation berichtet (Toronto Lung Transplant Group, 1986). So wurde ein Patient 1983 aufgrund seiner weit fortgeschrittenen Lungenfibrose einseitig lungentransplantiert und verstarb erst sieben Jahre nach der Operation an einem Nierenversagen mit einer zu diesem Zeitpunkt noch funktionalen Transplantatlunge. Ein Meilenstein für das Erreichen eines Langzeitüberlebens sehen Transplantationsmediziner in der Einführung des Cyclosporins in alle Bereiche der Transplantationsmedizin zu Beginn der 1980er Jahre, welches zunächst das Outcome von nierentransplantierten Patienten revolutionär verbesserte (Tilney et al., 1984). So wurde im Jahr 1989 durch das gleiche Team, welches das Langzeitüberleben nach Lungentransplantation im beschriebenen Fallbericht publizierte, bei einem Patienten mit COPD erstmalig eine beidseitige Lungentransplantation durchgeführt (Cooper et al., 1989). Bei den in dieser Publikation zur doppelseitigen Transplantation beschriebenen ersten sechs Patienten mit obstruktiver oder infektiöser Lungenerkrankung war ein für die damaligen Verhältnisse in der Transplantationsmedizin langes Langzeitüberleben von über 15 Monaten zu beobachten. Aufgrund dieses Erfolges wurde die doppelseitige Lungentransplantation in den folgenden Jahren auch für andere Indikationen etabliert. Bereits Ende der 1990er Jahre stellten die chronisch obstruktive Lungenerkrankung, das Emphysem durch alpha-1-Antitrypsinmangel, die Mukoviszidose, die primäre pulmonale Hypertonie und die idiopathische Lungenfibrose den mit Abstand größten Teil der Indikationen zur Lungentransplantation dar (Patterson, 1997). Diese Verteilung von Erkrankungen die zur Transplantation führen hat bis zum heutigen Tag noch Gültigkeit (Yusen et al., 2016). Dagegen stellen manche bereits damals seltene Grunderkrankungen wie ein Bronchialkarzinom oder die Tuberkuloseinfektion heute keine Transplantationsindikationen mehr dar (Weill et al., 2015). Die *International Society for Heart and Lung Transplantation* (ISHLT) zählt in ihrem internationalen Report im Jahr 2016 inzwischen 55.795 weltweit durchgeführte Lungentransplantationen (LTx) an erwachsenen Patienten, sowie zusätzlich 3.879 durchgeführte kombinierte Herz-Lungen-Transplantationen (HLTx) (Yusen et al., 2016). Abb. 1 zeigt eine Übersicht der im Verlauf der Jahre steigenden Zahlen von einseitigen Lungentransplantationen in grün und beidseitigen Transplantationen in blau und belegt, dass sich die Lungentransplantation als Therapieoption bei Lungenerkrankungen im Endstadium als probate Therapieoption etabliert hat.

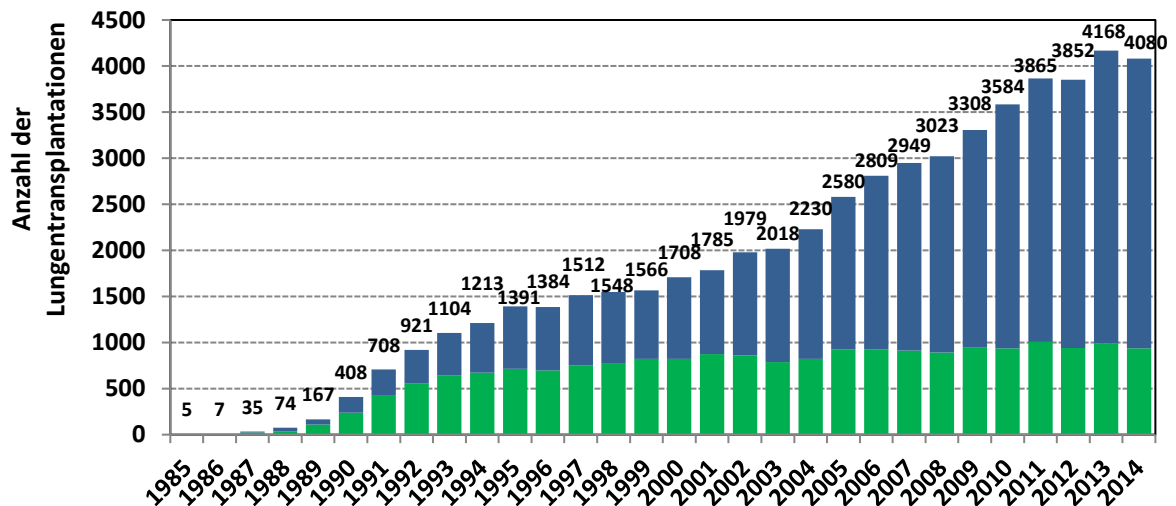


Abb. 1: Anzahl an ein- und beidseitigen Lungentransplantationen seit 1985
 modifiziert nach: *The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-third Adult Lung and Heart-Lung Transplant Report* (Yusen et al., 2016)

2.2 Lungentransplantation in Deutschland

In Deutschland sowie in einigen weiteren europäischen Ländern (Belgien, Kroatien, Luxemburg, Niederlande, Österreich, Ungarn und Slowenien) ist die Stiftung Eurotransplant für die Vermittlung von Spenderorganen zuständig. Die Koordinierung und Organisation der Organspende in einem Vermittlungsfall übernimmt für Deutschland die „Deutsche Stiftung Organtransplantation“ (DSO) (DSO, 2017a). Unter anderem diese Aufteilung der Zuständigkeiten zwischen Eurotransplant für die Organvermittlung und der DSO für die Organisation der Organspende in Deutschland ist neben vielen anderen rechtlichen Regularien im Transplantationsgesetz (TPG) geregelt (Schroth et al., 2005). Mit Ausnahme von Blut und Blutprodukten, für die das Transfusionsgesetz und nicht das Transplantationsgesetz die nötige rechtliche Grundlage bietet, schafft das TPG sämtliche rechtliche Voraussetzungen für die Entnahme, die Spende und die Übertragung von menschlichen Organen und Geweben in Deutschland. Darüber hinaus ist die in Deutschland geltende Entscheidungslösung, die im Jahr 2012 die bis dato gültige sogenannte erweiterte Zustimmungslösung ablöste, hierin definiert. Bei der Entscheidungslösung wird jeder Bundesbürger dazu aufgefordert sich mit dem Thema der Organspende auseinanderzusetzen sowie die eigene Bereitschaft zu einer möglichen Spende zu prüfen und kenntlich zu machen. Hierzu erhält jeder Bundesbürger mindestens einmal alle zwei Jahre von seiner Krankenkasse Informationsmaterial sowie einen Organspendeausweis zum Ausfüllen. Eine Pflicht zur Entscheidung sieht diese Regelung, wie auch die vorher gültige erweiterte Zustimmungslösung bei der ebenfalls eine aktive Zustimmung im Zweifel durch die Angehörigen notwendig war,

nach wie vor nicht vor (DSO, 2017a). Seit der Gründung der DSO im Jahr 1963 in Deutschland konnten bis zum Zeitpunkt des Reports des Jahres 2017 insgesamt 127.974 Organe, davon 5.571 Lungen, transplantiert werden (DSO, 2017b). Insgesamt sank die Zahl der durchgeführten Organtransplantationen in Deutschland von 2007 bis 2015 um 21,9 %. Drastische Rückgänge in absoluten Zahlen sind vor allem im Bereich der Nieren- und Lebertransplantationen zu beobachten, welche zeitgleich auch die zahlenmäßig häufigsten Transplantationen darstellen (DSO, 2017b). Abb. 2 zeigt zunächst die Transplantationszahlen verglichen mit den Neuansmeldungen auf der Warteliste für eine Lungentransplantation in Deutschland in den letzten 10 Jahren. Daraufaufgehend finden sich in Abb. 3 die Indikationen der durchgeführten Lungentransplantationen in Deutschland im Jahr 2016. Die relative Häufigkeitsverteilung der Indikationen zur Transplantation in Deutschland deckt sich mit den Transplantationsindikationen des internationalen Gesamtkollektivs, welches durch die *International Society for Heart and Lung Transplantation* (ISHLT) in ihrem Jahresbericht aus dem Jahr 2016 abgebildet wird (Yusen et al., 2016).

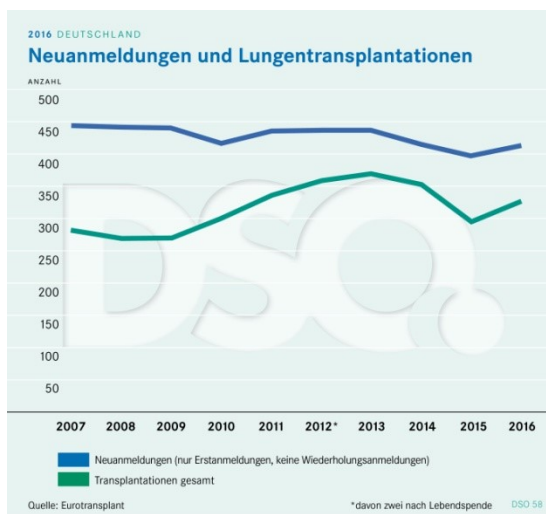


Abb. 3: Neuansmeldungen und durchgeführte LTx in Deutschland 2007-2016

2016 DEUTSCHLAND: Indikationen für eine Lungentransplantation		
DIE HÄUFIGSTEN ICD-10 HAUPTDIAGNOSEN (BEI NEUANMELDUNG) n=415		
J44	Sonstige chronische obstruktive Lungenkrankheit	131
E84	Zystische Fibrose	70
J81	Lungenödem	65
J84	Sonstige interstitielle Lungenkrankheiten	56
J98	Sonstige Krankheiten der Atemwege	31
Q27	Sonstige angeborene Fehlbildungen des peripheren Gefäßsystems	22
E88	Sonstige Stoffwechselstörungen	13
J47	Bronchiektasen	6
D86	Sarkoidose	6
J70	Krankheiten der Atmungsorgane durch sonstige exogene Substanzen	5
		405
Bei einem Patienten sind mehrere Diagnosen möglich. Insgesamt: 16 Hauptdiagnosen bei 415 Fällen		
Quelle: Eurotransplant		DSO 99

Abb. 2: Indikationen für eine Lungentransplantation in Deutschland

Quelle: Deutsche Stiftung Organspende (DSO, 2017b)

2.3 Lungentransplantationen an der Universitätsmedizin Mainz

An der Universitätsmedizin Mainz wurden seit dem Jahr 1995 insgesamt 107 Lungentransplantationen durchgeführt. Hierbei handelte es sich bei 4 Operationen um Patienten, die in der Vergangenheit bereits einmal eine Lungentransplantation erhalten haben. Die Betreuung und Behandlung vor der Operation, die Operation

selbst, sowie die Nachbetreuung werden vollständig von den Kliniken der Universitätsmedizin Mainz als Transplantationszentrum übernommen.

Die medizinisch/internistische Betreuung lungenkranker Patienten erfolgt in der Universitätsmedizin durch die III. Medizinische Klinik, Schwerpunkt Pneumologie. Diese stand zum damaligen Zeitpunkt unter der Leitung von Prof. Dr. Rudolf Ferlinz und wird seit 1997 von Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Roland Buhl geleitet. Sie ist neben der kontinuierlichen medizinischen Betreuung der Patienten im ambulanten und stationären Bereich auch zuständiger Ansprechpartner für die Organvermittlung durch die Stiftung Eurotransplant. Die Operation wird durch die Klinik für Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie, seit 2004 unter der Leitung von Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Christian-Friedrich Vahl, durchgeführt. Die anschließende intensivmedizinische Betreuung erfolgt durch die verschiedenen Intensivstationen der Universitätsmedizin. Die unmittelbare postoperative Betreuung jedoch wird regelhaft von der Intensivstation der Klinik für Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie übernommen. Die regelmäßige Nachbetreuung erfolgt wiederum stationär und ambulant in der III. Medizinischen Klinik, Schwerpunkt Pneumologie. In den Entscheidungsprozess zur Aufnahme auf die Warteliste zur Transplantation sind zudem Dr. med. Gertrud Greifhager von der Klinik und Poliklinik für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie und Prof. Dr. med. Karl J. Lackner, Direktor des Institutes für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin, als Vertreter einer weiteren vom ärztlichen Direktor benannten Disziplin, die nicht unmittelbar am das Transplantationsgeschehen beteiligt ist, eingebunden.

2.4 Organvergabe und mögliche Kontraindikationen

Der in der vorliegenden Arbeit berücksichtigte Zeitraum von durchgeführten Lungentransplantationen an der Universitätsmedizin Mainz umfasst zwei grundlegend unterschiedliche Organvermittlungsverfahren durch die Stiftung Eurotransplant.

Bis zum 10.12.2011 erfolgte die Organvergabe nach Abgleich der Blutgruppe und der Organgröße zwischen Spender und Empfänger primär nach medizinischer Dringlichkeit. Nach Listung eines Patienten erhielt er zunächst den Status *T* für *transplantable*. Wenn eine Kontraindikation beispielsweise im Sinne einer vorübergehenden Erkrankung bestand, wurde diesem Patienten zeitweise der Status *NT* für *not transplantable* zugewiesen. Die Dringlichkeiten *U* für *urgent* und *HU* für

high urgent konnten nur befristet für zu diesem Zeitpunkt hospitalisierte Patienten auf Einzelantrag von Eurotransplant vergeben werden (Tieken, 2009). *HU* Patienten waren in dieser Kategorisierung aufgrund ihres schlechteren medizinischen Zustandes gegenüber *U* Patienten priorisiert, welche wiederum gegenüber *T* Patienten priorisiert waren. Als Kriterien für die Organvergabe galt bei erwachsenen Patienten nach Abgleich der Blutgruppe und der Organgröße, gefolgt von der beschriebenen Prioritätskategorie, allein die Zeit, die der Patient bereits auf der Warteliste war (Smits et al., 2009). Da dieses System relevante Einflussfaktoren wie eine Abwägung von OP-Risiko und langfristigem OP-Nutzen nicht berücksichtigte, war unter dieser Vergaberegulung eine hohe Sterblichkeit auf der Warteliste zu beobachten. Smits und Kollegen fanden so für das Kalenderjahr 2008 eine Sterblichkeit von 22 % der Patienten, die als *U* oder *HU* in diesem Zeitraum gelistet waren (Smits et al., 2009).

Bereits im Jahr 2005 wurde in den USA ein, mit dem damaligen deutschen vergleichbares, Dringlichkeitssystem durch ein komplexeres Verteilungssystem ersetzt. Für jeden Patienten, der zu einer Lungentransplantation gelistet wird, wird seit diesem Zeitpunkt ein *Lung Allocation Score* (LAS) ermittelt. Dieser berücksichtigt im Gegensatz zum alten Organverteilungssystem auch die Erfolgsaussicht einer Transplantation (Egan et al., 2006). Durch die zu diesem Zeitpunkt vorliegenden Daten des *United Network for Organ Sharing* (UNOS) kann für jeden Patienten, der eine Lungentransplantation benötigt, so ein Score von 0 bis 100 generiert werden, welcher die Risiken gegen den Nutzen einer solchen OP abwägt. Nach den nach wie vor unveränderten Voraussetzungen der passenden Blutgruppe und der richtigen Größe des Organs erfolgt seit 2005 für jeden Patienten in den USA die Organvergabe mittels dieses *Lung Allocation Score* (LAS).

Der LAS

Am 10.12.2011 wurde in Deutschland ein vergleichbar dem LAS im US-amerikanischen System angepasster deutscher LAS als Punktescore zur Vergabe von Spenderlungen eingeführt, der im Gegensatz zum bisher hierzulande etablierten System auch den jeweiligen Überlebensvorteil des Patienten berücksichtigt. Bei vorhandener Übereinstimmung hinsichtlich Blutgruppe und Organgröße entscheidet seitdem die Höhe des LAS über die Vergabe der Spenderlunge in Deutschland (Strüber and Reichenspurner, 2011). Eine Ausnahme bilden Kinder vor dem 12. Lebensjahr, für die eine zeitnahe Transplantation aufgrund der voranschreitenden körperlichen Entwicklung einen existenziellen Einfluss hat. Für sie wird automatisch

ein LAS von 100 Punkten angenommen, da der LAS nicht an Kindern getestet und für diese validiert wurde. Für Kinder vor dem 12. Lebensjahr erfolgt die Verteilung weiter nach speziellen Schemata, welche unter anderem das Alter des Kindes im Vergleich zum Spenderalter berücksichtigt (Bundesärztekammer, 2011b). Wenn bei Erwachsenen in seltenen Ausnahmefällen das Krankheitsbild, welches zur Transplantation führt, nicht vom LAS erfasst wird, besteht die Möglichkeit, einer individuellen LAS-Berechnung durch eine Sachverständigengruppe (Bundesärztekammer, 2011b). Da der LAS als ein sich weiter entwickelndes System konzipiert ist, werden weitere medizinische Parameter (sog. *LASplus*) durch Eurotransplant erfasst um es der „Ständigen Kommission Organtransplantation“ zu ermöglichen durch neue wissenschaftliche Erkenntnisse den *lung allocation score* fortlaufend weiterzuentwickeln. So soll jederzeit eine wissenschaftlich fundierte Organvergabe gewährleistet werden, bei der der Überlebensvorteil des Patienten im Mittelpunkt steht.

Parameter des LAS

Der LAS berücksichtigt die Hauptdiagnose, das Alter und das Gewicht des Patienten, derzeitige Einschränkungen beim Verrichten alltäglicher Aufgaben sowie verschiedenste medizinische Parameter: Die aktuelle Beatmungs- und Sauerstoffpflicht, Werte aus der Bodyplethysmographie, Ergebnisse der Rechtsherzkatheteruntersuchung und die arteriellen pCO₂ Werte der Blutgasanalysen der letzten Monate, die Strecke im 6-Minuten-Gehversuch sowie Daten zu einem möglicherweise vorliegenden Diabetes mellitus und der jeweils aktuellen Nierenfunktion werden im LAS berücksichtigt. Jedem Interessierten ist es prinzipiell möglich einen LAS online berechnen zu lassen. Hierzu bietet Eurotransplant aus Transparenzgründen eine frei zugängliche Berechnungsplattform auf ihrer Website (www.eurotransplant.org) an, in der der jeweils aktuelle Algorithmus hinterlegt ist. Informationen zu den Überlegungen bezüglich der Wichtung der einzelnen Parameter bei der Einführung des LAS im Jahr 2011 und dessen genaue Berechnung finden sich in der Anlage zu den Richtlinien zur Organtransplantation gemäß § 16 Abs. 1 S.1 Nrn. 2 und 5 TPG (Bundesärztekammer, 2011b).

Neben dem Überlebensvorteil im ersten Jahr nach der Transplantation war die Senkung der Sterblichkeit auf der Warteliste ein bedeutender Grund für die Einführung des LAS in Deutschland. Der ähnlich konzipierte US-amerikanische LAS, der bereits 2005 eingeführt wurde, zeigte hier zunächst eine deutliche Reduktion der Wartelistensterblichkeit (Hachem and Trulock, 2008). Durch die Berücksichtigung

von zunehmend älteren und kritisch kranken Patienten im US-amerikanischen Raum stieg die Wartelistesterblichkeit zuletzt wieder leicht an (Valapour et al., 2013). In einer multizentrischen Studie verglichen Gottlieb und Kollegen 2014 daraufhin die Eigenschaften der letzten 440 lungentransplantierten Patienten in Deutschland in den letzten 12 Monaten vor Einführung des LAS mit den ersten 441 Patienten, die nach LAS-Einführung in Deutschland innerhalb des ersten Jahres lungentransplantiert wurden. Die absolute Wartezeit vom Listungs- bis zum Transplantationszeitpunkt konnte im Beobachtungszeitraum von Median 205 (72-628) Tage auf 124 (37-347) Tage nach der Einführung des LAS in Deutschland signifikant gesenkt werden. Es konnte zeitgleich ein statistisch bedeutsamer Rückgang der Sterblichkeit auf der deutschen Warteliste um 23,2 % beobachtet werden. Durch die LAS-Einführung war unter anderem eine signifikante Zunahme der Patienten, die zum Transplantationszeitpunkt maschinell beatmungspflichtig waren, von 7 % auf 13 % zu beobachten. Trotz der Transplantation dieser potentiell kritisch krankeren Patienten blieb das Drei-Monats-Überleben nach erfolgter Transplantation im beobachteten Kollektiv nahezu unverändert von 96,1 % vor auf 94,9 % nach LAS-Einführung in Deutschland (Gottlieb et al., 2014). Der Krankenhausaufenthalt nach einer Lungentransplantation blieb ebenso konstant von 40,3 (+/- 26,8) Tage auf 40,3 (+/- 31,3) Tage (Kneidinger et al., 2015). Somit ist bereits kurze Zeit nach Einführung des LAS in Deutschland ein gewisser Vorteil für die Patienten zu beobachten, welcher in Langzeitstudien in den nächsten Jahren mit Augenmerk auf das Langzeitüberleben und die bis dahin möglicherweise eingetretenen Komplikationen weiter geprüft werden sollte.

Auswahl der Patienten für die Warteliste

Die ISHLT sieht in ihrem Konsensus aus dem Jahr 2015 einige relative und absolute Kontraindikationen vor (siehe Tab. 1) , welche bereits vor der Berechnung eines LAS und der darauf folgenden Listung ausgeschlossen sein sollten (Weill et al., 2015).

Tab. 1: Absolute und relative Kontraindikationen zur LTx

Absolute Kontraindikationen	Relative Kontraindikationen
• Weniger als zweijährige Freiheit von malignen Erkrankungen zum Listungszeitpunkt • Unkontrollierte oder nicht beherrschbare pulmonale oder extrapulmonale Infektion • Aktive Infektion mit <i>Mycobacterium tuberculosis</i> • Schwere andere Organdysfunktion (z.B. Herz, Leber, Nieren, Gehirn) • Schwere KHK oder pAVK mit Endorganschäden ohne im Voraus mögliche Revaskularisation • Nicht korrigierbare Blutungsdiathese • Chronische Infektion mit hoch virulenten oder resistenten Erregern, die nicht sicher beherrscht sind • Relevante Brustwand-/ Wirbelsäulendeformitäten, welche nach einer Lungentransplantation eine restriktive Ventilationsstörung bedingen • Body Mass Index ≥ 35 kg/m² (entspricht Adipositas Grad II und III) • Aktiver Tabakkonsum • Drogen- oder Alkoholabhängigkeit • Ungelöste relevante psychosoziale Probleme oder Nonadhärenz bezüglich der Dauermedikation	• Alter > 65 Jahre in Kombination mit geringer körperlicher Reserve oder anderen relativen Kontraindikationen • Alter > 75 Jahren • BMI 30 bis 34,9 kg/m² (entspricht Adipositas Grad I) • Einsatz maschineller Beatmung oder extrakorporaler Kreisläufe • Schwere oder zunehmende Mangelernährung • Schwere symptomatische Osteoporose • Große vorherige Thoraxoperation mit Lungenresektion • Besiedlung oder Infektion mit hochresistenten oder hochvirulenten Bakterien, Pilzen und bestimmten Mykobakterienstämmen • HIV Infektion • Aktuelle Hepatitis B oder Hepatitis C Infektion • Infektion mit <i>Burkholderia cenocepacia</i>, <i>Burkholderia gladioli</i> oder multiresistentem <i>Mycobacterium abscessus</i> • Arteriosklerose oder andere Erkrankungen mit der Gefahr von Endorganschäden (z.B. Diabetes mellitus, Epilepsie, arterieller Hypertonie, Magenulzera, gastroösophagealer Reflux) sollten vor der Transplantation bestmöglich behandelt sein

2.5 Operationsverfahren

Die einseitige Lungentransplantation kann mit den heutigen Standards deutscher Zentren in der Regel in ca. zwei bis drei Stunden, eine beidseitige Transplantation hingegen binnen vier bis sechs Stunden erfolgen (Hartert et al., 2014). Langjährig etabliert und somit mit den größten Erfahrungswerten ist das offene Operationsverfahren. Hierbei wird der betreffende Hemithorax mittels einer antero- oder wahlweise posterolateralen Thorakotomie operativ geöffnet. Für die beidseitige Transplantation wird eine transsternale oder seitengetreunt jeweils eine anterolaterale Thorakotomie durchgeführt (Matthys, 2008). Die Anastomose der

Atemwege erfolgt bei ein- und bei beidseitigen Transplantationen an den Hauptbronchien End-zu-End oder per Teleskoptechnik nach einer möglichst ausgeprägten Kürzung des Spenderbronchus (De Hoyos and Maurer, 1992). Danach erfolgen die Anastomosen der Pulmonalarterien und der Pulmonalvenen. Die Anastomosen der Bronchialarterien erfolgen nicht selektiv, sodass es auch heute noch häufig im postoperativen Verlauf zu Schäden der Bronchialschleimhaut vor allem im Bereich der Anastomose kommt (Hartert et al., 2014). Ein minimalinvasiver Zugang ohne Sternotomie, wie er in den letzten Jahren zunehmend zentrumsübergreifend an Bedeutung gewonnen hat, generiert im Vergleich zur offenen Technik eine geringere Rate an Wundheilungsstörungen, geringere postoperative Schmerzen und ein insgesamt besseres kosmetisches Ergebnis. Hinzu kommt die stabilere Situation des knöchernen Thorax, wenn das Sternum unverletzt bleibt (Fischer et al., 2005).

Zum frühen postoperativen Verlauf nimmt eine Arbeitsgruppe der Klinik für Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie der Universitätsmedizin Mainz in einer Publikation an, dass viele der lungentransplantierten Patienten nach heutigen Standards bereits innerhalb der ersten 24 Stunden nach Transplantation erfolgreich extubiert werden können (Hartert et al., 2014).

2.6 Messung von objektivierbaren Parametern der Lungenfunktion

Die Messung der Lungenfunktion hat durch ihre quantitative Beurteilbarkeit und nicht invasive Durchführung einen hohen klinischen Stellenwert in der Behandlung lungenkranker Patienten. Besonders der zeitliche Verlauf der gemessenen Werte gibt einen Eindruck über die Dynamik einer Lungenerkrankung. Sie besitzt im Rahmen von Lungentransplantationen zusätzlich einen besonderen Stellenwert, da chronische Abstoßungsreaktionen, neben der Möglichkeit einer histologischen Diagnose, primär über sich verändernde Werte in der Lungenfunktion diagnostiziert und kategorisiert werden. Somit ist ein Verständnis der gemessenen Parameter der Lungenfunktion unabdingbar für die Interpretation der Ergebnisse dieser Arbeit.

Zu den ambulanten Verlaufskontrollen nach erfolgter Lungentransplantation gehören standardmäßige Kontrollen der Lungenfunktion mittels Ganzkörperplethysmographie (In Abb. A1 im Anhang findet sich eine beispielhafte Ausgabe einer solchen Untersuchung in unserem Zentrum). Details zur Durchführung einer Untersuchung mittels Bodyplethysmographie finden sich in der aktuell gültigen Leitlinie von 2015 (Crie et al., 2015). In der Verlaufsbeurteilung kommt hierbei der Einsekunden-

kapazität (*forced expiratory volume at 1 s*, FEV₁) eine besondere Rolle zu. Dieser auch in einer einfachen spirometrischen Untersuchung feststellbare Parameter beschreibt das Gasvolumen, welches nach maximaler Inspiration innerhalb einer Sekunde maximal ausgeatmet werden kann (Matthys, 2008). Ein anderes dynamisches Lungenvolumen beschreibt die forcierte Vitalkapazität (FVC), welche das nach maximaler Inspiration maximal ausatembare Volumen bezeichnet. Sie setzt sich somit aus verschiedenen Teilvolumina zusammen. Dies sind zum einen das Tidalvolumen (V_T), das auch als Atemzugvolumen (AZV) bezeichnet wird, welches bei normaler Ruheatmung das ein- und ausgeatmete Volumen bezeichnet. Hinzu kommt das nach normaler Einatmung noch zusätzlich einatembare Volumen, das inspiratorische Reservevolumen (IRV). Das Volumen, welches nach normaler Ausatmung noch zusätzlich mobilisiert werden kann, wird als expiratorisches Reservevolumen (ERV) bezeichnet. Somit ergibt sich die forcierte Vitalkapazität FVC aus der Summe der Volumina IRV + V_T + ERV. Diese dynamischen Atemparameter bilden heute noch die Grundlage jeder spirometrischen Untersuchung.

Bereits 1946 erkannte John Hutchinsons die Vitalkapazität als „Kapazität des Lebens“ und beschrieb so einen Zusammenhang zur körperlichen Leistungsfähigkeit und der Lebenserwartung (Bishop, 1977). Seit der Bestätigung dieser Zusammenhänge durch die Framingham Studie 1980 (Kannel et al., 1980) gilt die Vitalkapazität als wichtiges globales Maß in der Lungenfunktionsprüfung. Die Messung der oben beschriebenen FEV₁ hingegen geht auf Tiffenau aus dem Jahre 1947 zurück. Sie wird heute vor allem als Maß für eine vorliegende Obstruktion genutzt (Matthys, 2008). Zur besseren Objektivierbarkeit wird das als FEV₁ gemessene Volumen in Bezug zu dem Alter, der Körpergröße und dem Geschlecht des Patienten gesetzt. Hieraus ergibt sich nach Formeln von Quanjer und Kollegen ein Wert, welcher in Bezug zu einem gleichaltrigen, gleichgroßen und gleichgeschlechtlichen Kollektiv steht. Dieser Wert wird in % des berechneten Solls angegeben und ist somit über Geschlechter, Alter und Größe hinweg in allen heterogenen Patientenkollektiven vergleichbar (Quanjer et al., 1993). Der nach Tiffenau benannte Tiffenau-Index, welcher den Quotienten aus FEV₁/FVC beschreibt, ist heute ein weiteres wichtiges Kriterium zur Diagnostik von obstruktiven Lungenerkrankungen (Herold, 2017). Aus der Aufzeichnung der FVC können durch das Volumen und der benötigten Zeit der forcierten Ausatmung zudem Flussraten angegeben werden. So kann zum einen ein sogenannter *Peak-Flow* bestimmt werden, welcher den maximalen Fluss zum Beginn der forcierten Ausatmung

beschreibt. Weiterhin etabliert haben sich die Werte des mittelexpiratorischen Flusses nach 25%, 50% und 75% der ausgeatmeten FVC (Matthys, 2008) (Werte in Abb. A1 im Anhang als MEF_{25} , MEF_{50} und MEF_{75}). Mithilfe dieser Flussraten lässt sich beim Vorliegen einer Atemwegsobstruktion eine Obstruktion der größeren von einer Obstruktion der kleineren Atemwege unterscheiden.

Die beschriebenen Grundgrößen der Lungenfunktionsmessung lassen sich durch einen einfachen, je nach Bauart transportablen, Pneumotachographen messen, bei dem mittels eines definierten Widerstandes gegen ein Sieb geblasen und anschließend die Druckdifferenz vor und hinter dem Sieb gemessen wird (Hien, 2012). Neben dem Durchfluss und dem Volumen, das sich aus dem Integral unter dem Durchfluss berechnet, kann über Erfassung der Flussgeschwindigkeit ein Fluss-Volumen-Diagramm erstellt werden, aus dem die genannten Messgrößen abgelesen werden können.

Die heute häufig in der pneumologischen Praxis eingesetzte Ganzkörperplethysmographie erlaubt, im Gegensatz zur eben beschriebenen konventionellen Lungenfunktion mittels Pneumotachographen, zusätzliche Aussagen bezüglich des Reservevolumens (RV) der Lunge und der daraus resultierenden Volumina. Eine Erhöhung des Reservevolumens ist bei Patienten mit einer Lungenüberblähung wie sie beispielsweise bei einem Lungenemphysem vorhanden ist oder dem Vorhandensein von „*Air trapping*“ bei obstruktiven Lungenerkrankungen zu beobachten (Hien, 2012). Mit Hilfe des Reservevolumens kann in Kombination mit der Vitalkapazität so eine Aussage bezüglich der totalen Lungenkapazität (TLC) getroffen werden. Durch diese Vorteile gilt die Ganzkörperplethysmographie als Standardverfahren zur Ermittlung der Lungenfunktion in unserer Fachabteilung.

Die *American Thoracic Society* (ATS) hat zur Qualitätssicherung der spirometrischen Messungen gewisse Richtlinien definiert (Miller et al., 2005). Diese beschreiben unter anderem die Grenzwerte für mögliche Artefakte und Kriterien zur Reproduzierbarkeit der Messung. So ist eine spirometrische Messung zum Beispiel nur valide, wenn die gemessene FVC und der FEV_1 jeweils mit einer maximalen Differenz von 200 ml in wiederholten Messungen aufgezeichnet werden kann. Unter anderem für die Einstufung einer chronischen Abstoßungsreaktion nach erfolgter Lungentransplantation (siehe Kapitel 2.7), werden genaue und valide Angaben zur Lungenfunktion benötigt. Hinweise zur leitliniengetreuen Durchführung der Untersuchung finden sich in der aktuellen S2k Leitlinie in der Version vom 06.05.2015 der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie (DGP, 2015).

2.7 Abstoßungsreaktion und Immunsuppression

Eine große klinische Relevanz für lungentransplantierte Patienten besitzen akute und chronische Abstoßungsreaktionen. Akute Abstoßungsreaktionen stellen sich aufgrund ihrer unterschiedlichen Genese klinisch extrem variabel dar und sind nur histologisch sicher zu unterscheiden. Man unterscheidet prinzipiell zwischen akuten zellulären, humoralen und hyperakuten Abstoßungsreaktionen (Martinu et al., 2009). Hyperakute Abstoßungsreaktionen sind durch ein Auftreten innerhalb der ersten 24 Stunden nach der Transplantation charakterisiert und durch HLA-Antikörper vermittelt. Die weiteren akuten Abstoßungsreaktionen sind gehäuft in den ersten Monaten nach der Transplantation zu beobachten. Die Inzidenz sinkt im zeitlichen Verlauf nach einer Lungentransplantation (Martinu et al., 2011). In der frühen Phase nach erfolgter Lungentransplantation stellen akute Abstoßungsreaktionen eine der Haupttodesursachen dar (Yusen et al., 2016). Allgemein haben alle Abstoßungsreaktionen klinisch eine Verminderung der Einsekundenkapazität gemein, welche sich klinisch durch eine akut zunehmende Dyspnoe bemerkbar macht. Im weiteren zeitlichen Verlauf kann beobachtet werden, dass Patienten die eine akute Abstoßungsreaktion durchlebt haben eine höhere Inzidenz für eine chronische Abstoßungsreaktion aufweisen, welche wiederum im Langzeitverlauf nach einer Lungentransplantation die Haupttodesursache darstellen (Davis et al., 2012). Die Ursachen chronischer Abstoßungsreaktionen sind neben durchlebten akuten Abstoßungsreaktionen häufig Infektionen, bzw. Reaktivierungen von viralen Infektionen. Einen besonderen Stellenwert aufgrund der Schwere und der gehäuften Inzidenz kommt der Infektion bzw. Reaktivierung mit dem Zytomegalievirus (CMV) zu. So erfolgt bei CMV-seronegativem Spender und -Empfänger eine CMV Prophylaxe mittels Valganciclovir. Zur Prophylaxe einer ebenfalls unter der notwendigen Immunsuppression gehäuft beobachteten Pneumocystis-Pneumonie (PCP) wird eine lebenslange Gabe von Cotrimoxazol nach der Transplantation empfohlen (Carmona and Limper, 2011).

2.7.1 Chronische Abstoßungsreaktion

Die Langzeitergebnisse nach Lungentransplantation sind deutlich schlechter als bei der Transplantation anderer Organe. Das 10-Jahres-Überleben nach Lungentransplantation liegt aktuell bei 27 %. Dagegen stehen 10-Jahres-Überlebensraten bei der Pankreastransplantation von 77 %, bei der Lebertransplantation von 70 %, bei der Nierentransplantation von 58 %, bei der Herztransplantation von 56 % und

bei einer Dünndarmtransplantation von 44 % (Wolfe et al., 2010). Als Haupttodesursache bei Lungentransplantanten die das erste Jahr nach der Transplantation überleben gilt die chronische Abstoßungsreaktion (CLAD, *chronic lung allograft dysfunction*) (Witt and Hachem, 2013). Die Datenbanken der ISHLT zeigen, dass nach 5,6 Jahren bei 50 % der Patienten eine chronische Abstoßungsreaktion eingetreten ist (Trulock et al., 2007). Abb. 4 zeigt diese Zeit des Überlebens ohne chronische Abstoßungsreaktion nach einer Lungentransplantation graphisch. Eine solche chronische Abstoßungsreaktion, die unter anderem durch einen Abfall der FEV₁ im Verlauf gekennzeichnet ist, wurde lange Zeit synonym mit dem Begriff des *Bronchiolitis obliterans syndrome* (BOS) verwendet. Im Jahr 1984 beschrieben Burke und Kollegen in mehreren Fallberichten erstmals diese Entität, deren an die Lungengerüsterkrankung Bronchiolitis obliterans erinnernden histologischen Charakteristika ihr den Namen gaben. Die Erstbeschreiber sahen bei allen Patienten klinisch eine Infektion der Atemwege mit Husten und purulentem Auswurf, ohne die genauen pathologischen Vorgänge zu diesem Zeitpunkt benennen zu können. Radiologisch konnten durch konventionelle Röntgen- und CT-Untersuchungen peribronchiale und interstitielle Infiltrate mit unterschiedlichen pleuralen Verdickungen dokumentiert werden. Der bildgebende Befund kann jedoch auch blande sein. In weiteren Untersuchungen wurden zudem arterielle Hypoxämien meist in Kombination mit einer Hyperkapnie im Sinne einer respiratorischen Globalinsuffizienz beschrieben. Die CO-Diffusionskapazität als Maß für den Gasaustausch durch die Lunge nahm passend zum radiologischen Korrelat stark ab. Die heute noch für die Einstufung des BOS gültige objektivierbare Verminderung der FEV₁ wurde bereits von Burke und Kollegen 1984 beschrieben. Der Einsatz von Bronchodilatoren wurde beim BOS schon zu diesem Zeitpunkt von den Autoren als wenig erfolgsversprechend eingestuft (Burke et al., 1984). 2011 wurde der Begriff des *Restrictive allograft syndrome* (RAS) gegenüber dem BOS abgegrenzt. Die Autoren sehen im RAS eine andere Entität der chronischen Abstoßungsreaktion nach einer Lungentransplantation. Beim RAS stehen eine periphere Lungenfibrose und zunehmende restriktive Veränderungen der Lunge im Vordergrund. Die Erstbeschreiber sahen, dass etwa 25 bis 35 % der Patienten mit chronischer Abstoßungsreaktion die Kriterien für ein RAS erfüllten (Sato et al., 2011). Seither wird eine chronische Abstoßungsreaktion nach Lungentransplantation als *Chronic Lung Allograft Dysfunction* (CLAD) bezeichnet und dient als Oberbegriff der Diagnosen BOS und RAS. Aktuelle Zahlen zeigen eine deutlich geringere Inzidenz

des RAS im Vergleich zum BOS. Für ein RAS wird insgesamt ein deutlich schlechteres Outcome identifiziert. Nach Einsetzen eines RAS beträgt das mediane Überleben weniger als zwei Jahre, während nach Einsetzen eines BOS das mediane Überleben etwa 4 Jahre beträgt. Das 10-Jahres-Überleben beträgt in der RAS-Gruppe 16 % und in der BOS-Gruppe 31 %. Ohne eine chronische Abstoßungsreaktion im ersten Jahrzehnt nach Transplantation beträgt das 10-Jahres-Überleben hingegen 72 % (Royer et al., 2016) (siehe Abb. 5).

Einer aktuellen Studie zufolge liegen bei BOS und RAS nahezu identische Risikofaktoren vor, was auf eine für weite Teile gemeinsame Pathophysiologie hinweist (Verleden et al., 2013). Histologisch zeigt das RAS ein stufenweise voranschreitendes Muster mit Gewebeschäden und fibrotischen Läsionen in der Lungenperipherie, während beim BOS fibrotische Läsionen eher im Bereich der Bronchiolen zu finden sind (Martinu et al., 2006). Die Mechanismen der Entstehung einer CLAD sind nur unzureichend erforscht. Ein Einfluss von bakteriellen, viralen und Pilzinfektionen nach Lungentransplantation sind seit der Erstbeschreibung bekannt und bisher nicht widerlegt. Beispielsweise konnte eine Assoziation zwischen Polymorphismen verschiedener Toll-Like-Rezeptoren (TLR), welche in der Abwehr bakterieller und viraler Infektionen beteiligt sind, und dem Entstehen einer CLAD gezeigt werden (Kastelijn et al., 2010). Als exogene Einflüsse neben Erregern steht auch die Belastung mit Noxen wie einer Luftverschmutzung durch Autoabgase im Zusammenhang mit der Entstehung einer chronischen Abstoßungsreaktion (Bhinder et al., 2014). Endogen steht eine Aktivierung von Epithelzellen des Respirationstraktes im Fokus der Forschung. Sie induzieren mittels Interleukin-8 die Ausschüttung vieler proinflammatorischer Substanzen wie verschiedener Zytokine, Chemokine oder Wachstumsfaktoren. Interleukin-8 ist zudem der größte Aktivator für die Rekrutierung von neutrophilen Granulozyten, welche bei Patienten mit CLAD vermehrt im Bronchialsekret zu finden sind (DiGiovine et al., 1996). Der Zusammenhang mit dem stark gehäuften Auftreten von Neutrophilen in der bronchoalveolären Lavage und dem Eintreten einer CLAD konnte durch den Einfluss einer Gabe von Azithromycin bestätigt werden. Azithromycin scheint bei manchen Patienten einen positiven Effekt auf die Funktion transplanterter Lungen zu haben und möglicherweise die Inzidenz einer CLAD zu vermindern (Vos et al., 2011, Ruttens et al., 2016). Ob dieser Effekt auf den mikrobiellen oder den antiinflammatorischen Eigenschaften des Azithromycins beruht ist bislang nicht geklärt. Insgesamt konnte bei Azithromycingabe bei bereits eingetretenem CLAD bei

mehr als 15 % der Patienten eine Besserung der FEV₁ beobachtet werden, sodass aufgrund der Reversibilität definitionsgemäß kein CLAD mehr vorlag. Für diese Subgruppe wurde 2014 zusätzlich der Begriff der *azithromycin-responsive allograft dysfunction* etabliert (Verleden et al., 2014). Neben dem Versuch mit Azithromycin kann durch eine frühe Behandlung einer konventionell-therapierefraktären Refluxerkrankung mittels Fundoplicatio bei Patienten mit abnormen pH-Werten, die bereits vor der Transplantation bestanden, die Inzidenz von CLAD gesenkt werden (Hartwig et al., 2011). Die Gabe von Azithromycin und die mögliche Fundoplicatio bei gegebener Indikation sind neben der konsequenten Durchführung und Überwachung einer dreifachen medikamentösen Immunsuppression und diversen Infektionsprophylaxen die bisher einzigen nachgewiesermaßen wirksamen und in der Klinik eingesetzten präventiven Maßnahmen zur Vorbeugung einer CLAD (Sato, 2013). Neueste Ergebnisse rein experimenteller Studien zeigen eine leichte Reduzierung der Inzidenz von BOS durch eine prophylaktische Behandlung mit Methotrexat (MTX). Auch ein bestehendes BOS konnte mittels MTX gemildert werden (Sithamparanathan et al., 2016). Ebenso wurde in experimentellen Designs eine verminderte Inzidenz von BOS beobachtet, wenn Patienten eine gezielte Blockade des vasoaktiven Endothelin-1 erhielten (Antus et al., 2006).

Einige pathophysiologische Zusammenhänge, die das Potential möglicher Behandlungsansätze haben, konnten mit der Entstehung einer chronischen Abstoßungsreaktion in Verbindung gebracht werden. So spielen zum Beispiel die natürlichen Killerzellen hier eine wichtige Rolle. Im Mausmodell konnte durch eine Beseitigung der allogenen dendritischen Zellen durch natürliche Killerzellen nach einer Lungentransplantation eine Toleranz des Transplantats erreicht werden (Jungraithmayr et al., 2013). Neben der Funktion von Makrophagen und Eosinophilen zeigen auch die Zellen des adaptiven Immunsystems, wie die Th₁- und Th₁₇-Zellen, sowie die regulatorischen T-Zellen (T_{reg}) pathomechanistische Zusammenhänge mit dem Eintreten einer chronischen Abstoßungsreaktion. Ebenso stehen Teile des humoralen Immunsystems, wie B-Zellen oder spenderspezifische HLA-Antikörper in Verbindung mit der Entstehung einer CLAD (Royer et al., 2016). Auch in der Transplantationsmedizin ist die Erforschung der Einflüsse von microRNA von hohem Interesse. So konnten höhere microRNA144-Werte, die den Signalweg vom *transforming growth factor*-(TGF) *beta* beeinflussen, mit einer höheren Inzidenz von BOS in Verbindung gebracht werden (Xu et al., 2015).

Zusammenfassend gibt es viele auf unterschiedlichsten Gesichtspunkten basierende Forschungsansätze, um das Phänomen einer chronischen Abstoßungsreaktion nach einer Lungentransplantation zu beschreiben und zu verstehen. Trotz intensiver Forschung sind bis zum heutigen Tage die Pathomechanismen weitgehend unverstanden und eine Therapie oder Prävention ist nur bedingt und teilweise nur symptomatisch möglich. Die Diagnose erfolgt klinisch nach Messung der Veränderung des FEV₁ (s. Kap. 2.7.3). Neben der standardmäßig durchgeführten Spirometrie gilt die Bronchoskopie mit Biopsie als Methode mit der höchsten Sensibilität und Spezifität um akute, sowie chronische Abstoßungsreaktionen sicher pathologisch zu diagnostizieren und zu unterscheiden (Wohlschlager et al., 2011).

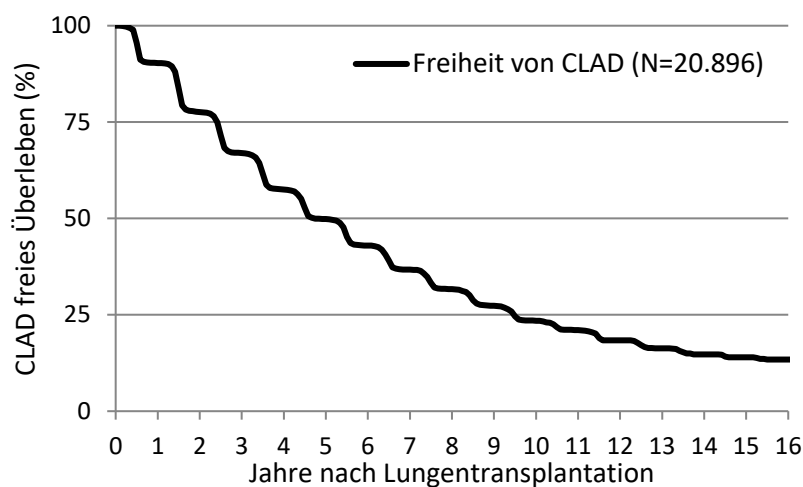


Abb. 4: Überlebenszeit ohne chronische Abstoßungsreaktion
 Quelle: modifiziert nach: [http://ishlt.org/registries/slides.asp?slides= heartLungRegistry](http://ishlt.org/registries/slides.asp?slides=heartLungRegistry), last access: 30.08.2017

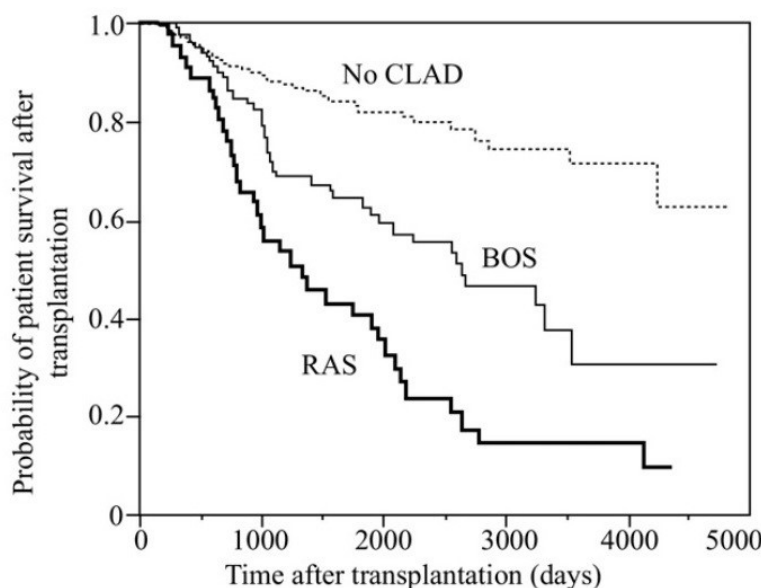


Abb. 5: Überlebenszeiten ohne CLAD vs. BOS vs. RAS
 aus (Sato et al., 2011)

2.7.2 Unterscheidung der chronischen Abstoßungsreaktionen

Wie in Kapitel 2.7.1 beschrieben wird die chronische Abstoßungsreaktion (CLAD) in das *Bronchiolitis obliterans syndrome* (BOS) und das *Restrictive allograft syndrome* (RAS) eingeteilt. Gemein ist beiden ein Abfall der FEV₁ im zeitlichen Verlauf nach der Transplantation. Ein irreversibler Abfall auf ein FEV₁ < 80 % des Maximalwertes nach der Lungentransplantation definiert eine CLAD. Zum Zeitpunkt eines alleinigen irreversiblen Abfalls der FEV₁ bezeichnet man sie zunächst formal als BOS. Ein zusätzlicher irreversibler Abfall der totalen Lungkapazität (TLC) auf ≤ 90 % des Maximalwertes nach Transplantation, welcher das Korrelat einer zusätzlichen restriktiven Lungenveränderung im Verlauf ist, erfüllt die Kriterien für ein RAS. Für Patienten die nach diesen Kriterien die Bedingungen eines RAS erfüllen dürfen per Definition im Verlauf zu keinem Zeitpunkt mehr als ein BOS-Fall bezeichnet werden. Ein BOS ist zusammenfassend somit durch den Abfall des FEV₁ auf < 80 % des Maximalwertes nach der Transplantation und einer TLC, die bei > 90 % stabil bleibt, gekennzeichnet, was generell eine zunehmende Obstruktion in der Lungenfunktion widerspiegelt (Sato et al., 2011). Nach Stadieneinteilung der *International Society for Heart and Lung Transplantation* (ISHLT) liegt bei ein BOS Grad I bei einem FEV₁ von 66 – 80 % des Ausgangswertes der FEV₁ vor, ein BOS Grad II bei einer FEV₁ von 51 – 65 % und ein BOS Grad III bei einem Abfall der FEV₁ auf ≤ 50 % des Ausgangswertes.

Sato und Kollegen als Erstbeschreiber des RAS zeigen (in Abb. 6) den typischen Verlauf der Werte in der Lungenfunktion zum jeweiligen Maximalwert nach Transplantation („Baseline“), zum Zeitpunkt der Diagnose eines CLAD („Onset“) und zum Endpunkt des Beobachtungszeitraumes der Studie („Endpoint“). In dieser Studie entwickelten 47 Patienten ein RAS und 109 Patienten ein BOS (Sato et al., 2011). An dieser Grafik kann der Verlauf des RAS als vorwiegend restriktive und die des BOS als vorwiegend obstruktive Störung nachvollzogen werden.

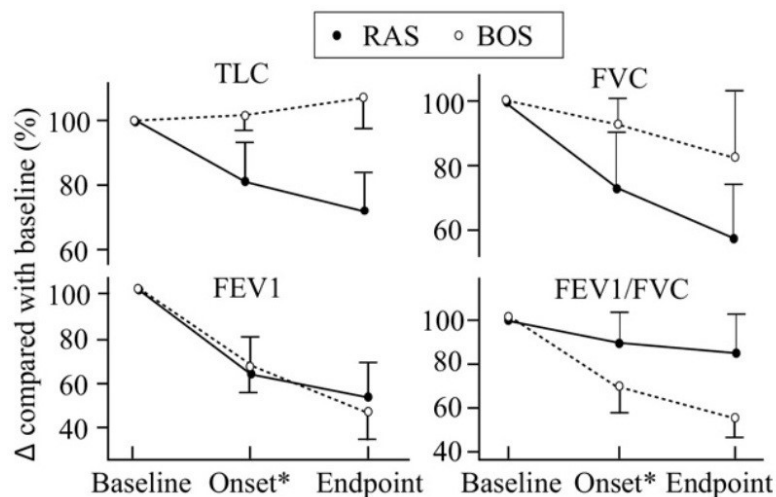


Abb. 6: Einfluss von BOS und RAS auf Lungenfunktionsparameter aus (Sato et al., 2011)

2.7.3 Immunsuppression nach Lungentransplantation

Aufgrund der hohen immunologischen Kompetenz der Lunge, die zudem eine große Interaktionsfläche zwischen durchfließendem Herzzeitvolumen und der Luft darstellt, wurde bereits früh in der Geschichte der Lungentransplantation angenommen, dass eine intensivierte Immunsuppression notwendig ist (Hartert et al., 2014). Zum Ende der 1980er Jahre etablierte sich das 1976 entdeckte Cyclosporin als Immunsuppressivum in der Transplantationsmedizin (Witt and Hachem, 2013). Eine chronische Abstoßung ist nach aktuellen Daten bei 50 % der Patienten im Zeitraum von 5,6 Jahren nach Transplantation eingetreten (Trulock et al., 2007). Mehr und mehr wird heutzutage die Standardtherapie mit einer personalisierten Therapie ergänzt (Floreth and Bhorade, 2010). Als Haupttodesursachen im ersten Jahr nach Lungentransplantation stehen, neben einem akuten Transplantatversagen, Infektionen unter der Immunsuppression an vorderer Stelle. Nach dem ersten postoperativen Jahr ist die chronische Abstoßungsreaktion, oft gepaart mit einer Infektion, nachwievor die Haupttodesursache (Witt and Hachem, 2013).

Intra- und früh postoperativ wird in einer Vielzahl der Fälle eine Induktionstherapie durchgeführt. Diese hat zum Ziel eine akute Abstoßungsreaktion perioperativ zu verhindern, da die Gefahr hierfür gerade in diesem Zeitraum durch die übertragenen Leukozyten des Spenderorgans sehr hoch ist. Hierzu werden aus Tiermodellen gewonnene Thymozytenglobuline (ATG), CD52-Antikörper (Alemtuzumab) oder nach neuerem Standard auch Interleukin-2-Rezeptorantagonisten (Basiliximab, Daclizumab) verwendet. Eine aktuelle Studie der ISHLT konnte den lebensverlängernden Effekt der IL-2 Rezeptorantikörpern, aufzeigen. Bei ihnen war neben

der Reduktion akuter Abstoßungsreaktionen ebenso eine Senkung der Inzidenz von chronischen Abstoßungsreaktionen im Sinne eines BOS vermindert (Witt and Hachem, 2013).

Nach erfolgter Transplantation sind lungentransplantierte Patienten unabhängig von einer etwaigen Induktionstherapie einer lebenslangen Immunsuppression zu unterziehen. Zu diesem Zweck hat sich eine Dreierkombination aus einem Calcineurininhibitor, einem Zellzyklusinhibitor und einem Glukokortikoid als Grundpfeiler der Langzeitbehandlung bewährt (Floreth and Bhorade, 2010). Der ursprüngliche und in der klinischen Anwendung bewährte erste Calcineurininhibitor ist das Cyclosporin. Der Komplex aus Cyclosporin und Cyclophilin inhibiert das vorliegende Calcineurin. Durch diesen Effekt werden T-Zellen direkt in ihrer Funktion eingeschränkt und zusätzlich durch die Beeinflussung mehrerer Transkriptionsfaktoren in ihrer Funktion gehemmt (Tedesco and Haragsim, 2012). Ein modernerer Mechanismus der Calcineurininhibition erfolgt über den Wirkstoff Tacrolimus. Der entstehende Komplex aus Tacrolimus und Immunophilin zeigt mechanistisch ähnliche Wirkungen wie der Cyclosporin/Cyclophilin Komplex (Peters et al., 1993). Die Häufigkeit von chronischen Abstoßungsreaktionen ist beim Einsatz von Tacrolimus niedriger als bei Cyclosporin (Treede et al., 2012). Tacrolimus ist somit der zur Zeit am weitesten verbreitete Calcineurininhibitor in den Transplantationszentren (Witt and Hachem, 2013).

Im Bereich der Zellzyklusinhibitoren, die neben den Calcineurininhibitoren die zweite von drei Säulen der Immunsuppression bilden, ist an erster Stelle Azathioprin zu nennen. Als Prodrug für 6-Mercaptopurin fungiert es als Purinanalogon. So kann es auf einfachem Wege die DNA- und die RNA-Synthese hemmen und hierdurch die B- und T-Zellproliferation hemmen (Floreth and Bhorade, 2010). Als verbreitete Alternative zum Azathioprin ist Mycophenolat mofetil (MMF) zu nennen; es mindert ebenfalls die Aktivität der Lymphozyten mittels Hemmung der Purinsynthese. Es bietet im Vergleich zu Azathioprin ein günstigeres Nebenwirkungsprofil und eine bessere Dosierbarkeit, sodass es inzwischen auf Grundlage der ISHLT-Datenbank seit Mitte der 1990er Jahre das meistgenutzte Antimetabolit bei lungentransplantierten Patienten darstellt (Garritty et al., 1999).

Der dritte Grundpfeiler der immunsuppressiven Therapie nach Transplantation solider Organe sind Glukokortikoide. Sie finden hier, wie auch in vielen anderen medizinischen Bereichen, Verwendung als unspezifisches Immunsuppressivum unter anderem mittels Hemmung der Prostaglandinbiosynthese, einer Verminderung der

Kapillarpermeabilität und einer Herunterregulation zahlreicher Zytokine (Adcock, 2000). Vor Perfusion der neuen Lunge ist intraoperativ ein einmaliger Bolus von 500 bis 1000 mg Methylprednisolonäquivalent üblich. Gängige postoperative Dosierungen von z.B. 2 x 0,5 mg/kgKG täglich werden rasch reduziert, um nach wenigen Monaten eine Tagesdosis von 5 bis 10 mg nicht zu überschreiten (Witt and Hachem, 2013).

Ein weiterer Wirkstoff, der neben den drei Grundpfeilern Einzug in die klinische Praxis gefunden hat, ist der *Mammalian Target of Rapamycin* (mTOR) *Inhibitor* Sirolimus. Mit einem dem Tacrolimus sehr ähnlichen Struktur verhindert er als Komplex, der ebenfalls an Immunophilin bindet, das Reifen von T-Zellen in deren Zellzyklus (Terada et al., 1993). Durch seinen antiproliferativen Effekt und damit ungünstigen Wirkung auf die Wund- und damit der Anastomosenheilung darf Sirolimus erst drei Monate nach der Transplantation verabreicht werden (Floeth and Bhorade, 2010). Zusammenfassend konnte in randomisierten Studien bisher jedoch für keine der gängigen Medikamentenkombinationen ein Vorteil in Bezug auf eine chronische Transplantatabstoßung nachgewiesen werden (Todd and Palmer, 2011). Als Standard gilt somit weiterhin eine lebenslange Dreifachkombination aus einem Calcineurininhibitor, einem Zellzyklusinhibitor und einem Glukokortikoid zur Verhinderung einer chronischen Abstoßungsreaktion.

Ein lebenslimitierender Faktor nach erfolgter Lungentransplantation ist nachwievor die aufgrund der erforderlichen Immunsuppression resultierende erhöhte Inzidenz von schwerwiegenden Infektionen und malignen Erkrankungen.

2.8 Überlebenszeiten nach Lungentransplantation

Die größte internationale Datensammlung für Lungen- und Herztransplantationen stellt wie beschrieben die Datenbank der *International Society for Heart and Lung Transplantation* (ISHLT) dar, die seit dem Jahr 1982 Daten von Herz-, Lungen-, und kombinierten Herz-Lungen-Transplantationen sammelt. Seit deren Gründung sind Daten von 457 Herztransplantationszentren, 253 Lungentransplantationszentren und 177 Herz-Lungen-Transplantationszentren eingeflossen. So umfasst der Datensatz im Report von 2016 55.795 Lungen- und 3.879 Herz-Lungentransplantationen an erwachsene Organempfänger.

Da für Herz-Lungentransplantationen im Gegensatz zur alleinigen Lungentransplantation weitere bzw. andere Outcome-beeinflussende Faktoren relevant sind, bleiben diese hier unberücksichtigt. In den 55.795 Lungentransplantationen finden

sich 53.522 (95,9%) Ersttransplantationen und 2.273 (4,1 %) Fälle von Re-Transplantationen, wobei aus Gründen der Vergleichbarkeit in dieser Dissertation nur Ersttransplantationsfälle betrachtet werden. In der ISHLT Datenbank war der Anteil an transplantierten Minderjährigen bei 2,7 %. Das mediane Überleben beträgt im Gesamtkollektiv 5,8 Jahre. Die Überlebensrate drei Monate nach Lungentransplantation beträgt 89 %, nach einem Jahr 80 %, nach drei Jahren 65 %, nach fünf Jahren 54 % und nach zehn Jahren lebten noch 32 % der transplantierten Patienten. Patienten, die das erste Jahr nach der Transplantation überlebten zeigen in der Datenbank der ISHLT ein medianes Überleben von 8,0 Jahren. Das mit einem Median von 2,8 Jahren deutlich schlechtere Überleben nach einer Re-Transplantation zeigt die hellere Linie (log-rank $p < 0,001$) (vgl. Abb. 7). Die 1-Jahres-Überlebensrate nach Re-Transplantation betrug 66 % (vs. 80 % nach Ersttransplantation) (Yusen et al., 2016).

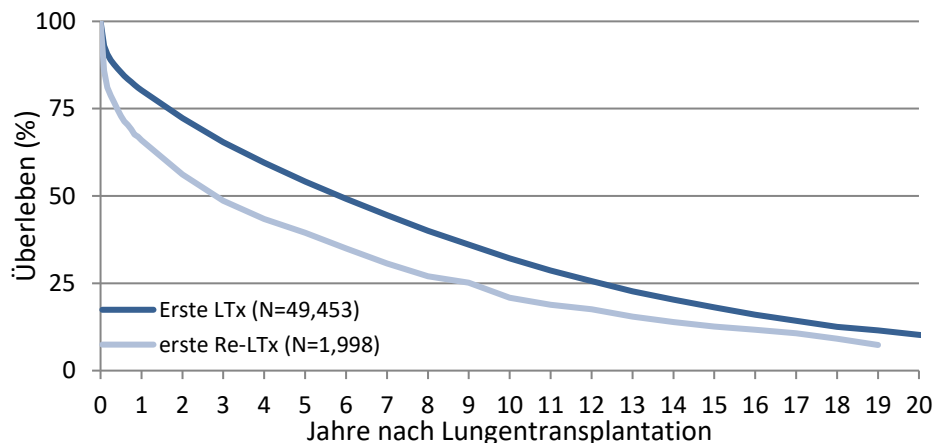


Abb. 7: Überlebenszeiten nach Erst- vs. Re-Transplantation

Quelle: modifiziert nach: [http://ishlt.org/registries/slides.asp?slides= heartLungRegistry](http://ishlt.org/registries/slides.asp?slides=heartLungRegistry), last access: 30.08.2017

In einer weiteren Analyse schlüsselt die ISHLT die Ersttransplantationen in das Outcome nach einseitiger und beidseitiger Lungentransplantationen auf (Abb. 8). Das mediane Überleben nach einer einseitigen Ersttransplantation betrug 4,6 Jahre, das nach einer beidseitigen Transplantation 7,3 Jahre (log-rank $p < 0,001$). In dem Kollektiv, welches das erste Jahr nach Transplantation überlebte, lebten die Patienten mit einseitiger Transplantation noch 6,4 Jahre, die Patienten mit beidseitiger Transplantation noch 9,8 Jahre.

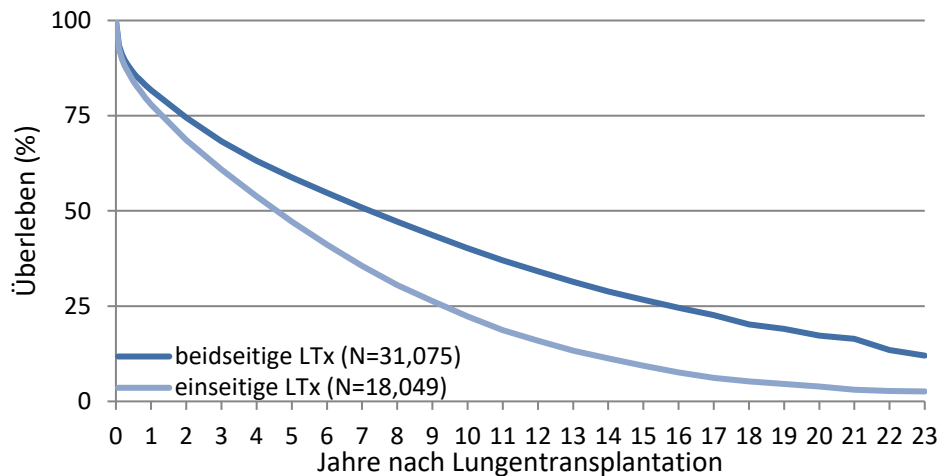


Abb. 8: Überlebenszeiten nach ein- vs. beidseitiger Ersttransplantation

Quelle: modifiziert nach: <http://ishlt.org/registries/slides.asp?slides=heartLungRegistry>, last access: 30.08.2017

Haupttodesursache im Gesamtkollektiv aller transplantierten Patienten war in den ersten 30 Tagen nach OP eine primäre Organfehlfunktion (24,5 %), gefolgt von Infektionen (19,1%). Neben Multiorganversagen und kardiovaskulären Komplikationen waren technische Probleme bei 11,4 % der Todesfälle in den ersten 30 Tagen verantwortlich. Langzeitüberlebende über zehn Jahre nach der Transplantation starben vor allem an den Folgen einer chronischen Abstoßungsreaktion (21,5 %), gefolgt von sonstigen Organfehlfunktionen mit 15,5 %. Eine Infektion konnte in 16,5 % der Fälle bei den Langzeitüberlebenden über zehn Jahre als Haupttodesursache identifiziert werden.

Die ISHLT gibt keine konkreten Auskünfte über die Überlebenszeit nach Eintritt eines BOS oder eines RAS. Daher können diese Daten nur aus der Publikation von Sato und Kollegen herangezogen werden, die 2011 erstmals das RAS beschrieben und somit BOS und RAS getrennt betrachteten. In dieser Studie wurden 109 Patienten mit BOS und 47 Patienten mit RAS eingeschlossen. Nach Eintritt eines BOS betrug das mediane Überleben 1.421 Tage. Dagegen hatte die RAS Gruppe nach Diagnose eine mediane Überlebenszeit von nur 541 Tagen (log-rank $p = 0,003$) (vgl. Abb. 9).

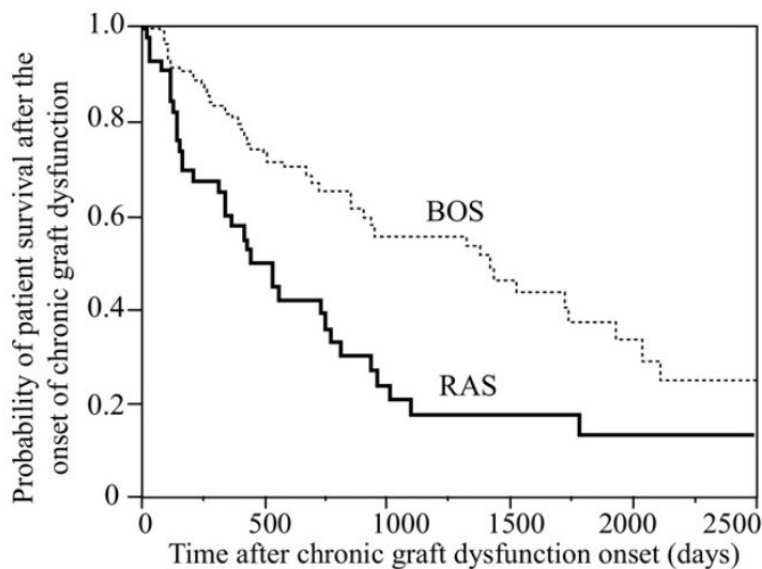


Abb. 9: Überlebenszeiten nach Eintritt eines BOS vs. RAS

Quelle: *Restrictive allograft syndrome (RAS): a novel form of chronic lung allograft dysfunction* (Sato et al., 2011)

2.9 Epidemiologische Daten der Transplantatempfänger

Im Folgenden werden allgemeine epidemiologische Daten zu den Transplantatempfängern beschrieben, die aus der Datenbank der ISHLT hervorgehen und das weltweite Gesamtkollektiv von Lungentransplantationen zeigt. Von den in der Onlinedatenbank der ISHLT registrierten 51.525 lungen-transplantierten erwachsenen Patienten waren 55,4 % männlichen Geschlechts. 66 % der Organempfänger sind zwischen 45 und 65 Jahre alt, wobei die übliche Altersobergrenze für Lungentransplantationen bei 65 Jahren liegt. Dabei stieg das mediane Lebensalter der Kohorte der Organempfänger von 1985 von 45 Jahren auf inzwischen > 55 Jahre an. In den Jahren 2006 bis 2012 waren bereits 10 % der Empfänger älter als 65 Jahre (Yusen et al., 2013). Die im Kalenderjahr 2015 transplantierten Patienten in Europa hatten zu 45,4 % die Blutgruppe A, zu 11,6 % die Blutgruppe B, zu 5,1 % die Blutgruppe AB und zu 37,9 % die Blutgruppe 0 (ISHLT, 2017). Die im Zeitraum von 1995 bis 2015 transplantierten Patienten litten in 45,2 % der Fälle unter einer COPD (hiervon 4,6 % der Patienten mit alpha1-Antitrypsinmangel), 40,4 % an einer interstitiellen Lungenerkrankung (hiervon 34,7 % an einer Erkrankung aus der Gruppe der idiopathischen interstitiellen Pneumonien), 1,6 % unter einer Erkrankung mit Bronchiektasien (hiervon 1,2 % aufgrund einer Mukoviszidose), 1,8 % an einer Sarkoidose und 1,3 % an einer primären pulmonalarteriellen Hypertonie. Seltener erfasste Diagnosen waren eine Lymphangioliomyomatose, Bindegewebserkrankungen und einzelne maligne

Erkrankungen. Re-Transplantationen machten 5,1 % aller erfassten Lungen-transplantationen in diesem Zeitraum aus. Wenn notwendig wurde eine Re-Transplantation in 94 % der Fälle im ersten bis zehnten Jahr nach der Ersttransplantation durchgeführt (Yusen et al., 2016). Abb. 10 zeigt die Verhältnisse der Hauptdiagnosen im zeitlichen Verlauf zueinander.

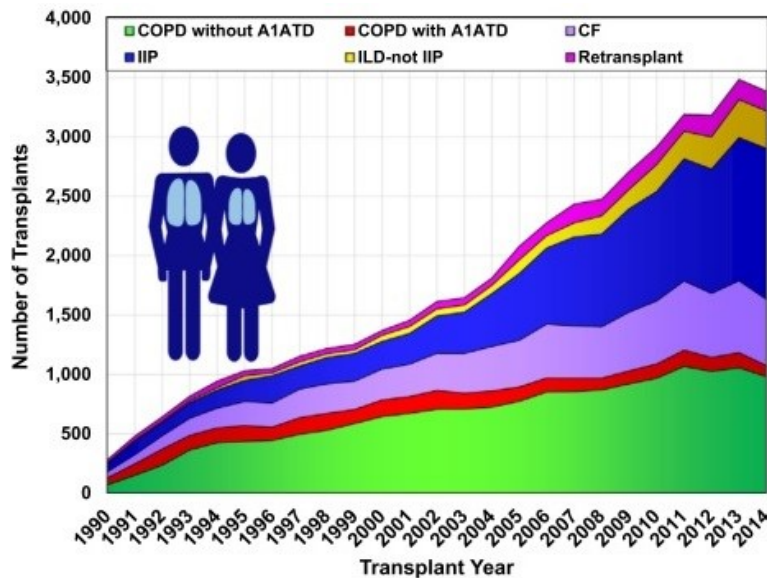


Abb. 10: Verteilung der Hauptdiagnosen zur LTx in den letzten 25 Jahren
A1ATD = alpha-1-Antitrypsinmangel, CF = zystische Fibrose, IIP = Gruppe der idiopathischen interstitiellen Pneumonien, ILD = alle interstitielle Lungenerkrankungen; Quelle: *The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-third Adult Lung and Heart-Lung Transplant Report-2016* (Yusen et al., 2016)

2.10 Prognostisch relevante Faktoren

Ziel dieser Arbeit ist die Identifikation von Prognosefaktoren, die vor der Transplantation bekannt sind und die Zeit des Gesamtüberlebens, die Zeit bis zur chronischen Abstoßungsreaktion (BOS Grad I und III) und/oder der erneuten Heim-Sauerstoffpflicht nach erstmaliger Lungentransplantation beeinflussen. Hierzu wurden mittels PubMed, Google Scholar und Web of Science einschlägige Datenbanken (u.a. MEDLINE, PubMed Central und der Web of Science Core Collection) mit dem Schlagwort bzw. MeSH Term „lung transplantation“ in Kombination mit den Schlagwörtern „prognostic factor“, „predictive value“, „predictor“ und „prognostic marker“ hin durchsucht.

Im Folgenden wird die derzeitige Literatur bezüglich Prognosefaktoren aufgearbeitet und kategorial dargestellt. Es folgen nun zunächst (Kap. 2.10.1) die Ergebnisse der Literaturrecherche aus der ISHLT Datenbank als Referenzdatenbank mit dem mit Abstand größten Datensatz. Anschließend finden sich in den Unterkapiteln 2.10.2 bis

2.10.9 die in der sonstigen Literatur beschriebenen und für diese Arbeit relevanten Prognosefaktoren in Kategorien sortiert.

2.10.1 Referenzdatenbank der internationalen Fachgesellschaft

Aufgrund der hohen Fallzahl werden die von der ISHLT veröffentlichten Statistiken als Referenzstatistiken in dieser Arbeit herangezogen und in diesem Kapitel gesondert vorgestellt.

Es zeigte sich bei den männlichen Patienten ein medianes Überleben von 5,5 Jahren. Im Gegensatz dazu konnte bei den weiblichen Patienten ein medianes Überleben von 6,0 Jahren beobachtet werden (log-rank $p < 0,001$). Die Autoren des jährlichen Reports im Jahr 2016 maßen diesem Unterschied jedoch keine klinische Relevanz zu (Yusen et al., 2016). Die Hauptindikation zur Lungentransplantation konnte als unabhängiger Prognosefaktor für die Zeit des Überlebens identifiziert werden. Bereits die 3-Monats-Sterblichkeit unterschied sich bei Patienten mit COPD (ohne alpha-1-Antitrypsinmangel) und Mukoviszidose mit 8–9 % gegenüber den Patienten mit anderen Indikationen, die innerhalb von drei Monaten zu 11–12 % verstarben. Alle Patienten mit interstitiellen Lungenerkrankungen zeigten statistisch ähnliche Überlebenszeiten ($p > 0,050$). Abb. 11 zeigt das Gesamtüberleben nach Lungentransplantation bei Erwachsenen, aufgeteilt nach der Hauptdiagnose die zur Transplantation führte. In Abb. 12 ist die BOS freie Zeit nach Transplantation in gleicher Weise nach der Hauptdiagnose aufgeteilt zu sehen.

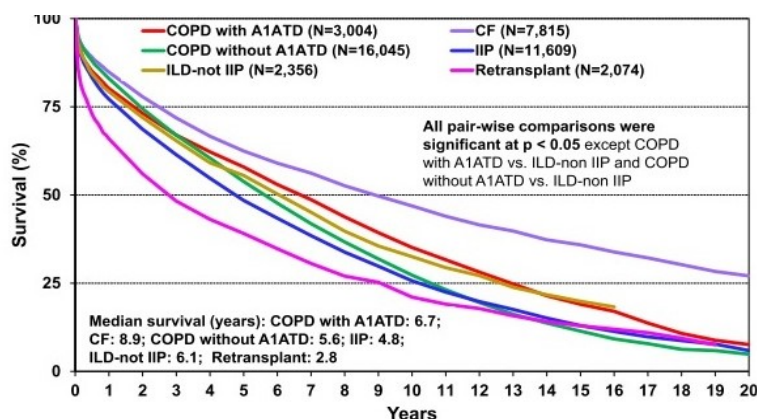


Abb. 11: Überlebenszeiten nach Hauptdiagnose

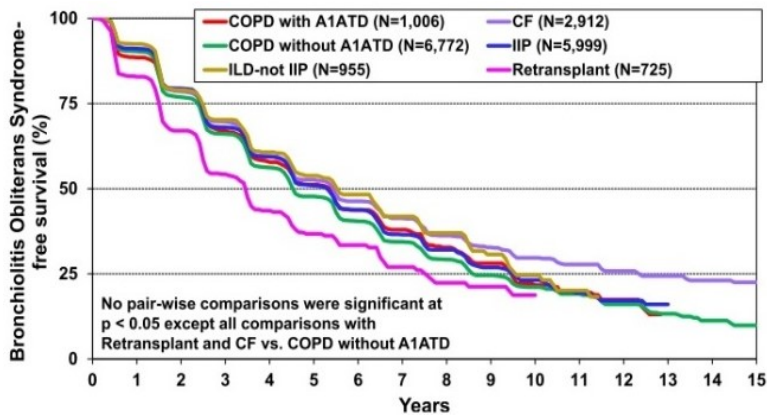


Abb. 12: BOS freie Zeit nach Hauptdiagnose

A1ATD = alpha-1-Antitrypsinmangel, CF = zystische Fibrose, IIP = Gruppe der idiopathischen interstiellen Pneumonien, ILD = alle interstitielle Lungenerkrankungen; Quelle: *The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-third Adult Lung and Heart-Lung Transplant Report-2016*; Yusen et al., 2016

Die 1-Jahres-Sterblichkeit und die 5-Jahres-Sterblichkeit ist stark vom Alter zum Transplantationszeitpunkt abhängig ($p < 0,001$). Abb. 13 und 14 zeigen das Hazard Ratio (HR) mit dazugehörigem 95% Konfidenzintervall für die 1-Jahres-Sterblichkeit und für die 5-Jahres-Sterblichkeit in Abhängigkeit vom Empfängeralter zum Transplantationszeitpunkt.

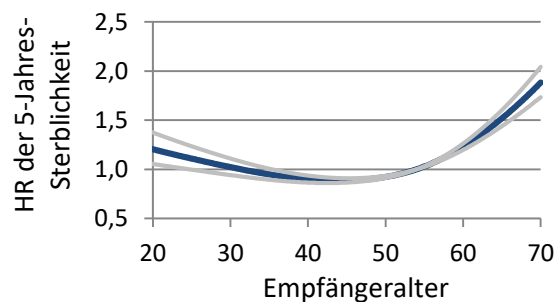
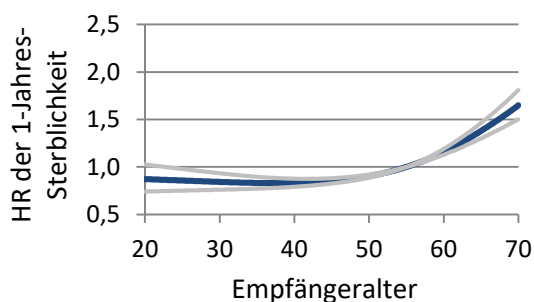


Abb. 14: HR der 1-Jahres-Sterblichkeit nach Alter Abb. 13: HR der 5-Jahres-Sterblichkeit nach Alter
Quelle: modifiziert nach: <http://ishlt.org/registries/slides.asp?slides=heartLungRegistry>, last access: 30.08.2017

Nach einer Analyse der ISHLT aus dem Jahr 2013 war das 1- und das 5-Jahres-Überleben wie dargestellt altersabhängig verändert, jedoch war das kurzzeitige 3-Monats-Überleben unter allen Altersgruppen der Empfänger nahezu identisch ($p > 0,050$) (Yusen et al., 2013).

Als weiterer Einflussfaktor auf das 1- und 5-Jahres-Überleben wurde die Größe des Transplantationszentrums beschrieben. Mit zunehmender Anzahl der jährlich durchgeführten Lungentransplantationen an einer Klinik verbesserte sich das Überleben der Patienten nach der Transplantation. Hierbei war ein nahezu linearer Zusammenhang zwischen dem HR für das Versterben in diesen Zeiträumen und der

Anzahl der durchgeführten Transplantationen zu beobachten. Während für das Risiko im ersten Jahr nach Transplantation zu versterben in einem Zentrum mit nur 5 Transplantationen/Jahr das HR 1,058 und für Zentren mit 34 Transplantationen im Jahr 1,000 betrug, so zeigte sich nach einem nahezu linearen Abfall ein HR bezüglich des Todes im ersten Jahr nach der Transplantation in Zentren mit 100 Transplantationen im Jahr 0,879 ($p < 0,001$). Ein ähnlicher Trend zeigt sich für die 5-Jahres-Sterblichkeit: Für 5 LTx im Jahr ein HR von 1,074, für 34 LTx im Jahr ein HR von 0,997 und für Zentren mit 100 LTx im Jahr ein HR von 0,882 ($p = 0,001$).

Tabellen 2 und 3 zeigen weitere kategoriale Variablen, welche im ISHLT Report 2016 als unabhängige Risikofaktoren für eine Veränderung der 1- und 5-Jahres-Sterblichkeit identifiziert und zum 5 % Niveau hin signifikant waren (Yusen et al., 2016).

Tab. 2: Prädiktoren der 1-Jahres-Sterblichkeit nach ISHLT

	1-Jahres-Sterblichkeit		
	HR	[95% CI]	p
Transplantation 2011-2014 vs. 2002-2006	0,656	[0,604 ; 0,712]	< 0,0001
Transplantation 2007-2010 vs. 2002-2006	0,815	[0,757 ; 0,878]	< 0,0001
HLA mismatches 0-3 – ja	0,857	[0,778 ; 0,944]	0,0018
Empfänger weiblich – ja	0,912	[0,835 ; 0,995]	0,0390
Steroideinnahme des Empfängers – ja	1,094	[1,011 ; 1,184]	0,0255
AB0 Spender-Empfänger nicht identisch – ja	1,135	[1,030 ; 1,251]	0,0104
CMV Spender + /Empfänger - – ja	1,152	[1,060 ; 1,252]	0,0009
Todesursache Spender „andere“ vs. SHT	1,216	[1,088 ; 1,358]	0,0006
Beatmungspflichtigkeit des Empfängers – ja	1,239	[1,079 ; 1,423]	0,0024
Krankenhausaufenthalt vorbestehend – ja	1,440	[1,292 ; 1,606]	< 0,0001
Dialysepflichtigkeit – ja	1,848	[1,355 ; 2,522]	0,0001

Tab. 3: Prädiktoren der 5-Jahres-Sterblichkeit nach ISHLT

	5-Jahres-Sterblichkeit		
	HR	[95% CI]	p
Transplantation 2011-2014 vs. 2002-2006	0,866	[0,811 ; 0,924]	< 0,0001
Transplantation 2007-2010 vs. 2002-2006	0,936	[0,882 ; 0,994]	0,0300
HLA mismatches 0-3 – ja	0,913	[0,836 ; 0,997]	0,0432
Beatmungspflichtigkeit – ja	1,173	[1,023 ; 1,345]	0,0226
Spender mit Diabetes mellitus – ja	1,193	[1,047 ; 1,360]	0,0082
CMV Spender + / Empfänger - – ja	1,217	[1,137 ; 1,303]	< 0,0001
Vorbeschriebene Lungenembolie – ja	1,427	[1,104 ; 1,845]	0,0067
Krankenhausaufenthalt vorbestehend – ja	1,433	[1,307 ; 1,572]	< 0,0001
Dialysepflichtigkeit vor LTx – ja	2,117	[1,572 ; 2,851]	< 0,0001

Quelle der Tabellen: (Yusen et al., 2016)

Neben diesen kategorialen Variablen konnten noch weitere metrische Variablen als unabhängige Risikofaktoren für eine Veränderung der 1- und der 5-Jahres-Sterblichkeit in der ISHLT-Datenbank identifiziert werden.

So war neben dem bereits erwähnten höheren Empfängeralter ein höheres Alter des Organspenders mit einer erhöhten Sterblichkeit assoziiert. Organempfänger von Spendern im Alter zwischen 15 und 37 Jahren hatten kein unterschiedliches 1-Jahres-Überleben. Jedoch steigt mit zunehmendem Spenderalter ab 38 Jahren auch das Risiko einer 1-Jahres-Sterblichkeit nahezu linear in den Daten der ISHLT an. Organempfänger von Spendern mit 60 Jahren hatten ein 1,24-fach erhöhtes Risiko im ersten Jahr nach der Transplantation zu versterben. Die 5-Jahres-Sterblichkeit war hingegen nicht signifikant durch das Alter des Organspenders verändert ($p > 0,050$) (Yusen et al., 2016). Weiter wurden das Körpergewicht und Körpergröße von Organspendern und Organempfängern verglichen. Hierzu wurde ein *Body Mass Index* (BMI)-Quotient aus dem BMI des Spenders durch den BMI des Empfängers gebildet. Der Wert dieses Quotienten zeigte eine signifikante Korrelation zur 1- und zu 5-Jahres-Sterblichkeit. So war ein steigender BMI-Quotient mit einer steigenden Überlebenswahrscheinlichkeit assoziiert. Ein Quotient von 0,8 war mit einem Hazard Ratio für die 1-Jahres-Sterblichkeit von 1,09 vergesellschaftet. Ein Quotient von 1,0 hatte ein HR von 1,02 und ein Quotient von 1,2 hatte ein HR für eine 1-Jahres-Sterblichkeit von 0,96 ($p = 0,087$). Ein ähnlicher Trend zeigte sich auch für die 5-

Jahres-Sterblichkeit bei einem Quotienten von 0,8 (HR 1,07), über 1,0 (HR 1,01) bis zu einem Quotienten von 1,2 (HR 0,98) ($p = 0,055$) (Yusen et al., 2016).

Ein weiterer signifikanter Parameter war der Wert des Serumkreatinins als Maß für die Nierenfunktion des Organempfängers zum Transplantationszeitpunkt. Abb. 15 und 16 zeigen die Zusammenhänge zwischen dem Serumkreatinin zum Transplantationszeitpunkt und dem HR innerhalb eines Jahres bzw. fünf Jahre nach der Transplantation zu versterben. So zeigt sich beispielsweise bei einem Kreatininwert von 1,89 mg/dl eine Zunahme des HR für die Sterblichkeit im ersten Jahr auf 1,50 ($p < 0,001$). Für die 5-Jahres-Sterblichkeit zeigt sich dagegen bei einem Serumkreatininwert von 1,89 mg/dl ein um 25% erhöhtes Sterberisiko ($p = 0,026$) (Yusen et al., 2016).

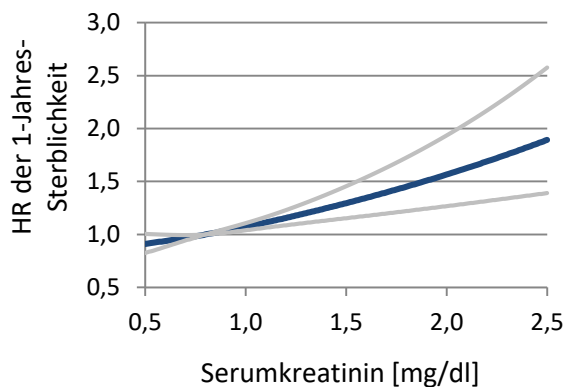


Abb. 16: HR der 1-Jahres-Sterblichkeit nach Serumkreatinin vor LTx

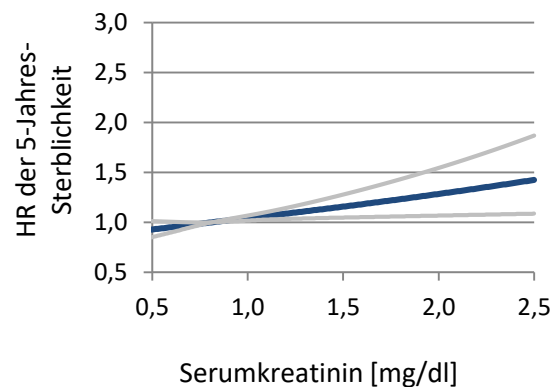


Abb. 15: HR der 5-Jahres-Sterblichkeit nach Serumkreatinin vor LTx

Quelle: modifiziert nach: [http://ishlt.org/registries/slides.asp?slides= heartLungRegistry](http://ishlt.org/registries/slides.asp?slides=heartLungRegistry), last access: 30.08.2017

Neben dem Wert des Serumkreatinins konnte als weiterer laborchemischer Parameter der Wert des Gesamt-Bilirubins als unabhängiger Einflussfaktor für ein verändertes 1-Jahres-Überleben ermittelt werden. Bei einem Gesamt-Bilirubinwert von 2,5 mg/dl hatte sich die Wahrscheinlichkeit im ersten Jahr nach Transplantation zu versterben im Gegensatz zum Kollektiv mit einem Gesamt-Bilirubinwert von $\leq 0,5$ mg/dl verdoppelt. Dieser Trend setzt sich bei noch höheren Bilirubinwerten fort. Ab einem Wert des Gesamt-Bilirubins von 3,8 mg/dl zum Transplantationszeitpunkt hatte sich das Risiko im ersten Jahr nach der Transplantation zu versterben verdreifacht ($p < 0,001$). In Bezug auf die 5-Jahres-Sterblichkeit konnte jedoch kein signifikanter Zusammenhang zum Gesamt-Bilirubinwert festgestellt werden ($p > 0,050$) (Yusen et al., 2016).

Einen weiteren Zusammenhang konnte zwischen Heim-Sauerstoffbedarf vor der Transplantation und der 1-, sowie der 5-Jahres-Sterblichkeit gefunden werden. Abb.

17 und 18 zeigen den Verlauf der relativen Risiken der 1-, bzw. 5-Jahres-Sterblichkeit im Bezug zum Heim-Sauerstoffbedarf in Ruhe zum Transplantationszeitpunkt. Für die 1-Jahres-Sterblichkeit liegt das HR ohne Heim-Sauerstoffbedarf in Ruhe bei 0,83, bei 3 Liter/Minute bei 1,00 und steigt bis zu einem Sauerstoffbedarf von 6 Litern/Minute auf 1,12 an ($p = 0,005$). Ein ähnlicher Trend besteht hinsichtlich der 5-Jahres-Sterblichkeit. Ohne Sauerstoff beträgt das HR 0,89, bei 3 Litern/Minute 1,00 und schließlich bei 6 Litern/Minute 1,06 ($p = 0,002$) (Yusen et al., 2016).

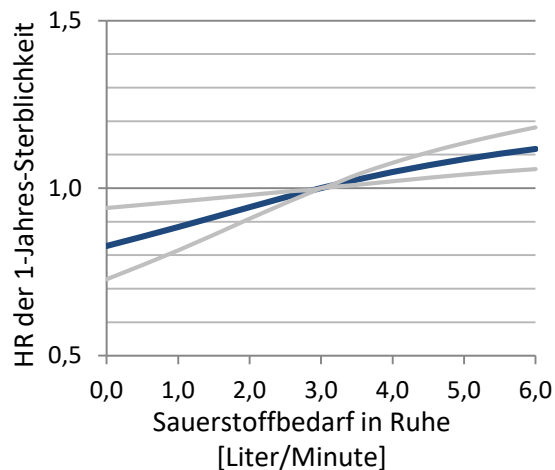


Abb. 18: HR der 1-Jahres-Sterblichkeit nach Sauerstoffbedarf

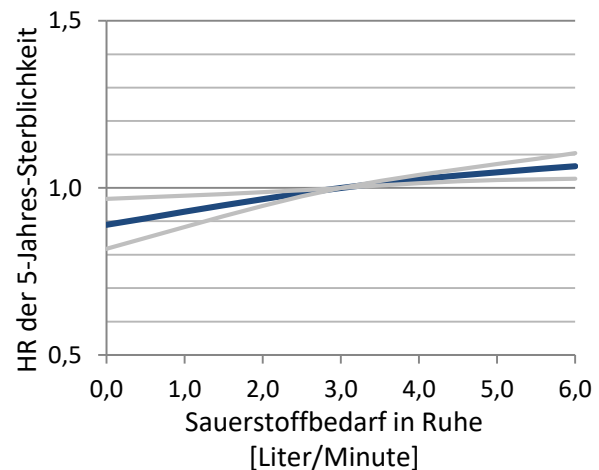


Abb. 17: HR der 5-Jahres-Sterblichkeit nach Sauerstoffbedarf

Quelle: modifiziert nach: [http://ishlt.org/registries/slides.asp?slides= heartLungRegistry](http://ishlt.org/registries/slides.asp?slides=heartLungRegistry), last access: 30.08.2017

Ebenso wird im ISHLT-Report 2016 die FVC zum Transplantationszeitpunkt als unabhängiger Prognosefaktor für die 1-Jahres-Sterblichkeit vorgestellt. Mit zunehmender FVC des jeweiligen Sollwertes vor der Transplantation verringerte sich die Wahrscheinlichkeit im ersten Jahr nach der Transplantation zu versterben ($p = 0,001$). Den Verlauf des HR und der dazugehörigen 95 %-Konfidenzintervalle zeigt Abb. 19.

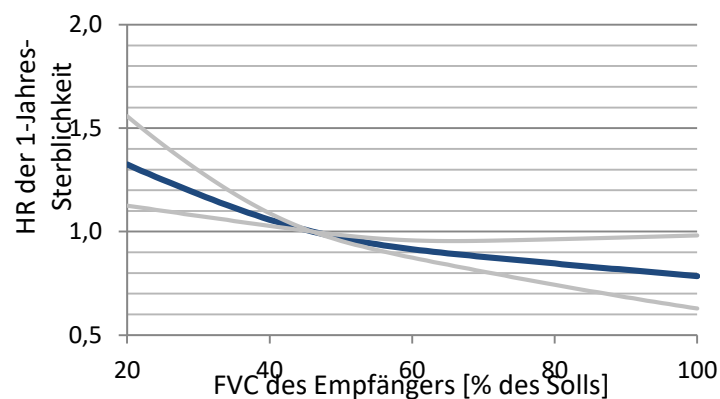


Abb. 19: HR des 1-Jahres-Überlebens nach FVC

Quelle: modifiziert nach: [http://ishlt.org/registries/slides.asp?slides= heartLungRegistry](http://ishlt.org/registries/slides.asp?slides=heartLungRegistry), last access: 30.08.2017

Weiterführend wurden die ISHLT-Reporte der vergangenen Jahre durchsucht. Hier konnten mehrere Faktoren identifiziert werden, die im Report von 2016 keine statistische Signifikanz mehr erreichten oder nur einmalig Bestandteil des jährlich wechselnden Sonderthemas waren und deswegen im Report 2016 nicht erwähnt wurden. Die Betrachtung erfolgt im Folgenden in rückwärtiger chronologischer Reihenfolge der Veröffentlichungen durch die ISHLT.

Im ISHLT Jahresreport 2015 wurde der Einfluss einer im ersten Jahr nach Transplantation eintretenden akuten und/oder einer chronischen Abstoßungsreaktion auf die Sterblichkeit im Verlauf geprüft. Das Risiko innerhalb der ersten fünf Jahre zu versterben, wenn bereits im ersten Jahr ein BOS eintritt, betrug 1,836 ([95% CI 1,635 ; 2,082], $p < 0,001$) (Yusen et al., 2015).

Eine diagnostizierte arterielle Hypertonie beim Organspender zu Lebzeiten erhöhte die Wahrscheinlichkeit für den Empfänger im ersten Jahr nach der Transplantation zu versterben auf ein relatives Risiko von 1,137 [95% CI 1,034 ; 1,280] ($p = 0,008$). Die 5-Jahres-Sterblichkeit wurde durch eine arterielle Hypertonie des Organspenders nicht signifikant beeinflusst ($p > 0,050$) (Yusen et al., 2015).

Wenn beim Organspender mindestens eine Schwangerschaft zu Lebzeiten vorlag, so betrug das relative Risiko für den Organempfänger, innerhalb der ersten fünf Jahre nach Transplantation zu versterben 1,086 ([95% CI 1,012 ; 1,186], $p = 0,023$). Das 1-Jahres-Überleben wurde durch eine zurückliegende Schwangerschaft der Spenderin nicht beeinflusst ($p > 0,050$) (Yusen et al., 2015).

Abb. 20 und 21 zeigen den Einfluss der Kreislaufsituation durch die Angabe des Kreislaufwiderstandes in Wood-Einheiten. Der Widerstand berechnet sich wie folgt: $\text{Widerstand [Wood]} = [(\text{Aortenmitteldruck} - \text{rechtsatrialen Druck}) / \text{Herzminutenvolumen}]$. Heute im klinischen Alltag gebräuchlicher ist die Verwendung der Einheit „dyn“. Hierzu wird der Wert des Widerstandes in Wood mit dem feststehenden Faktor 80 multipliziert (Lapp and Krakau, 2014). Es wurde sowohl für die 1-Jahres-Sterblichkeit ($p = 0,008$), als auch für die 5-Jahres-Sterblichkeit ($p = 0,003$) ein statistisch signifikanter Zusammenhang mit dem „*cardiac output*“ in Wood-Einheiten gefunden (Yusen et al., 2015). Bereits mehrere Jahre zuvor wurden Zusammenhänge zwischen dem „*cardiac output*“ und der gemessenen Gesamt-Bilirubinkonzentration beobachtet. Die Autoren um Yusen sehen hierin einen möglichen Ausdruck einer Rechtsherzbelastung (Christie et al., 2012).

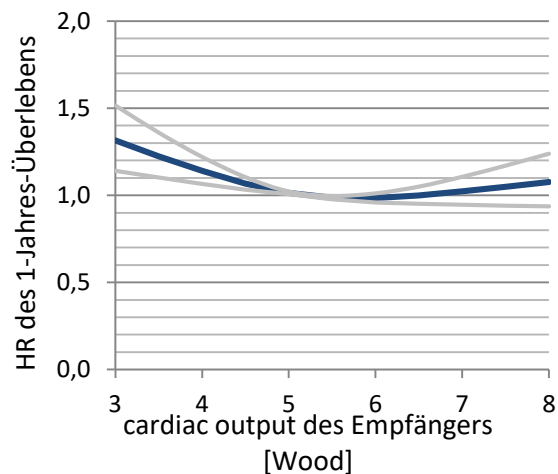


Abb. 21: HR des 1-Jahres-Überlebens nach *cardiac output*

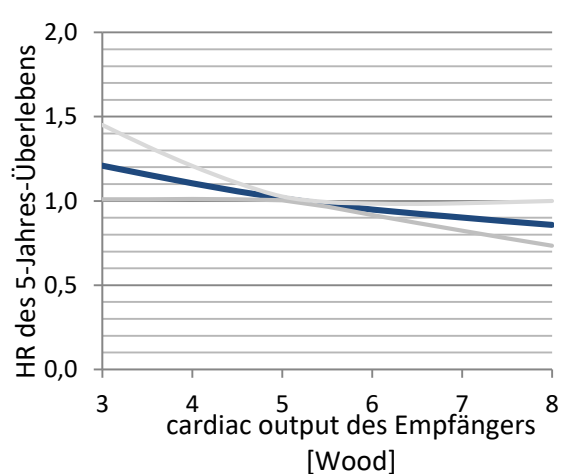


Abb. 20: HR des 5-Jahres-Überlebens nach *cardiac output*

Quelle: modifiziert nach: [http://ishlt.org/registries/slides.asp?slides= heartLungRegistry](http://ishlt.org/registries/slides.asp?slides=heartLungRegistry), last access: 30.08.2017

Im Jahresbericht der ISHLT im Jahr 2014 wurde eine erfolgte Bluttransfusion an den Organempfänger vor der Transplantation als negativer Prognosefaktor für das Überleben des ersten Jahres nach Transplantation identifiziert (HR 1,18 [95% CI 1,01 ; 1,38], $p = 0,043$). Auf das 5-Jahres-Überleben hatte eine Bluttransfusion keinen statistisch signifikanten Einfluss ($p > 0,050$) (Yusen et al., 2014).

Bereits im Report 2012 wurden die Todesursachen der Organspender als Sonderthema des Reports untersucht. Bei dieser Betrachtung konnte für Organempfänger von Spendern, die an einer primären Ischämie des Gehirns verstarben, eine geringe 5-Jahres-Sterblichkeit (HR 0,83 [95% CI 0,72 ; 0,96], $p = 0,011$) identifiziert werden. Bezüglich des 1-Jahres-Überlebens der Organempfänger konnte mit der Todesursache des Spenders kein statistischer Zusammenhang gefunden werden ($p > 0,050$) (Christie et al., 2012).

Christie und Kollegen konnten 2010 bei der Auswertung der ISHLT-Datenbank zeigen, dass auch der Einsatz von positiv inotropen Medikamenten beim Organempfänger unmittelbar vor der Transplantation die 1-Jahres-Sterblichkeit (HR 1,73 [95% CI 1,18 ; 2,54], $p = 0,005$), als auch die 5-Jahres-Sterblichkeit (HR 2,02 [95% CI 1,45 ; 2,83], $p = 0,001$) nach der Transplantation erhöhten. Zudem war bei Patienten, die bereits vor der Transplantation eine OP mittels Sternotomie erhielten, die 5-Jahres-Sterblichkeit nach der Lungentransplantation erhöht (HR 1,27 [95 % CI 1,10 ; 1,47], $p = 0,001$) (Christie et al., 2010).

Ein weiterer in den folgenden Jahren nicht mehr als statistisch signifikant beschriebener Faktor für das Gesamtüberleben war die Anzahl der HLA *mismatches*.

Die ISHLT-Arbeitsgruppe um Christie verglichen im Jahr 2010 das Überleben von Empfängern mit 0 – 3 *mismatches* in den Loci A, B, DR gegenüber den Spendern, mit der Gruppe mit 4 – 6 der sechs möglichen entsprechenden *mismatches*. Es konnte hier eine leicht geringere 5-Jahres-Sterblichkeit in der Gruppe mit 0 – 3 *mismatches* identifiziert werden (HR 0,90 [95 % CI 0,82 ; 1,00], $p = 0,043$). Ein ähnlicher Trend zeigte sich bei der alleinigen Untersuchung der Übereinstimmung im HLA-A Locus. Patienten die das erste Jahr nach Transplantation überlebten, hatten mit jedem *mismatch* im HLA-A Locus eine höhere 5-Jahres-Sterblichkeit (HR 1,10 [95 % CI 1,02 ; 1,19], $p = 0,009$). Für die Übereinstimmungen in den anderen einzelnen Loci konnte kein statistischer Zusammenhang zum 5-Jahres-Überleben ($p > 0,050$) beobachtet werden (Christie et al., 2010). In den ISHLT Reports der Folgejahre wurde ein Zusammenhang zwischen HLA *matches* und dem Überleben nach einer Lungentransplantation nicht mehr als statistisch signifikant beschrieben.

2.10.2 Allgemeine Patienteneigenschaften und Klinikcharakteristika

In der weiteren Literatur ließen sich teils identische, teils andere Prognosefaktoren nachweisen.

In den Berechnungen eines Risikoscores von Russo und Kollegen mit über 8000 Transplantationen zeigten ähnlich wie in den ISHLT-Auswertungen Empfänger im Alter von 55 – 70 Jahren eine deutlich verkürzten Lebenserwartung nach einer Transplantation im Vergleich zu Patienten < 55 Jahren (OR 1,373 [95% CI 1,194 ; 1,579], $p < 0,001$) (Russo et al., 2009). Diese Ergebnisse konnten durch andere Arbeitsgruppen bestätigt werden (Gries et al., 2010, Huppmann et al., 2012, Snyder et al., 2013, Burton et al., 2005). Weiss und Kollegen untersuchten 2010 eine Kohorte von Patienten, die ihre Lungentransplantation mindestens zehn Jahre überlebten. Sie verglichen 836 Patienten, die ≥ 10 Jahre überlebten, mit einer Kontrollgruppe von Patienten, die bereits zwischen den Jahren eins und fünf nach ihrer Lungentransplantation verstarben. Für Patienten mit einem Lebensalter > 35 Jahren zum Transplantationszeitpunkt wurde eine vermindertes Überleben nach 10 Jahren gezeigt (OR 0,95 [95% CI 0,94 ; 0,96], $p < 0,001$) (Weiss et al., 2010). Nicht nur das Gesamtüberleben, sondern auch der Eintritt einer chronischen Abstoßungsreaktion, steht laut ihrer Analyse im Zusammenhang mit dem Alter des Organempfängers zum Transplantationszeitpunkt. Für jedes zusätzliche Lebensjahr des Organempfängers erhöhte sich auch das Risiko einer Entwicklung eines BOS Grad I um HR = 1,02 ([95% CI 1,00 ; 1,04, $p = 0,015$) (Safavi et al., 2014). Bei der

alleinigen Betrachtung von einseitigen Lungentransplantationen, welche nur etwa ein Viertel der durchgeführten Transplantationen im Gegensatz zur beidseitigen Transplantation ausmachen (Yusen et al., 2016), konnten Smith und Kollegen in einem Kollektiv mit 182 Fällen im Jahr 2006 im Gegensatz zu den großen Datenbanken der UNOS keinen Überlebensnachteil für Organempfänger nach dem 60. Lebensjahr identifizieren (log-rank $p = 0,340$) (Smith et al., 2006).

Auch das Geschlecht der Patienten spielt bezüglich des Langzeitüberlebens eine Rolle in der Literatur. Männliche Organempfänger zeigen hier bereits in der Frühphase eine erhöhte Sterblichkeit. Das Überleben 90 Tage nach Transplantation war in einer Untersuchung an 251 Patienten bei Männern geringer (OR 3,00, $p = 0,011$) (Madill et al., 2001). Für Männer konnte zudem eine erhöhte 5-Jahres-Sterblichkeit beobachtet werden (HR 1,08, $p = 0,003$) (Gries et al., 2010). In einer weiteren Studie von Culver und Kollegen konnte das männliche Geschlecht als negativer Prädiktor für das zeitunabhängige Gesamtüberleben nach Lungentransplantation identifiziert werden (HR 1,52 [95% CI 1,05 ; 2,18], $p = 0,030$) (Culver et al., 2005).

Eine Hospitalisierung unmittelbar vor der Transplantation (OR 1,837 [95% CI 1,483 ; 2,277], $p < 0,001$), sowie der Einsatz einer extrakorporalen Membranoxygenierung (ECMO) zur Überbrückung bis zur LTx (OR 6,937 [95% CI 2,391 ; 20,127], $p < 0,001$) verschlechterten die Lebenserwartung nach der Transplantation deutlich (Russo et al., 2009). Dies bestätigt eine zuvor publizierte Studie mit 5.025 Lungentransplantationen, die bereits im Jahr 1999 ein signifikant geringeres 1-Jahresüberleben aufgrund einer Hospitalisation vor der Transplantation zeigte (OR 1,41, $p = 0,003$) (Novick et al., 1999). Auch in einer kleineren Studie mit 252 Transplantationen konnte der Zusammenhang zwischen dem Einsatz einer ECMO und einem geringeren 1-Jahres-Überleben ([95% CI 0,030 ; 0,658], $p = 0,012$) gefunden werden (Sabashnikov et al., 2014). In einer weiteren Betrachtung wurde auch beim Vorliegen einer maschinellen Beatmungspflicht vor LTx ein deutlich geringeres Überleben ein Jahr (OR 1,55, $p = 0,040$) (Novick et al., 1999) und fünf Jahre nach der Transplantation (HR 1,18, $p = 0,031$) (Gries et al., 2010) beobachtet. Nicht nur eine Hospitalisierung unmittelbar vor der Transplantation, sondern auch der Karnofsky-Index als Maß für die Selbstständigkeit im Alltag konnte als Prognosefaktor vor einer Lungentransplantation identifiziert werden. Dieser Wert wurde ursprünglich für Patienten mit malignen Erkrankungen etabliert und validiert. Auf einer Skala zwischen 0 und 100 % wird die selbstständige Verrichtung

alltäglicher Dinge und die Aktivitätsmöglichkeiten trotz diagnostizierter Erkrankung gemessen (Oken et al., 1982). Für Patienten mit inoperablem Lungenkarzinomen konnte der Karnofsky-Index bereits als unabhängiger Prognosefaktor beschrieben werden (Stanley, 1980). Grimm und Kollegen kategorisierten die 9.185 Patienten ihrer Datenbank in drei Gruppen. Die Gruppe der Patienten mit einem Karnofsky-Index > 70 % gilt hier als Referenzgruppe. Bereits ein Absinken des Karnofsky-Index auf Werte von $50 - 70$ % geht mit einer erhöhten 1-Jahres-Mortalität einher (OR 1,38 [95% CI 1,10 ; 1,74], $p = 0,010$). Die Gruppe mit einem Karnofsky-Index < 50 % vor der Transplantation wies eine deutlich höhere Sterblichkeitswahrscheinlichkeit im ersten Jahr nach Transplantation auf (OR 2,17 [95% CI 1,70 ; 2,78], $p < 0,001$) (Grimm et al., 2015b).

Weitere Untersuchungen beziehen sich auf das Körpergewicht des Empfängers vor der Operation. Bereits einen BMI über 25 kg/m^2 erhöht die Sterblichkeit in den ersten 90 Tagen nach einer Transplantation (Madill et al., 2001, Burton et al., 2005, Culver et al., 2005, Shah et al., 2008). Eine weitere Studie zeigte ebenfalls einen Zusammenhang zwischen einem erhöhten Body-Mass-Index des Organempfängers und der 5-Jahres-Sterblichkeitswahrscheinlichkeit (HR 1,02 / kg/m^2 , $p < 0,001$) (Gries et al., 2010). Den Einfluss des BMI auf die Gesamtsterblichkeit in einer großen Gruppe von lungentransplantierten Patienten publizierten auch Chaikriangkrai und Kollegen im Jahr 2015. Sie sahen im Gegensatz zu den bis dato veröffentlichten Studien bei übergewichtigen, aber nicht adipösen Patienten (BMI $25 - 29,9 \text{ kg/m}^2$) die geringste Gesamtsterblichkeit mit $5,6$ % pro Jahr nach der Transplantation (HR 0,501, $p = 0,042$). Dieses von ihnen beschriebene „Paradoxon“ begründen sie durch die Integration eines weiteren Einflussfaktors, der gemessenen Strecke im 6-Minuten-Gehversuch. Patienten mit entsprechendem Übergewicht und geringerer Gehstrecke konnten den Überlebensvorteil statistisch nicht halten, einen signifikanten Vorteil hatten lediglich übergewichtige Patienten mit einer höheren Gehstrecke (Chaikriangkrai et al., 2015). Dagegen zeigen untergewichtige Organempfänger mit einem BMI $< 17 \text{ kg/m}^2$ einen schwachen Trend zu einem geringeren 90-Tages-Überleben (OR 3,7, $p = 0,085$). Das Langzeitüberleben wurde durch ein Untergewicht nicht statistisch relevant beeinflusst (Madill et al., 2001).

Verschiedene Komorbiditäten, die bereits vor der Transplantation beim Organempfänger bestehen, sind ebenfalls mit einem veränderten Outcome nach Lungentransplantation in der Literatur beschrieben. Ein diagnostizierter Diabetes mellitus zum Transplantationszeitpunkt birgt so zum Beispiel eine um 13 % höhere

Wahrscheinlichkeit in den ersten zehn Jahren nach Transplantation zu versterben ($p = 0,002$) (Gries et al., 2010). Hackman und Kollegen zeigten im Jahr 2014 einen Zusammenhang von Diabetes mellitus mit einer erhöhten Gesamtsterblichkeit nach einer Lungentransplantation. Je nach Zeitpunkt der Erstdiagnose (vor, direkt nach Transplantation oder erst später im Verlauf) variierte der Einfluss auf das Gesamtüberleben (HR für den zeitabhängigen Diabetes mellitus 3,96 [95% CI 2,85 ; 5,51], $p < 0,001$). Patienten mit einer Mukoviszidose als zur Transplantation führenden Hauptdiagnose leiden signifikant häufiger unter einem Diabetes mellitus als Patienten mit anderen Transplantationsindikationen (Bradbury et al., 2009). Auch für diese Patienten konnte ein in einer gewissen Zeitabhängigkeit diagnostizierter Diabetes mellitus mit einer erhöhten Gesamtsterblichkeit assoziiert werden (HR 3,19 [95% CI 1,29 ; 7,92], $p = 0,012$) (Hackman et al., 2014). Eine weitere Arbeitsgruppe konnte ein Jahr nach dieser Veröffentlichung für die Patienten mit Mukoviszidose mit bestehendem Diabetes mellitus zusätzlich eine erhöhte Sterblichkeit bereits auf der Warteliste feststellen (Hayes et al., 2015c).

Ein vorbeschriebenes Magenulkus als weitere Komorbidität vor einer Lungentransplantation konnte zudem in einer Studie mit 18.072 Transplantationsfällen mit einem um 18 % verringerten 10-Jahres-Überleben assoziiert werden ($p = 0,011$) (Gries et al., 2010).

Eine präoperativ bereits bestehende koronare Herzerkrankung (KHK) als negativer Prognosefaktor beschreiben Machuca und Kollegen in ihrer Untersuchung bezüglich des 1-Jahres-Überleben in ihrer Kohorte von 130 Patienten, die im lateinamerikanischen Raum transplantiert wurden. Von den 21 Patienten mit KHK sind 18 bereits im ersten Jahr nach der Lungentransplantation verstorben (im Vergleich mit Patienten ohne KHK, $p = 0,001$) (Machuca et al., 2011). In einer weiteren Studie mit 280 lungentransplantierten Patienten konnte eine vor der Transplantation bekannte klinisch signifikante KHK als Risikofaktor für ein akutes Koronarsyndrom für den Verlauf nach der Transplantation beobachtet werden (HR 20,32 [95% CI 5,79 ; 71,26], $p < 0,001$). Jedoch war die Gesamtsterblichkeit bei Patienten mit vorbeschriebener KHK nach Transplantation bei dem hier ausgewerteten Kollektiv nicht signifikant erhöht (log-rank $p = 0,66$) (Chaikriangkrai et al., 2016). Eine leichte und mittelgradige KHK vor einer Lungentransplantation hatte wie in der beschriebenen Analyse auch in einer gesonderten Untersuchung von Zanotti und Kollegen keinen Einfluss auf das Outcome nach der Transplantation (Zanotti et al., 2014). Ein gesicherter Zusammenhang besteht hingegen zwischen

einer vorbestehenden KHK und der Entstehung von Rhythmusstörungen atrialen Ursprungs. Patienten mit einer prä- oder perioperativ eingetretenen atrialen Rhythmusstörung zeigen eine erhöhte Mortalität im ersten Jahr nach der Lungentransplantation (21,5% vs. 15,7%, $p < 0,050$) (Orrego et al., 2014).

Weitere Untersuchungen beziehen sich auf die medizinische und speziell die medikamentöse Behandlung der Transplantationskandidaten vor der Operation. Der Einsatz von positiv inotropen Substanzen oder eine Beatmungspflicht konnte von Russo und Kollegen trotz einer Datenbank mit über 8000 Transplantationen im Gegensatz zu den Daten der ISHLT nicht als signifikanter Einflussfaktor auf das Überleben nach der Transplantation identifiziert werden ($p > 0,050$) (Russo et al., 2009).

Bestätigt werden konnte jedoch ein negativer Effekt auf das Überleben, wenn eine Dauereinnahme von Kortikosteroiden vor der Transplantation bestand (OR 1,3 [95% CI 1,155 ; 1,521], $p < 0,001$) (Russo et al., 2009), was den Beobachtung des aktuellen ISHLT-Reports (Yusen et al., 2016) und denen anderer Arbeitsgruppen entspricht (Gries et al., 2010, Shah et al., 2008).

Neben den beschriebenen allgemeinen Patienteneigenschaften und deren medizinischen Behandlung stellt das durchführende Transplantationszentrum einen weiteren Einflussfaktor dar. So konnte die Arbeitsgruppe um Weiss wie schon die ISHLT in ihren Berichten einen Vorteil von großen Transplantationszentren aufzeigen. Pro durchgeführter Transplantation im Jahr in einem Zentrum stieg die Wahrscheinlichkeit eines 10-Jahres-Überleben der lungentransplantierten Patienten in ihrem Kollektiv um etwa 2% an (OR 1,02 [95% CI 1,01 ; 1,03], $p < 0,001$) (Weiss et al., 2010). Die Anzahl der durchgeführten Transplantationen pro Jahr korrelierte bei Eberlein und Kollegen positiv mit dem 1-Jahres-Überleben nach Transplantation ($p < 0,001$). Im Vergleich war ähnlich der Daten der ISHLT die Wahrscheinlichkeit innerhalb eines Jahres nach Transplantation zu versterben in einem Zentrum mit 200 Transplantationen pro Jahr nur 0,59 Mal ([95% CI 0,49 ; 0,72], $p < 0,001$) so hoch wie in einem Zentrum mit 38 Transplantationen pro Jahr (Eberlein et al., 2013). Einen ähnlichen Trend zeigte die Analyse von Hayanga und Kollegen, die in ihrer Studie alle US-amerikanischen Lungentransplantation zwischen 2005 und 2013 untersuchten. In Zentren mit weniger als 20 Transplantationen pro Jahr war das 1-Jahres-, sowie das 5-Jahres-Überleben signifikant geringer gegenüber den Zentren, die im Jahr mindestens 40 Lungentransplantationen durchführten (81,4% vs. 85,5% [$p < 0,001$]; respektive 49,7% vs. 56,5% [$p < 0,001$]) (Hayanga et al., 2016).

2.10.3 Parameter aus laborchemischen Untersuchungen

Eine verminderte berechnete GFR von < 33 ml/min vor der Transplantation gegenüber den Patienten mit höherer glomerulärer Filtrationsrate konnten Russo und Kollegen in einer groß angelegten Studie mit 8780 Transplantationen als Risikofaktor für ein verkürztes Gesamtüberleben nach Lungentransplantation identifizieren (OR 2,269 [95% CI 1,431 ; 3,598], $p < 0,001$) (Russo et al., 2009). Das 1-Jahres-Überleben scheint laut einer anderen Studie bereits für Patienten mit einer GFR < 60 ml/Min vor einer Transplantation vermindert (Grimm et al., 2015b). Für das Langzeitüberleben über fünf Jahre konnte von dieser Arbeitsgruppe um Grimm pro mg/dl Kreatinin vor der Transplantation eine um 15 % verminderte Überlebenswahrscheinlichkeit identifiziert werden ($p < 0,001$) (Gries et al., 2010).

Ebenso konnte wie in den Daten der ISHLT das gesamt-Bilirubin (gBili) als wesentlicher Prognosefaktor identifiziert werden. Patienten mit einem gBili von $> 2,0$ mg/dl hatten mit einem Odds Ratio von 2,172 [95% CI 1,653 ; 2,852] eine höhere Sterblichkeit nach Transplantation als Patienten mit normwertigem Bilirubin ($p < 0,001$) (Russo et al., 2009). Auch hier konnte im Hinblick auf das Langzeitüberleben eine um etwa 2 % erhöhte Sterblichkeit binnen fünf Jahren pro mg/dl ($p < 0,001$) beobachtet werden (Gries et al., 2010).

Neben der glomerulären Filtrationsrate als Maß für die Nierenfunktion und dem Wert des Bilirubins als Marker für die Leberfunktion konnte eine vor der Transplantation bestehende Fettstoffwechselstörung als negativer Prognosefaktor beschrieben werden. Cottini und Kollegen fanden für Patienten mit einer Fettstoffwechselstörung eine höhere Rate an primären Organfehlfunktionen (45 vs. 108, $p < 0,013$), die eine Haupttodesursachen in der ersten Phase nach einer Transplantation darstellen. Hierbei wurden sowohl eine Hypertriglyceridämie, eine niedrige HDL-Konzentration sowie ein hoher Cholesterin/HDL - Quotient unabhängig voneinander mit einer primären Organfehlfunktion im Zusammenhang (jeweils $p < 0,050$) beobachtet (Cottini et al., 2016). In der Stichprobe konnte zusätzlich eine Ko-Linearität zwischen dem Vorliegen einer Stoffwechselstörung und dem BMI des Patienten, als negativer Prognosefaktor festgestellt werden ($p < 0,007$).

Reaktivierungen von Virusinfektionen unter der notwendigen hohen Immunsuppression stellen für den Transplantationsempfänger wie beschrieben eine große Gefahr dar. Daher ist die Infektionsserologie vor einer Lungentransplantation von großer Bedeutung. Besonderes Augenmerk bezüglich einer möglichen Reaktivierung kommt der CMV Serologie zu. Für Empfänger mit negativem CMV Status, die ein

Transplantat von einem CMV positiven Spender erhalten, konnte wie in den Reports der ISHLT in einer weiteren große Studie eine höhere Sterblichkeit beobachtet werden (Grimm et al., 2015b). Eine CMV-Prophylaxe mittels Valganciclovir wird bei der Kombination aus CMV-positiven Spender und CMV-negativem Empfänger für 6 – 12 Monate und bei bereits CMV-positivem Empfänger mit ebenfalls CMV-positivem Spender für mindestens 6 Monate in entsprechenden Guidelines empfohlen (Kotton et al., 2013). Beam und Kollegen, bei deren Kollektiv ebenfalls eine CMV Reaktivierung oder eine Neuinfektion mit CMV mit erhöhter Mortalität verbunden war (HR 4,189 [95% CI 1,672 ; 10,495], $p = 0,002$ für die Reaktivierung, HR 3,775 [95% CI 1,729 ; 8,240], $p = 0,001$ für die Neuinfektion), führten ebenfalls eine CMV-Prophylaxe durch. In der Kontrollgruppe wurden die Patienten leitliniengerecht behandelt: In der Versuchsgruppe erhielten die Patienten eine deutlich längere, über 12 Monate nach Transplantation hinaus andauernde CMV-Prophylaxe. Selbst bei verlängerter CMV-Prophylaxe blieb die Sterblichkeit für Patienten mit genannten CMV-Risikokonstellationen nach der Transplantation nahezu unverändert erhöht (Beam et al., 2016). Die deutsche Arbeitsgruppe um Huppmann konnte in ihrem Patientenkollektiv zudem einen Nachteil bei einer Transplantation von einem CMV-negativen Spender auf einen CMV-positiven Empfänger zeigen. In dieser Konstellation beobachteten die Autoren ein signifikant geringeres Überleben des ersten Jahres nach der Transplantation (HR 3,02 [95% CI 1,68 ; 4,17], $p = 0,002$) (Huppmann et al., 2012).

Weitere Auswirkungen einer positiven Virusserologie wurden für Patienten mit einer stattgehabten EBV-Infektion untersucht. Ein positiver Test auf Antikörper der Klasse IgG gegen EBV konnte in einer Untersuchung mit einem besseren Langezeitüberleben in Verbindung gebracht werden (Gries et al., 2010).

Eine Infektion mit Aspergillen die im Zeitraum der ersten beiden Jahre nach Transplantation diagnostiziert wurde, war mit einer erhöhten Gesamtsterblichkeit im Verlauf assoziiert (HR 1,09 [95% CI 1,03 ; 1,117], $p = 0,006$). Ein relevanter Einfluss einer Infektion mit Aspergillen bereits vor der Lungentransplantation konnte von den Autoren der Studie jedoch nicht beobachtet werden (Hackman et al., 2014).

2.10.4 Parameter aus pneumologischen Untersuchungen

Nicht nur die Beatmungspflicht, die bereits in den allgemeinen Patienteneigenschaften beschrieben wurde, sondern auch eine dauerhafte Heim-Sauerstoffpflicht in Ruhe stellte in einigen Untersuchungen einen Faktor dar, der das

Gesamtüberleben nach Lungentransplantation negativ beeinflusst (Gries et al., 2010, Russo et al., 2009). In der Studie von Russo und Kollegen mit 8780 Transplantationen wiesen die Patienten, die ein bis vier Liter Sauerstoff/Minute in Ruhe vor der Transplantation benötigten, ein Odds Ratio von 1,685 [95% CI 1,353 ; 2,099], ($p < 0,001$) bezüglich der Gesamtsterblichkeit nach der Transplantation gegenüber Patienten ohne Sauerstoffbedarf auf. Für Patienten mit einem Sauerstoffbedarf von mindestens fünf Litern/Minute wurde ein noch kürzeres Überleben beobachtet (OR 2,071 [95% CI 1,583 ; 2,709], $p < 0,001$) (Russo et al., 2009). Der Tiffenau-Index (FEV_1 / FVC) als Maß einer möglichen Obstruktion konnte von Russo und Kollegen nicht als signifikanter Einflussfaktor auf das Überleben nach Transplantation identifiziert werden ($p > 0,050$) (Russo et al., 2009).

In der Studie zur Berechnung eines Risikoscores durch Russo und Kollegen wurde neben der Heim-Sauerstoffpflicht auch die 6-Minuten-Gehstrecke betrachtet. Dieser Test findet bei Patienten mit kardiologischen oder pneumologischen Erkrankungen zur Beurteilung des funktionellen Status Anwendung. Ebenso sieht die „American Thorax Society“ (ATS) den Test als Prädiktor für Morbidität und Mortalität (A.T.S., 2002). Bei diesem Test geht der Patient schnellstmöglich, ohne zu laufen auf einem im besten Falle mindestens 30 Meter langen Flur auf gerader Ebene in einem geschlossenen Gebäude für sechs Minuten. Das Tempo des Ganges bestimmt der Patient (A.T.S., 2002). Patienten mit einer Gehstrecke $< 150 \text{ feet}$ (= 45,72 Metern) hatten im Vergleich mit den Patienten mit weiterer Gehstrecke keine erhöhte Gesamtsterblichkeit nach der Transplantation in ihrer Untersuchung ($p = 0,639$) (Russo et al., 2009). In einer Untersuchung einer anderen Arbeitsgruppe hingegen stieg die Wahrscheinlichkeit innerhalb der ersten 5 Jahre nach der Transplantation zu versterben für Patienten der Gruppe mit $< 150 \text{ feet}$ Gehstrecke um 24% an ($p < 0,001$) (Gries et al., 2010). Die Gehstrecke im 6-Minuten-Gehversuch konnte in der Untersuchung von Machuca und Kollegen als univariater Faktor für ein geringeres 1-Jahres-Überleben identifiziert werden. In der Stichprobe von 130 lungen-transplantierten Patienten aus dem lateinamerikanischen Raum war eine abnehmende Gehstrecke mit einer Erhöhung der Sterblichkeit im ersten Jahr nach der Transplantation assoziiert ($364,4 \pm 145,0$ Meter bei den Überlebenden vs. $291,7 \pm 137,4$ Meter bei den Verstorbenen im ersten Jahr, $p = 0,007$) (Machuca et al., 2011). Die Gehstrecke als metrisches Maß konnte schließlich in einer großen Untersuchung von Castleberry und Kollegen mit einem geringen Gesamtüberleben assoziiert werden ($p < 0,001$). Abb. 22 zeigt die Aufteilung der Stichprobe in 4

Quartile in Bezug zum Gesamtüberleben nach der Lungentransplantation (Castleberry et al., 2015).

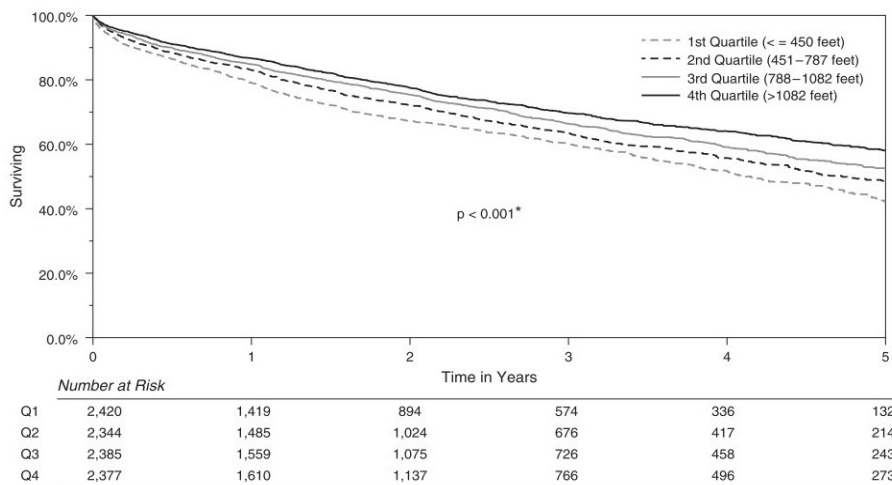


Abb. 22: Einfluss der Gehstrecke im 6-Min.-Gehversuch auf das Überleben
Aus: (Castleberry et al., 2015)

Nach dieser Untersuchung wird standardmäßig ein Pulsoxymetrie-Wert (SpO_2) erhoben. Patienten mit Mukoviszidose zeigen eine kürzere Lebenserwartung je niedriger der nach dem 6-Minuten-Gehversuch gemessene SpO_2 -Wert war ($p < 0,001$) (Flores et al., 2016). Weitere Zusammenhänge zwischen diesem Wert der Pulsoxymetrie und dem Überleben nach einer Lungentransplantation bei anderen Transplantationsindikationen wurden bislang nicht beschrieben.

2.10.5 Parameter aus kardiologischen Untersuchungen

Eine bereits vor der Transplantation diagnostizierte arterielle Hypertonie verringert die Wahrscheinlichkeit eines 5-Jahres-Überlebens um 16 % ($p < 0,001$) (Gries et al., 2010). Zudem weist eine aus einer (standardmäßig vor einer Lungentransplantation durchgeführten) Rechtsherzkatheteruntersuchung nachgewiesenen pulmonalen Hypertonie ebenfalls auf ein vermindertes Überleben in den ersten fünf Jahren nach Transplantation ziehen (HR 1,003, $p < 0,001$) (Gries et al., 2010). Besondere Unterschiede bestehen hier bei Patienten mit COPD. Bei ihnen variiert bereits das Überleben innerhalb des ersten Jahres nach einer Transplantation zwischen 76,9 % bei einem transpulmonalen Gradienten von ≥ 20 mmHg und 86,2 % ohne pulmonale Hypertonie mit einem Gradienten von < 20 mmHg ($p = 0,001$) (Singh et al., 2015). Auch unabhängig von der Grunderkrankung sind Unterschiede im Outcome bei pulmonaler Hypertonie zu beobachten. Das 1-Jahres-Überleben sank in einer Studie von Armstrong und Kollegen kontinuierlich mit dem Anstieg des pulmonalarteriellen

Drucks [mmHg] (HR 1,033 [95% CI 1,000 ; 1,066], $p = 0,035$). Der rechtsatriale Druck konnte jedoch nicht mit einer Veränderung des 1-Jahres-Überlebens in Verbindung gebracht werden ($p = 0,863$) (Armstrong et al., 2013). Besonders bei Patienten mit einer Lungenfibrose, die häufig von hohen Drücken im Lungenkreislauf betroffen sind, konnte festgestellt werden, dass ein Anstieg des mittleren pulmonalarteriellen Druckes in der Zeit zwischen Listungs- und Transplantationsdatum um $\geq 10\%$ mit einer zusätzlich erhöhten Gesamtmortalität nach der Transplantation verbunden ist (HR 1,015 [95% CI 1,001 ; 1,030], $p = 0,022$). In der univariaten Analyse dieser Arbeitsgruppe war zudem für Patienten mit Lungenfibrose eine höhere 30-Tages-Sterblichkeit ($p = 0,018$) im Vergleich mit Patienten anderer Transplantationsindikation zu beobachten (Ohtsuka et al., 2013).

Um die Arbeitsbelastung des rechten Ventrikels genauer beschreiben zu können, untersuchten Armstrong und Kollegen in ihrer Untersuchung zudem den Einfluss des *right ventricular stroke work index* (RVSWI) auf das 1-Jahres-Überleben nach einer Lungentransplantation. In diesen fließen der Herzindex, bestehend aus Herzminutenvolumen / Körperoberfläche, die Herzfrequenz, der mittlere pulmonalarterielle sowie der rechtsatriale Druck wie folgt ein: $RVSWI = (\text{Herzindex} / \text{Herzfrequenz}) \times (mPAP - mRAP) \times 0,0136$. Dieser aus mehreren Parametern der Hämodynamik ermittelte Wert für die Arbeitsbelastung des rechten Herzens konnte bereits in der Vergangenheit für die Implantation eines Unterstützungssystems des linken Ventrikels bei einem Pumpversagen als valider Prognosefaktor für die Rechtsherzfunktion etabliert werden (Matthews et al., 2008). Armstrong und Kollegen konnten bei 115 Lungentransplantierten einen präoperativen RVSWI ermitteln. So gelang es ihnen für das 1-Jahres-Überleben nach Lungentransplantation den RVSWI [$\text{g}/\text{m}^2 \cdot \text{Schlag}$] als unabhängigen Prognosefaktor zu beschreiben (HR 1,033 [95% CI 1,045 ; 1,325], $p = 0,026$) (Armstrong et al., 2013).

Als echokardiographisch ermittelter Parameter konnte passend hierzu eine Erhöhung des enddiastolischen rechtsventrikulären Durchmessers (RVEDD) [mm] mit einem verringerten 1-Jahres-Überleben nach Transplantation in Verbindung gebracht werden (HR 1,132 [95% CI 1,020 ; 1,256], $p = 0,018$). Ein negativer Einfluss durch eine Erweiterung des enddiastolischen Durchmessers konnte auch für den linken Vorhof (LAD) [mm] beobachtet werden (HR 1,092 [95% CI 1,001 ; 1,192], $p = 0,008$) (Armstrong et al., 2013). In einer weiteren Studie konnten mit dem Einsatz von postoperativer Echokardiographie durch Kato und Kollegen gezeigt werden, dass sich die rechtsventrikuläre Funktion nach einer Lungentransplantation signifikant

bessert, wobei die linksventrikuläre Ejektionsfraktion postoperativ unverändert bleibt (Kato et al., 2015).

Eine insgesamt gute globale Herzfunktion vor Transplantation, dargestellt durch das Herzzeitvolumen, zeigte zudem in einer anderen Studienkohorte ein insgesamt tendenziell besseres Langzeitüberleben innerhalb der ersten fünf Jahre nach der Transplantation (HR 0,100, $p = 0,088$) (Gries et al., 2010).

Ebenso wurde das Vorhandensein einer diastolischen Dysfunktion im Sinne einer Relaxationsstörung als möglicherweise relevanter Faktor betrachtet. Sie bietet sich als Marker einer myokardialen Belastung an, da sie oftmals zeitlich bereits vor einer systolischen Linksherzinsuffizienz beobachtet werden kann (Aurigemma and Gaasch, 2004). Laut Aurigemma und Kollegen ist die diastolische Dysfunktion zu Beginn ohne Einfluss auf die systolische Funktion mit einer (noch) erhaltenen linksventrikulären Ejektionsfraktion (EF) gekennzeichnet und inzwischen in den aktuellen Herzinsuffizienzleitlinien als eigene Entität beschrieben. Eine Linksherzinsuffizienz im ursprünglichen Sinne wurde über eben diese EF nach ICD-10 kategorisiert und stellt somit einen erst im späteren Verlauf sicheren negativen Prädiktor bezüglich des Langzeitüberlebens dar. Die Patientengruppe mit diastolischer Dysfunktion in der Allgemeinbevölkerung zeigt gegenüber der Referenzgruppe eine erhöhte Mortalität; hingegen wird gegenüber Patienten mit manifester Linksherzinsuffizienz mit erniedrigter EF ein besseres Langzeitüberleben bei alleiniger diastolischer Herzinsuffizienz beobachtet (Aurigemma and Gaasch, 2004). In einer Untersuchung mit über 36.000 Patienten in der Allgemeinbevölkerung liegt die Prävalenz leichter diastolischer Dysfunktion bei einem Durchschnittsalter von 58 Jahren bei 60 %, eine milde Form lag bei 4,8 % und eine schwere Form bei 0,4 % der untersuchten Probanden vor. Das Vorliegen einer milden und einer schweren diastolischen Dysfunktion konnte als unabhängiger Prognosefaktor für eine frühere Sterblichkeit in der Allgemeinbevölkerung identifiziert werden (HR 1,58 [95% CI 1,20 ; 1,28], $p < 0,001$ für eine milde und HR 1,84 [95% CI 1,29 ; 2,62], $p < 0,001$ für eine schwere diastolische Dysfunktion) (Halley et al., 2011). Medikamentös hat sich neben einem zielgerichteten Einsatz der etablierten Herzinsuffizienztherapie ein frühzeitiger Einsatz von Mineralkortikoidantagonisten als sinnvoll erwiesen. Eine placebokontrollierte Studie von Pitt und zeigt einen Überlebensvorteil für entsprechende Patienten, bei denen Spironolacton anstelle von Placebo eingesetzt wurde (Pitt et al., 2014). Untersuchungen bezüglich des Einflusses einer diastolischen Dysfunktion an lungentransplantierten Patienten fehlen bislang.

2.10.6 Parameter aus radiologischen/nuklearmedizinischen

Untersuchungen

Gegenstand der Arbeit von Kariya und Kollegen war der Einfluss einer chronischen Rhinosinusitis auf das Langzeitüberleben nach einer Lungentransplantation. Vor allem Patienten mit einer Mukoviszidose sind häufig von einer chronischen und klinisch relevanten Rhinosinusitis betroffen (Adler et al., 2009). Von 148 lungentransplantierten Patienten wurde bei Kariya und Kollegen bei 28 Patienten (18,9%) vor der Transplantation eine chronische Rhinosinusitis diagnostiziert. Hiervon unterzogen sich sechs Patienten einer operativen Therapie der Nasennebenhöhlen. Für die restlichen 21 Patienten, die vor der Lungentransplantation eine chronische Rhinosinusitis diagnostiziert hatten und diese noch nicht operativ behandeln ließen, konnten die Wissenschaftler im Vergleich zu den Patienten ohne Rhinosinusitis ein verkürztes Langzeitüberleben beobachten ($p = 0,008$). Allein ein auffälliges CT der Nasennebenhöhlen, das nicht zwangsläufig eine klinische Symptomatik und die Diagnose einer chronischen Rhinosinusitis nach sich zieht (hier bei 50 Patienten = 33,8%), hatte keinen signifikanten Einfluss auf das Langzeitüberleben nach der Transplantation ($p > 0,050$) (Kariya et al., 2017). Neben einem insgesamt verlängerten Langzeitüberleben bei transplantierten Patienten nach Sinusitisoperation ist ebenso die Anzahl der Infektionen der Transplantatlunge niedriger (Holzmann et al., 2004, Ciofu et al., 2013), weshalb alle genannten Arbeitsgruppen grundsätzlich eine Operation der chronischen Rhinosinusitis vor einer Lungentransplantation empfehlen.

2.10.7 Parameter aus hämatologischen Untersuchungen

Weiss und Kollegen haben in ihrer Untersuchung bezüglich des 10-Jahres-Überlebens nach durchgeführter Lungentransplantation die HLA-Loci des Organspenders mit denen des Organempfängers verglichen. Bei ≥ 3 *matches* in den Loci A, B und DR war die Wahrscheinlichkeit eines 10-Jahresüberlebens um 69 % gegenüber Patienten ohne *match* erhöht ([95% CI 1,19 ; 2,40], $p = 0,003$). Bereits zwei *matches* erhöhte die 10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit um 57 % ([95% CI 1,20 ; 2,05], $p = 0,001$). Ein *match* alleine in den für die Transplantation solider Organe wichtigen Loci A, B und DR wies im Vergleich keinen statistisch relevanten Unterschied im 10-Jahres-Überleben zu dem Patientenkollektiv ohne *match* auf (Weiss et al., 2010). In die Analyse gingen Patientendaten von 4.818 Trans-

plantationen aus den Jahren 1987 bis 1997 ein, wobei die zu dieser Zeit üblichen immunsuppressiven Therapien verwendet wurden (Weiss et al., 2010).

In der Untersuchung von Huppmann und Kollegen mit 206 Transplantationsfällen aus dem Jahr 2012 konnte für eine Spender-Empfänger-Konstellation mit zwei von zwei möglichen *mismatches* im HLA-A-Locus ein geringeres 1-, 5- und 10-Jahres-Überleben sowie ein signifikant früherer Eintritt von BOS gegenüber dem Patientenkollekt mit keinem oder einem *mismatch* in diesem Locus beobachtet werden. Für den HLA-DR-Locus konnte ebenfalls ein geringeres 5- und 10-Jahres-Überleben beschrieben werden, wenn dort zwei *mismatches* vorlagen. Für die Anzahl der *mismatches* im HLA-B-Locus wurden durch diese Arbeitsgruppe keine Überlebensunterschiede identifiziert. Jedoch hatten Organempfänger mit zwei *mismatches* im HLA-B-Locus ähnlich wie die Patienten mit zwei HLA-A *mismatches* in ihrer Kohorte einen verfrühten Eintritt eines BOS (HR 1,98 [95% CI 1,02 ; 3,86], $p = 0,045$ für zwei HLA-B-*mismatches*; HR 1,91 [95% CI 1,05 ; 3,46], $p = 0,034$ für zwei HLA-A-*mismatches*) (Huppmann et al., 2012).

Die Anzahl der HLA *mismatches* in den relevanten Loci A, B und DR war auch Gegenstand der Untersuchung von Shah und Kollegen, die Daten von über 10.000 Ersttransplantationen aus der UNOS-Datenbank auswerteten. Sie beschreiben eine geringere Gesamtsterblichkeit beim Vorliegen von weniger als vier *mismatches* im Vergleich zum Kollektiv mit fünf oder sechs der sechs möglichen HLA-*mismatches* in den drei Loci A, B und DR (HR 1,116 [95% CI 1,038 ; 1,200], $p = 0,003$). Einen Einfluss der HLA-*mismatches* auf die 30-Tages-Sterblichkeit konnte von ihnen hingegen nicht gezeigt werden ($p > 0,050$) (Shah et al., 2008).

Neben dem Vergleich der HLA-Loci A, B und DR von Organspender und Organempfänger ist die Suche nach HLA-Antikörpern von klinischer Relevanz. Snyder und Kollegen fanden bei 12 % ihrer 441 Patientenproben HLA-Antikörper vor der Transplantation. In der univariaten Auswertung war für Patienten mit vorbestehenden HLA-Antikörpern vor der Transplantation eine erhöhte Gesamtsterblichkeit nach der Operation zu beobachten (HR 1,92 [95% CI 1,38 ; 2,66], $p < 0,001$). Die Variable konnten nach Einbezug weiterer Faktoren in ein multivariates Modell keine Signifikanz mehr erreichen. Vor der Transplantation bereits vorhandene HLA-Antikörper identifizierte zudem die Arbeitsgruppe von Safavi und Kollegen als Risikofaktor für eine frühere Entstehung eines BOS Grad I (HR 2,03 [95% CI 1,06 ; 3,88], $p = 0,032$) (Safavi et al., 2014).

2.10.8 Eigenschaften und Parameter des Organspenders

Das Alter des Organspenders konnten Novick und Kollegen in ihrer Arbeit aus dem Jahre 1997 als relevanten Prognosefaktor aufzeigen. In ihrem Patientenkollektiv mit 5.052 Transplantationen aus den Jahren 1987 bis 1997 war das 1-Monatsüberleben von Empfängern, deren Spender < 11 Jahre (OR 1,33) oder > 50 Jahre (OR 1,38) alt waren, signifikant geringer ($p = 0,003$). Selbiges gilt für Patienten der jungen Spendergruppe (OR 1,21) und der älteren Spendergruppe (OR 1,23) für das 1-Jahresüberleben nach Transplantation ($p = 0,010$) (Novick et al., 1999). Ein früheres Auftreten von BOS-Grad I konnten Safavi und Kollegen in ihrer Untersuchung in Abhängigkeit vom Spenderalter beobachten. Pro Lebensjahr des Organspenders erhöhte sich das Risiko des Eintrittes eines BOS-Grad I beim Empfänger um $HR = 1,02$ ([95% CI 1,00 ; 1,04], $p = 0,041$) (Safavi et al., 2014). Shah und Kollegen konnten bei über 10.000 Ersttransplantationen für jedes weitere Lebensjahr des Organspenders sogar eine höhere Gesamtsterblichkeit der Empfänger beobachten ($HR 1,004$ [95% CI 1,001 ; 1,007], $p = 0,003$) (Shah et al., 2008). Hayes und Kollegen befassten sich 2015 noch einmal in einer großen Studie mit dem Alter von über 23.000 Spendern. Sie konnten zeigen, dass Organempfänger < 60 Jahre mit einem Spenderorgan von einem Spender > 50 Jahre eine höhere Gesamtsterblichkeit aufwiesen ($HR 1,314$ [95% CI 1,065 ; 1,621], $p = 0,011$). Die Sterblichkeit lungentransplantierte Patienten mit Spenderorganen von Spendern > 50 Jahre war jedoch nicht erhöht, wenn sie zum Transplantationszeitpunkt bereits selbst > 60 Jahre alt waren ($HR 0,938$ [95% CI 0,705 ; 1,249], $p = 0,662$). Die Arbeitsgruppe sieht in ihrer Untersuchung somit nur einen Nachteil bei älteren Spendern, wenn die Organe jungen Empfängern transplantiert werden (Hayes et al., 2015a). Bei der Betrachtung lungentransplantierte Kinder durch die gleiche Arbeitsgruppe zeigte sich, dass Kinder, die ein Spenderorgan von einem Erwachsenen erhielten, keine veränderte Überlebenszeit zu Organempfänger von Spendern der gleichen Altersklasse zeigten ($p > 0,050$) (Hayes et al., 2015b).

Weitere Arbeitsgruppen untersuchten den Einfluss des Spenderalters unabhängig vom Empfängeralter. Für Patienten mit einer Spenderlunge eines Spenders, der zum Explantationszeitpunkt mindestens 60 Jahre alt war, konnte ein Trend zu einem kürzeren Überleben der ersten 30 Tage ($p = 0,080$) (De Perrot et al., 2007) und in einer anderen Studie ebenfalls ein kürzeres 90-Tage-Überleben nach der Transplantation ($p = 0,040$) gezeigt werden (Burton et al., 2005). Dieser Trend setzte sich in der Betrachtung des 10-Jahres-Überlebens fort, erreichte aber in dieser

Untersuchung keine statistische Signifikanz mehr ($p = 0,070$). Bei der Gruppe der nach zehn Jahren verstorbenen Patienten mit älteren Spendern (≥ 60 Jahre) trat der Tod im Vergleich zu den Empfängern von jüngeren Spendern häufiger in Folge eines BOS ein ($p = 0,010$) (De Perrot et al., 2007). Sommer und Kollegen untersuchten Patienten, die Lungen von Spendern erhielten, die zum Transplantationszeitpunkt bereits 70 Jahre alt waren. Dabei war das 3-Jahres-Überleben, die Beatmungs-, die Intensivstations- und die generelle Krankenhausverweilzeit nach der Transplantation unverändert ($p > 0,050$), wenn ein Spender bereits das 70. Lebensjahr überschritten hatte (Sommer et al., 2015). Eine neuere Studie untersuchte analog zur Analyse von Sommer und Kollegen die Organempfänger von Spendern > 60 Jahren und fand ebenfalls kein verändertes 3-Jahres-Überleben ($p > 0,050$) sowie in dieser Untersuchung keine höhere Inzidenz von BOS ($p > 0,050$) (Lopez et al., 2015).

Ein Unterschied des Körpergewichts zwischen Organspender und -empfänger konnte durch Russo und Kollegen als Faktor für eine veränderte Lebenserwartung nach Transplantation identifiziert werden. Wenn der Quotient aus Spendergewicht / Empfängergewicht $< 0,7$ betrug, war ein statistisch signifikant kürzeres Überleben (OR 1,292 [95% CI 1,024 ; 1,630], $p = 0,031$) zu beobachten.

Ein Geschlechterunterschied zwischen Spender und Empfänger machte in der Kohorte von Russo und Kollegen dann einen Unterschied im Sinne eines verschlechterten Gesamtüberlebens, wenn eine weibliche Spenderlunge in einen männlichen Patienten transplantiert wurde (OR 1,213 [95% CI 1,001 ; 1,470], $p = 0,049$) (Russo et al., 2009). Diesen Einflussfaktor konnte eine andere Studie aus dem Jahr 2014 bestätigen (Sabashnikov et al., 2014). Auch bei Sabashnikov und Kollegen war die Transplantation von einer weiblichen Organspenderin mit einer höheren 1-Jahres-Sterblichkeit männlicher Organempfänger assoziiert (HR = 0,725 [95% CI 0,008 ; 0,767], $p = 0,015$). Die Autoren verwiesen hierbei auf den zeitgleich beobachteten Unterschied der TLC zwischen Spender und Empfänger als möglichen Konfounder hin. Ein Volumenunterschied des Organs zwischen Spender und Empfänger konnte ebenfalls als Risikofaktor identifiziert werden ($p = 0,025$) (Sabashnikov et al., 2014). Der Größenunterschied und damit der Unterschied der totalen Lungenkapazität war ebenfalls Gegenstand der Untersuchung von Eberlein und Kollegen, die diese Werte bei 10.289 Empfänger-Spenderpaaren im Jahr 2013 untersuchten. Sie berechneten den Quotienten aus der TLC des Spenders durch die TLC des Empfängers. Es konnte ein relevanter Einfluss auf das 1-Jahres-Überleben identifiziert werden (Eberlein et al., 2013). Ähnlich wie bei den Veröffentlichungen der

ISHLT (Yusen et al., 2016) war ein zunehmend kleiner als auch ein zunehmend großer Quotient der TLC mit einer erhöhten Sterblichkeit verbunden ($p = 0,005$). Bezüglich des Geschlechterunterschieds von Spender zu Empfänger konnte in dieser Studie kein signifikanter Einfluss zum 1-Jahres-Überleben identifiziert werden ($p > 0,050$) (Eberlein et al., 2013). Die deutsche Arbeitsgruppe um Huppmann konnte für einen vorhandenen Geschlechterunterschied zwischen Empfänger und Spender eine höhere 5-Jahressterblichkeit (HR 1,71 [95% CI 1,04 ; 2,814], $p = 0,036$) und eine höhere 10-Jahres-Sterblichkeit (HR 1,66 [95% CI 1,03 ; 2,65], $p = 0,036$) zeigen. Hierbei spielte es im Gegensatz zu den bisher genannten Ergebnissen keine Rolle in welcher Form der Geschlechterunterschied vorhanden war ($p > 0,050$). Einen Einfluss auf die Inzidenz eines BOS konnte von ihnen in keiner Geschlechterkonstellation nachgewiesen werden (Huppmann et al., 2012). Der Geschlechterunterschied konnte in einer neueren Analyse einer anderen Arbeitsgruppe hingegen auch als Faktor für das Langzeitüberleben beobachtet werden. Eine Hazard-Ratio von 1,80 für die 10-Jahres-Sterblichkeit bei vorliegendem Geschlechterunterschied fanden Demir und Kollegen in ihrer Stichprobe mit 461 untersuchten Lungentransplantationen (39% vs. 51%, $p = 0,040$). Auch bei ihnen war die Kombination eines weiblichen Spenders und eines männlichen Empfängers die Subgruppe mit dem kürzesten Langzeitüberleben. Der Unterschied des Alters, der CMV-Serologie, der totalen Lungenkapazität (TLC) und der Blutgruppe zwischen Organspender und -empfänger hatten bei ihnen im Gegensatz zum Geschlechterunterschied keinen statistisch signifikanten Einfluss auf das Langzeitüberleben (Demir et al., 2015).

Der Raucherstatus des Spenders wurde ebenfalls bei der durch Eberlein und Kollegen durchgeführten Studie untersucht; dabei wurde zwischen aktiven Rauchern und abstinente Rauchern differenziert. Bei Spendern, die bis zum Tod aktiv rauchten, war das relative Risiko der 1-Jahres-Sterblichkeit für die Empfänger erhöht (RR 1,30 [95% CI 1,12 ; 1,17], $p < 0,001$). Bei Spendern, die eine Raucheranamnese aufwiesen, aber zum Todeszeitpunkt keine aktiven Raucher mehr waren, war indes kein statistisch relevanter Zusammenhang mit der 1-Jahres-Sterblichkeit der Organempfänger zu beobachten (RR 0,77 [95% CI 0,50 ; 1,17], $p = 0,210$) (Eberlein et al., 2013). In einer weiteren Studie mit 1.645 Transplantationsfällen, in der die Aufteilung in aktive und abstinent Spender nicht möglich war, konnte keine Veränderung der 1-Jahres-Sterblichkeit des Empfängers nach der Transplantation festgestellt werden (OR 1,15 [95% CI 0,94 ; 1,39], $p = 0,170$) (Grimm et al., 2015b).

Bei der Untersuchung von Horai und Kollegen hatte eine positive Raucheranamnese des Organspenders lediglich dann einen statistischen Zusammenhang mit der Gesamtsterblichkeit, wenn zeitgleich der LAS des Empfängers > 50 Punkten betrug ($p = 0,067$) (Horai et al., 2012).

Kleinere Studien, wie die von Sabashnikov und Kollegen aus dem Jahr 2014 mit 252 Transplantationen, wiesen eine höhere 1-Jahres-Sterblichkeit bei Organempfängern nach, die ein Organ von einem Spender mit positiver Raucheranamnese erhielten ($p = 0,012$) (Sabashnikov et al., 2014). Shah und Kollegen gelang in ihrer Betrachtung der Daten der UNOS-Datenbank eine Auswertung der Packungsjahre der Organspender und deren Einfluss auf die Mortalität der Organempfänger. Ein „Packungsjahr“ wird als objektive Größe in der klinischen Pneumologie verwendet, um die Raucheranamnese zu erfassen. Ein Packungsjahr (*packyear, py*) entspricht dabei einem gerauchten Päckchen Zigaretten am Tag über den Zeitraum von einem Jahr. Shah und Kollegen konnten für Empfänger, deren Organspender mehr als 20 *packyears* in der Raucheranamnese aufwiesen, eine signifikant höhere Gesamtsterblichkeit gegenüber dem Kollektiv mit Spendern ≤ 20 *packyears* zeigen (HR 1,090 [95% CI 1,007 ; 1,180], $p = 0,003$). Sie beschreiben diesen Effekt als Langzeiteffekt, da die ebenfalls von ihnen untersuchte 30-Tages-Sterblichkeit nach Transplantation durch die Anzahl der Packungsjahre des Organspenders nicht signifikant beeinflusst wurde ($p > 0,050$) (Shah et al., 2008).

2.10.9 Transplantationsspezifische Daten

Eine im Laufe des follow-ups nach einer Lungentransplantation eintretenden chronischen Abstoßungsreaktion sorgte bei einem zehn Jahre nachverfolgtem Kollektiv für ein um 78% geringeres 10-Jahres-Überleben (OR 1,78 [95% CI 1,48 ; 2,10], $p < 0,001$) (Weiss et al., 2010). In diesem Studiendesign konnte ebenfalls gezeigt werden, dass die Wahrscheinlichkeit nach beidseitiger Transplantation zehn Jahre zu überleben um den Faktor 2,34 ([95% CI 1,96 ; 2,80], $p < 0,001$) höher war als bei Patienten mit einseitiger Lungentransplantation (Weiss et al., 2010). Diese Beobachtungen werden durch andere aktuelle multizentrische Studien, unter anderem durch die ISHLT, bestätigt (Shah et al., 2008, Yusen et al., 2016). Der Einsatz einer Herz-Lungen-Maschine sorgte in dieser Untersuchung vor dem Jahrtausendwechsel für ein geringeres Überleben des ersten Monats nach Transplantation (OR 2,40, $p < 0,001$) (Novick et al., 1999).

Der Einfluss des LAS im amerikanischen Raum wurde von Russo und Kollegen im Jahr 2010 anhand von 3.836 retrospektiv betrachteten Daten der UNOS-Datenbank untersucht. Patienten der Gruppe mit hohem LAS (> 75 Punkte) hatten ein signifikant geringeres 90-Tage- und 1-Jahres-Überleben als die Patienten in der Gruppe mit niedrigem LAS (< 50 Punkte) (82% [95% CI 76% ; 87%] vs. 93% [95% CI 92% ; 93%], $p < 0,001$ für das 90-Tage-Überleben bzw. für das 1-Jahres-Überleben 64% [95% CI 56% ; 71%] vs. 83% [95% CI 82% ; 84%], $p < 0,001$) (Russo et al., 2010). Die Arbeitsgruppe um Horai untersuchte ebenfalls das Outcome der Patientengruppe mit einem LAS > 50 Punkten in ihrer Kohorte und verglich es mit dem Patientenkollektiv mit geringerem LAS: In der Auswertung der Überlebenszeit konnte für die Patienten in der hohen LAS Gruppe ein geringeres 30-Tage- (92,6 % vs. 96,9%), 90-Tage- (87,8% vs. 93,5%), 1-Jahres- (71,5% vs. 83,2%) und 3-Jahres-Überleben (52,0% vs. 73,9%) beobachtet werden (bei allen Analysen $p < 0,001$) (Horai et al., 2012). In der Untersuchung von Armstrong und Kollegen hatten Patienten, die im ersten Jahr nach der Transplantation verstarben, einen mittleren LAS von 66 Punkten (IQR 47-78). Die Patienten, die das erste Jahr überlebten, hatten einen signifikant geringeren LAS zum Transplantationszeitpunkt mit im Mittel 46 Punkten (IQR 38-62, $p = 0,030$). Ein steigender LAS konnte hierbei als unabhängiger Prognosefaktor für das 1-Jahres-Überleben beschrieben werden (HR pro LAS Punkt 1,024 [95% CI 1,002 ; 1,046], $p = 0,035$) (Armstrong et al., 2013).

3. Material und Methoden

3.1 Vorgehen in der vorliegenden Studie

Das Patientenkollektiv dieser Arbeit setzt sich aus Patienten des Schwerpunkts Pneumologie der III. Medizinischen Klinik und Poliklinik der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz zusammen. Untersucht wurden alle Patienten der Klinik, die seit der ersten durchgeführten Lungentransplantation an der Universitätsmedizin Mainz 1995 durch die Klinik und Poliklinik der Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie eine Lungentransplantation erhielten und im Schwerpunkt Pneumologie der III. Medizinischen Klinik vor- bzw. nachbetreut wurden. Retrospektiv wurden Daten aus verschiedensten Labor- und Untersuchungsergebnissen bzgl. der Lungentransplantation in eine Datenbank erfasst. Für die vorliegende Arbeit wurden Daten in Papierform in den Patientenakten sowie digitale Patientenakten der klinischen Informationssysteme genutzt. Diese Daten wurden ohne Manipulation wie im folgenden Kapitel 3.3 beschrieben erfasst. Zu keinem Zeitpunkt wurde im Rahmen der Arbeit an der Dissertation Kontakt zu Patienten aufgenommen, Maßnahmen am Patienten ergriffen oder die standardmäßig durchgeführten Untersuchungen und Behandlungen verändert oder beeinflusst. Es handelt sich um eine rein retrospektive Beobachtungsstudie ohne Intervention.

Zur Evaluation möglicher Transplantationskandidaten wird im Schwerpunkt Pneumologie der III. Medizinischen Klinik ein standardisiertes medizinisches Screening nach Abb. A2 im Anhang dieser Arbeit durchgeführt. Zur anstehenden Listung bei der Stiftung Eurotransplant werden Befunde aus den verschiedensten Kliniken der Universitätsmedizin, welche an diesem Screening beteiligt sind, verwendet. Der größte Teil der für diese Arbeit erfassten Daten stammt aus diesen Untersuchungen vor dem Datum der jeweiligen erstmaligen Listung zur Transplantation bei Eurotransplant. Zusätzlich wurden Daten aus bestehenden Arztbriefen erfasst, die zum Zeitpunkt der Listung aktuell waren.

Ein weiterer Erhebungszeitpunkt ist der Tag der Transplantation, von dem ebenfalls Daten einbezogen wurden. Dies schließt transplantationsspezifische Daten sowie die anonymisierten Daten des Transplantatspenders, die dem Transplantationszentrum (Universitätsmedizin Mainz) am Tag der Transplantation von der Stiftung Eurotransplant zur Verfügung gestellt wurden ein.

Nach der Transplantation erfolgte für jeden Patienten die Nachsorge in der III. Medizinischen Klinik, Schwerpunkt Pneumologie. Aus den medizinischen Unterlagen

dieser Nachsorgen wurden unter anderem die Lungenfunktionstests hinsichtlich des Eintritts einer chronischen Abstoßungsreaktion hin untersucht. Die Nachverfolgung der Patienten wurde am 18.10.2016 beendet, sodass die Stichprobe an diesem Datum rechtszensiert wurde. Alle bis zu diesem Datum in Mainz lungentransplantierten Patienten sind im Datensatz erfasst und ihre Lungenfunktionswerte wurden bis zu diesem Zeitpunkt oder dem Zeitpunkt ihres Todes nachverfolgt.

Jeder Patient, dessen Daten erfasst wurden, willigte persönlich und freiwillig während seines Behandlungszeitraumes darin ein, dass entsprechende Daten und Untersuchungsergebnisse aus den verschiedenen Kliniken der Universitätsmedizin Mainz zu wissenschaftlichen Zwecken der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz verwendet werden dürfen. Ein Anspruch auf Entschädigung entsteht durch diese Einwilligung nicht. Ein Rückzug dieser Einwilligung ist jederzeit ohne Angabe von Gründen und ohne Konsequenz bzgl. der medizinischen Behandlung und Betreuung möglich. Ein entsprechend eigenhändig unterschriebenes Formblatt mit einer solchen Erklärung ist in jeder der entsprechenden Patientenakten vorhanden. Im Verlauf des Erfassungszeitraumes wurde eine entsprechende Klausel in den allgemeinen Behandlungsvertrag der Universitätsmedizin Mainz aufgenommen. Ein Widerspruch gegen die Einwilligungsklausel zur Datenerfassung liegt für keinen der Untersuchten vor. Somit war kein separates Formular für die Verwendung von medizinischen Daten zu wissenschaftlichen Zwecken mehr notwendig und auch diese Daten wurden zur Auswertung in dieser Arbeit herangezogen.

3.2 Stichprobe

Die Stichprobe umfasst (wie in 3.1 beschrieben) sämtliche Patienten, die zur Lungentransplantation von der Universitätsmedizin Mainz gelistet wurden und folglich im Schwerpunkt Pneumologie der III. Medizinischen Klinik oder je nach Patientenalter und Indikation auch im Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin behandelt wurden.

Ebenso wurden alle Patienten erfasst, deren primäres Transplantationszentrum bei der Listung nicht die Universitätsmedizin Mainz war, die jedoch im Verlauf zu jenem gewechselt und dort transplantiert wurden. Als Datum der Listung in der Datenerfassung wurde bei diesen Patienten das Datum der erstmaligen Listung durch die Universitätsmedizin Mainz herangezogen, da zu diesem Zeitpunkt alle

Werte aus eigener Erhebung aktuell waren. Ursprüngliche Listungstermine von vorherigen Transplantationszentren dieser Patienten und damit verbundene veraltete, teils redundante Daten wurden nicht berücksichtigt.

Im Beobachtungszeitraum bis zum 18.10.2016 wurden insgesamt 119 Transplantationsfälle in die Stichprobe aufgenommen. Die erste erfasste Transplantation fand am 01.01.1995 statt, die letzte am 16.05.2016. Patienten die zum 18.10.2016 zur Lungentransplantation gelistet, jedoch noch nicht transplantiert waren, wurden aufgrund des Studiendesigns nicht berücksichtigt. Von den 119 Transplantationskandidaten haben zwölf Patienten nach dem Zeitpunkt der Listung, aber noch vor der Transplantation, das Transplantationszentrum gewechselt. Da zu diesen Patienten keine Angaben bezüglich des Transplantationsdatums und des weiteren medizinischen Verlaufs bekannt sind, wurde dieses Patientenkollektiv komplett von der Studie ausgeschlossen. Von den verbliebenen 107 Patienten wurden vier Patienten zu einem späteren Zeitpunkt re-transplantiert. Entsprechende Patienten wurden erfasst als seien sie nur einmal transplantiert worden. So ergibt sich für die zweite Transplantation zu einem späteren Zeitpunkt ein neuer „Fall“ für den gleichen Patienten und somit für diese vier Patienten insgesamt acht Fälle. Abb. 23 zeigt eine Übersicht über die inkludierten und exkludierten Fälle.

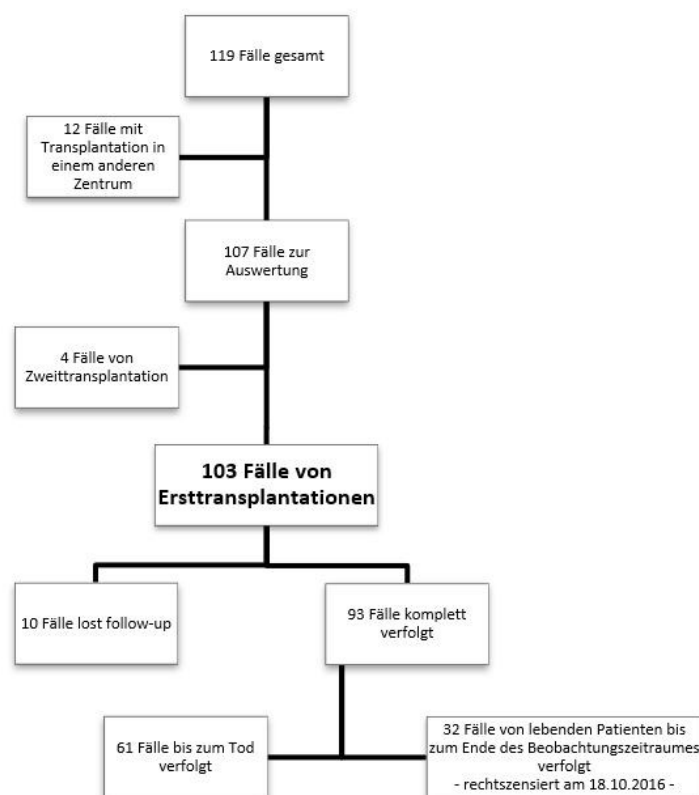


Abb. 23: Flussschema des Patientenkollektivs inkl. In- und Exklusionen

Von den zehn im Verlauf nach der Transplantation verzogenen Patienten wurden die Daten bis zum Datum des letzten Kontaktes, welches ebenfalls vermerkt wurde, erfasst. Zu den 93 verbliebenen Fällen zählen alle im Beobachtungszeitraum verstorbenen sowie noch lebenden Patienten. Bei den 61 verstorbenen Patienten endete der Beobachtungszeitraum am Todestag, bei den verbleibenden 32 lebenden Patienten wurde das Datum des letzten Kontaktes mit dem Patienten bis zum Ende des Nachverfolgungszeitraumes am 18.10.2016 vermerkt und als follow-up Datum berücksichtigt.

3.3 Materialien

Die benötigten Materialien wurden je nach Art der Untersuchung und des Datums der Erhebung entweder aus Akten und Berichten in Papierform oder der SAP Kliniksoftware entnommen. Zur Übersichtlichkeit sind im Folgenden die erhobenen Daten kategorisiert in: Patientendaten (zunächst Baselinedaten zum Listungs- oder Transplantationszeitpunkt und anschließend die Verlaufsdaten der Patienten in der Nachsorge), den Daten des Organspenders sowie Eurotransplant-spezifische Daten, die zur statistischen Auswertung notwendig waren.

3.3.1 Patientendaten – Baseline

Arztbriefe und Aktenlage:

Geburtsdatum, Geschlecht, Größe, Gewicht und der daraus resultierende Body-Mass-Index (BMI) der Patienten wurde mit einer fortlaufenden Fallnummer als Pseudonym aus den Arztbriefen zum Zeitpunkt der Listung bei Eurotransplant entnommen. Um diese pseudonymisierten Patientendaten zur eigentlichen Transplantation zuordnen zu können wurde zudem die jeweilige Eurotransplantnummer erfasst. Dies ist eine von Eurotransplant fortlaufend vergebene Nummer und dient zur internen Pseudonymisierung der Patienten. Zur Berechnung der Wartezeit wurde zudem das Datum der erstmaligen Listung bei Eurotransplant erfasst.

Die zur Transplantation führende Hauptdiagnose wurde aus entsprechenden Arztbriefen in ICD-10 Kodierung übernommen. Neben der Hauptdiagnose die zur Transplantation führte, wurde das Vorhandensein eines Diabetes mellitus inklusive Angaben zum jeweiligen Typus (I oder II) und dem Vorhandensein einer etwaigen Insulinpflicht erfasst. Diese Angaben wurden auch zur nachträglichen Berechnung

des LAS benötigt, sofern dieser aufgrund einer Listung vor der Einführung des LAS in Deutschland am 10.12.2011 nicht bekannt war und anschließend von uns manuell berechnet werden musste. Als weitere Faktoren wurde das Vorhandensein einer psychiatrischen Vorerkrankung nach ICD-10 Kategorie F sowie das einer Gastritis und/oder Ösophagitis in der Anamnese des Patienten erfasst. Als weitere Baselinedaten wurden die Blutgruppe im AB0-System, sowie der rhesus-Faktor der Patienten erfasst. Aus dem Arztbrief zum Listungszeitpunkt wurde zudem die aktuelle Medikamentenanamnese erhoben. Die Medikamente wurden gemäß den Kategorien des Arzneimittelverzeichnisses der Roten Liste (Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie et al., 2016) kategorisiert und erfasst. Bedarfsmedikationen sowie zeitlich begrenzte Medikationen wurden vernachlässigt, sodass nur die Dauermedikation in die Datenbank aufgenommen wurde. Anschließend wurde für jede Kategorie ermittelt, ob ein oder mehrere Medikamente der jeweiligen Kategorie der Roten Liste vorhanden waren. Die genaue Anzahl der Medikamente pro Gruppe wurde nicht erfasst. Folgende möglicherweise für die Studienendpunkte relevanten Kategorien wurden auf das Vorhandensein in der Dauermedikation des Patienten ermittelt und in die Datenbank erhoben: Gruppe 5 der Roten Liste = „Analgetika“, 9 = „Antiarrhythmika“, 12 = „Antidiabetika“, 17 = „Antihypertonika“, 20 = „Antikoagulantia“, 23 = „Antiphlogistika“, 25 = „Arteriosklerosemittel“, 27 = „Betarezeptoren-, Calciumkanalblocker und Hemmstoffe des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems“, 28 = „Broncholytika / Antiasthmatica und andere Mittel für den Respirationstrakt“, 31 = „Kortikoide“, 36 = „Diuretika“, 44 = „Gichtmittel“, 51 = „Immunmodulatoren“, 53 = „Kardiaka“, 55 = „Koronarmittel (Antianginosa)“, 58 = „Lipidsenker“, 71 = „Psychopharmaka“, 77 = „Spasmolytika / Anticholinergika“, 79 = „Thrombozytenaggregationshemmer“.

Laborchemische Untersuchungen:

Zusätzlich zu den medizinischen Basisdaten betrachteten wir die Nierenfunktion des Patienten zum Listungszeitpunkt. Hierzu wurde von jedem Patienten der aktuelle Serum-Kreatininwert in der Einheit mg/dl erhoben. Und falls zusätzlich die gemessene glomeruläre Filtrationsrate (GFR) per Kreatinin-Clearance aus dem 24-Stunden Urin in ml/min*1,73m² vorhanden war, wurde diese ebenfalls erfasst. Um bei Patienten mit fehlender gemessener Kreatinin-Clearance eine genauere Aussage über die Nierenfunktion treffen zu können, berechneten wir eine glomeruläre Filtrationsrate (*estimated GFR* = eGFR) mittels *Chronic Kidney Disease*

Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) Formel (Levey et al., 2009) in der Einheit ml/min/1,73m². Mittels CKD-EPI erhoffen sich Levey und Kollegen eine bessere Einschätzung der Nierenfunktion aus dem Spontanurin im Gegensatz zu der vorher für erwachsenen Patienten gebräuchlichen MDRD Formel (Levey et al., 1999). Sie berücksichtigt nach einer Revision im Jahr 2009 den Serum-Kreatinin-Wert, das Alter, das Geschlecht, sowie die Hautfarbe des Patienten. In einer neuen Überprüfung konnte die CKD-EPI Formel für Patienten vor einer Lungentransplantation als die zurzeit beste Möglichkeit zur Einschätzung der Nierenfunktion verifiziert werden, die lediglich leichte Schwächen bei Patienten mit Sarkopenie oder Mukoviszidose aufweist (Degen et al., 2017).

Des Weiteren erfassten wir den Gesamt-Bilirubinwert in mg/dl zum Listungszeitpunkt. Um zurückliegende und gegebenenfalls latente virale Infektionen zu beurteilen wurde bei den Patienten nach dem Screening-Protokoll zur Listung (Abb. A2 im Anhang) mehrere Antikörper der Klasse IgG untersucht. Es wurde das Vorhandensein von Antikörpern der Klasse IgG gegen das Zytomegalievirus (CMV), Epstein-Barr-Virus (EBV), Herpes-simplex-Virus (HSV) ohne Unterscheidung in HSV1 und HSV2, sowie das Varizella-zoster-Virus (VZV) erfasst. Antikörper der Klasse IgM, die eher für eine frische Infektion mit dem Virus sprechen, wurden nicht erhoben. Neben den viralen Antikörpern wurde ein qualitativer Toxoplasmose-Antikörper-Suchtest bei jedem Patienten durchgeführt. Auch hierzu wurde ohne Quantifizierung das Testergebnis als positiv oder negativ in der Datenbank erfasst. Selbiges gilt für das ebenfalls standardmäßig durchgeführte Screening auf eine zurückliegende Infektion mit *Treponema pallidum* mittels *Treponema-pallidum*-Partikel-Agglutination (TPPA) Test, der sich für diesen Zweck sensitiver als der VDRL (Venereal Disease Research Laboratory) Test erweist (Creegan et al., 2007).

Neben viralen und parasitären Infektionen können stattgehabte Pilzinfektionen ebenfalls unter Immunsuppression nach Organtransplantation reaktivieren. Daher wurden die Patienten auf eine zurückliegende Infektion mit *Candida albicans* als Vertreter der Hefepilze und *Aspergillus fumigatus* als Vertreter der Gruppe der Schimmelpilze getestet. Das Screening auf eine *Candida* Infektion erfolgte mittels eines Haemagglutinationstests, der Serumantikörper (vor allem der Klasse IgM) gegen *Candida albicans* erfasst (Uniklinikum Heidelberg, 2017). Ab einem Titer $\geq 1:320$ wurde ein ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*) angeschlossen. In unserer Datenbank wurde erfasst, ob der Titer über oder unter dem oben angegebenen Cut-off Wert lag. Um einen zurückliegenden Kontakt mit Aspergillen zu

identifizieren, wurde ein ELISA Test durchgeführt und das dichotome Ergebnisse in die Datenbank erfasst.

Alle erfassten Laboruntersuchungen entstammen Analysen aus dem Institut für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin („Zentrallabor“), dem Institut für Virologie und dem Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene der Universitätsmedizin Mainz.

Pneumologische Untersuchungen:

Die Datenbank umfasst ebenso Werte aus pneumologischen Untersuchungen. Diese umfassen die Lungenfunktion mittels Ganzkörperplethysmographie und die in diesem Untersuchungsgang durchgeführte kapilläre Blutgasanalyse (BGA) zum Zeitpunkt der Listung. Alle pneumologischen Untersuchungen wurden von der III. Medizinischen Klinik, Schwerpunkt Pneumologie der Universitätsmedizin Mainz durchgeführt.

Die ausgewerteten Lungenfunktionsuntersuchungen im Ganzkörperplethysmographen wurden gemäß der jeweils aktuellen Leitlinie „Spirometrie“ der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP), aktuell gültig als S2k Leitlinie in der Version vom 06.05.2015 (DGP, 2015), durchgeführt. In unserer Datenerhebung wurden aus der beschriebenen Lungenfunktion zum Listungszeitpunkt die Werte der Einsekundenkapazität (FEV_1) und die forcierte Vitalkapazität (FVC) jeweils in % des Solls erfasst. Um eine Vergleichbarkeit im heterogenen Patientenkollektiv der Patienten zur Lungentransplantation herzustellen, wurde der Wert der FEV_1 in % des Solls nach der Formel von Quanjer und Kollegen in der Datenbank erfasst (Quanjer et al., 1993). Die Angabe zur forcierten Vitalkapazität (FVC) bezeichnet die FVC während der Inspiration, das heißt das maximale Volumen, welches nach maximaler Expiration maximal inspiriert werden kann. In die Datenbank wurden aber, wenn durch die Software zusätzlich ermittelbar, die expiratorisch gemessene FVC aufgenommen, da nach aktuellen Vorgaben von Eurotransplant die FVC in der Expiration angegeben werden soll. Die Angabe der FVC aus der Inspirationsphase ist ein eher im deutschsprachigen Raum gebräuchlicher Parameter. Wenn keine expiratorische FVC in der Software vorhanden war, wurde die in der Lungenfunktion ausgegebene inspiratorische FVC, welche sich für gewöhnlich nicht wesentlich von der expiratorischen FVC unterscheidet, in der Datenbank erfasst und entsprechend markiert.

Ein standardisierter Belastungstest ist der „6-Minuten-Gehtest“. Dieser findet bei Patienten mit kardiologischen oder pneumologischen Erkrankungen zur Beurteilung des funktionellen Status Anwendung (A.T.S., 2002). In die Datenbank wurden die zurückgelegte Strecke in Metern, sowie der Wert der Pulsoxymetrie nach Beendigung des Tests in % erhoben. Manche Patienten brachen den Test vor Erreichen der sechs Minuten ab. Die zu diesem Zeitpunkt erreichte Strecke und der Pulsoxymetriewert wurden in diesem Fall mit dem Vermerk des Abbruches erfasst.

Ein weiterer routinemäßiger Untersuchungsschritt für Patienten mit geplanter Lungentransplantation ist die Durchführung mehrerer Blutgasanalysen (BGA) im zeitlichen Verlauf. Dieses Verfahren wird standardmäßig in einem Untersuchungsgang mit der Durchführung der Bodyplethysmographie durchgeführt. Aufgrund der einfachen Verfügbarkeit wird zur Analyse in unserem Fall arterialisiertes Kapillarblut aus dem, durch Nonivamid- und Nicoboxil-haltige Salbe induzierten, hyperämen Ohrläppchen entnommen. Neben dem pH-Wert und dem dazugehörigen base-excess wurden die ermittelten Sauerstoff- und Kohlenstoffdioxid-Partialdrücke in der Einheit kilo Pascal (kPa) in die Datenbank übernommen. Wenn möglich wurde eine Blutgasanalyse zum Listungszeitpunkt verwendet, bei der der Patient keinen Sauerstoff erhielt. Falls dieser Vorgabe keine vorhandene Untersuchung im Zeitraum der Listung entsprach wurde eine BGA in die Datenbank übernommen, bei der der Patient eine möglichst geringe Sauerstoffinsufflation erhielt. Der Sauerstofffluss in Liter/Minute zum Zeitpunkt der BGA wurde in diesem Fall ebenfalls entsprechend erfasst.

Außerdem wurde ein genereller Status der Beatmungspflicht zum Zeitpunkt zur Listung und zum Transplantationszeitpunkt erfasst. Hier wurde vermerkt ob der Patient zu den genannten Zeitpunkten eine Sauerstofftherapie bei Belastung oder eine Langzeitsauerstofftherapie in Ruhe erhielt oder aber auch ob er zu diesen Zeitpunkten (zeitweise) eine nichtinvasive Beatmung (NIV), eine kontrollierte Beatmung oder extrakorporalen Zirkulationsverfahren wie ECMO benötigte. Für Patienten mit einer Langzeitsauerstofftherapie zum Listungszeitpunkt in Ruhe oder bei Belastung wurde zudem der benötigte Sauerstofffluss in l/min erfasst.

Kardiologische Untersuchungen:

Im Bereich der kardiovaskulären Diagnostik wurden die Echokardiographie, die Sonographie der Arteriae carotis communes als Marker für eine etwaige Makroangiopathie, sowie die Ergebnisse einer standardmäßig durchgeführten

diagnostischen Rechtsherzkatheteruntersuchung zur Datenerfassung herangezogen. Diese Untersuchungen wurden allesamt durch Kollegen der II. Medizinischen Klinik, heute „Zentrum für Kardiologie, Kardiologie I“, konsiliarisch durchgeführt.

Aus der echokardiographischen Untersuchung wurde das Vorliegen einer linksventrikulären Hypertrophie nach ICD-10 (Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information, 2003), unabhängig von deren Ursache oder Ausmaß erfasst. Ebenso wurde das Vorhandensein einer diastolischen Dysfunktion im Sinne einer Relaxationsstörung ohne deren Schweregrad erfasst.

Zur Beurteilung der rechtsventrikulären Funktion wurde die *Tricuspidal Annular Plane Systolic Excursion* (TAPSE) herangezogen. Die TAPSE wurde erstmals 1984 von Kaul und Kollegen als erster verwendbarer Parameter zur Beurteilung der rechtsventrikulären Funktion in der Echokardiographie beschrieben (Kaul et al., 1984). Hierzu wird mittels 2-dimensionalem M-Mode die Distanz des Anulus der Trikuspidalklappe vom Ende der Diastole bis zum Ende der Systole in cm gemessen. Die mit diesen einfachen Mitteln gemessene TAPSE korreliert in der Arbeit von Kaul und Kollegen stark mit der gemessenen rechtsventrikulären Ejektionsfraktion ($r = 0,92$) und wurde daher als Maß für die rechtsventrikuläre Funktion erfasst.

In der echokardiographischen Untersuchung wurde ebenso der Klappenapparat bezüglich möglicherweise vorliegender Vitien untersucht. Diese wurden sofern vorhanden mit ihrem Schweregrad in „leicht“, „mittel“ oder „schwer“ und ihrer Ausprägung als Stenose, Insuffizienz oder als kombiniertes Vitium für alle vier Herzklappen erfasst.

Zur Beschreibung einer möglicherweise vorliegenden Makroangiopathie wurden die Ergebnisse der Sonographie der Arteriae carotis communes verwendet.

Bei der Rechtsherzkatheter-Untersuchung wird ein Katheter über die Vena femoralis über das rechte Herz in die Pulmonalarterie geführt und mehrere Druckwerte erfasst, die Ausschluss über die Funktion des rechten Herzens und die Lungenperfusion geben. Neben dem systolischen Druck der Pulmonalarterien (sPAP) wurde ebenfalls der für die Diagnose einer pulmonalen Hypertonie relevante mittlere pulmonalarterielle Druck (mPAP) in mmHg erfasst. In diesem Untersuchungsgang wird ebenso in gleicher Einheit der lungenkapilläre Verschlussdruck (PWP, *Wedge-Druck*) gemessen. Hierzu wird mit einem Ballon ein Ast einer Pulmonalarterie kurzzeitig komplett verschlossen. Die Katheterspitze in der verschlossenen Pulmonalarterie hinter diesem Ballon misst somit ausschließlich annähernd den Druck, welcher enddiastolisch im nachgeschalteten linken Vorhof vorliegt. Um einen Überblick über

die Vorlast des rechten Herzens zu bekommen wurde ebenso der rechtsatriale Druck in mmHg erfasst, der annäherungsweise Auskunft über den zentralen Venendruck (ZVD) gibt. Um eine Vergleichbarkeit der Herzleistung der Patienten im heterogenen Kollektiv herzustellen wurde für jeden Patienten der jeweilige Herzindex (*Cardiac Index*) erfasst. Dieser beschreibt mittels des Quotienten aus Herzminutenvolumen und der Körperoberfläche die individuelle Herzleistung in l/min/m².

Radiologische und nuklearmedizinische Untersuchungen:

Als möglichen Infektfokus wurde nach Screening-Protokoll (Abb. A2 im Anhang der Arbeit) bei jedem Patienten eine etwaige chronische Sinusitis abgeklärt. Dies erfolgte durch eine konsiliarische klinische Untersuchung durch einen Facharzt der Hals-Nasen-Ohrenheilkunde der Hals-Nasen-Ohren-Klinik (HNO), sowie radiologisch durch eine Untersuchung der Nasennebenhöhlen per Computertomographie (CT) durch die Klinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie der Universitätsmedizin Mainz. Es wurde erfasst, ob zum Zeitpunkt der Listung des Patienten eine chronische Sinusitis nach Beurteilung durch die HNO-Ärzte und beteiligten Radiologen vorlag oder nicht.

Eine weitere Untersuchung galt der Beurteilung der Knochendichte. Durch die im radiologischen Untersuchungsverfahren durchgeführte Dual-Röntgen-Absorptionsmetrie (DXA) wurde für jeden Patienten vor Listung zur Lungen-transplantation die Knochendichte bestimmt. Gemäß WHO-Leitlinien werden per DXA-Methode die Dichte der Lendenwirbelsäule und des Femurkopfes zur messtechnischen Diagnosestellung einer Osteopenie, respektive Osteoporose herangezogen (Bartl et al., 2003). Bei diesem relativ einfachen radiologischen Verfahren werden zwei Energiestrahlen unterschiedlicher Energie durch die beiden entsprechenden Lokalisationen am Skelett hindurchgeschickt. Die Strahlung die durch den Knochen gelangt lässt Rückschlüsse auf die aktuelle Knochendichte zu. Zur Diagnosestellung werden als Vergleichsgruppe Werte eines normalen jungen Erwachsenen herangezogen, welche einen Vergleich mit einer „maximalen Knochendichte“ darstellen. Abweichungen des gemessenen Wertes zum „maximalen Wert“ werden in Standardabweichungen (SD) angegeben. Dieser numerische Wert mit der Einheit SD wird definitionsgemäß als „T-Score“ bezeichnet. Ein T-Score > - 1 wird als Normalwert nach WHO-Leitlinien angesehen, - 1 bis - 2,5 als Osteopenie und T-Werte < - 2,5 als Osteoporose. Die WHO teilt weiter die Osteoporose in drei Grade ein. Die „einfache“ Osteoporose mit T < - 2,5 ohne Frakturen, die „manifeste“

Osteoporose mit $T < -2,5$ und zusätzlich ein bis drei Wirbelkörperfrakturen in der Anamnese, sowie der „fortgeschrittenen“ Osteoporose mit multiplen Wirbelkörperfrakturen, oft begleitend mit extraspinalen Frakturen. Die Knochendichte wurde in den Abstufungen „normale Knochendichte“, „Osteopenie“, „einfache“, „manifeste“ oder „fortgeschrittene“ Osteoporose für die jeweiligen Patienten in der Datenbank erfasst.

Eine durch die Klinik für Nuklearmedizin durchgeführte Untersuchung ist die Ventilations-/Perfusionsszintigrafie der Lungen. Die ansonsten bei Verdacht auf Lungenembolie oder präoperativ vor Lungen(teil-)resektionen durchgeführte Untersuchung erlaubt eine Aussage über die Ventilation, die pulmonalarterielle Perfusion, sowie das Verhältnis von Ventilation zu Perfusion. Für die Ventilationsmessung werden inhalative, für die Perfusionsmessung intravenöse Radioisotope verabreicht. Im Befund der Klinik für Nuklearmedizin werden jeweils für Ventilation und Perfusion die Seitenverteilungen in % angegeben. In den Datensatz wurde der Wert der Perfusion der linken Lunge in % der Gesamtdurchblutung übernommen. Der Wert für die rechte Lunge ergibt sich rechnerisch aus $100 \% - \text{Perfusion links } [\%]$. Anschließend wurde bei den einseitig durchgeführten Transplantationen in der Datenbank vermerkt, ob der entfernte Lungenflügel vor der OP mehr oder weniger 50 % der Perfusion erhielt.

Immunologische Untersuchungen:

Einen weiteren wichtigen Faktor in der Transplantationsmedizin stellen die Gewebemerkmale von Spender und Empfänger dar. Hierzu wurden die potenziellen Organempfänger durch das Transplantationsimmunologische Labor der Universitätsmedizin Mainz bezüglich ihrer HLA-Merkmale typisiert. Zusätzlich wurden eventuell präoperativ vorhandene HLA-Antikörper identifiziert. Aus der HLA-Typisierung wurden alle ermittelten Loci in den Datensatz erfasst. Dies waren im Idealfall die Loci A, B, CW, DR und DQ. Entsprechend wurden aus dem durchgeführten HLA-Antikörper-Screening mit anschließender HLA-Antikörper-Spezifizierung die entsprechenden Antikörper gemäß ihrer Loci als Freitext übernommen.

Um mögliche einflusshabende Effekte ermitteln zu können wurden zudem aus den nach der Transplantation erhaltenen Spenderdaten von Eurotransplant die HLA-Merkmale der Organspender in identischem Format für alle Loci erfasst. Hieraus wurde die Anzahl der *mismatches* von Empfänger zu Spender für jeden Locus (min. 0, max. 2) ermittelt. Ebenso wurde die Summe der *matches* von Empfänger zu

Spender bezüglich der für die Transplantation solider Organe relevantesten Loci A, B und DR (min. 0, max. 6) vermerkt. Zudem wurde erfasst, ob beim Empfänger HLA-Antikörper gegen HLA-Merkmale des Spenders vorlagen.

Die HLA-Merkmale des Organempfängers wurden zudem auf das Vorhandensein des mit verschiedenen rheumatologischen Erkrankungen assoziierten HLA Allel B27 geprüft und bei Positivität in der Datenbank vermerkt.

3.3.2 Patientendaten – Verlauf

Im postoperativen Verlauf wurden alle Patienten in engen Intervallen in der Pneumologischen Ambulanz der III. Medizinischen Klinik untersucht. Es wurde zum Endpunkt der Datenerhebung am 18.10.2016 jede Patientenakte digital eingesehen. Hieraus wurde zunächst ein „Status“ ermittelt und in die Datenbank erhoben, der beschreibt ob der Patient zu diesem Zeitpunkt noch lebte oder verstorben war, eine Re-Transplantation erhielt und noch lebte oder verstorben war oder aber ob er die Nachbetreuung an der Universitätsmedizin abbrach. In diesem Fall wurde der Tag des letzten Kontaktes mit dem lebenden Patienten als *lost to follow-up* Datum erfasst. Für verstorbene Patienten wurde sofern bekannt das Sterbedatum erfasst und die angegebene Todesursache aus den vorliegenden Akten ermittelt. Anschließend wurde die Todesursache gemäß einer Aufteilung nach Vorgabe der Stiftung Eurotransplant kategorisiert. Für lebende Patienten, die nicht unter die Kategorie *lost to follow-up* fallen wurde der letzte Kontakt mit dem lebenden Patienten vor dem Stichtag 18.10.2016 als Ende des jeweiligen Beobachtungszeitraumes in die Datenbank erfasst.

In der engmaschigen Nachbetreuung der Patienten wurde in Intervallen eine Lungenfunktionsprüfung mittels Ganzkörperplethysmographie durchgeführt. Aus der Übersicht der zahlreichen Lungenfunktionsuntersuchungen für jeden Patienten wurde die beste FEV₁ in Liter im Verlauf ermittelt. Um eine Vergleichbarkeit zwischen den Patienten herzustellen wurden die Werte des FEV₁ in Liter zusätzlich auch hier in % des Solls nach Formel von Quanjer und Kollegen berechnet (Quanjer et al., 1993).

Es berechnet sich der Sollwert des FEV₁ in Liter wie folgt:

Für Frauen: $FEV_1 \text{ [Liter]} = 3,95 \times \text{Größe in cm} - 0,025 \times \text{Alter} - 2,60$

Für Männer: $FEV_1 \text{ [Liter]} = 4,30 \times \text{Größe in cm} - 0,029 \times \text{Alter} - 2,49$

Mittels eines Quotienten des besten FEV₁ nach Transplantation durch den berechneten Sollwert ergibt sich der gesuchte Wert in % des Solls, der eine gewisse Vergleichbarkeit im heterogenen Patientenkollektiv zulässt.

Zur Kategorisierung eines BOS wurde zunächst wie beschrieben der höchste post-Transplantations-Wert der FEV₁ ermittelt, welcher aus Genauigkeitsgründen aus dem Mittelwert aus zwei aufeinanderfolgenden Untersuchungen mit den höchsten FEV₁ Werten besteht (Burke et al., 1984).

Ein Abfall der FEV₁ auf 80 - 66 % dieses Wertes ausgehend vom höchsten FEV₁, ohne eine anschließende Erholung innerhalb von drei Wochen, entspricht per definitionem einem BOS Grad 1 (BOS I). Die Verringerung der FEV₁ auf entsprechend 51 - 65 % des ursprünglichen Maximums im Verlauf nach der LTx entspricht BOS Grad 2 (BOS II), alle Werte $\leq$ 50 % einem BOS Grad 3 (BOS III) (Hachem, 2009). Es wurde sofern im Verlauf der postoperativen Lungenfunktionen ein entsprechender Abfall der Einsekundenkapazität stattfand für das Eintreten eines BOS Grad I und BOS Grad III das jeweilige Datum ermittelt und der Zeitraum bis zu dessen Eintritt nach der Transplantation berechnet.

Patienten mit einem Abfall der FEV₁ in den postoperativen Kontrollen erfüllen nicht die Definition eines BOS, wenn ein *restrictive allograft syndrome* (RAS) vorliegt. Die RAS-Definition bedingt neben einem FEV₁ Abfall einen irreversiblen Abfall der totalen Lungenkapazität (TLC) auf $\leq$ 90 % des Wertes zum Zeitpunkt der besten Lungenfunktion nach Transplantation (vgl. Kap. 2.7.2), was eine restriktive Komponente der chronischen Abstoßungsreaktion beschreibt (Sato et al., 2011). Wenn die Bedingungen eines nicht-reversiblen Abfalls der FEV₁ auf $\leq$ 80 % und einer nicht-reversiblen Verringerung der TLC auf $\leq$ 90 % im Vergleich zur besten Lungenfunktion bezüglich FEV₁ nach Transplantation vorlagen, wurde der Verlauf des jeweiligen Patienten als RAS und nicht als BOS in der Datenbank bezeichnet. Patienten, die ein RAS entwickelten, wurden somit zu keinem Zeitpunkt als Patient mit BOS gezählt. Das Auftreten von RAS, BOS I und BOS III wurde jeweils mit Datum erfasst.

Ein weiterer Verlaufsparemeter, der sowohl medizinisch als auch für den Alltag der Patienten einschneidende Bedeutung hat, ist das Auftreten einer Heim-Sauerstoffpflicht nach der Transplantation. Eine reversible Sauerstoffpflicht im Rahmen einer akuten Abstoßungsreaktion, bei Infektionen und sonstigen akuten Erkrankungen meist im Rahmen eines stationären Aufenthaltes wurden nicht berücksichtigt. Es wurde das Datum des Eintritts einer dauerhaften Heim-Sauerstoffpflicht vermerkt.

Als Studienendpunkte wurden aus den erwähnten erhobenen Daten verschiedene Zeiträume ermittelt. Als primärer Endpunkt der Studie wurde die Zeit des Überlebens

nach der Transplantation ermittelt. Weitere Endpunkte waren das BOS I freie Überleben bzw. das BOS III freie Überleben. Das Eintreten einer chronischen Abstoßung im Sinne eines BOS und das Eintreten des Todes wurden als konkurrierende Ereignisse gesehen und somit als kombinierte Endpunkte „BOS I freies Überleben“ und „BOS III freies Überleben“ erfasst. Selbiges gilt für das heimsauerstofffreie Überleben nach Transplantation als weiteren Endpunkt. Da das Eintreten von BOS I für gewöhnlich keinen zusätzlich lebeenseinschränkenden Charakter für die transplantierten Patienten bedeutet wurde ein weiterer „kombinierter Endpunkt“ (KE) definiert. Dieser beschreibt die Zeit bis zum Eintreten von BOS III, einer erneuten Heim-Sauerstoffpflicht oder dem Tod. Somit wurden mit dem Zeitraum bis zum Tod, dem BOS I freiem Überleben, dem BOS III freiem Überleben, dem Überleben frei von Heim-Sauerstoffpflicht und dem eben erwähnten kombinierten Endpunkt fünf abhängige Variablen definiert, die als Studienendpunkte dienen.

3.3.3 Spenderdaten

Neben den Variablen der transplantierten Patienten wurden Daten der jeweiligen Organspender erfasst. Das Transplantationszentrum, in unserem Fall die Universitätsmedizin Mainz, erhält zum Zeitpunkt der Transplantation anonymisierte Daten des Organspenders von Eurotransplant. Aus diesen Basisdaten wurden das Geburtsdatum, das Geschlecht, die Größe in cm und das Gewicht in kg erfasst. Aus der Körpergröße und dem Körpergewicht wurde für jeden Organspender der Body-Mass-Index (BMI) berechnet. Die totale Lungenkapazität des Spenders in Liter wird von Eurotransplant errechnet und wurde in unserer Datenbank erhoben, ebenso wie der Horowitz-Index. Letzterer gibt einen groben Eindruck über die Oxygenierungsleistung und damit über die Funktion der Transplantlunge. Er berechnet sich als Quotient aus dem arteriellen Sauerstoffpartialdruck in mmHg und dem Anteil des Sauerstoffs in der Inspirationsluft (FiO_2). Dabei reicht die Skala des FiO_2 von 0,21 bei Raumluft bis 1,00 bei Beatmung mit 100% Sauerstoff. Ein Horowitz-Index von 300 - 450 mmHg entspricht altersabhängig einer gesunden Lunge, niedriger Werte sprechen für einen unspezifischen Lungenschaden (Force et al., 2012).

Neben den lungenspezifischen Daten wurden weitere medizinische Werte der Organspender erfasst. Hierzu zählt das Vorhandensein von Antikörpern der Klasse IgG gegen CMV. Um eventuelle Einflüsse latenter CMV-Infektionen zu beobachten, wurde der Serostatus des Empfängers mit dem des Spenders verglichen. Ein

zusätzlich erfasster Laborparameter ist das C-reaktive Protein (CRP) des Spenders in mg/dl als orientierender Marker für systemische Entzündungsvorgänge und der Kreatininwert im Serum in mg/dl als orientierender Wert für die Nierenfunktion.

Zudem wurde von Eurotransplant – sofern bekannt – übermittelt, ob der Lungenspender zu Lebzeiten Raucher war ohne, dass eine Unterscheidung in aktive und abstinente Raucher möglich war. Analog zu den Empfängerdaten wurde vom Organspender die Blutgruppe im AB0-System sowie der rhesus-Faktor erfasst.

Den Spenderdaten von Eurotransplant war zudem die Todesursache der hirntoten Organspender zu entnehmen. Diese wurde in primär traumatisch bedingte Todesursachen oder in einen nicht unmittelbar traumatisch bedingten Tod kategorisiert. Die HLA-Gewebemerkmale der Organspender wurden zunächst im Freitext übernommen und später, wie in „3.3.1 Materialien – Patientendaten – Baseline“ beschrieben, mit den HLA-Merkmalen der Organempfänger verglichen.

3.3.4 Transplantationsspezifische Daten

Zur Berechnung der Wartezeit wurden das Datum der erstmaligen Listung bei Eurotransplant sowie das Datum der Lungentransplantation erfasst. Zur Transplantation wurde kodiert, ob es sich um eine beidseitige, rechts oder links einseitige Transplantation oder um eine Re-Transplantation handelte. Außerdem wurde der am 10.12.2011 in Deutschland eingeführte LAS als Score zur Organvergabe (Gottlieb et al., 2014) für jeden Patienten zum Zeitpunkt der erstmaligen Listung und zum Zeitpunkt der Transplantation in die Datenbank erfasst. Für alle Patienten, die vor der Einführung des LAS gelistet wurden, wurde der jeweils gültige „Status“ zum Zeitpunkt der Listung und zur Transplantation erhoben. Mögliche Status waren *T* für *transplantable*, *U* für *urgency* oder *HU* für *high urgency*. Die Status *U* und *HU* waren nur zeitlich begrenzt und wurden während einem stationären Aufenthalt von Eurotransplant nach strikten Vorgaben vergeben. Der Status *NT* für *not transplantable* wurde für gelistete Patienten verwendet, die für einen gewissen Zeitraum nach ihrer Listung, bspw. wegen akuter oder maligner Erkrankung, nach Richtlinien von Eurotransplant nicht transplantabel waren. Für Patienten mit einer Listung vor der LAS-Einführung wurde zudem jeweils ein *assistance-level* angegeben, der beschreibt, ob keine, geringe oder vollumfängliche Hilfe zum Verrichten alltäglicher Aufgaben notwendig war. Mithilfe der oben genannten und weiteren medizinischen Daten konnte für dieses Patientenkontingent ein fiktiver LAS mittels LAS-Rechner auf der Website von Euro-transplant berechnet

werden (EurotransplantFoundation, 2017). Die Stiftung Euro-transplant bietet diesen Rechner mit dynamischem hinterlegtem Algorithmus exklusiv auf ihrer Website aus Transparenzgründen frei zugänglich an. Zur Berechnung des LAS werden auf der Website folgende aktuellen Patientendaten und -werte benötigt: Geburtstag, Größe, Gewicht, Lungendiagnose, *assistance-level*, Diabetes mit ggf. Insulinpflicht, Beatmungs- und Sauerstoffpflicht, expiratorisches FVC, systolischer und mittlerer pulmonalarterieller Druck, *Wedge-Druck* sowie die pCO₂ Werte der letzten Blutgasuntersuchungen, die Gehstrecke im 6-Minuten-Gehversuch und einen aktuellen Serum-Kreatinin Wert. Nach Eingabe der erforderlichen Daten ermittelt die Website durch den hinterlegten Algorithmus den LAS. Dieser wurde für alle Patienten, die vor Einführung des LAS gelistet wurden, ermittelt und in die Datenbank übernommen, sodass für jeden Patienten in der Datenbank zum Listungszeitpunkt ein LAS-Wert entweder vorbeschrieben oder berechnet war.

Studienendpunkte:

Als abhängige Variablen und damit als Studienendpunkte dienten wie in „3.3.2 Materialien - Patientendaten - Verlauf“ beschrieben folgende Zeiträume:

- Zeit des Überlebens nach der Transplantation.
- Zeit des BOS I-freien Überlebens, das heißt der Zeitraum, indem nach dem Tag der Transplantation zuerst entweder BOS I oder der Tod eingetreten ist. Der Tod wurde als konkurrierendes Ereignis zur chronischen Abstoßung angesehen, sodass der Zeitraum bis zum Eintreten von BOS I nach Transplantation allein keinen Endpunkt darstellt.
- Zeit des BOS III-freien Überlebens, vergleichbar mit dem BOS I-freien Überleben als kombinierten Endpunkt BOS III oder Tod.
- Zeit des Heim-sauerstofffreien Überlebens, welche den Zeitraum bis zum Eintreten einer erneuten Heim-Sauerstoffpflicht oder des Todes beschreibt.
- „kombinierter Endpunkt“ (KE): Dieser beschreibt den Zeitraum bis zum Eintreten von BOS III, Heim-Sauerstoffpflicht oder dem Tod.

3.4 Statistische Analysen

Für alle statistischen Tests wurde SPSS® in der Version 23.0 genutzt (IBM Corp., 2016).

Im Abschnitt der deskriptiven Statistik (Kapitel 4.1) findet sich zunächst die Deskription der einzelnen Variablen. Für jede Variable wurde die Anzahl der vorhandenen Werte in absoluter Zahl und in Prozent des Gesamtkollektivs angegeben. Für metrische Variablen wurden der Mittelwert ($\bar{x}$) und die einfache Standardabweichung (SD) angegeben. Für kategoriale Variablen hingegen wurde die Verteilung der verschiedenen Ausprägungen der Variablen in absoluter Zahl und in Prozent beschrieben.

Für die univariaten Analysen (Kapitel 4.2) wurde bei metrischen Daten der statistische Zusammenhang zwischen der jeweiligen Variable und den einzelnen Studienendpunkten mittels COX-Regression getestet. Zu den unterschiedlichen Variablen wurde jeweils das *Hazard Ratio* (HR), welches dem Relativen Risiko (RR) entspricht, sowie das dazugehörige 95 % Konfidenzintervall (95% CI) angegeben. Statistische Signifikanz wurde ab $p \leq 0,05$ angenommen. Zur Übersicht wurden Variablen mit signifikantem Einfluss inklusive ihrem 95 % CI und dem dazugehörigen p-Wert in der tabellarischen Übersicht fett dargestellt. Für kategoriale Variablen in diesem Kapitel wurden Kaplan-Meier Kurven für jeden einzelnen Endpunkt und jede Variable erzeugt und diese folgend mittels log-rank Test verglichen. In der tabellarischen Darstellung zu den erfolgten log-rank Tests findet sich das mediane Überleben für den jeweiligen Einflussfaktor inklusive dem dazugehörigen 95% Konfidenzintervall (95% CI). Zusätzlich wurde der χ^2 -Wert, sowie der p-Wert als statistische Maßzahlen des log-rank Tests angegeben. Auch beim log-rank Test wurde eine statistische Signifikanz ab $p \leq 0,05$ angenommen.

Im Kapitel der multivariaten Analysen (Kapitel 4.3) wurden thematische Modelle erstellt, bei denen Variablen zu den beiden Endpunkt Gesamtüberleben nach der Lungentransplantation und zum kombinierten Endpunkt hin überprüft wurden. Zunächst wurden hierzu thematische Modelle erstellt, sodass beispielsweise nur Parameter aus kardiologischen Untersuchungen oder nur Variablen aus der Medikamentenanamnese in eine COX-Regression aufgenommen wurden. Eine Variablenauswahl innerhalb der einzelnen Themen erfolgte durch die univariaten Analysen. Variablen, die in den univariaten Analysen entweder zum Gesamtüberleben oder zum kombinierten Endpunkt einen alpha-Fehler von $< 10 \%$ ($p <$

0,10) zeigten, wurden in die multivariaten Modelle aufgenommen. Alle aufgrund des erwähnten Selektionskriteriums verwendeten Variablen wurden in die multivariaten Modelle gezwungen. Als Methode wurde die Vorwärts-Einschlussmethode (*Forward Likelihood Ratio Model*) genutzt. Statistische Signifikanz wurde auch für die multivariaten Modelle bei Werten von $p \leq 0,05$ angenommen. Es wurde für alle Variablen in den Tabellen das Hazard Ratio mit dazugehörigem 95 % Konfidenzintervall sowie der dazugehörige p-Wert angegeben. Bei den kategorialen Variablen in den Modellen findet sich zur Orientierung und der Wertung des *Hazard Ratios* zusätzlich die Indikatorvariable mit dem Zusatz „Ind“ markiert. Aus den Variablen, die in den multivariaten Analysen weiterhin einen signifikanten Einfluss erreichten, wurde ein finales Modell erstellt. In dieser finalen Analyse („Pyramidenmodell“) wurden alle in den multivariaten Modellen weiterhin signifikanten Variablen mittels einer COX-Regression (eine zum Gesamtüberleben, eine zum kombinierten Endpunkt) zum jeweiligen der beiden Endpunkte gegenseitig auf ihre Unabhängigkeit hin untersucht.

4. Ergebnisse

4.1 Deskriptive Statistik

4.1.1 Baselinedaten der Organempfänger

Wenn nicht anders gekennzeichnet, wurden die erfassten Daten der Organempfänger jeweils um das Datum der Listung bei Eurotransplant erfasst.

Eigenschaften des Organempfängers:

Tab. 4: Deskription von Alter, Körpergröße, Gewicht und BMI

Variable	Wertebereich	Mittelwert $\bar{x}$
Alter (Jahre, n = 103)	16 – 66	51,59
Körpergröße (Meter, n = 98)	1,44 – 1,91	1,70
Gewicht (kg, n = 98)	32 – 106	67,06
BMI (kg/m ² , n = 98)	13,85 – 34,45	23,1

In der Stichprobe aller ausgewerteten Organempfänger (Tab. 4) waren 51 männlichen und 52 weiblichen Geschlechts. Als zur Transplantation führende Hauptdiagnose wurden folgende Diagnosen mit in Klammern angegebenen ICD-10-Schlüssel erfasst (vgl. Abb. 24): COPD (J44.9) bei 48 Patienten (46,6 %), interstitielle Lungenerkrankung (J84.0) bei 21 Patienten (20,4 %), alpha1-Antitrypsinmangel (E88.0) bei zehn Patienten (9,7 %), zystische Fibrose (E84.0) bei zehn Patienten (9,7 %), Sarkoidose (D86.0) bei sechs Patienten (5,8 %), primäre pulmonale Hypertonie (I27.0) bei drei Patienten (2,9 %), sonstige Veränderungen der Lunge (J98.4) bei zwei Patienten (1,9 %), Neubildung unsicheren oder unbekannten Verhaltens (D48.0) bei einem Patienten (1,0 %) und Krankheit der Atemwege bei Bindegewbserkrankungen (J99.1) bei einem Patienten (1,0 %, insgesamt n=102).

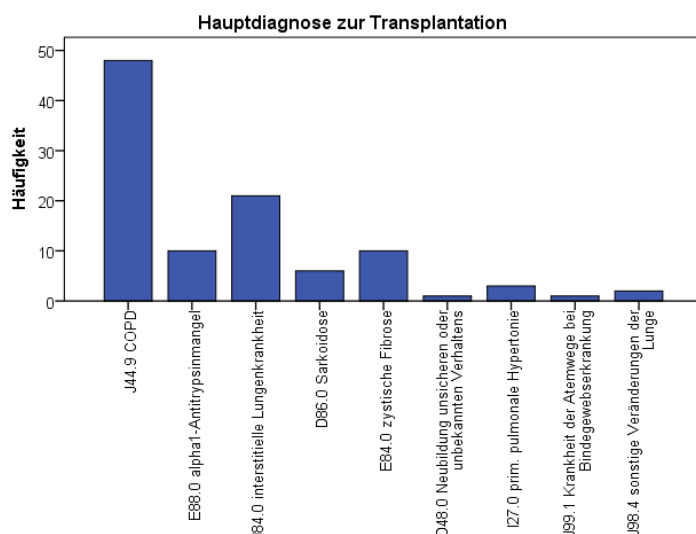


Abb. 24: Hauptdiagnose zur Transplantation

Als sonstige medizinische Diagnosen zum Transplantationszeitpunkt wurden in der Anamnese der Transplantationskandidaten das Vorhandensein eines Diabetes mellitus, einer psychiatrischen Diagnose (nach ICD-10 Kategorie „F“) und einer Gastritis und/oder Ösophagitis erfasst. Bei 91 Patienten (n=100) (88,3 %) war zu diesem Zeitpunkt kein Diabetes mellitus diagnostiziert, acht Patienten (7,8 %) hatten einen nicht insulinpflichtigen Diabetes mellitus Typ II und ein Patient hatte einen insulinpflichtigen Diabetes mellitus Typ II (1,0 %). Angaben zu einer möglichen psychischen Diagnose nach ICD-10 waren bei 98 Patienten (95,1 %, n=103) aus den Akten zu erheben. Hiervon hatten 88 Patienten (85,4 %) keine psychische Störung; bei zehn Patienten (9,7 %) waren Diagnosen einer oder mehrerer entsprechender psychischer Störungen in der Krankenakte vorhanden. Angaben zu einer möglichen Gastritis und/oder Ösophagitis in der Vorgeschichte waren ebenfalls bei 98 Patienten (95,1 %, n=103) vorhanden. Bei 18 Patienten (17,5 %, n=98) konnte eine entsprechende Erkrankung zum Baselinezeitpunkt in den Arztbriefen ausfindig gemacht werden. 34 Empfänger (33,0 %, n=100) hatten die Blutgruppe 0, 52 Empfänger (50,5 %) die Blutgruppe A, neun Empfänger (8,7 %) die Blutgruppe B und fünf Empfänger (4,9 %) die Blutgruppe AB (Abb. 25). Hierbei waren 83 Patienten (80,6 %) rhesus-positiv und 17 (16,5 %) rhesus-negativ.

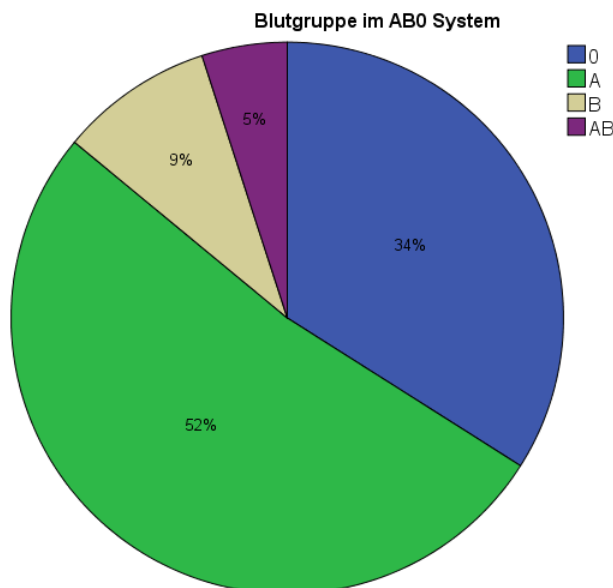


Abb. 25: Blutgruppe im AB0 System

Tab. 5 zeigt folgend die Häufigkeitsverteilung der erfassten Pharmakaklassen gemäß Kategorisierung der Roten Liste, wenn mindestens ein Medikament dieser Klasse zu diesem Zeitpunkt dauerhaft eingenommen wurde.

Tab. 5: Deskription der Medikamentenklassen in der Dauermedikation

Pharmakaklasse	Anzahl von 98	% der Patienten	Pharmakaklasse	Anzahl von 98	% der Patienten
Analgetika	20	20,4	Diuretika	35	35,7
Antiarrhythmika	1	1,0	Gichtmittel	1	1,0
Antidiabetika	6	6,1	Immunmodulatoren	13	13,3
Antihypertonika	13	13,3	Kardiaka	4	4,1
Antikoagulantia	9	9,0	Koronarmittel	9	9,2
Antiphlogistika	0	0,0	Lipidsenker	11	11,2
Arteriosklerosemittel	0	0,0	Psychopharmaka	16	16,3
Beta-Rezept., Ca-Kanal-Blocker, Hemmstoffe des RAAS	30	30,6	Spasmolytika / Anticholinergika	0	0,0
Broncholytika / Antiasthmatica	80	81,6	Thrombozytenaggregationshemmer	13	13,3
Kortikoide	63	64,3			

Laborchemische Untersuchungen:

Es folgt die deskriptive Darstellung der erhobenen laborchemischer Daten der Organempfänger zum Zeitpunkt der Listung bei Eurotransplant.

Der Kreatininwert aus dem Serum der Patienten betrug zwischen 0,45 mg/dl und 1,58 mg/dl ($\bar{x}$ =1,1399 mg/dl, n=103). Die glomeruläre Filtrationsrate betrug dabei minimal 36,90 ml/min/1,73m² und maximal 176,70 ml/min/1,73m² ($\bar{x}$ =90,75 ml/min/1,73m², n=99); per Kreatinin-Clearance im 24h-Urin gemessen (n=42) oder mittels CKD-EPI Formel selbst berechnet (n=57). Der Wert des Gesamt-Bilirubins betrug zwischen Minimum 0,13 mg/dl und Maximum 1,54 mg/dl ($\bar{x}$ =0,55 mg/dl, n=99). Von den Patienten mit bekanntem Serostatus hatten gegen EBV 84 Patienten (87,5 %, n=96) Antikörper der Klasse IgG, 85 Patienten (88,5 %, n=96) IgG Antikörper gegen HSV; weiter wurden gegen CMV 62 Patienten (62,6 %, n=99) und gegen VZV 88 Patienten (92,6 %, n=95) jeweils für IgG Antikörper positiv getestet.

Ebenso wurden die Ergebnisse des qualitativen Toxoplasmose-Antikörper-Suchtests untersucht, der bei 53,2 % der Patienten (49/92) ein positives Ergebnis aufwies. Zudem wurde mittels eines Treponema-pallidum-Partikel-Agglutinationstest (TPPA) ein Screening auf eine Infektion mit Treponema pallidum durchgeführt, das bei einem Patienten (1,1 %, n=87) positiv ausfiel. Von den Tests auf Antikörper gegen Candida albicans verliefen 45 (52,9 %, n=85) positiv. Der ELISA Test auf Aspergillen hingegen war bei vier Patienten (4,3 %, n=94) positiv.

Pneumologische Untersuchungen:

Die erfassten Werte der Ein-Sekunden-Kapazität zum Zeitpunkt der Listung lagen zwischen 13,1 % und 81,0 % des Solls des FEV₁ des jeweiligen Patienten (n=97). Dabei betrug der Mittelwert der 97 Patienten 31,61 % des Solls. Der Wert der forcierten Vitalkapazität reichte von 17,9 bis 104,0 % des Solls ($\bar{x}$ =52,48 %, n=103), wobei der Wert von 44 Patienten in Expiration und von 57 Patienten in der Inspiration gemessen vorlag. Die mittlere Gehstrecke beim 6-Minuten-Gehversuch lag bei 129,14 m (0,00 m bis 420,00 m, n=99). Der dazugehörige SpO₂-Wert zum Ende des Tests betrug im Mittel 87,09 % (66 % bis 98 %, n=46). Bei 15 Patienten lag eine Angabe über einen vorzeitigen Abbruch des 6-Minuten-Gehversuches (n = 49) vor. In der zum Listungszeitpunkt durchgeführten kapillären Blutgasanalyse betrug der CO₂-Partialdruck im Mittel 5,66 kPa (3,60 bis 9,00 kPa, n=99). Dabei wies der Sauerstoffpartialdruck einen Mittelwert von 7,80 kPa (4,50 bis 13,91 kPa, n=95) auf. Zum Zeitpunkt dieser Untersuchung erhielten 25 Patienten (n=95) Sauerstoff per Inhalation (1-8 Liter/Minute), 70 Patienten wurden unter Raumlufbedingungen untersucht und bei acht Patienten lag keine Information über eine mögliche Sauerstoffgabe zum Untersuchungszeitpunkt vor.

Die zum Zeitpunkt der Listung beim Patientenkollektiv vorliegende Sauerstoff- und Beatmungspflicht werden folgend in Tabellen 6 und 7 dargestellt

Tab. 6: Deskription der Art der Beatmungspflicht

Beatmungspflicht	Anzahl von 100 Patienten	% der Patienten
Keine	8	8,0
Sauerstoff nur bei Belastung	11	11,0
Sauerstoff in Ruhe	68	68,0
Intermittierend BiPAP	12	12,0
Kontrollierte Beatmung	1	1,0

Tab. 7: Deskription der Höhe des Sauerstoffbedarfs

Sauerstoffbedarf in Liter/Minute	Anzahl von 100 Patienten	% der Patienten
0	8	8,0
1	6	6,0
2	46	46,0
3	24	24,0
4	11	11,0
5	2	2,0
6	0	0,0
7	1	1,0
8	2	2,0

Der in der kapillären BGA zum Listungszeitpunkt ebenfalls ermittelte pH-Wert lag im Mittel bei 7,43 (7,35 bis 7,52, n=93). Der dazugehörige *base-excess* wurde im Mittel bei + 3,78 mmol/l (-1,7 bis + 16,6 mmol/l, n=93) gemessen.

Kardiologische Untersuchungen:

Die Übersicht über die erhobenen Herzklappenvitien aus der echokardiographischen Untersuchung zeigen zunächst die Tab. 8 - 11.

Tab. 8: Deskription von Aortenklappenvitien

Aortenklappenvitium	Anzahl von 95 Patienten	% der Patienten
Keins	83	87,4
Insuffizienz leicht	8	8,4
Insuffizienz mittel	2	2,1
Stenose leicht	2	2,1

Tab. 9: Deskription von Mitralklappenvitien

Mitralklappenvitium	Anzahl von 95 Patienten	% der Patienten
Keins	60	63,2
Insuffizienz leicht	34	35,8
Stenose leicht	1	1,1

Tab. 10: Deskription von Trikuspidalklappenvitien

Trikuspidalklappenvitium	Anzahl von 95 Patienten	% der Patienten
Keins	53	55,8
Insuffizienz leicht	35	36,8
Insuffizienz mittel	5	5,3
Insuffizienz schwer	2	2,1

Tab. 11: Deskription von Pulmonalklappenvitien

Pulmonalklappenvitium	Anzahl von 95 Patienten	% der Patienten
Keins	85	89,5
Insuffizienz leicht	9	9,5
Insuffizienz mittel	1	1,1

Eine diastolische Relaxationsstörung war bei 49 Patienten (52,7 %, n=93) echokardiographisch feststellbar. Eine Linksherzhypertrophie wurde hingegen bei 27 Patienten (29,0 %, n=93) detektiert und in die Datenbank erfasst. Die gemessene TAPSE betrug sofern bekannt im Mittel 2,08 cm (1,20 bis 3,20 cm, n=29).

Bei der sonographischen Untersuchung der Carotiden erfüllten 32 Patienten (36,0 %, n=89) die Kriterien einer Makroangiopathie zum Listungszeitpunkt.

In der Rechtsherzkatheteruntersuchung lag der gemessene systolische pulmonalarterielle Druck zwischen 20 und 117 mmHg ($\bar{x}$ =38,64 mmHg, n=99). Der dazugehörige mittlere pulmonalarterielle Druck wurde zwischen 11 und 90 mmHg ($\bar{x}$ =24,98 mmHg, n=99) angegeben. Der mitbestimmte pulmonale Venenverschlussdruck (PWP) als indirektes Maß für den Druck im linken Vorhof lag im erhobenen Patientenkollektiv zwischen 2 und 46 mmHg ($\bar{x}$ =9,69 mmHg, n=99). Der Herzindex wurde mit Werten zwischen 1,30 und 7,30 Liter/m²/Minute ($\bar{x}$ =3,00 Liter/m²/Minute, n=77) erhoben. Der ebenfalls im Rahmen der Rechtsherzkatheteruntersuchung gemessene rechtsatriale Druck als Näherungswert zum zentralen Venendruck lag bei Werten zwischen 1 und 14 mmHg ($\bar{x}$ =5,86 mmHg, n=79).

Radiologische und nuklearmedizinische Untersuchungen:

Bei den durchgeführten CT-Untersuchungen und der HNO-ärztlichen Befundung wurde bei 22 Patienten (22,4 %, n=98) sichere Zeichen einer chronischen Sinusitis diagnostiziert. Die bei der Dual-Röntgen-Absorptionsmetrie ermittelten T-Scores der Knochendichte und der dazugehörigen Anamnese bezüglich möglicherweise osteoporotisch bedingten Wirbelkörper- oder extraspinalen Frakturen (n=94) wurden gemäß der Einteilung der WHO wie folgt klassifiziert: normale Knochendichte, Osteopenie und Osteoporose Grad I-III. Die Verteilung dieser Diagnosen in unserer Stichprobe zeigt Abb. 26.

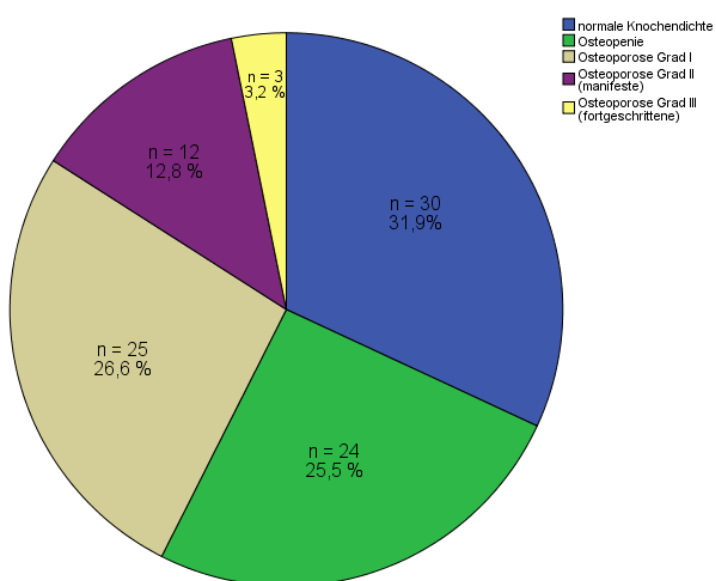


Abb. 26: deskriptive Darstellung der Grade der Osteoporose

In der Ventilations-Perfusionsszintigraphie wurde die linke Lunge im Mittel mit 46,06 %, die rechte Lunge somit im Mittel zu 53,94 % des Zeitvolumens des rechten Herzens durchblutet (n=79). Hierbei konnte festgestellt werden, dass bei den 40 im Patientenkollektiv vorhandenen einseitigen Transplantationen (38,8 %, n=103) bei denen eine entsprechende Szintigraphie durchgeführt wurde, in vier Fällen (10,0 %) die mit mehr als 50 % des Herzzeitvolumens durchblutete Lunge transplantiert wurde.

Hämatologische Untersuchungen:

In der durchgeführten HLA-Typisierung wurde bei sieben Patienten (7,8 %, n=90) ein HLA-B27 Allel gefunden. Der Test auf HLA-Antikörper vor der Transplantation lieferte bei neun Patienten (9,9 %, n=91) ein positives Ergebnis. Einer dieser Organempfänger (1,1 % der Patienten mit bekannter HLA Typisierung) hatte dabei geringgradige Antikörper gegen ein HLA-Allel des Organspenders. Die HLA-Merkmale von Organempfänger und Organspender konnten in 79 Fällen (76,7 %) direkt miteinander verglichen werden. Hierbei wurden im Vergleich Organspender zu Organempfänger für den A-Locus 51 Mal (64,6 %) zwei von maximal zwei möglichen *mismatches*, 16 Mal (20,3 %) ein *mismatch* und zwölf Mal (15,2 %) kein *mismatch* gefunden. Entsprechende Analysen der anderen untersuchten Loci zeigten für den B-Locus entsprechend in 94,9 % der Fälle (75/79) zwei *mismatches*, in 2,5% (2/79) ein *mismatch* und in 2,5% (2/79) kein *mismatch*. Selbige Untersuchung für den DR-Locus ergab in 96,2% der Fälle (76/79) zwei *mismatches*, in 2,5% (2/79) ein *mismatch* und in 1,3% (1/79) kein *mismatch*. Überblickend wurde anschließend die Summe der *matches* vom Organspender zum Organempfänger für die Loci A, B und DR betrachtet. Hierbei ergibt sich von den 79 Vergleichen von Spender und Empfänger in 63,3% der Fälle (50/79) kein *match*, in 17,7% (14/79) ein *match*, in 15,2% (12/79) zwei *matches*, in 2,5% (2/79) drei *matches* und in 1,3% der Fälle (1/79) sechs von sechs maximal möglichen *matches* in den drei für die Transplantation von soliden Organen relevanten Loci A, B und DR.

4.1.2 Baselinedaten der Organspender

In der Datenerhebung konnte von insgesamt 87 Organspendern (84,46 % der insgesamt 103 ausgewerteten Transplantationsfälle) Baselinedaten der Organspender erfasst werden. Der jüngste Organspender war 12 Jahre alt, der

älteste Spender 76 Jahre ($\bar{x}=43,91$ Jahre , $n=87$). Dabei waren 57,5% (50/87) männlichen und 42,5% (37/87) weiblichen Geschlechts. Bei Körpergrößen zwischen 1,57 m und 1,92 m ($\bar{x}=1,74$, $n=87$) wogen die Patienten 42 kg bis 120 kg ($\bar{x}=76,10$ kg, $n=87$). Hieraus resultierte ein BMI der Organspender zwischen 15,24 kg/m² und 41,52 kg/m² ($\bar{x}=25,14$ kg/m², $n=87$). Die geschätzte totale Lungenkapazität der Spender betrug zwischen 4,57 und 8,26 Litern ($\bar{x}=6,36$ Liter, $n=87$). Die serologische Untersuchung bezüglich etwaiger Virusinfektionen bei den Organspendern betrifft nur die Angabe des Vorhandenseins von Antikörpern der Klasse IgG gegen CMV, welche bei 47,1 % der Organspendern (41/87) ein positives Ergebnis aufwies. Der Horowitz-Index der Spender bewegte sich in einem Bereich zwischen 39,60 mmHg und 733,33 mmHg ($\bar{x}=418,23$ mmHg, $n=68$). Das C-reaktive Protein (CRP) lag in einem Bereich zwischen 0,22 mg/dl und 103,00 mg/dl ($\bar{x}=10,61$ mg/dl, $n=65$). Dabei lag bei 95,38% der Patienten (62/68) bei der letzten vor der Organentnahme durchgeführten Blutentnahme das CRP über dem allgemein angenommenem Referenzwert für die gesunde Allgemeinbevölkerung ($> 0,5$ mg/dl) (Herold, 2017). In 83,9% der Fälle (73/87) wurde ein Serumkreatininwert des Spenders von Eurotransplant übermittelt. Die erfassten Kreatininwerte lagen in einem Bereich zwischen 0,01 mg/dl und 8,18 mg/dl ($\bar{x}=1,09$ mg/dl). Hierbei wurde der allgemeine altersunabhängige Referenzbereich von 0,90 mg/dl für Frauen bzw. 1,10 mg/dl für Männer (Herold, 2017) von insgesamt 28,7% der Organspender (25/103) überschritten.

In unserem Kollektiv hatten 39,0 % der Organspender (30/77) eine positive Raucheranamnese, wenn diese von Eurotransplant übermittelt wurde, wobei nicht zwischen abstinenter und aktiver Raucher oder der Menge des kumulativen Nikotinkonsums (*packyears*) differenziert werden konnte.

39,1 % der Spender (34/87) hatten Blutgruppe 0, 50,6 % der Spender (44/87) Blutgruppe A, 6,9 % der Spender (6/87) Blutgruppe B und 3,4 % der Spender (3/87) hatten die Blutgruppe AB. Bezüglich des Rhesusfaktors waren 82,6 % der Spender (71/87) positiv und 17,4 % Spender (15/87) negativ. Die von Eurotransplant übermittelte Todesursache der Organspender wurde in traumatische und nicht traumatische Ursachen eingeteilt. Eine eindeutig traumatisch bedingte Ursache lag in 29,7 % der Fälle (27/91) vor. 70,3 % der Organspender (64/91) starben nach den Angaben von Eurotransplant einem nicht primär traumatisch bedingten oder einem nicht klar traumatisch zuzuordnenden Tod.

4.1.3 Verlaufsdaten

Zum Ende des Erhebungszeitraumes der vorliegenden Studie am 18.10.2016 waren 60 der 103 Patienten (58,3 %) bereits verstorben. Das mediane Überleben nach der Transplantation der 103 ersttransplantierten Patienten betrug 98,56 Monate (entspricht 3006 Tagen oder 8,21 Jahren). Aufgrund der Vergleichbarkeit der Überlebenszeiten, auch zu den anderen Endpunkten hin, wird im Folgenden das mediane Überleben in Monaten mit zwei Dezimalstellen angegeben. Abb. 27 zeigt die Überlebenskurve der Patienten, wobei „Tag 0“ den Tag der jeweiligen Transplantation darstellt.

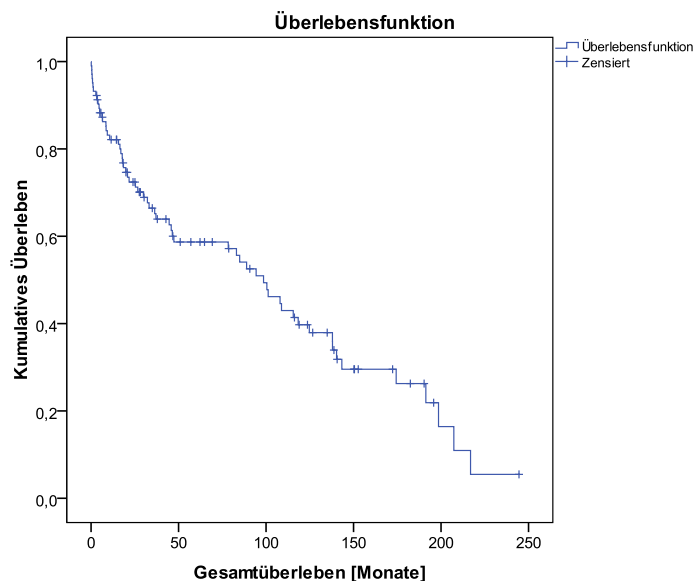


Abb. 27: Überlebenskurve: Gesamtüberleben nach LTx

Durch die kontinuierliche Nachverfolgung und der damit verbundenen Beobachtung des Verlaufs des FEV₁ konnten die Zeiträume bis zum Eintreten eines BOS I und unter Umständen im Verlauf folgenden BOS III ermittelt werden. Der Eintritt des Todes und das Eintreten eines BOS wurden, wie in Kap. 3.3.2 beschrieben, als konkurrierende Ereignisse gesehen, sodass ausschließlich die gemeinsamen Endpunkte des „BOS I freien Überlebens“ und andererseits des „BOS III freien Überlebens“ ermittelt wurden. Abb. 28 und 29 zeigen die Überlebenskurven bezüglich dieser beiden Endpunkte über das gesamte Patientenkollektiv hinweg. Die hier gezeigten Grafiken bezüglich des BOS zeigen das vollständige in Kap. 3.2 erwähnte Patientenkollektiv mit 103 Fällen, abzüglich von 9 Patienten (8,74%), bei denen definitionsgemäß ein restriktives Allograftsyndrom (RAS) eingetreten ist. Die 9 Patienten, die unter die RAS-Kriterien fallen, können im weiteren Verlauf definitionsgemäß kein BOS mehr entwickeln (Sato et al., 2011).

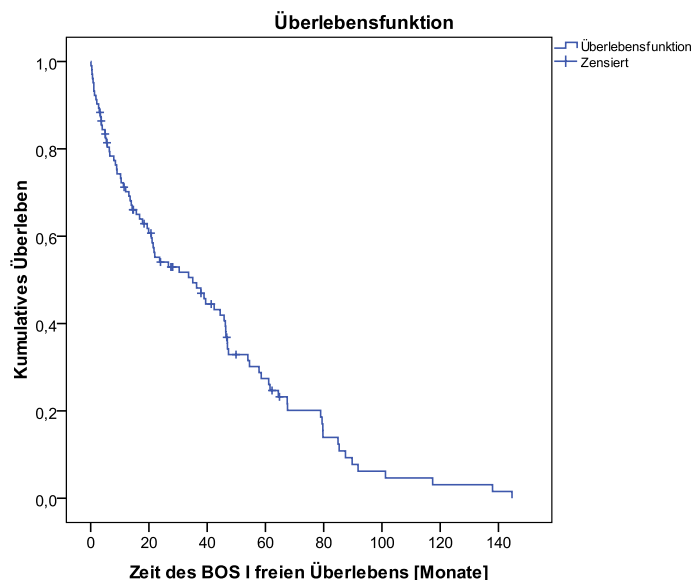


Abb. 28: Überlebenskurve: BOS I freies Überleben nach LTx

Bis zum Ende des Beobachtungszeitraumes war bei 77 der 94 Patienten (81,9 %) bereits ein BOS I und/oder der Tod eingetreten. Das BOS I freie Überleben betrug im Median 35,05 Monate.

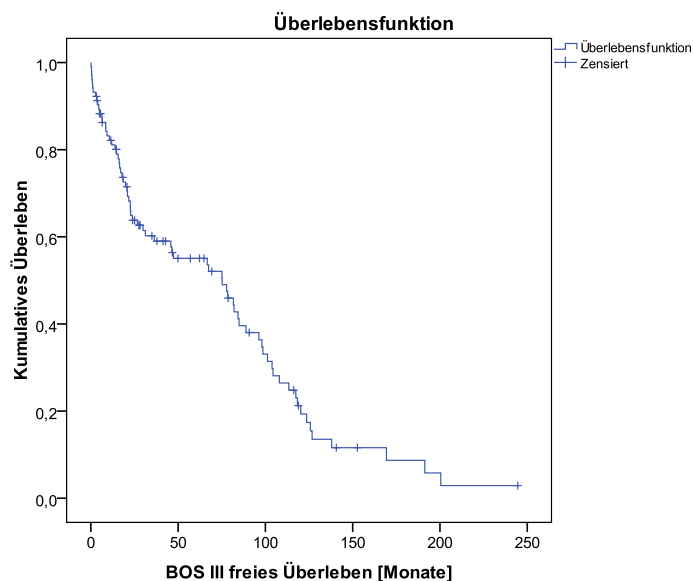


Abb. 29: Überlebenskurve: BOS III freies Überleben nach LTx

Bis zum Ende des Beobachtungszeitraumes war bei 64 von 94 Patienten (68,1%) bereits ein BOS III und/oder der Tod eingetreten. Das BOS III freie Überleben betrug im Median 75,25 Monate.

Der Status einer Heim-Sauerstoffpflicht nach der Transplantation bis zum Ende des jeweiligen Beobachtungszeitraumes konnte bei 94 Patienten (91,3 %) als Faktor zur Ermittlung der weiteren Studienendpunkte erfasst werden.

Im Verlauf nach der Transplantation wurden 28,7 % der Patienten (27/94) heimsauerstoffpflichtig im Sinne einer dauerhaften Heim-Sauerstofftherapie. Bei den restlichen 71,3 % der Patienten (67/94) war keine Heim-Sauerstoffpflicht bis zum Ende des Beobachtungszeitraumes bzw. bis zum Tod eingetreten. Wenn eine Heim-Sauerstoffpflicht auftrat, ist dieser Zustand im Median 81,57 Monate nach der Transplantation eingetreten (mindestens 0,00 Monate, maximal 170,90 Monate). Abb. 30 zeigt die Überlebensfunktion für den Eintritt einer Heim-Sauerstoffpflicht nach der Lungentransplantation.

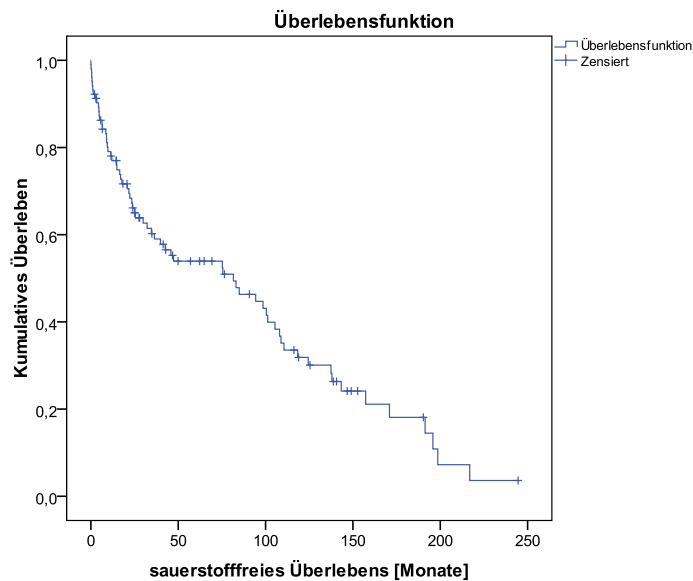


Abb. 30: Überlebenskurve: Heim-sauerstofffreies Überleben nach LTx

Der definierte kombinierte Endpunkt, welcher das Auftreten eines BOS III und/oder einer Heim-Sauerstoffpflicht und/oder des Todes beschreibt, war bei 71,8 % der Patienten (74/103) bis zum Ende des Beobachtungszeitraumes eingetreten. Somit lebten zum Ende der Datenerhebung 28,2 % Patienten (29/103) ohne BOS III und hatten zudem keine dauerhafte Heim-Sauerstoffpflicht. Wenn ein Ereignis dieses kombinierten Endpunktes eintrat, ist dieses im Median nach 67,48 Monaten eingetreten (Mindestens 0,00 Monate, maximal 200,46 Monate nach der Transplantation). Die nun folgende Abb. 31 zeigt die Überlebenskurve zum kombinierten Endpunkt (KE): dem BOS III und dem sauerstofffreien Überleben.

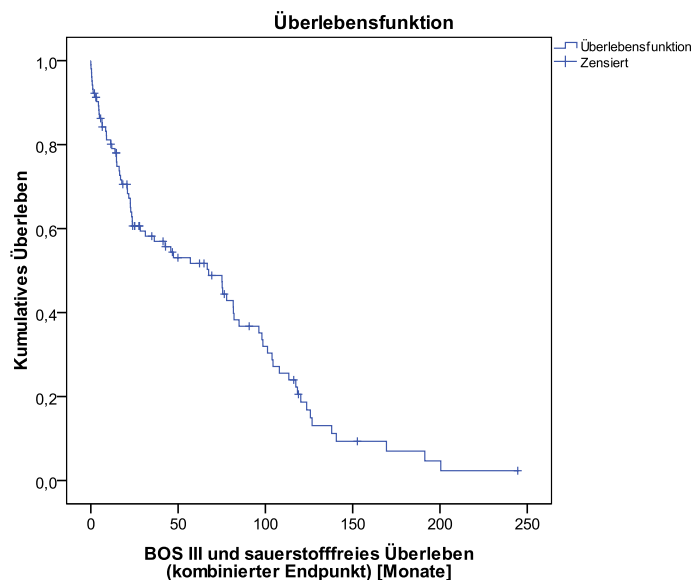


Abb. 31: Überlebenskurve: Zeit bis zum kombinierten Endpunkt

Die im Verlauf nach der erstmaligen ein- oder beidseitigen Lungentransplantation erfassten Maximalwerte für das FEV₁ betrugen zwischen 0,99 und 4,35 Litern ($\bar{x}$ =2,34 Liter). Aus dem Vergleich mit dem jeweils berechneten Durchschnittswert für entsprechend gesunde, gleichgeschlechtliche, gleichaltrige und gleichgroße Patienten (vgl. zum Vorgehen von (Quanjer et al., 1993)) ergaben sich Werte zwischen 40,15 % und 143,78 % des Solls ($\bar{x}$ =76,02 %) für das maximal erreichte FEV₁ nach der Transplantation. Abb. 32 zeigt die Verteilung der FEV₁-Werte in % des jeweiligen Solls, welche die Patienten nach Transplantation maximal im Verlauf erreichten.

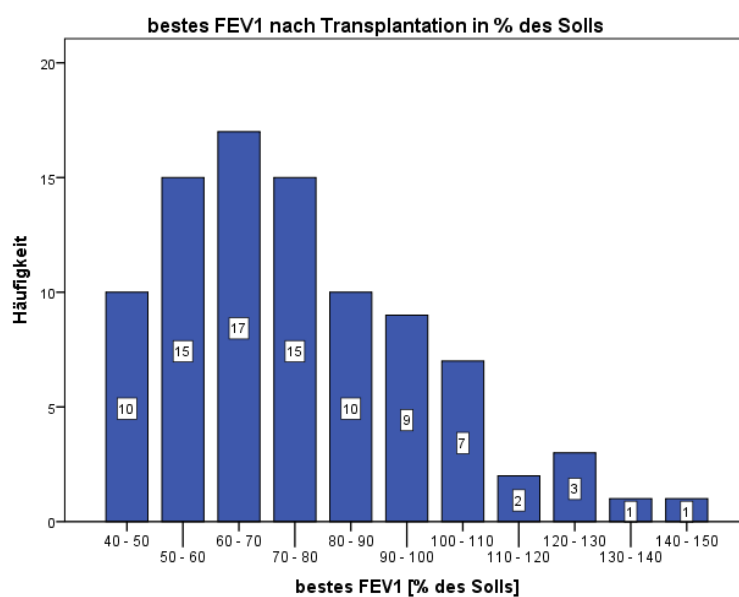


Abb. 32: Bester FEV₁-Wert nach der Transplantation

Die nach der Messung des maximalen FEV₁ nach Transplantation im Verlauf am niedrigsten gemessenen Werte für das FEV₁ betrugen zwischen 0,43 Litern und 3,87 Litern ($\bar{x}$ =1,28 Liter).

4.1.4 Transplantationsspezifische Daten

In 58 der 103 Fälle (56,3 %) wurde eine bilaterale Transplantation durchgeführt. In den 44 Fällen (42,7 %) mit einseitiger Transplantation wurde bei 25 Patienten die rechte Lunge und bei 19 Patienten nur die linke Lunge transplantiert. In einem Fall (1,0 %) konnte die Transplantationsart retrospektiv nicht erfasst werden.

Der Listungsstatus war bis zu dessen Abschaffung durch die Einführung des LAS in Deutschland am 11.12.2011 für 62 Patienten vorhanden. Hiervon waren zum erstmaligen Listungszeitpunkt 60 Patienten (96,8 %) T = *transplantable*, 1 Patient (1,6 %) U = *urgent* und 1 Patient (1,6 %) als HU = *high urgent* gelistet. Durch Reevaluationen bis zur Transplantation wurden Zustandsveränderungen erfasst und der Listungsstatus wurde bei Bedarf entsprechend korrigiert. Zum Zeitpunkt der jeweiligen Transplantation waren von den 62 Patienten 40 Patienten (64,5 %) mit T, vier Patienten (6,5 %) mit U und 18 Patienten (29,0 %) mit dem Status HU gelistet.

Ein LAS-Wert war nach dessen Einführung in Deutschland am 11.12.2011 für alle 36 Patienten, die nach diesem Datum erstmalig gelistet wurden, vorhanden. Für alle anderen Patienten, die vor LAS Einführung erstmalig gelistet wurden und somit keinen von Eurotransplant ermittelten LAS hatten, wurde aus den im Datensatz befindlichen Daten ein fiktiver LAS mittels LAS-Rechner auf der Website von Eurotransplant (www.eurotransplant.org) berechnet (EurotransplantFoundation, 2017). Die Berechnung eines fiktiven LAS war für 62 Patienten (92,5 %) des verbleibenden Kollektivs ohne bekannten Eurotransplant LAS durch Verwendung der erfassten Daten möglich. Eine deskriptive Übersicht über diese beiden Gruppen zeigt Tab. 12.

Tab. 12: Höhe des LAS im Kollektiv vor und nach LAS-Einführung

LAS zum Listungszeitpunkt	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	SD
Selbst fiktiv berechnet (vor LAS Einführung)	62	28,8078	53,7737	35,2763	5,8048
Durch Eurotransplant (nach LAS Einführung)	36	28,9683	89,4728	37,1418	10,8876

Für alle 36 Patienten, für die zum Listungszeitpunkt bereits ein LAS von Eurotransplant ermittelt war, konnte ein durch Reevaluationen in der Wartezeit

teilweise abweichender LAS zum Transplantationszeitpunkt erhoben werden. Der LAS zum Transplantationszeitpunkt war bei 26 Patienten (25,2 %) mit dem LAS zum Listungszeitpunkt identisch. Ein Patient (1,0 %) hatte einen um 1,2506 Punkte verringerten LAS. Die anderen Patienten (8,7 %, 9/103) hatten zum Transplantationszeitpunkt einen höheren LAS als zum Listungszeitpunkt. Dies ergab für alle 36 Patienten mit bekanntem LAS eine durchschnittliche Erhöhung des LAS zwischen Listungs- und Transplantationszeitpunkt um 0,2217 Punkte in der Wartezeit. Die Wartezeit zwischen Listung und Transplantation betrug zwischen 0 und 1444 Tagen ($\bar{x}$ =246,91 Tage).

4.2 Univariate Analysen

Im Folgenden werden die Ergebnisse der univariaten Analysen hinsichtlich der organempfänger- und organspenderbezogenen Variablen berichtet. Jede verwendete Variable wurde wie beschrieben einzeln zu den fünf Studienendpunkten hin untersucht. Dargestellt werden nur Ergebnisse aus der explorativen univariaten Datenanalyse, die einen bedeutsamen statistischen Zusammenhang zu einem oder mehreren Endpunkten aufweisen (Cut-Off-Wert für die Darstellung in diesem Kapitel $p = 0,150$). Für erwähnte, aber nicht signifikante Ergebnisse ($p > 0,050$) finden sich aufgrund der besseren Lesbarkeit entsprechende Grafiken im Anhang dieser Arbeit. Hierzu finden sich Verweise an entsprechender Stelle.

4.2.1 Allgemeine Eigenschaften des Organempfängers

Zu Beginn der univariaten Analysen wurden die allgemeinen Patienteneigenschaften zu den fünf Studienendpunkten hin untersucht. Tab. 13 zeigt den statistischen Zusammenhang des Alters des Organempfängers zum Listungszeitpunkt auf die Studienendpunkte.

Tab. 13: Alter zum Transplantationszeitpunkt in Jahren

	HR	[95% CI]	p
BOS I freies Überleben	1,022	[1,003 ; 1,042]	0,024
BOS III freies Überleben	1,018	[0,997 ; 1,040]	0,100
Heim-sauerstofffreies Überleben	1,028	[1,006 ; 1,051]	0,009
Gesamtüberleben	1,037	[1,013 ; 1,063]	0,003
kombinierter Endpunkt	1,019	[0,998 ; 1,041]	0,074

Patienten ab dem 50. Lebensjahr ($n = 72$) zeigten zudem gegenüber jüngeren Patienten im log-rank Test ein signifikant geringeres Gesamtüberleben (im Median

174,36 vs. 46,43 Monate, $\chi^2 = 11,940$, $p \leq 0,001$, Abb. 33), ein kürzeres BOS I freies Überleben ($\chi^2 = 5,380$, $p = 0,020$), ein kürzeres BOS III freies Überleben ($\chi^2 = 4,253$, $p = 0,039$), eine verkürzte Zeit des Heim-sauerstofffreien Überlebens ($\chi^2 = 9,757$, $p = 0,002$), sowie einen signifikant früheren Eintritt in den kombinierten Endpunkt ($\chi^2 = 3,959$, $p = 0,047$, Abb. 34) gegenüber den Patienten, die zum Transplantationszeitpunkt das 50. Lebensjahr noch nicht vollendet hatten (n= 31).

Ebenso kann nach einer Kategorisierung des Patientenalters in 5-Jahres-Abschnitte für das HR der Gesamtsterblichkeit nach einer Lungentransplantation ein signifikanter Unterschied beobachtet werden ($p = 0,007$): <45 Jahre HR 1,00, 46-50 Jahre HR 1,53, 51-55 Jahre HR 2,50, 56-60 Jahre HR 3,70, >60 Jahre HR 3,33.

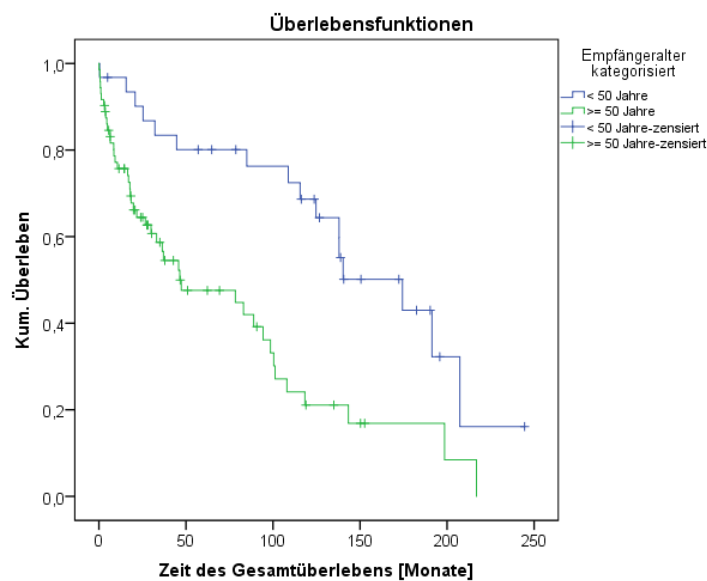


Abb. 33: Zeit des Gesamtüberlebens für Patienten ≥ 50 Jahre vs. < 50 Jahre

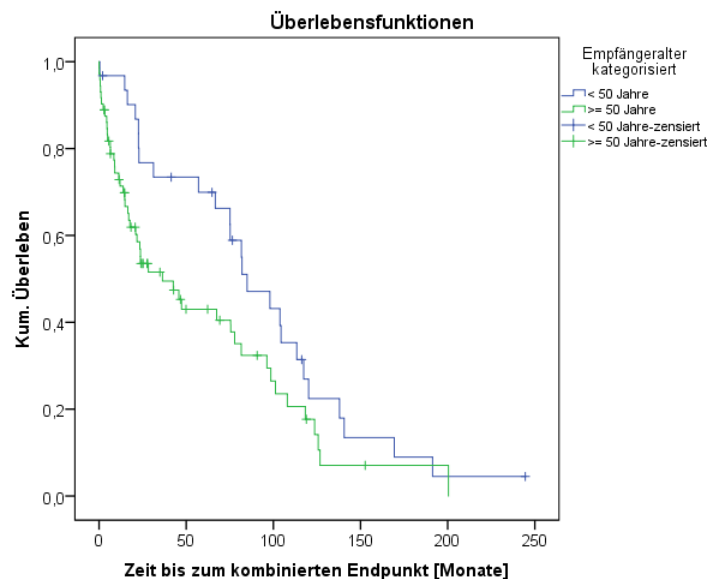


Abb. 34: Zeit bis zum KE für Patienten ≥ 50 Jahre vs. < 50 Jahre

Die zur Transplantation führende Diagnose nach ICD-10 wurde ebenfalls auf ihren Einfluss auf die Studienendpunkte getestet. Lediglich für das BOS I freie Überleben ($\chi^2 = 13,658$, $p = 0,091$) zeigte sich ein statistisch relevanter Unterschied zwischen den verschiedenen Hauptdiagnosen. Daher wurden für weitere Analysen die Diagnosen in Gruppen eingeteilt (COPD und alpha-1-Antitrypsinmangel vs. alle anderen) und diese dann bezüglich ihres Verhaltens zu den Endpunkten hin verglichen. Tab. 14 und Abb. 35 zeigen im Folgenden die statistischen Unterschiede zwischen den beiden Kategorien der Hauptdiagnosen zu den Studienendpunkten.

Tab. 14: Kategorisierte Hauptdiagnosen (COPD, a-1-Antitr.mangel vs. Sonstige)

BOS I freies Überleben	Median [Monate]	[95 % CI]	p
COPD, alpha-1-Ant. (n = 58)	22,0	[1,4; 42,6]	0,010
Sonstige Diagnose (n = 44)	46,4	[33,5 ; 59,3]	
BOS III freies Überleben			
COPD, alpha-1-Ant. (n = 58)	47,3	[7,6 ; 87,0]	0,481
Sonstige Diagnose (n = 44)	84,3	[71,8 ; 96,9]	
Heim-sauerstofffreies Überleben			
COPD, alpha-1-Ant. (n = 58)	47,3	[0,0 ; 103,1]	0,240
Sonstige Diagnose (n = 44)	101,2	[70,2 ; 132,2]	
Gesamtüberleben			
COPD, alpha-1-Ant. (n = 58)	78,4	[24,5 ; 132,3]	0,219
Sonstige Diagnose (n = 44)	124,7	[79,4 ; 170,0]	
Kombinierter Endpunkt			
COPD, alpha-1-Ant. (n = 58)	47,3	[4,5 ; 90,1]	0,411
Sonstige Diagnose (n = 44)	81,7	[72,8 ; 90,5]	

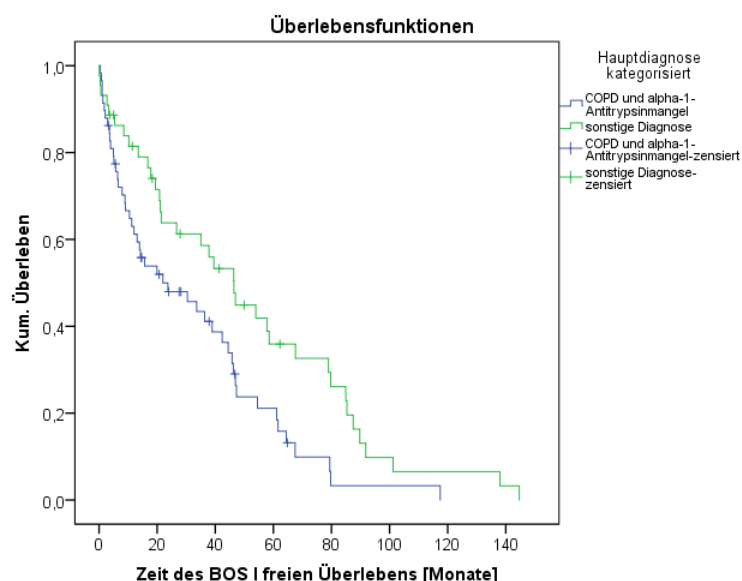


Abb. 35: Zeit des BOS I freien Überlebens je nach Diagnosekategorie

Im Anhang dieser Arbeit finden sich als Abb. A3 die entsprechenden Kaplan-Meier Kurven für die Zeit des Gesamtüberlebens ($p = 0,219$ im log-rank Test).

Tab. 15 zeigt nun folgend eine Übersicht der Medikamentengruppen, die mindestens zu einem Endpunkt eine signifikante Korrelation ($p \leq 0,050$) aufwiesen.

Tab. 15: Signifikante Medikamente in der Dauermedikation

Analgetika <i>Dauermedikation (20 / 98)</i>	Median [Monate]	[95 % CI]	χ^2	p
<i>BOS I freies Überleben</i>				
keine Einnahme	38,9	[24,0 ; 53,8]	1,906	0,167
Dauermedikation	16,8	[5,0 ; 28,6]		
<i>BOS III freies Überleben</i>				
keine Einnahme	78,4	[60,7 ; 96,1]	4,872	0,027
Dauermedikation	21,0	[13,2 ; 28,8]		
<i>Heim-sauerstofffreies Überleben</i>				
keine Einnahme	94,3	[67,3 ; 121,3]	7,766	0,005
Dauermedikation	25,4	[0,0 ; 53,4]		
<i>Gesamtüberleben</i>				
keine Einnahme	101,2	[65,9 ; 136,5]	6,168	0,013
Dauermedikation	44,6	[6,1 ; 83,2]		
<i>kombinierter Endpunkt</i>				
keine Einnahme	75,5	[59,7 ; 91,3]	4,265	0,039
Dauermedikation	21,0	[8,8 ; 33,2]		
Beta-R., Ca.-Kanalblocker, Hemmer des RAAS <i>Dauermedikation (30 / 98)</i>	Median [Monate]	[95 % CI]	χ^2	p
<i>BOS I freies Überleben</i>				
keine Einnahme	38,9	[19,2 ; 58,6]	1,015	0,314
Dauermedikation	13,9	[0,0 ; 41,4]		
<i>BOS III freies Überleben</i>				
keine Einnahme	81,7	[71,2 ; 92,1]	2,518	0,113
Dauermedikation	47,3	[3,2 ; 91,5]		
<i>Heim-sauerstofffreies Überleben</i>				
keine Einnahme	94,3	[63,3 ; 125,4]	4,149	0,042
Dauermedikation	34,7	[0,0 ; 76,2]		
<i>Gesamtüberleben</i>				
keine Einnahme	108,8	[84,0 ; 133,7]	6,604	0,010
Dauermedikation	47,3	[0,0 ; 112,1]		
<i>kombinierter Endpunkt</i>				
keine Einnahme	77,8	[61,6 ; 94,0]	2,965	0,085
Dauermedikation	17,0	[0,0 ; 51,8]		

Thrombozyten- aggregationshemmer <i>Dauermedikation (13 / 98)</i>	Median [Monate]	[95 % CI]	χ^2	p
<i>BOS I freies Überleben</i>				
keine Einnahme	38,9	[17,3 ; 60,5]	2,943	0,086
Dauermedikation	26,7	[0,0 ; 55,7]		
<i>BOS III freies Überleben</i>				
keine Einnahme	78,4	[61,7 ; 95,0]	3,325	0,068
Dauermedikation	26,7	[11,7 ; 41,7]		
<i>Heim-sauerstofffreies Überleben</i>				
keine Einnahme	94,3	[66,2 ; 122,4]	6,364	0,012
Dauermedikation	23,4	[0,6 ; 46,2]		
<i>Gesamtüberleben</i>				
keine Einnahme	101,2	[74,9 ; 127,5]	2,833	0,092
Dauermedikation	37,1	[17,5 ; 56,7]		
<i>kombinierter Endpunkt</i>				
keine Einnahme	75,5	[61,0 ; 90,0]	5,405	0,020
Dauermedikation	21,0	[9,1 ; 32,9]		

Für weitere Medikamentengruppen konnten Zusammenhänge zu einem oder mehreren Studienendpunkten zum 10 %-Signifikanzniveau gefunden werden. Hierunter fallen die Gruppen der Broncholytika, die Lipidsenker, Koronarmittel, Psychopharmaka sowie Antidiabetika. Für die Dauereinnahme folgender Medikamentengruppen konnten keine relevanten Zusammenhänge ($p > 0,100$) zu den Endpunkten der Studie identifiziert werden: Antiarrhythmika, Antihypertonika, Antikoagulantia, Antiphlogistika, Arteriosklerosemittel, Kortikoide, Diuretika, Gichtmittel, Immunmodulatoren, Kardiaka und Spasmolytika/Anticholinergika.

Das Geschlecht der Organempfänger spielte keine signifikante Rolle bezüglich der in der Studie angelegten Endpunkte ($p > 0,100$, s. bzgl. eines Vergleichs der Geschlechter zwischen Organempfänger und Organspender Kap. 4.2.7) Der für jeden Patienten ermittelte Body-Mass-Index (BMI) zeigte wie auch die Körpergröße und das Körpergewicht keinen statistisch bedeutsamen Einfluss (je $p > 0,050$). Auch die Analyse der Patientengruppe mit Adipositas ($\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$) ($n=13$) zeigte gegenüber Patienten ohne Adipositas ($\text{BMI} < 30 \text{ kg/m}^2$, $n=85$) keine signifikanten Unterschiede ($p > 0,100$).

In der Analyse ausgewählter Vorerkrankungen des Organempfängers hatte ein vorhandener Diabetes mellitus zum Listungszeitpunkt, wie auch eine Ösophagitis/Gastritis oder auch eine psychiatrische Vorerkrankung keinen signifikanten Einfluss ($p > 0,100$) auf die Endpunkte der Studie. Ebenso konnten für

die Blutgruppe im AB0-System und den rhesus-Faktor keine statistisch relevanten Unterschiede ($p > 0,100$) zu den Studienendpunkten festgestellt werden.

4.2.2 Parameter aus laborchemischen Untersuchungen

Zunächst zeigt Tab. 16 den Einfluss des Kreatininwerts zum Listungszeitpunkt in mg/dl auf die verschiedenen Endpunkte.

Tab. 16: Serumkreatininwert in mg/dl

	HR	[95% CI]	p
BOS I freies Überleben	0,980	[0,860 ; 1,116]	0,759
BOS III freies Überleben	0,836	[0,676 ; 1,035]	0,101
Heim-sauerstofffreies Überleben	0,836	[0,674 ; 1,037]	0,104
Gesamtüberleben	0,800	[0,636 ; 1,006]	0,056
kombinierter Endpunkt	0,895	[0,765 ; 1,047]	0,166

In der Analyse der GFR ($n=97$) konnte ebenso zu keinem der Endpunkte ein statistisch signifikanter Zusammenhang gefunden werden ($p > 0,050$). Auch die Kategorisierung der GFR in die Stadien der chronischen Niereninsuffizienz nach ICD-10 ergab keine statistische Signifikanz ($p > 0,050$).

Der für die Darstellung der Leberfunktion erhobene Wert des gesamt-Bilirubins im Serum zeigte keinen signifikanten Zusammenhang zu den Endpunkten der Studie (zu jedem Endpunkt $p > 0,200$). Für das mediane Überleben konnte pro mg/dl des Gesamt-Bilirubins ein HR von 0,698 ([95% CI 0,257 ; 1895], $p = 0,470$) und für den kombinierten Endpunkt ein HR von 0,593 ([95 % CI 0,242 ; 1,457], $p = 0,255$) beobachtet werden.

Anschließend wurden die erhobenen serologischen Daten der Organempfänger auf ihre Zusammenhänge zu den Studienendpunkten hin untersucht. Tab. 17 zeigt zunächst die Analyse bezüglich des positiven Nachweises von Antikörpern der Klasse IgG gegen CMV, bei der bereits statistische Zusammenhänge zu erkennen sind (für weiterführende Analysen bzgl. des CMV Antikörperstatus vgl. Kap. 4.2.7). Zusätzlich finden sich im Anhang dieser Arbeit finden Abb. A4 die entsprechenden Kaplan-Meier Kurven für die Zeit des Gesamtüberlebens ($p = 0,171$ im log-rank Test).

Tab. 17: CMV IgG beim Empfänger

CMV IgG AK beim Empfänger
vorhanden
(62 / 99)

	Median [Monate]	[95 % CI]	χ^2	p
BOS I freies Überleben				
keine CMV IgG Antikörper	47,0	[19,5 ; 74,4]	5,287	0,021
CMV IgG AK vorhanden	30,4	[8,7 ; 57,1]		
BOS III freies Überleben				
keine CMV IgG Antikörper	98,0	[67,4 ; 128,6]	2,214	0,137
CMV IgG AK vorhanden	64,5	[19,7 ; 115,3]		
Heim-sauerstofffreies Überleben				
keine CMV IgG Antikörper	101,2	[68,0 ; 134,4]	2,536	0,111
CMV IgG AK vorhanden	47,3	[2,5 ; 92,1]		
Gesamtüberleben				
keine CMV IgG Antikörper	115,4	[66,3 ; 164,8]	1,871	0,171
CMV IgG AK vorhanden	88,9	[29,2 ; 148,5]		
kombinierter Endpunkt				
keine CMV IgG Antikörper	84,9	[42,0 ; 127,8]	2,495	0,114
CMV IgG AK vorhanden	47,3	[0,0 ; 98,9]		

Einen entsprechenden statistisch relevanten Einfluss anderer in der Datenbank erhobener Antikörper (Antikörper der Klasse IgG gegen EBV, HSV und VZV) auf die Endpunkte der Studie konnte nicht gezeigt werden (jeweils $p > 0,100$). Neben den Virusserologien wurden die Ergebnisse der Suchtests auf eine zurückliegende Infektion mit *Toxoplasma gondii* und *Treponema pallidum* erhoben (vgl. Kap. 3.3.1). Für einen als positiv interpretierten Suchtest auf Toxoplasmose ergaben sich Zusammenhänge, die in Tab. 18 dargestellt werden (für Kaplan-Meier-Kurven, s. Anhang Abb. A5).

Tab. 18: Toxoplasmose-Screening

Screening positiv (49 / 92)	Median [Monate]	[95 % CI]	x ²	p
BOS I freies Überleben				
Negatives Screening	47,3	[34,6 ; 60,0]	2,994	0,084
Positives Screening	21,1	[3,6 ; 38,5]		
BOS III freies Überleben				
Negatives Screening	88,9	[69,6 ; 108,1]	2,156	0,142
Positives Screening	45,8	[14,3 ; 77,3]		
Heim-sauerstofffreies Überleben				
Negatives Screening	100,5	[73,4 ; 127,5]	1,693	0,193
Positives Screening	42,6	[23,0 ; 62,1]		
Gesamtüberleben				
Negatives Screening	108,8	[64,1 ; 153,5]	2,592	0,107
Positives Screening	83,1	[20,0 ; 146,1]		
kombinierter Endpunkt				
Negatives Screening	82,0	[46,9 ; 117,2]	1,744	0,187
Positives Screening	36,4	[9,8 ; 62,9]		

Bzgl. der Variable des Treponema pallidum Screenings erfolgte wegen der geringen Fallzahl mit positivem Ergebnis (n=1) keine statistische Analyse.

Für einen auffälligen IHAT als Screening auf eine mögliche Candidose beim Transplantationskandidaten konnte zu keinem der Studienendpunkte ein signifikanter Zusammenhang gefunden werden. Das mediane Überleben bei auffälligem Test lag bei 124,7 Monaten [95 % CI 96,7 ; 162,7], bei einem negativen Test lag es bei 78,4 Monaten [95 % CI 15,7 ; 141,1] (p = 0,205). Gleiches gilt für den durchgeführten ELISA Test auf Aspergillen. Das mediane Überleben mit positivem Test lag bei 198,6 Monaten, bei einem negativen Test bei 98,6 Monaten, wobei durch die geringe Fallzahl (n=4) kein statistisch relevantes Ergebnis vorlag.

4.2.3 Parameter aus pneumologischen Untersuchungen

Der Wert der Einsekundenkapazität zum Listungszeitpunkt zeigte zum Teil statistisch bedeutsame Zusammenhänge zu den Studienendpunkten und damit zum Outcome nach der Transplantation (s. Tab. 19).

Tab. 19: FEV₁ zum Leistungszeitpunkt in % des Solls

	HR	[95% CI]	p
BOS I freies Überleben	0,986	[0,971 ; 1,001]	0,065
BOS III freies Überleben	0,979	[0,962 ; 0,997]	0,019
Heim-sauerstofffreies Überleben	0,982	[0,965 ; 1,000]	0,046
Gesamtüberleben	0,983	[0,964 ; 1,002]	0,082
kombinierter Endpunkt	0,978	[0,961 ; 0,995]	0,011

Weiterführend verglichen wir die Gruppe der Patienten mit einem FEV₁ Wert < 25 % des Solls mit den übrigen Patienten. Abb. 36 zeigt die medianen Zeiten bis zum Eintreten eines Ereignisses des kombinierten Endpunktes (47,3 Monate [95 % CI 0,0 ; 102,4] bei Patienten mit einer FEV₁ < 25 % und für Patienten mit einer FEV₁ ≥ 25 % von 77,8 Monaten [95 % CI 28,4 ; 127,2] p = 0,121).

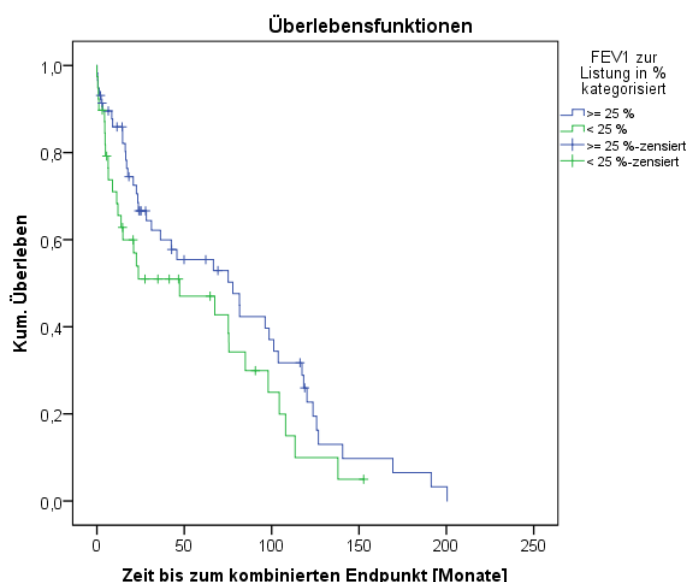


Abb. 36: Zeit bis zum KE nach FEV₁ vor der LTx

Das mediane Gesamtüberleben der Gruppe mit einem FEV₁ < 25 % des Solls betrug 78,39 Monate [95% CI 13,6 ; 143,17], wohin gegen die Gruppe mit einem FEV₁ ≥ 25% des Solls 101,2 Monaten [95% CI 74,3 ; 128,1] (p = 0,149; für Kaplan-Meier-Kurven s. Abb. A6 im Anhang) überlebte.

Analog zum FEV₁ wurde der Wert für die forcierte Vitalkapazität überprüft. Die Zusammenhänge zu den Studienendpunkten zeigt Tab. 20.

Tab. 20: FVC zum Listungszeitpunkt in % des Solls

	HR	[95% CI]	p
BOS I freies Überleben	1,000	[0,990 ; 1,010]	0,968
BOS III freies Überleben	0,993	[0,983 ; 1,002]	0,136
Heim-sauerstofffreies Überleben	0,993	[0,983 ; 1,002]	0,143
Gesamtüberleben	0,992	[0,981 ; 1,003]	0,145
kombinierter Endpunkt	0,991	[0,982 ; 1,001]	0,076

Erläuterung: Wert der FVC wenn vorhanden aus Expiration, sonst aus Inspiration.

Für die Gehstrecke im 6-Minuten-Gehversuch konnte kein signifikanter Zusammenhang zu den Studienendpunkten beobachtet werden. Gleiches gilt für einen vorzeitigen Abbruch des Tests (jeweils $p > 0,050$). Im Gegensatz zur reinen Gehstrecke im Gehversuch konnten für den SpO₂-Wert nach Testende statistisch relevante Zusammenhänge zu den Endpunkten gefunden werden (s. Tab. 21).

Tab. 21: SpO₂ am Ende des 6-Min.-Gehversuches in %

	HR	[95% CI]	p
BOS I freies Überleben	1,050	[1,001 ; 1,101]	0,044
BOS III freies Überleben	1,058	[0,999 ; 1,121]	0,056
Heim-sauerstofffreies Überleben	1,043	[0,989 ; 1,100]	0,124
Gesamtüberleben	1,051	[0,991 ; 1,114]	0,096
kombinierter Endpunkt	1,047	[0,992 ; 1,105]	0,093

Es folgen nun die univariaten Analysen der Werte aus der kapillären Blutgasuntersuchung (BGA) zum Listungszeitpunkt. Der hierbei ermittelte CO₂ Partialdruck ergab zu keinem der Studienendpunkte signifikante Ergebnisse (Überleben pro kPa paCO₂: HR 1,125, [95% CI 0,888 ; 1,426], $p = 0,337$). Weiterführend ergab sich kein statistischer Unterschied hinsichtlich der reinen Notwendigkeit von Sauerstoff zum Zeitpunkt der Blutgasanalyse zu den Studienendpunkten. Ebenso unabhängig vom Sauerstoffbedarf hatte der in der Blutgasanalyse gemessene Sauerstoffpartialdruck keinen signifikanten Einfluss auf die Studienendpunkte (Überleben pro kPa paO₂: HR 0,953, [95% CI 0,813 ; 1,118], $p = 0,554$). Darüber hinaus konnten sich ebenfalls keine statistisch relevanten Zusammenhänge bei der Analyse des pH-Wertes und des zugehörigen Wertes für den base-excess zu den Studienendpunkten hin finden. Für die Menge des Sauerstoffbedarfs pro Minute zum Listungszeitpunkt konnten weiter ebenso keine signifikanten Zusammenhänge zu den Studienendpunkten nachgewiesen werden. Lediglich bezüglich des Eintrittes einer Heim-Sauerstoffpflicht nach Transplantation wurde ein gewisser Zusammenhang gefunden: Pro Liter Sauerstoff/Minute zum Listungszeitpunkt erhöhte sich das relative Risiko, eine Heim-Sauerstoffpflicht nach

Transplantation zu entwickeln, um den Faktor 1,124 ([95% CI 0,970 ; 1,302], $p = 0,120$). Im Gegensatz zum beschriebenen Sauerstoffbedarf zeigte die benötigte Beatmungsform zum Listungszeitpunkt statistisch signifikante Unterschiede bezüglich der Studienendpunkte (Tab. 22, Abb. 37). Patienten, die keinen Sauerstoff oder diesen nur intermittierend bei Belastung erhielten, wurden hier den Patienten mit dauerhaftem Heim-Sauerstoffbedarf, nicht-invasiver und kontrollierten Beatmungsformen gegenübergestellt.

Tab. 22: Beatmungsform zum Listungszeitpunkt

<i>Langzeitsauerstoff, NIV oder kontrollierte Beatmung (84 / 103)</i>	Median [Monate]	[95 % CI]	x ²	p
BOS I freies Überleben				
Kein O ₂ oder nur bei Belastung	38,9	[26,0 ; 51,9]	2,594	0,107
Sonstige Beatmungsformen	26,7	[9,8 ; 43,6]		
BOS III freies Überleben				
Kein O ₂ oder nur bei Belastung	81,7	[46,4 ; 116,9]	1,848	0,174
Sonstige Beatmungsformen	47,3	[0,0 ; 98,3]		
Heim-sauerstofffreies Überleben				
Kein O ₂ oder nur bei Belastung	157,3	[98,4 ; 216,2]	7,347	0,007
Sonstige Beatmungsformen	42,6	[0,0 ; 87,0]		
Gesamtüberleben				
Kein O ₂ oder nur bei Belastung	174,4	[129,3 ; 219,5]	6,734	0,009
Sonstige Beatmungsformen	47,3	[2,5 ; 92,1]		
kombinierter Endpunkt				
Kein O ₂ oder nur bei Belastung	81,7	[46,4 ; 116,9]	2,626	0,105
Sonstige Beatmungsformen	67,5	[36,7 ; 98,2]		

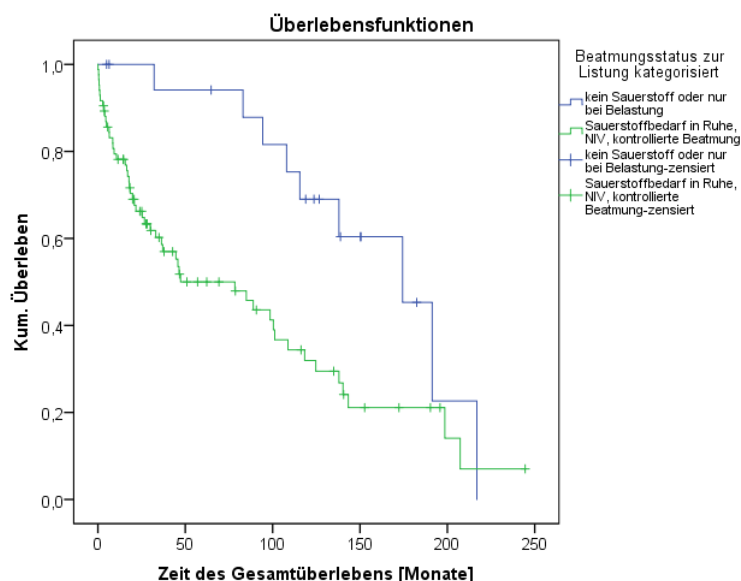


Abb. 37: Zeit des Gesamtüberlebens nach Beatmungsstatus

4.2.4 Parameter aus kardiologischen Untersuchungen

Aus den kardiologischen Untersuchungen werden zunächst die Ergebnisse der Echokardiographie dargestellt. Aufgrund der teilweise geringen Fallzahl der Schweregrade von Vitien (z.B. Aortenklappe: acht Patienten mit leichter Insuffizienz, zwei Patienten mit mittelgradiger Insuffizienz, zwei Patienten mit leichter Aortenklappenstenose) wurde nur analysiert, ob für die Patienten mit einem Klappenitium gegenüber den Patienten ohne jegliches Vitium an der jeweiligen Klappe ein anderes Outcome bezüglich der Studienendpunkte detektierbar war (s. Tab. 23). Für Vitien anderer Klappen konnte kein statistisch signifikanter Zusammenhang zu den Studienendpunkten beobachtet werden.

Tab. 23: Aortenklappenitium

<i>Aortenklappenitium vorhanden (12 / 95)</i>	Median [Monate]	[95 % CI]	χ^2	p
<i>BOS I freies Überleben</i>				
Kein Aortenklappenitium	44,5	[23,4 ; 65,6]	4,213	0,040
Aortenklappenitium vorhanden	26,7	[0,0 ; 7,0]		
<i>BOS III freies Überleben</i>				
Kein Aortenklappenitium	78,4	[61,6 ; 95,1]	1,619	0,203
Aortenklappenitium vorhanden	26,7	[5,6 ; 47,7]		
<i>Heim-Sauerstofffreies Überleben</i>				
Kein Aortenklappenitium	84,9	[57,1 ; 112,8]	4,205	0,040
Aortenklappenitium vorhanden	14,9	[6,9 ; 22,9]		
<i>Gesamtüberleben</i>				
Kein Aortenklappenitium	101,2	[71,6 ; 130,9]	2,814	0,093
Aortenklappenitium vorhanden	26,7	[13,9 ; 39,5]		
<i>kombinierter Endpunkt</i>				
Kein Aortenklappenitium	75,2	[42,8 ; 107,7]	6,159	0,013
Aortenklappenitium vorhanden	14,9	[6,9 ; 22,9]		

Abb. 38 stellt die entsprechenden Überlebenskurven auf den Endpunkt des Gesamtüberlebens dar (log-rank p = 0,093; für Kaplan Meier Kurven zu sonstigen Herzklappenitien vgl. Abb. A7-A9 im Anhang). Abb. 39 zeigt anschließend per Kaplan Meier Kurven den Einfluss eines vorhandenen Aortenklappenitiums auf den kombinierten Endpunkt (log-rank p = 0,013).

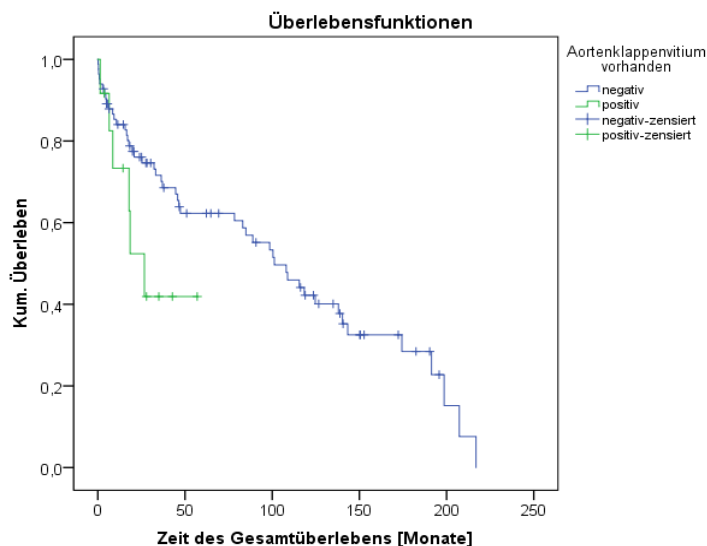


Abb. 38: Zeit des Gesamtüberlebens bei vorhandenem Aortenklappenitium

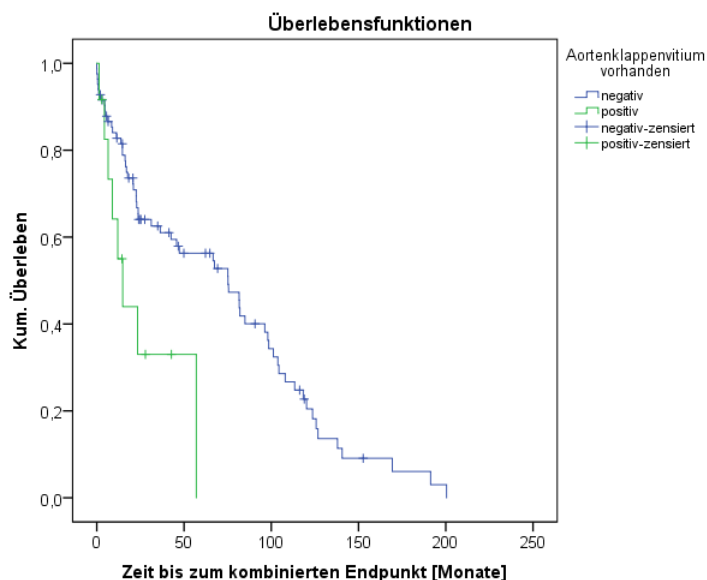


Abb. 39: Zeit bis zum KE bei vorhandenem Aortenklappenitium

Die Analyse der *tricuspidal annular plane systolic excursion* (TAPSE) als Maß für die rechtsventrikuläre Funktion ergab keine statistisch relevanten Zusammenhänge zu den Studienendpunkten. Für eine höhere TAPSE zeigt sich lediglich ein leichter Trend zu einem besseren Gesamtüberleben (TAPSE [cm]: HR 0,412 [95% CI 0,111 ; 1,528], $p = 0,185$) und späterem Eintreten eines Ereignisses des kombinierten Endpunktes (TAPSE [cm]: HR 0,378 [95% CI 0,107 ; 1,335], $p = 0,114$).

Es folgt die Auswertung einer aus der Echokardiographie ermittelten Linksherzhypertrophie. Aufgrund der auch hier teilweise nicht differenziert angegebenen Befunde konnte in der Datenerfassung nicht zwischen konzentrischer oder dilatativer oder auch dem Schweregrad einer linksventrikulären Hypertrophie unterschieden werden. Somit wurden in der Analyse das Patientenkollekt mit beschriebener

Linksherzhypertrophie dem Klientel ohne jegliche in der Echokardiographie beschriebenen Linksherzhypertrophie gegenübergestellt. Die Unterschiede dieser Gruppen im log-rank Test zeigt Tab. 24.

Tab. 24: Echokardiographische Linksherzhypertrophie

Linksherzhypertrophie vorhanden (27 / 93)	Median [Monate]	[95 % CI]	χ^2	p
BOS I freies Überleben				
Keine Linksherzhypertrophie	44,5	[33,0 ; 55,9]	1,454	0,228
Linksherzhypertrophie	17,8	[0,0 ; 38,5]		
BOS III freies Überleben				
Keine Linksherzhypertrophie	81,7	[63,2 ; 100,1]	6,224	0,013
Linksherzhypertrophie	18,5	[7,9 ; 29,1]		
Heim-sauerstofffreies Überleben				
Keine Linksherzhypertrophie	98,6	[64,6 ; 132,5]	10,459	0,001
Linksherzhypertrophie	17,0	[9,9 ; 24,1]		
Gesamtüberleben				
Keine Linksherzhypertrophie	108,8	[83,8 ; 133,8]	9,025	0,003
Linksherzhypertrophie	18,5	[5,3 ; 31,7]		
kombinierter Endpunkt				
Keine Linksherzhypertrophie	75,5	[57,7 ; 93,3]	9,696	0,002
Linksherzhypertrophie	17,7	[10,5 ; 24,9]		

Den Einfluss einer in der Echokardiographie ermittelten Linksherzhypertrophie auf das Gesamtüberleben nach einer Lungentransplantation zeigt Abb. 40 (log-rank p = 0,003) graphisch. Der Einfluss einer Linksherzhypertrophie auf den kombinierten Endpunkt ist in Abb. 41 (log-rank p = 0,002) dargestellt.

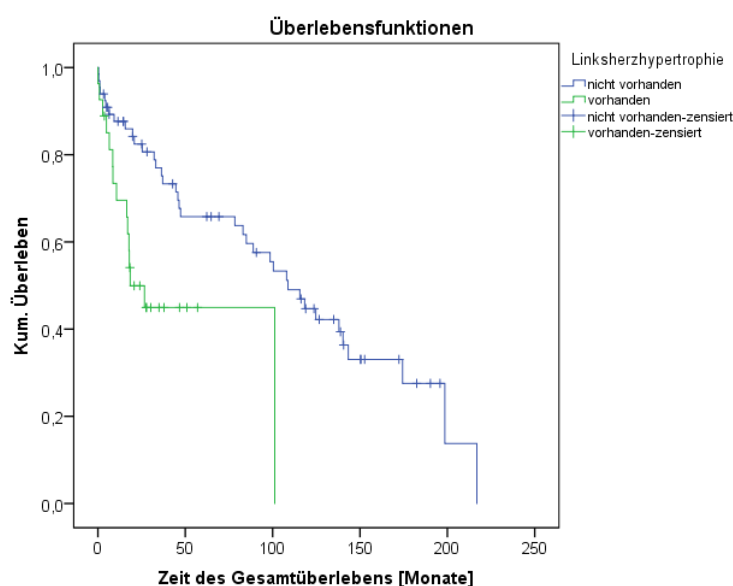


Abb. 40: Zeit des Gesamtüberlebens bei Linksherzhypertrophie

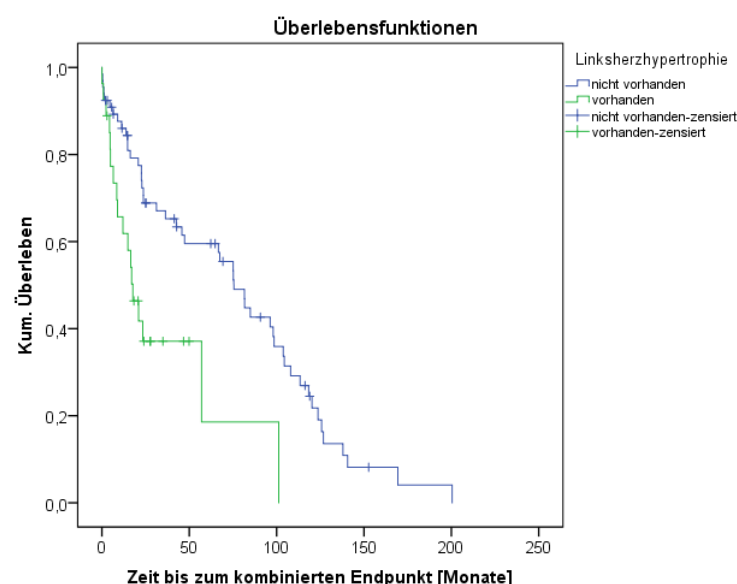


Abb. 41: Zeit bis zum KE bei Linksherzhypertrophie

Einen Zusammenhang zwischen einer diastolischen Herzinsuffizienz im Sinne einer Relaxationsstörung und den Studienendpunkten zeigt folgend die Tab. 25 (graphische Darstellung vgl. Abb. A10 und A11 im Anhang). Eine Analyse einzelner Schweregrade der Relaxationsstörung wurde aufgrund der unterschiedlich formulierten Befunde in der Datenerfassung und der geringen Fallzahl von höheren Schweregraden nicht durchgeführt.

Tab. 25: Relaxationsstörung

<i>Relaxationsstörung vorhanden (49 / 93)</i>	Median [Monate]	[95 % CI]	χ^2	p
<i>BOS I freies Überleben</i>				
Keine Relaxationsstörung	46,4	[36,3 ; 56,6]	5,389	0,020
Relaxationsstörung	23,7	[9,8 ; 37,6]		
<i>BOS III freies Überleben</i>				
Keine Relaxationsstörung	81,7	[51,0 ; 112,3]	2,545	0,111
Relaxationsstörung	36,4	[6,6 ; 66,1]		
<i>Heim-sauerstofffreies Überleben</i>				
Keine Relaxationsstörung	98,6	[63,5 ; 133,6]	1,407	0,236
Relaxationsstörung	39,8	[10,2 ; 69,4]		
<i>Gesamtüberleben</i>				
Keine Relaxationsstörung	115,5	[84,2 ; 146,9]	2,707	0,100
Relaxationsstörung	44,6	[0,0 ; 99,0]		
<i>kombinierter Endpunkt</i>				
Keine Relaxationsstörung	75,5	[55,4 ; 95,7]	2,578	0,108
Relaxationsstörung	36,4	[6,1 ; 66,6]		

Neben der echokardiographischen Untersuchung wurde das Ergebnis des Ultraschalls der Carotiden analysiert. Das Patientenkollektiv wurde in eine Gruppe mit einer hierdurch diagnostizierten Makroangiopathie und in eine Gruppe ohne beschriebene Makroangiopathie aufgeteilt und bezüglich deren Einfluss auf die Studienendpunkte miteinander verglichen (s. zu den Ergebnissen Tab. 26).

Tab. 26: Makroangiopathie

<i>Makroangiopathie nach Carotisschall (32 / 89)</i>	Median [Monate]	[95 % CI]	χ^2	p
<i>BOS I freies Überleben</i>				
Keine Makroangiopathie	37,8	[20,6 ; 55,0]	0,831	0,362
Makroangiopathie	23,7	[10,7 ; 36,7]		
<i>BOS III freies Überleben</i>				
Keine Makroangiopathie	82,0	[70,9 ; 93,2]	3,591	0,058
Makroangiopathie	26,7	[0,0 ; 59,1]		
<i>Heim-sauerstofffreies Überleben</i>				
Keine Makroangiopathie	84,9	[55,7 ; 114,1]	3,730	0,053
Makroangiopathie	34,7	[6,4 ; 62,9]		
<i>Gesamtüberleben</i>				
Keine Makroangiopathie	118,4	[72,8 ; 163,9]	6,405	0,011
Makroangiopathie	37,1	[15,0 ; 59,1]		
<i>kombinierter Endpunkt</i>				
Keine Makroangiopathie	75,2	[45,9 ; 104,6]	2,325	0,127
Makroangiopathie	23,8	[0,0 ; 98,7]		

Den signifikanten Einfluss einer Makroangiopathie auf das Gesamtüberleben (log-rank $p = 0,011$) zeigt Abb. 42 nochmals graphisch (vgl. den Einfluss auf den kombinierten Endpunkt in Abb. A12 im Anhang).

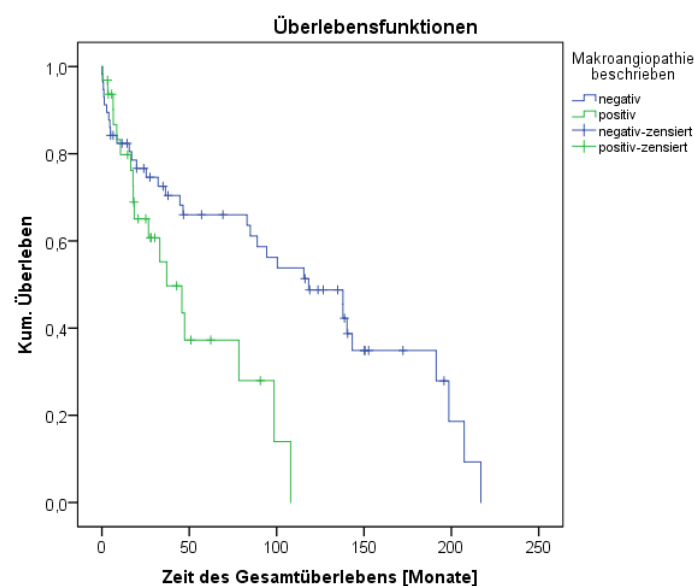


Abb. 42: Zeit des Gesamtüberlebens bei Makroangiopathie

Weitere Variablen aus kardiologischen Untersuchungen stammen aus der Untersuchung mittels Rechtsherzkatheter. Tab. 27 zeigt zunächst die Zusammenhänge des systolischen und des mittleren pulmonalarteriellen Drucks zu den Studienendpunkten (signifikante Korrelation beider Werte nach Spearman $r=+0,758$).

Tab. 27: Pulmonalarterielle Drücke (im Mittel und in der Systole) pro mmHg

<i>Pulmonalarterieller Druck [mmHg]</i>	HR	[95% CI]	p
BOS I freies Überleben			
systolischer pulmonalarterieller Druck	0,983	[0,971 ; 0,996]	0,003
mittlerer pulmonalarterieller Druck	0,981	[0,964 ; 0,997]	0,020
BOS III freies Überleben			
systolischer pulmonalarterieller Druck	0,992	[0,981 ; 1,004]	0,189
mittlerer pulmonalarterieller Druck	0,988	[0,972 ; 1,004]	0,142
Heim-sauerstofffreies Überleben			
systolischer pulmonalarterieller Druck	0,993	[0,981 ; 1,005]	0,255
mittlerer pulmonalarterieller Druck	0,993	[0,976 ; 1,009]	0,380
Gesamtüberleben			
systolischer pulmonalarterieller Druck	0,996	[0,984 ; 1,009]	0,565
mittlerer pulmonalarterieller Druck	0,996	[0,979 ; 1,014]	0,689
kombinierter Endpunkt			
systolischer pulmonalarterieller Druck	0,991	[0,980 ; 1,002]	0,108
mittlerer pulmonalarterieller Druck	0,986	[0,970 ; 1,002]	0,085

Abb. A13 im Anhang der Arbeit zeigt im Vergleich die Kaplan Meier Kurven für Patienten mit manifester pulmonaler Hypertonie, das heißt einem mittleren pulmonalarteriellen Druck von ≥ 25 mmHg verglichen mit den Patienten ohne manifester pulmonaler Hypertonie bezüglich des kombinierten Endpunktes. Ein log-rank Test ergab hierzu wie auch in der COX-Regression der reinen Werte keinen signifikanten Unterschied ($p = 0,384$).

Der im Rechtsherzkatheter mitbestimmte pulmonale Venenverschlussdruck als indirektes Maß für den Druck im linken Vorhof war ebenfalls zu keinem der Studienendpunkte signifikant. Für das Gesamtüberleben fand sich eine Zunahme des Relativen Risikos pro Anstieg um 1 mmHg von 1,017 ([95% CI 0,987 ; 1,048], $p = 0,270$). Der Druck im rechten Vorhof wurde im Gegensatz zum Druck im linken Vorhof direkt mittels Rechtsherzkatheter erfasst. Der mittlere rechtsatriale Druck wies in der Analyse zu keinem der Endpunkte unserer Studie einen statistisch relevanten Zusammenhang auf. Für das Gesamtüberleben zeigte sich eine Zunahme des relativen Risikos pro Anstieg des rechtsatrialen Drucks um 1 mmHg von 1,010 ([95% CI 0,917 ; 1,113], $p = 0,835$). Als letzten Wert aus der Untersuchung mittels

Rechtsherzkatheter analysierten wir den Einfluss des Herzindex. In der Analyse wurden die Patienten mit einem Wert unterhalb des Referenzbereiches ($< 2,5$ Liter/Minute/ m^2) mit den Patienten mit höheren Herzindizes verglichen. Die Unterschiede der beiden Gruppen in der COX-Regression zeigt Tab. 28.

Tab. 28: Herzindex ($< 2,5$ vs. $\geq 2,5$ L/Min/ m^2)

Herzindex < 2,5 Liter/Minute/m² (22 / 77)	Median [Monate]	[95 % CI]	x²	p
BOS I freies Überleben				
≥ 2,5 L/Min/m²	30,4	[9,8 ; 51,0]	0,724	0,395
< 2,5 L/Min/m²	36,4	[9,2 ; 63,5]		
BOS III freies Überleben				
≥ 2,5 L/Min/m²	78,4	[61,3 ; 95,5]	2,277	0,131
< 2,5 L/Min/m²	36,4	[5,8 ; 66,9]		
Heim-sauerstofffreies Überleben				
≥ 2,5 L/Min/m²	94,3	[62,5 ; 126,2]	2,058	0,151
< 2,5 L/Min/m²	36,4	[14,4 ; 58,3]		
Gesamtüberleben				
≥ 2,5 L/Min/m²	115,5	[85,9 ; 145,2]	5,218	0,022
< 2,5 L/Min/m²	36,4	[14,7 ; 58,0]		
kombinierter Endpunkt				
≥ 2,5 L/Min/m²	75,5	[61,3 ; 89,7]	1,548	0,213
< 2,5 L/Min/m²	36,4	[4,8 ; 68,0]		

Das signifikant geringere Gesamtüberleben für Patienten mit geringem Herzindex nach Lungentransplantation zeigt Abb. 43 mittels Kaplan-Meier Kurven (log-rank $p = 0,022$).

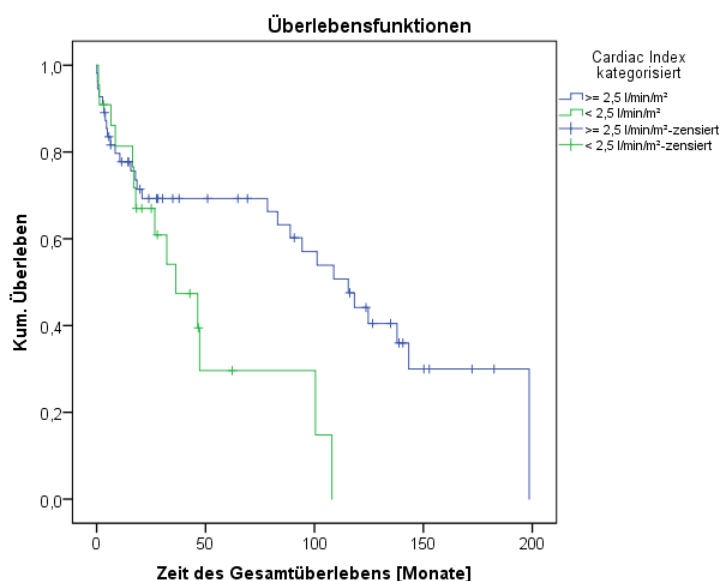


Abb. 43: Zeit des Gesamtüberlebens nach Herzindex (*cardiac index*)

4.2.5 Parameter aus radiologischen/nuklearmedizinischen Untersuchungen

Eine radiologisch oder HNO-ärztlich diagnostizierte chronische Sinusitis zum Listungszeitpunkt konnte als univariater Prognosefaktor für ein längeres Gesamtüberleben identifiziert werden ($\chi^2 = 4,006$, $p = 0,045$). Im Kollektiv lebten Patienten mit chronischer Sinusitis im Median 138,0 Monate [95% CI 98,2 ; 177,7], Patienten ohne chronische Sinusitis dagegen 83,1 Monate [95% CI 33,7 ; 132,5] nach der Transplantation. Abb. 44 zeigt das unterschiedliche Outcome beider Gruppen bezüglich des Gesamtüberlebens nach Transplantation (log-rank $p = 0,045$). Zu den anderen Studienendpunkten wies die Diagnose einer chronischen Sinusitis keinen statistisch relevanten Zusammenhang auf (jeweils $p > 0,100$).

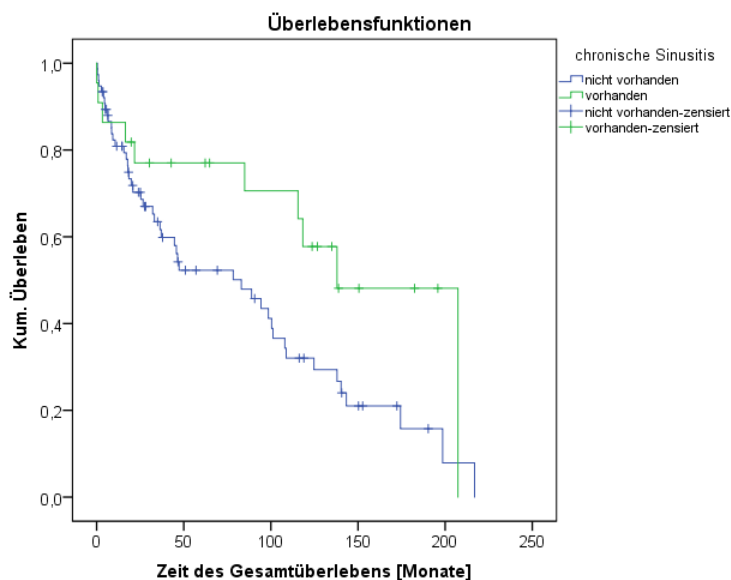


Abb. 44: Zeit des Gesamtüberlebens bei chronischer Sinusitis

Anschließend wurde der Einfluss der Werte der Knochendichtemessung auf die Studienendpunkte geprüft. Die Patienten wurden gemäß den Empfehlungen der WHO nach Auswertung der Osteodensitometrie in eine Gruppe mit normaler Knochendichte, mit Osteopenie oder einer Osteoporose in den Graden I bis III eingeteilt und erfasst (möglich bei 91,3 % der Patienten, 94/103). Tab. 29 zeigt die Zusammenhänge zwischen den Patienten der verschiedenen Stadien der Osteoporose zu den Studienendpunkten (die dazugehörigen Kaplan Meier Kurven finden sich in Abb. A14 bis A18 im Anhang).

Tab. 29: Normale Knochendichte vs. Osteopenie vs. Osteoporose °I vs. II vs. III

Normale Knochendichte (30 / 94)

Osteopenie (24 / 94)

Osteoporose Grad I (25 / 94)

Osteoporose Grad II (12 / 94)

Osteoporose Grad III (3 / 94)

	Median [Monate]	[95 % CI]	χ^2	p
BOS I freies Überleben				
Normale Knochendichte	47,3	[29,1 ; 65,5]	25,266	<0,001
Osteopenie	35,0	[7,5 ; 62,6]		
Osteoporose Grad I	22,0	[8,9 ; 35,1]		
Osteoporose Grad II	12,0	[7,4 ; 16,6]		
Osteoporose Grad III	2,1	[0,9 ; 3,4]		
BOS III freies Überleben				
Normale Knochendichte	84,3	[59,5 ; 109,2]	26,153	<0,001
Osteopenie	75,1	[21,4 ; 128,8]		
Osteoporose Grad I	77,8	[1,2 ; 154,4]		
Osteoporose Grad II	21,0	[0,0 ; 51,6]		
Osteoporose Grad III	4,9	[0,0 ; 10,7]		
Heim-sauerstofffreies Überleben				
Normale Knochendichte	137,4	[58,2 ; 216,7]	31,072	<0,001
Osteopenie	98,6	[13,3 ; 183,8]		
Osteoporose Grad I	25,4	[0,0 ; 109,6]		
Osteoporose Grad II	34,7	[3,1 ; 66,3]		
Osteoporose Grad III	4,7	[0,0 ; 10,2]		
Gesamtüberleben				
Normale Knochendichte	143,3	[105,8 ; 180,8]	28,231	<0,001
Osteopenie	98,6	[11,4 ; 184,7]		
Osteoporose Grad I	100,5	[4,2 ; 196,7]		
Osteoporose Grad II	37,1	[13,5 ; 60,6]		
Osteoporose Grad III	4,9	[0,0 ; 10,7]		
kombinierter Endpunkt				
Normale Knochendichte	81,7	[49,0 ; 114,4]	27,027	<0,001
Osteopenie	75,1	[20,6 ; 129,6]		
Osteoporose Grad I	77,8	[1,5 ; 154,1]		
Osteoporose Grad II	21,0	[0,0 ; 51,6]		
Osteoporose Grad III	4,7	[0,0 ; 10,2]		

Im Folgenden zeigt Abb. 45 die Kaplan-Meier Kurven der Gruppe von Patienten mit normaler Knochendichte im Vergleich zum Patientenkollektiv mit verminderter Knochendichte (Osteopenie und alle Grade der Osteoporose zusammengefasst) in Bezug auf die Zeit des Gesamtüberlebens nach Lungentransplantation. Patienten mit normaler Knochendichte (T-Score $\geq -1,0$) lebten im Median 143,3 Monate [95 % CI 105,8 ; 180,8], wohingegen Patienten des Kollektivs mit verminderter Knochendichte im Median nach 78,4 Monaten [95 % CI 28,2 ; 128,6] verstarben ($\chi^2 = 6,990$, $p = 0,008$, vgl. Abb. 45). Es zeigte sich zudem ein deutlicher Trend zu einem früheren Eintritt von BOS I ($\chi^2 = 2,973$, $p = 0,085$), BOS III ($\chi^2 = 2,789$, $p = 0,095$) und einem

signifikant früherem Eintritt einer Heim-Sauerstoffpflicht nach der Transplantation ($\chi^2 = 8,064$, $p = 0,005$), sodass für die Patientengruppe mit normaler Knochendichte folglich auch ein tendenziell besseres Outcome zum kombinierten Endpunkt zu beobachten war. Bei Patienten mit normaler Knochendichte trat so im Median nach 81,7 Monaten [95 % CI 48,9 ; 114,4] ein Ereignis des kombinierten Endpunktes ein. Im Patientenkollektiv mit Osteopenie oder Osteoporose war dies bereits nach medianen 42,6 Monaten [95 % CI 8,3 ; 76,8] der Fall (χ^2 im log-rank Test = 3,538, $p = 0,060$). Abb. 46 zeigt folgend diesen Zusammenhang in Bezug zum kombinierten Endpunkt graphisch mittels entsprechende Kaplan-Meier Kurven.

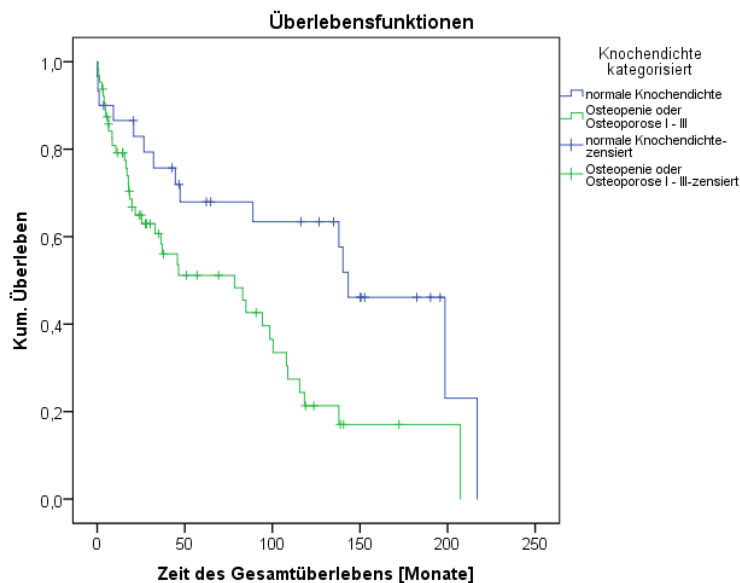


Abb. 45: Zeit des Gesamtüberlebens bei verminderter Knochendichte

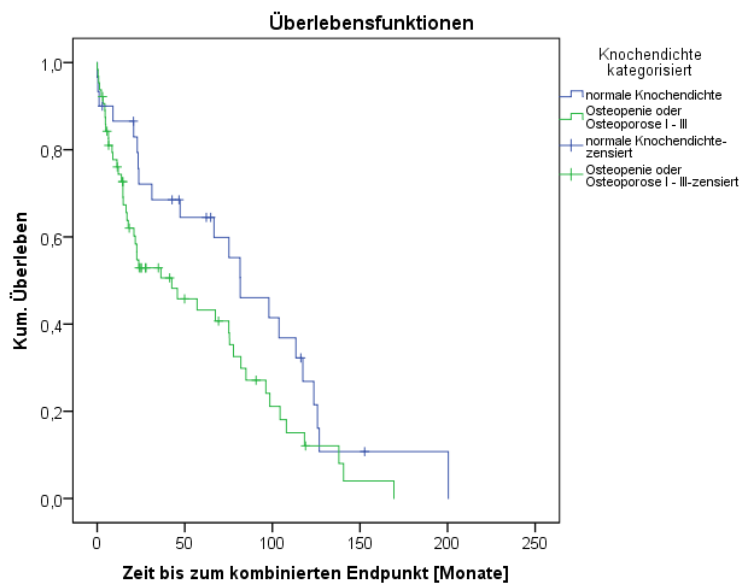


Abb. 46: Zeit bis zum KE bei verminderter Knochendichte

Aus den Ergebnissen der Ventilations-Perfusionsszintigraphie wurde ermittelt, ob die transplantierte Lungenseite vor der Transplantation mit mehr oder weniger als 50 % des Herzzeitvolumens durchblutet wurde. Von 40 einseitigen Transplantationen wurde bei vier Transplantationen (10,0 %) die Lungenseite mit einer Perfusion von >50 % des Herzzeitvolumens transplantiert. Die Gruppe dieser vier Patienten hatte gegenüber dem restlichen Patientenkollektiv keine statistisch relevanten Veränderungen zu den Studienendpunkten.

4.2.6 Parameter aus hämatologischen Untersuchungen

Nach Erfassung der Ergebnisse der Typisierung der Organempfänger und den dazugehörigen Spendern wurden die Gewebemerkmale miteinander verglichen. Zudem wurde in den Gewebemerkmale der Organempfänger nach der Angabe von HLA-Antikörpern gesucht. Bei neun von 91 Patienten (9,9 %) waren Antikörper im Suchtest vor der Transplantation detektierbar. Bei Patienten mit bereits vor der Transplantation vorhandenen HLA-Antikörpern war ein Trend zu einer kürzeren Zeit des BOS I freien Überlebens zu detektieren (mediane Zeit des BOS I freien Überlebens 17,8 Monate [95% CI 0,0 ; 42,1] vs. Patienten ohne HLA-Antikörper 38,9 Monate [95% CI 26,9 ; 50,9], $p = 0,156$). Zu allen anderen Endpunkten zeigten die Patienten mit präoperativ vorhandenen HLA-Antikörpern keinen statistisch relevanten Unterschied zur Vergleichsgruppe von Patienten ohne entsprechende Antikörper ($p > 0,200$).

Bei der Analyse der Subgruppe mit HLA-B27 Allel ($n=7$) konnte ein statistischer Trend bei sehr kleiner Fallzahl festgestellt werden. Hiernach lebten Patienten mit HLA-B27 Allel im Median 198,6 Monate [95% CI nicht angegeben, wegen kleiner Fallzahl] und Patienten ohne HLA B27 Allel 94,3 Monate [95% CI 76,0 ; 112,6] ($\chi^2 = 2,076$, $p = 0,150$). Zu den anderen Endpunkten der Studie fanden sich keine statistisch relevanten Unterschiede für Patienten mit HLA-B27 Allel ($p > 0,200$).

Die Anzahl der *mismatches* zwischen den HLA-Merkmalen des Empfängers und den HLA-Merkmalen des Spenders wurde für die Loci A, B und DR ermittelt und analysiert. Weder der Vergleich der drei Loci einzeln miteinander noch die Summe der *matches*, bzw. *mismatches* aller drei Loci zusammen erreichte statistisch signifikante Werte bezüglich einem der Endpunkte der Studie (jeweils $p > 0,200$).

4.2.7 Eigenschaften und Parameter des Organspenders

Im Folgenden werden die Einflussfaktoren beschrieben, die durch die Eigenschaften und verschiedenen medizinischen Parameter des Organspenders auf ihre Auswirkung auf die Studienendpunkte untersucht wurden. Zudem wurden einige Parameter mit den jeweils dazugehörigen Werten des Organempfängers verglichen um Unterschiede entsprechend analysieren zu können.

Für das Alter des Organspenders konnte kein statistisch signifikanter Einfluss auf die Studienendpunkte beobachtet werden. Jedoch ließ sich ein leichter Trend zur besseren Überlebensprognose der Empfänger bei jungen Organspendern bezüglich des Gesamtüberlebens nach der Transplantation feststellen (HR der Gesamtsterblichkeit pro zusätzliches Lebensjahr des Spenders 1,014 [95% CI 0,994 ; 1,014], $\chi^2 = 1,884$, $p = 0,170$). In einer Subgruppenanalyse wiesen Organempfänger von Spendern unter 60 Jahren im Vergleich zu Spendern über 60 Jahren kein unterschiedliches Outcome bezüglich der Studienendpunkte ($p = 0,229$) auf.

Ebenso konnte für das Geschlecht des Spenders kein statistischer Zusammenhang zu den Studienendpunkten gefunden werden. Jedoch zeigte in einer weiterführenden Betrachtung ein Geschlechterunterschied zwischen Spender und Empfänger einen potenziell protektiven Effekt (Tab. 30, Abb. 47).

Tab. 30: Vorhandener Geschlechterunterschied

<i>Geschlechterunterschied Spender - Empfänger (23 / 87)</i>	Median [Monate]	[95 % CI]	χ^2	p
<i>BOS I freies Überleben</i>				
kein Geschlechterunterschied	22,0	[7,4 ; 36,6]	2,735	0,098
Geschlechterunterschied	46,9	[44,4 ; 49,5]		
<i>BOS III freies Überleben</i>				
kein Geschlechterunterschied	46,4	[0,0 ; 95,2]	0,735	0,391
Geschlechterunterschied	82,0	[53,5 ; 110,5]		
<i>Heim-sauerstofffreies Überleben</i>				
kein Geschlechterunterschied	36,4	[14,0 ; 58,7]	1,349	0,245
Geschlechterunterschied	105,4	[52,4 ; 158,4]		
<i>Gesamtüberleben</i>				
kein Geschlechterunterschied	78,4	[26,3 ; 130,4]	3,974	0,046
Geschlechterunterschied	140,3	[90,5 ; 190,1]		
<i>kombinierter Endpunkt</i>				
kein Geschlechterunterschied	31,2	[0,0 ; 76,7]	1,056	0,304
Geschlechterunterschied	81,6	[53,9 ; 109,2]		

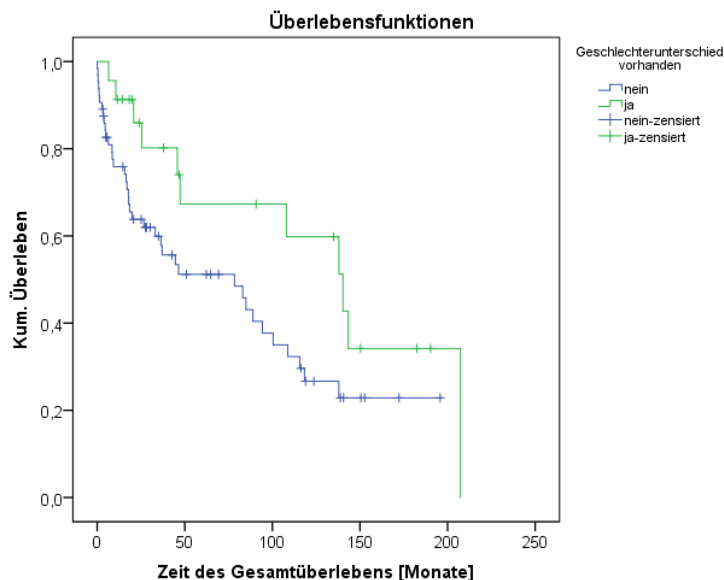


Abb. 47: Zeit des Gesamtüberlebens bei Geschlechterunterschied

Körpergröße und Körpergewicht des Organspenders wiesen hingegen zu keinem der Studienendpunkte einen statistisch relevanten Zusammenhang auf (jeweils $p > 0,200$). Der aus diesen Werten resultierende Body-Mass-Index [kg/m^2] des Spenders zeigte jedoch eine signifikante Korrelation zur Zeit des BOS I freien Überlebens der Organempfänger (HR 1,077 [95% CI 1,016 ; 1,143], $p = 0,013$). Zu den anderen Studienendpunkten konnten für den BMI des Organspenders keine statistisch relevanten Zusammenhänge identifiziert werden (jeweils $p > 0,200$). Ebenso konnte kein Zusammenhang zwischen dem Quotienten aus dem BMI des Empfängers und dem Spender oder dem Quotienten zwischen den beiden Körpergewichten zu den Endpunkten der Studie entdeckt werden ($p > 0,200$).

Für die Blutgruppe des Spenders im AB0-System sowie der jeweils dazugehörige rhesus-Faktor konnten ebenso keine statistisch relevanten Zusammenhänge zu den Studienendpunkten beobachtet werden (jeweils $p > 0,200$). Gleiches gilt auch für den Vergleich der Blutgruppen zwischen Spender und Empfänger bezüglich der Endpunkte der Studie ($p > 0,200$).

Ein anamnestisch bekannter Nikotinabusus der Organspender zu Lebzeiten zeigte in der Analyse ebenfalls keine statistisch relevanten Korrelationen zu den Endpunkten der Studie (jeweils $p > 0,200$). Aus den weiteren von Eurotransplant übermittelten Daten des Organspenders wurde die totale Lungenkapazität der Transplantatlunge analysiert. Die TLC der Organspender zeigte zu keinem der Studienendpunkte statistische Signifikanz ($p > 0,150$). Als Maß für die Oxygenierungsleistung der Spenderlunge wurde von den Organspendern sofern möglich (68 von 103 = 66% der

Fälle) der jeweilige Horowitz-Index berechnet. Tab. 31 zeigt den Unterschied des Outcomes der Empfänger, die eine Lunge von einem Organspender mit einem Horowitz-Index < 300 mmHg erhielten, im Vergleich zur Gruppe mit Spendern mit höherem Horowitz-Index (Kaplan Meier Kurven zum kombinierten Endpunkt (log-rank $p = 0,096$) siehe Abb. A19 im Anhang).

Tab. 31: Horowitz-Index des Spenders

<i>Horowitz-Index < 300 mmHg (10 / 68)</i>	Median [Monate]	[95 % CI]	χ^2	p
<i>BOS I freies Überleben</i>				
≥ 300 mmHg	22,0	[8,9 ; 35,1]	1,422	0,233
< 300 mmHg	46,4	[3,4 ; 89,3]		
<i>BOS III freies Überleben</i>				
≥ 300 mmHg	45,8	[16,5 ; 75,1]	3,372	0,066
< 300 mmHg	126,8	[17,0 ; 236,5]		
<i>Heim-sauerstofffreies Überleben</i>				
≥ 300 mmHg	25,0	[0,0 ; 50,8]	1,877	0,171
< 300 mmHg	138,0	[61,0 ; 214,9]		
<i>Gesamtüberleben</i>				
≥ 300 mmHg	46,4	[28,4 ; 64,5]	0,999	0,317
< 300 mmHg	138,0	[63,0 ; 213,0]		
<i>kombinierter Endpunkt</i>				
≥ 300 mmHg	23,8	[0,0 ; 49,9]	2,764	0,096
< 300 mmHg	126,8	[16,2 ; 237,4]		

Anschließend wurden die von Eurotransplant übermittelten Laborwerte des Organspenders auf statistische Zusammenhänge zu den Studienendpunkten hin analysiert. Für das CRP als unspezifischer Entzündungsmarker zeigte sich folgender Trend: Organempfänger von Spendern mit einem letztgemessenen Wert des CRPs von ≤ 1 mg/dl (6 von 65 Spendern) vor der Explantation wiesen ein tendenzielles längeres Gesamtüberleben auf (Tab. 32).

Tab. 32: CRP des Spenders

<i>CRP des Spenders > 1 mg/dl (59 / 65)</i>	Median [Monate]	[95 % CI]	χ^2	p
<i>Gesamtüberleben</i>				
≤ 1 mg/dl	100,5	[53,1 ; 147,8]	2,109	0,146
> 1 mg/dl	37,1	[10,8 ; 63,4]		

Darüber hinaus konnten zu den weiteren Studienendpunkten keine statistisch relevanten Zusammenhänge bezüglich des CRP Wertes des Organspenders gefunden werden (jeweils $p > 0,200$). Auch für die Höhe des Serum-Kreatinins als Marker für die Nierenfunktion des Organspenders konnte kein statistisch relevanter Zusammenhang zu den Endpunkten der Studie identifiziert werden ($p > 0,150$). Als relevanter serologischer Parameter wurde der Zusammenhang zwischen dem Vorhandensein von Antikörpern der Klasse IgG gegen CMV beim Spender analysiert. Anschließend wurde dieser serologische Status mit dem jeweiligen Status des entsprechenden Organempfängers verglichen. Das alleinige Vorhandensein von IgG gegen CMV beim Spender hatte keinen statistisch relevanten Zusammenhang zu dem Patientenoutcome nach der Transplantation (jeweils $p > 0,200$). Eine unterschiedliche CMV Serologie zwischen Empfänger und Spender konnte in unserem Patientenkollektiv ebenfalls nicht als Prädiktor identifiziert werden ($p > 0,200$). Lediglich bezüglich des BOS I freien Überlebens war ein leichter Trend in dieser Analyse zu erkennen. Bei der Gruppe mit gleicher CMV Serologie bei Spender und Empfänger, das heißt beide positiv oder beide negativ, lag das mediane BOS I freie Überleben beim Empfänger nach der Transplantation bei 46,2 Monaten [95% CI 24,3 ; 68,1]. Bei der Gruppe der Empfänger, deren Spender eine entgegengesetzte CMV Serologie zum Empfänger aufwies, betrug das BOS I freie Überleben im Median 21,4 Monate [95% CI 10,2 ; 32,7] ($\chi^2 = 2,370$, $p = 0,124$). Weitergehend wurde anschließend eine Subgruppe untersucht, in der Empfänger und Spender zum Transplantationszeitpunkt CMV IgG negativ getestet waren. Den Unterschied der Gruppe, in der bei Spender und bei Empfänger keine CMV Antikörper der Klasse IgG nachgewiesen werden konnte (19,4%, 20/103), im Vergleich zu den restlichen Transplantierten zeigt Tab. 33 (Kaplan Meier Kurven zum Gesamtüberleben (log-rank $p = 0,078$) finden sich als Abb. A20 im Anhang).

Tab. 33: Vergleich der CMV-Serologien (IgG Spender o. Empfänger vs. Sonstige)

<i>Empfänger und Spender ohne CMV IgG (20 / 103)</i>	Median [Monate]	[95 % CI]	χ^2	p
BOS I freies Überleben				
CMV IgG vorhanden bei				
Empfänger <u>und/oder</u> Spender	23,7	[7,4 ; 39,9]	2,089	0,148
negativ → negativ	54,5	[36,0 ; 73,0]		
BOS III freies Überleben				
CMV IgG vorhanden bei				
Empfänger <u>und/oder</u> Spender	67,5	[27,3 ; 107,6]	0,584	0,445
negativ → negativ	84,9	[53,5 ; 116,3]		
Heim-sauerstofffreies Überleben				
CMV IgG vorhanden bei				
Empfänger <u>und/oder</u> Spender	75,2	[30,1 ; 120,4]	2,433	0,119
negativ → negativ	138,0	[65,6 ; 210,4]		
Gesamtüberleben				
CMV IgG vorhanden bei				
Empfänger <u>und/oder</u> Spender	88,9	[39,4 ; 138,4]	3,114	0,078
negativ → negativ	138,0	[-]		
kombinierter Endpunkt				
CMV IgG vorhanden bei				
Empfänger <u>und/oder</u> Spender	47,3	[2,9 ; 91,7]	0,867	0,352
negativ → negativ	84,9	[53,6 ; 116,2]		

Als letzten Parameter des Organspenders wurde deren Todesursache analysiert. Hierzu wurde die von Eurotransplant übermittelte Todesursache in eine traumatische und eine nichttraumatische Ursache unterschieden. Zwischen den Gruppen wurden keine statistisch relevanten Unterschiede bezüglich der Endpunkte der Studie beobachtet (jeweils $p > 0,200$).

4.2.8 Transplantationsspezifische Daten

Es folgt eine Analyse transplantationsspezifischer Daten auf ihren statistischen Zusammenhang zu den untersuchten Endpunkten der Studie. Den statistisch nicht signifikanten Einfluss des LAS mit HR pro Punkt auf die Studienendpunkte ($n=98$) zeigen die Ergebnisse der COX-Regression in Tab. 34.

Tab. 34: LAS in Punkten zum Listungszeitpunkt

LAS in Punkten	HR	[95% CI]	p
BOS I freies Überleben	0,988	[0,955 ; 1,022]	0,467
BOS III freies Überleben	0,992	[0,954 ; 1,031]	0,687
Heim-sauerstofffreies Überleben	0,995	[0,959 ; 1,033]	0,804
Gesamtüberleben	1,002	[0,965 ; 1,039]	0,926
kombinierter Endpunkt	0,993	[0,957 ; 1,031]	0,720

Es konnte in der Stichprobe mit Patienten aus den Zeiträumen vor und nach der LAS-Einführung zunächst kein statistisch relevanter Einfluss auf die Studienendpunkte gefunden werden. Um einen möglichen U-förmigen Einfluss des LAS auf das Outcomes zu identifizieren, wurde im Patientenkollektiv die Gruppe von Patienten mit einem LAS < 33 Punkten (43 Patienten = 43,9%) mit der Gruppe der Patienten mit einem LAS $\geq$ 33 Punkten (55 Patienten = 56,1%) verglichen. Auch bei dieser Untersuchung konnte kein statistisch relevanter Einfluss des LAS auf die Studienendpunkte detektiert werden ($p > 0,800$).

Bei Patienten, die nach LAS Einführung erstmalig gelistet wurden, konnte jeweils ein LAS zum Listungszeitpunkt sowie ein LAS zum Transplantationszeitpunkt erfasst werden. Die Differenz dieser LAS-Punkte wurde ermittelt (36/103) und ebenfalls zu den Studienendpunkten in einer COX-Regression getestet. Die quantitative Veränderung des LAS vom Listungs- zum Transplantationszeitpunkt stand in keinem relevanten statistischen Zusammenhang zu den Studienendpunkten ($p > 0,700$). Für die Patienten, welche vor der Einführung des LAS gelistet wurden, war der Transplantationsstatus ein wichtiger Einflussfaktor auf die Organvergabe durch Eurotransplant. Da von 62 Patienten 60 Patienten primär als *transplantable*, nur ein Patient *urgent* und ein Patient *high urgent* gelistet waren, wurde kein statistischer Test für diesen Transplantationsstatus durchgeführt. Der für diese Patienten ebenfalls erhobene *assistance level* welcher die Eigenständigkeit bei Alltags-tätigkeiten beschreibt, wies ebenfalls zu keinem der Studienendpunkte einen statistisch relevanten Zusammenhang auf (jeweils $p > 0,200$).

Als letzte univariate Analysen wurden die Einflüsse des Transplantationsjahres auf mögliche Zusammenhänge zu den Studienendpunkten hin untersucht. Ein späteres Transplantationsjahr war in den Analysen statistisch mit einem schlechteren Outcome in allen Studienendpunkten verbunden, siehe Tab. 35. Die Abb. 48 zeigt den Unterschied des Gesamtüberlebens für Patienten, die vor 2005 transplantiert wurden im Vergleich zu den Patienten mit einer Lungentransplantation ab dem Jahr 2005 (log-rank $p < 0,001$).

Tab. 35: Jahr der Transplantation

Jahr der Transplantation	HR	[95% CI]	p
BOS I freies Überleben	1,087	[1,042 ; 1,133]	< 0,001
BOS III freies Überleben	1,096	[1,043 ; 1,152]	< 0,001
Heim-sauerstofffreies Überleben	1,113	[1,057 ; 1,172]	< 0,001
Gesamtüberleben	1,126	[1,063 ; 1,192]	< 0,001
kombinierter Endpunkt	1,103	[1,051 ; 1,158]	< 0,001

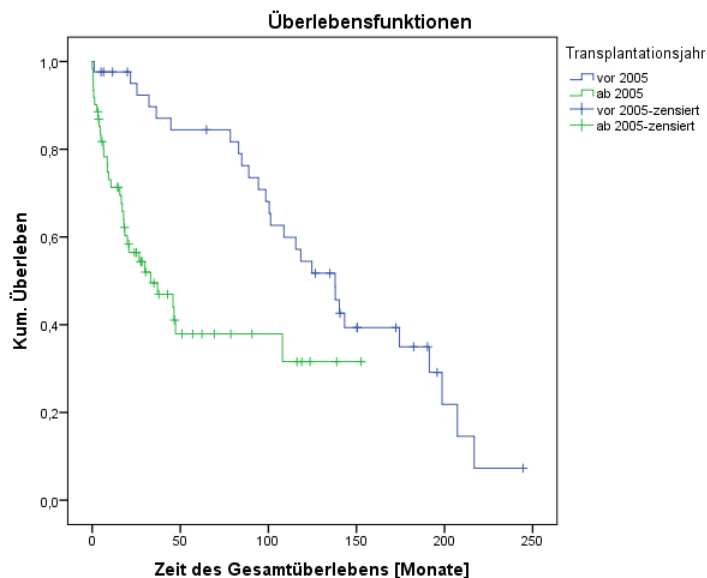


Abb. 48: Zeit des Gesamtüberlebens LTx vor 2005 vs. ab 2005

4.3 Multivariate Analysen

Es folgen weiterführend die multivariaten Berechnungen mit den Variablen, die bereits in den univariaten Analysen Betrachtung fanden. Es wurden Modelle mittels COX-Regression erstellt, die mit der Vorwärtssselektionsmethode ausgewertet wurden. Es wurden zunächst analog zu der thematischen Aufteilung der Variablen in den vorherigen Kapiteln entsprechende Modelle erstellt. Hierbei wurde jeweils ein COX-Modell für die Zeit des Gesamtüberlebens und ein Modell für das Überleben ohne BOS III und Heim-Sauerstoffpflicht (kombinierter Endpunkt) erstellt. In die Berechnungen wurden nur Variablen in das Modell aufgenommen, die in den univariaten Analysen in ihrer jeweiligen Kategorie jeweils mindestens zu einem der beiden Endpunkte zum 10%-Signifikanzniveau ($p \leq 0,100$) signifikant waren. Bei kategorialen Variablen ist in der jeweiligen Tabelle dem Kürzel „Ind“ zu entnehmen, welcher Wert als Indikator definiert wurde.

COX-Modell „allgemeine und pneumologische Empfängerdaten“:

Die in dieser Kategorie aufgrund der Ergebnisse der univariaten Analyse noch in das Modell einbezogenen Variablen, waren das Alter zum Transplantationszeitpunkt in Jahren, die kategorisierte Beatmungspflicht zum Listungszeitpunkt (kein Sauerstoff oder nur Sauerstoffbedarf nur bei Belastung vs. Sauerstoff in Ruhe, NIV, kontrollierte Beatmung), sowie der Wert des FEV₁ zum Listungszeitpunkt in % des Solls. Der SpO₂ Wert nach 6-Minuten-Gehversuch, welcher ebenfalls formal den Kriterien entspricht (HR 1,051 pro zusätzlichen % [95% CI 0,991 ; 1,114], p = 0,096), wurde aus statistischen Gründen nicht mit ins Modell aufgenommen. Da diesbezügliche Angaben lediglich in 44,7 % der Fälle (46/103) vorhanden waren, wäre die Teststärke bei Einbezug dieses Faktors zu stark negativ beeinflusst worden. Tab. 36 zeigt zunächst das Modell bezüglich des Gesamtüberlebens nach Transplantation und anschließend das entsprechende Modell mit den identischen Variablen mit ihrem Einfluss auf den kombinierten Endpunkt.

Tab. 36: Multivariate Modelle: allg. und pneumol. Patientendaten

Gesamtüberleben nach LTx (97 / 103 Fällen verwendet)

	HR	[95% CI]	p
Alter zum Listungszeitpunkt [Jahre]	1,031	[1,002 ; 1,061]	0,035
Beatmungsstatus zur Listung [Sauerstoff maximal bei Belastung (Ind) vs. Sauerstoff in Ruhe, bzw. NIV oder kontrolliert]	2,750	[1,205 ; 6,277]	0,016
FEV ₁ bei Listung [% des Solls]	0,982	[0,962 ; 1,002]	0,078

Kombinierter Endpunkt (97 / 103 Fällen verwendet)

	HR	[95% CI]	p
Alter zum Listungszeitpunkt [Jahre]	1,015	[0,993 ; 1,038]	0,180
Beatmungsstatus zur Listung [Sauerstoff maximal bei Belastung (Ind) vs. Sauerstoff in Ruhe, bzw. NIV oder kontrolliert]	1,863	[0,958 ; 3,619]	0,067
FEV ₁ bei Listung [% des Solls]	0,977	[0,960 ; 0,995]	0,012

COX-Modell bzgl. kardiologischer Parameter:

Zu den Parametern aus den erhobenen kardiologischen Untersuchungen wurden ebenfalls COX-Regressionen für das Gesamtüberleben nach LTx und den kombinierten Endpunkt erstellt. In die Modelle der kardiologischen Parameter (Tab. 37) gingen das Vorhandensein einer Linksherzhypertrophie (negativ (Ind) vs. positiv), das Vorhandensein eines Aortenklappenvitiums (negativ (Ind) vs. positiv), der mittlere pulmonalarterielle Druck in mmHg, sowie der kategorisierte Herzindex zum Leistungszeitpunkt ($> 2,5 \text{ L/min/m}^2$ (Ind) vs. $< 2,5 \text{ L/min/m}^2$) ein.

Tab. 37: Multivariate Modelle: kardiologische Patientendaten

Gesamtüberleben nach LTx

(74 / 103 Fällen verwendet)

	HR	[95% CI]	p
Linksherzhypertrophie vorhanden [negativ (Ind) vs. positiv]	2,262	[0,983 ; 5,206]	0,055
Aortenklappenvitium vorhanden [negativ (Ind) vs. positiv]	1,085	[0,390 ; 3,015]	0,876
Mittlerer pulmonalarterieller Druck [mmHg]	0,981	[0,952 ; 1,102]	0,225
Herzindex [$> 2,5 \text{ L/min/m}^2$ (Ind) vs. $< 2,5 \text{ L/min/m}^2$]	2,144	[0,990 ; 4,642]	0,053

Kombinierter Endpunkt

(74 / 103 Fällen verwendet)

	HR	[95% CI]	p
Linksherzhypertrophie vorhanden [negativ (Ind) vs. positiv]	1,971	[0,937 ; 4,147]	0,074
Aortenklappenvitium vorhanden [negativ (Ind) vs. positiv]	1,641	[0,617 ; 4,368]	0,321
Mittlerer pulmonalarterieller Druck [mmHg]	0,967	[0,940 ; 0,995]	0,020
Herzindex zum Leistungszeitpunkt [$> 2,5 \text{ L/min/m}^2$ (Ind) vs. $< 2,5 \text{ L/min/m}^2$]	1,344	[0,652 ; 2,773]	0,423

COX-Modell bzgl. radiologischer Parameter:

In die multivariaten Modelle der durch radiologische Methoden erhobenen Parameter (Tab. 38) gingen das Vorhandensein einer in der Carotissonographie beschriebenen Makroangiopathie (negativ (Ind) vs. positiv), die Knochendichte (normwertig (Ind) vs. Osteopenie vs. Osteoporose Grad I vs. Osteoporose Grad II vs. Osteoporose Grad III), sowie das Vorhandensein einer chronischen Sinusitis (negativ (Ind) vs. positiv) ein.

Tab. 38: Multivariate Modelle: radiologischer Faktoren

Gesamtüberleben nach LTx (87 / 103 Fällen verwendet)

	HR	[95% CI]	p
normale Knochendichte (Ind)	1,000		
Osteopenie	1,736	[0,740 ; 4,073]	0,205
Osteoporose Grad I	2,139	[0,940 ; 4,871]	0,070
Osteoporose Grad II	3,656	[1,363 ; 9,804]	0,010
Osteoporose Grad III	15,035	[3,635 ; 62,189]	< 0,001
Makroangiopathie vorhanden [negativ (Ind) vs. positiv]	1,532	[0,782 ; 3,002]	0,214
Chronische Sinusitis [negativ (Ind) vs. positiv]	0,591	[0,272 ; 1,285]	0,185

Kombinierter Endpunkt (87 / 103 Fällen verwendet)

	HR	[95% CI]	p
normale Knochendichte (Ind)	1,000		
Osteopenie	1,367	[0,667 ; 2,799]	0,393
Osteoporose Grad I	1,494	[0,750 ; 2,974]	0,253
Osteoporose Grad II	3,093	[1,305 ; 7,329]	0,010
Osteoporose Grad III	16,395	[4,056 ; 66,275]	< 0,001
Makroangiopathie vorhanden [negativ (Ind) vs. positiv]	1,315	[0,715 ; 2,420]	0,379
Chronische Sinusitis [negativ (Ind) vs. positiv]	1,355	[0,744 ; 2,468]	0,320

COX-Modell bzgl. Dauermedikation:

Anschließend wurde der Einfluss der verschiedenen Arzneimittelgruppen in der Dauermedikation des Organempfängers zum Listungszeitpunkt in einer multivariaten COX-Regression untersucht, um die Arzneimittelgruppen mit dem höchsten Einfluss auf das Outcome zu identifizieren. In die Modelle (Tab. 39) gingen die Dauereinnahme von Analgetika, Betarezeptoren-, Calciumkanalblocker und Hemmstoffe des RAAS, Koronarmittel, Lipidsenker und Psychopharmaka ein.

Tab. 39: Multivariate Modelle: Dauermedikation

Gesamtüberleben nach LTx

keine Einnahme in der Dauermedikation (Ind)
vs. Dauereinnahme
(97 / 103 Fällen verwendet)

	HR	[95% CI]	p
Analgetika	1,723	[0,910 ; 3,261]	0,095
Betarezeptoren-, Calciumkanalblocker und Hemmstoffe des RAAS	1,773	[0,978 ; 3,216]	0,059
Koronarmittel	1,480	[0,598 ; 3,660]	0,396
Lipidsenker	1,409	[0,550 ; 3,690]	0,475
Psychopharmaka	1,546	[0,745 ; 3,209]	0,242

Kombinierter Endpunkt

keine Einnahme in der Dauermedikation
(Ind) vs. Dauereinnahme
(97 / 103 Fällen verwendet)

	HR	[95% CI]	p
Analgetika	1,547	[0,849 ; 2,818]	0,154
Betarezeptoren-, Calciumkanalblocker und Hemmstoffe des RAAS	1,401	[0,812 ; 2,416]	0,226
Koronarmittel	1,183	[0,491 ; 2,852]	0,708
Lipidsenker	1,493	[0,620 ; 3,591]	0,371
Psychopharmaka	1,242	[0,612 ; 2,520]	0,549

COX-Modell bzgl. Spenderdaten:

Aus den von Eurotransplant übermittelten Daten des Organspenders konnten für das Gesamtüberleben nach LTx oder dem kombinierten Endpunkt zum 10 % Niveau ($p \leq 0,100$) ein vorhandener Geschlechterunterschied, der Horowitz-Faktor des Spenders ≥ 300 mmHg sowie das Nicht-Vorhandensein von IgG Antikörpern gegen CMV bei Spender und zeitgleich negativer Serologie beim Empfänger als mögliche positive prädiktive Faktoren ermittelt werden. In die Modelle konnten wegen fehlender Daten insgesamt 68 der 103 Fälle aufgenommen werden. In einer multivariaten COX-Regression zum Gesamtüberleben nach LTx erreichte keine der drei Variablen im Modell eine Signifikanz zum 5 % Niveau (Geschlechterunterschied $p = 0,262$, Horowitz-Faktor $p = 0,317$, weder Spender noch Empfänger CMV IgG positiv $p = 0,054$). Auch im Modell bzgl. des kombinierten Endpunktes als abhängige Variable konnte keine der drei Variablen, die in univariaten Analyse deutliche Trends zeigten, eine statistische Signifikanz erreichen (Geschlechterunterschied $p = 0,237$, Horowitz-Faktor $p = 0,097$, kein CMV IgG beim Spender noch beim Empfänger $p = 0,085$).

„Pyramidenmodell“:

In den beiden sogenannten finalen Pyramidenmodellen wurden nur noch die Variablen berücksichtigt, die in ihrem jeweiligen eben beschriebenen multivariaten Modell weiterhin zum 5 %-Niveau Signifikanz zeigten (schematische Darstellung des Modells in Abb. 49). Somit wurden durch die im ersten Schritt durchgeführten univariaten Analysen und einer anschließenden multivariaten Betrachtung die Variablen selektiert, welche den womöglich größten statistischen Einfluss auf die Endpunkte des Gesamtüberlebens nach LTx und den kombinierten Endpunkt (BOS III- und Heim-sauerstofffreies Überleben) haben. Tab. 40 zeigt das Modell der verbliebenen Variablen, welche in den multivariaten Analysen hinsichtlich des Gesamtüberlebens nach LTx signifikante Ergebnisse aufwiesen. Anschließend zeigt Tab. 41 die Ergebnisse der COX-Regression (Pyramidenmodell) mit den verbliebenen Variablen für den kombinierten Endpunkt.

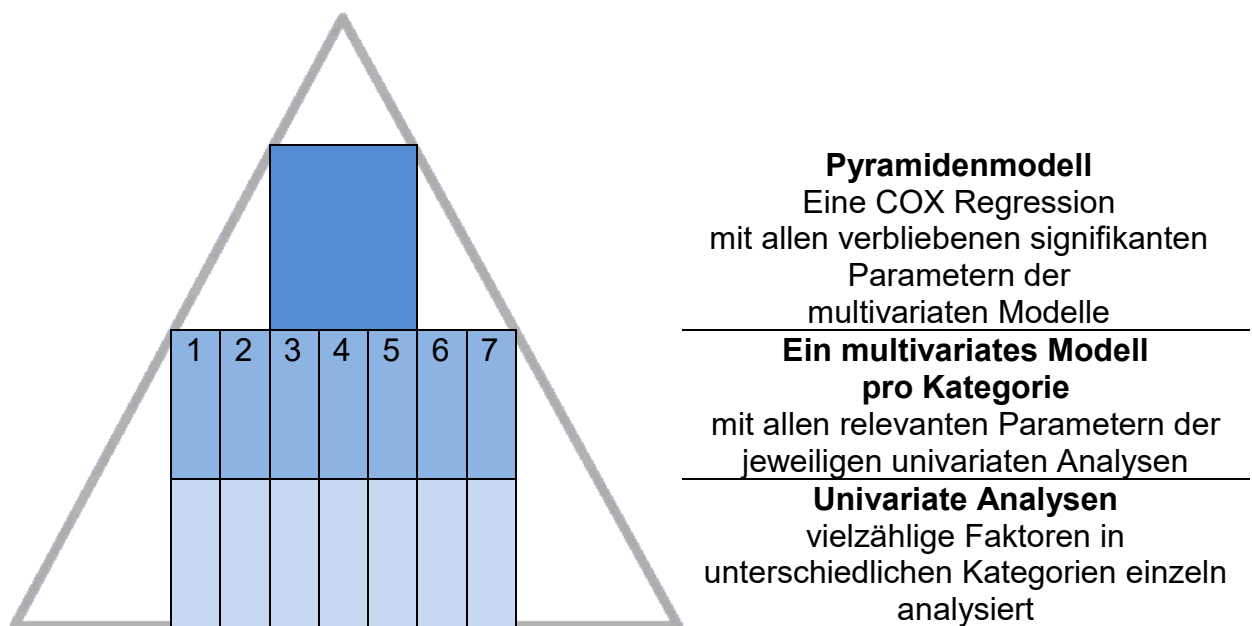


Abb. 49: Darstellung des Pyramidenmodells

Tab. 40: Pyramidenmodell: Gesamtüberleben nach LTx

Gesamtüberleben nach LTx
(88 / 103 Fällen verwendet)

	HR	[95% CI]	p
Beatmungsstatus zur Listung [Sauerstoff maximal bei Belastung (Ind) vs. Sauerstoff in Ruhe, bzw. NIV oder kontrolliert]	4,231	[1,044 ; 6,056]	0,040
Alter [Jahre]	1,028	[1,000 ; 1,057]	0,054
normale Knochendichte (Ind)			0,002
Osteopenie	1,827	[0,811 ; 4,119]	0,146
Osteoporose Grad I	2,245	[1,037 ; 4,859]	0,040
Osteoporose Grad II	3,592	[1,434 ; 8,995]	0,006
Osteoporose Grad III	14,648	[3,670 ; 58,473]	< 0,001

Tab. 41: Pyramidenmodell: kombinierter Endpunkt nach LTx

Kombinierter Endpunkt nach LTx
(87 / 103 Fällen verwendet)

	HR	[95% CI]	p
FEV ₁ zum Listungszeitpunkt [% des Solls]	0,988	[0,966 ; 1,011]	0,312
Mittlerer pulmonalerarterieller Druck [mmHg]	0,986	[0,961 ; 1,012]	0,286
normale Knochendichte (Ind)			0,004
Osteopenie	1,213	[0,581 ; 2,532]	0,608
Osteoporose Grad I	1,383	[0,721 ; 2,652]	0,330
Osteoporose Grad II	2,601	[1,138 ; 5,948]	0,023
Osteoporose Grad III	13,325	[3,340 ; 53,157]	< 0,001

5. Diskussion

5.1. Lungentransplantation an der Universitätsmedizin Mainz

Seit dem Jahr 1995 werden Lungentransplantationen an der Universitätsmedizin Mainz durchgeführt. Bis zum Ende der Datenerhebung am 18.10.2016 wurden 107 Lungentransplantationen in unserem Zentrum realisiert, wobei es sich in vier Fällen um eine Re-Transplantation bei bereits einseitig lungentransplantierten Patienten handelte. Die somit letztlich an der Universitätsmedizin Mainz durchgeführten 103 Ersttransplantationen wurden in die finale Analyse zur Identifizierung von outcome-relevanten Faktoren eingeschlossen. Durch diese bestmöglich homogene Zusammensetzung des analysierten Kollektivs soll ein möglichst wissenschaftlich fundiertes und aussagekräftiges Ergebnis erzielt werden.

Zunächst wurden die Basiseigenschaften der 103 Patienten (vgl. Kapitel 3.3.1) mit den Daten von lungentransplantierten Patienten weltweit verglichen. Als Referenz wurden hierzu die Datenbanken der *International Society for Heart and Lung Transplantation* (ISHLT) verwendet. Die ISHLT ist eine unabhängige Forschungsgemeinschaft mit Sitz in den USA, die seit ihrer Gründung im Jahr 1982 weltweit die Daten von Lungen-, Herz- und kombinierten Herz-Lungentransplantationen erfasst. In diesem Zeitraum hat sie bis zu ihrem Report von 2016 insgesamt Daten von 55.795 Lungentransplantationen in erwachsenen Patienten erhalten und ausgewertet. Die Daten der ISHLT und die von ihnen im Laufe der Jahre publizierten Prognosefaktoren bezüglich des Überlebens nach einer Lungentransplantation werden wegen ihrer Repräsentativität aufgrund der hohen Fallzahl in Kapitel 2.10.1 der vorliegenden Arbeit gesondert beschrieben.

Das Durchschnittsalter der erwachsenen lungentransplantierten Patienten in den Datenbanken der ISHLT bei in den letzten Jahren durchgeführten Transplantationen liegt bei etwa 55 Jahren. In unserem Kollektiv der zwischen 1995 und 2016 in Mainz transplantierten Patienten betrug das mediane Alter 54,7 Jahre. Da im erhobenen Kollektiv nur ein Patient zum Transplantationszeitpunkt 16 Jahre, ein Patient 18 Jahre und zwei von 103 Patienten 19 Jahre alt waren, nahmen wir eine gegebene Vergleichbarkeit bezüglich des Alters mit den Daten der Datenbank der ISHLT an. Somit ist für das Alter, also einem essenziell wichtigen Faktor zum Vergleich des Outcomes die Vergleichbarkeit gegeben.

Bezüglich der Geschlechterverteilung überwiegt im internationalen Vergleich die Anzahl von männlichen Patienten (55 %). In unserer Erhebung waren 49,5% der

Transplantatempfänger männlich. Auch dieser leichte Unterschied sollte keinen klinisch relevanten Unterschied beim Vergleich der Ergebnisse mit großen internationalen Datenbanken verursachen, da auch die ISHLT dem Einfluss des Geschlechts auf das Outcome keine klinische Relevanz bemisst (Yusen et al., 2016). Einen weiteren elementaren Faktor, der das Outcome bekannter Weise beeinflusst, stellt die medizinische Diagnose dar, die zur Transplantation führte. Daher verglichen wir auch die Verteilungshäufigkeiten dieser Variable. Die häufigste Diagnose im internationalen Vergleich war laut Datenbank der ISHLT die COPD (inkl. aller Patienten mit alpha1-Antitrypsinmangel) mit 45,2 %, gefolgt von interstitiellen Lungenerkrankungen mit 40,4 %. Patienten mit Mukoviszidose machten 1,2 % aller Transplantationen weltweit aus. Wenn man diese Diagnosekategorien mit denen der Universitätsmedizin Mainz vergleicht, lässt sich beobachten, dass in letzterer 56,3 % der Patienten unter einer COPD (inkl. aller Patienten mit alpha1-Antitrypsinmangel) litten und bei 20,4 % eine interstitielle Lungenerkrankung die Hauptindikation zur Transplantation darstellte. Durch die schwerpunktmäßige Versorgung von Patienten mit Stoffwechselerkrankungen in der Kinderklinik der Uniklinik Mainz beträgt der Anteil der lungentransplantierten Patienten mit Mukoviszidose 9,7 %. Somit ist die Rangfolge der Verteilung der Diagnosehäufigkeiten zwar gleich, jedoch gibt es im untersuchten Kollektiv relativ mehr Patienten mit COPD und Mukoviszidose als im internationalen Vergleich. Diese geringen Unterschiede zu den internationalen Referenzdaten sollten bei der Interpretation unserer Ergebnisse Beachtung finden, da mit einer anderen Transplantationsindikation auch ein anderes Transplantationsalter und vor allem andere Komorbiditäten einhergehen, die bei der Interpretation der Ergebnisse zu berücksichtigen sind.

5.2 Überlebenszeiten an der Universitätsmedizin Mainz

Die mediane Überlebenszeit nach einer Lungentransplantation beträgt laut ISHLT-Report von 2016 im internationalen Vergleich 5,9 Jahre. Im untersuchten Kollektiv der an der Universitätsmedizin Mainz bis zum Jahr 2016 lungentransplantierten Patienten betrug das mediane Überleben dagegen 8,2 Jahre. Die Tab. 42 zeigt die allgemeinen Überlebenszeiten aus den Datenbanken der ISHLT verglichen mit den Patienten im untersuchten Zentrum, der Universitätsmedizin Mainz.

Tab. 42: Überlebenszeiten im internationalen Vergleich

Überlebenszeit nach LTx	ISHLT (Beobachtungszeitraum: 1990 - 2015)	Universitätsmedizin Mainz (Beobachtungszeitraum: 1995 - 2016)
3 Monate	88,8 %	92,2 %
1 Jahr	80,1 %	82,1 %
3 Jahre	65,3 %	66,4 %
5 Jahre	54,2 %	58,7 %
10 Jahre	32,5 %	39,7 %

Bei der Betrachtung der allgemeinen Überlebenszeiten zeigt sich ein dem internationalen Vergleich ähnliches Kurzzeitüberleben. Ein deutlicherer Unterschied ist jedoch bezüglich des etwas besseren Langzeitüberlebens (5- und 10-Jahres-Überleben) für Patienten unseres Zentrums zu erkennen, was auch das deutlich höhere mediane Überleben (5,9 vs. 8,2 Jahre) erklärt. Bei der Betrachtung der Zahlen darf der Beobachtungszeitraum nicht außer Acht gelassen werden, da die ISHLT in dem analysierten Datensatz bereits fünf Jahre länger weltweit Daten zur Lungentransplantation sammelt. Deren Reports ist zu entnehmen, dass das Jahr der Transplantation ein wichtiger Faktor für das Gesamtüberleben darstellt. Statistisch signifikante Unterschiede können jedoch erst durch genauere Kategorisierung der Transplantationsjahre getroffen werden. So war beispielsweise das Risiko nach einer stattgehabten Transplantation zwischen 2011 und 2014 innerhalb der ersten fünf Jahre zu versterben im Vergleich zum Transplantationszeitraum zwischen 2002 und 2006 um 13,4 % geringer ($p < 0,001$) (Yusen et al., 2016).

Aufgrund von frühen akuten Abstoßungsreaktionen, Operationskomplikationen und vielen weiteren Faktoren haben Patienten nach einer Lungentransplantation eine hohe Gefahr der Frühsterblichkeit im ersten Jahr nach der Operation. Um den Einfluss dieser Faktoren zu identifizieren, wurde im nächsten Schritt nur das mediane Überleben der Patienten verglichen, die das erste Jahr nach Transplantation überlebten. In der Datenbank der ISHLT hatten diese Patienten im genannten Beobachtungszeitraum ein medianes Überleben von 8,0 Jahren (Yusen et al., 2016). Dagegen lebten die Patienten, die das erste Jahr nach der Transplantation an der Universitätsmedizin Mainz überlebten, im Median 9,6 Jahre.

Ein weiterer Endpunkt dieser Arbeit ist die Betrachtung der Zeit bis zum Eintreten einer chronischen Abstoßungsreaktion im Sinne eines *Bronchiolitis obliterans syndrome* (BOS). Neben dem BOS existiert das *Restrictive allograft syndrome* (RAS) als weitere Form der chronischen Abstoßungsreaktion. Diese Form der chronischen

Abstoßung wurde erstmals 2011 erstbeschrieben und beinhaltet die Patienten, bei deren Entwicklung einer chronischen Abstoßungsreaktion eine zusätzliche restriktive Komponente zu beobachten ist. Die restlichen Patienten mit einer chronischen Abstoßungsreaktion leiden definitionsgemäß somit unter einem BOS, bei dem obstruktive Veränderungen im Vordergrund stehen. Vor Etablierung des RAS als Diagnose im Jahr 2011 wurde der überwiegende Teil der Patienten mit RAS unter der Diagnose BOS behandelt. In unserem Gesamtkollektiv lag bei 17,4 % der Patienten mit chronischer Abstoßungsreaktion retrospektiv betrachtet ein RAS vor. Somit ist der Anteil der RAS-Patienten von allen Patienten mit einer chronischen Abstoßungsreaktion niedriger als im internationalen Vergleich, der 25 bis 35 % der Patienten einem RAS statt einem BOS zuordnet (Sato et al., 2011). Ein möglicher Grund hierfür ist der relativ geringere Anteil von Patienten mit interstitiellen Lungenerkrankungen in unserem Kollektiv. Um möglichst aussagekräftige und vergleichbare Ergebnisse erzielen wurden in den Analysen zur chronischen Abstoßungsreaktion (CLAD) allein die Patienten mit BOS untersucht. Das entspricht 82,6 % der Patienten mit einer CLAD im untersuchten Kollektiv, da 17,4 % ein RAS mit entitätsentsprechend ausgeprägter restriktiver Komponente entwickelten.

Da das RAS durch andere Pathomechanismen als das BOS bedingt ist (vgl. Kapitel 2.7.2), ist zu erwarten, dass für diese Entität andere Prognosefaktoren als beim BOS relevant sind. Somit sind andere statistische Modelle und Berechnungen notwendig, um das RAS zu untersuchen, die sich an der kleinen Fallzahl dieser Studie nicht sinnvoll durchführen lassen.

Die ISHLT beschreibt in ihren online verfügbaren Daten lediglich die BOS-freie Zeit von Patienten, die 14 Tage nach ihrer Ersttransplantation überlebten. Tab. 43 stellt diese Zeiten der ISHLT erst mit der BOS-freien Zeit für Patienten der UM Mainz, anschließend mit der Zeit des BOS-freien Überlebens der Patienten der UM Mainz gegenüber. Da der Eintritt von BOS und der Tod als konkurrierende Ereignisse gesehen werden, wurde unser Studienendpunkt als „BOS I-freies Überleben“ definiert, welcher sich in der letzten Spalte der Tabelle 43 wiederfindet. Die Tabelle beinhaltet wie beschrieben aufgrund der Daten der ISHLT auch für unser Kollektiv der Universitätsmedizin Mainz nur die Patienten, die die ersten 14 Tage nach der Transplantation überlebten.

Tab. 43: BOS freie Zeiten im internationalen Vergleich

Zeit nach LTx	ISHLT	Universitätsmedizin Mainz	
	BOS-Freiheit	BOS-Freiheit	BOS-freies Überleben
1 Jahr	90,7 %	83,2 %	74,2 %
3 Jahre	67,6 %	64,8 %	52,4 %
5 Jahre	50,4 %	41,1 %	30,4 %
10 Jahre	23,5 %	10,5 %	3,1 %

Die Tabelle zeigt nur Patienten, welche die ersten 14 Tage nach LTx überlebten

Insgesamt lässt sich ein früheres Eintreten von chronischen Abstoßungsreaktionen im Kollektiv der Universitätsmedizin Mainz erkennen. Die Zahlen der BOS-Freiheit der ISHLT beinhalten jedoch vor RAS-Einführung 2011 alle chronischen Abstoßungsreaktionen, während in unserem untersuchten Kollektiv retrospektiv für den gesamten Zeitraum in BOS und RAS getrennt wurde. Diese Verzerrung mit Einbeziehung von RAS-Patienten die zudem eine schlechtere Prognose haben, könnte zum Teil die unterschiedlichen BOS-freien Zeiten erklären. Da ein BOS als Haupttodesursache von Langzeitüberlebenden nach einer Lungentransplantation gilt und das Eintreten des BOS das Überleben signifikant verkürzt, würde man für frühere BOS Eintrittszeitpunkte auch eine frühere Sterblichkeit annehmen (Weiss et al., 2010). Patienten die formal ein BOS Grad I entwickelt haben, wie es Tab. 43 zeigt, zeigen für gewöhnlich im Alltag kaum klinisch relevante Einschränkungen durch die verschlechterte Lungenfunktion. Je höher die Abnahme der FEV₁ im Verlauf wird und damit der Schweregrad des BOS steigt, umso größer werden auch die klinischen Einschränkungen der Patienten. Daher untersuchten wir die für die Patienten klinisch bedeutsamere Zeit des BOS Grad III-freien Überlebens. Ein weiterer Punkt, der die Patienten mit höhergradiger Abstoßungsreaktion im Alltag einschränkt, ist der Eintritt in eine dauerhafte Heim-Sauerstoffpflicht im Verlauf nach der Transplantation. Daher wurden jeweils die Zeiträume des „BOS III-freien Überlebens“ und des „Heim-sauerstofffreien Überlebens“ nach der Transplantation untersucht. Diese fassten wir anschließend in einen kombinierten Endpunkt (KE) „BOS III- und Heim-sauerstofffreies Überleben“ zusammen. Dieser kombinierte Endpunkt trat ein, sobald der Patient entweder ein BOS Grad III entwickelte, eine Heim-Sauerstoffpflicht eintrat oder aber der Patient verstarb. Tab. 44 zeigt folgend eine Übersicht über den Anteil der Patienten, die im Laufe der Zeit in entsprechende stark alltagseinschränkende Zustände fielen. In dieser Tabelle werden alle transplantierten Patienten berücksichtigt, inklusive den Patienten, die bereits in den ersten 14 Tagen nach Transplantation verstarben. Für die hier gezeigten Endpunkte

gibt es keine internationalen Vergleichskollektive. Es finden sich weder in der Datenbank der ISHLT noch in den größeren Studien, die sich mit dem Outcome nach einer Lungentransplantation beschäftigen, vergleichbar definierte Endpunkte.

Tab. 44: Überlebenszeiten zu den anderen Endpunkten der vorliegenden Studie

Zeit nach LTx	BOS III-freies Überleben	Heim-Sauerstofffreies Überleben	Kombinierter EP (BOS III- und Heim-Sauerstofffreies Überleben)
1 Jahr	82,1 %	78,0 %	78,0 %
3 Jahre	60,2 %	60,2 %	58,2 %
5 Jahre	55,0 %	53,9 %	51,7 %
10 Jahre	21,3 %	31,9 %	20,5 %

Die Identifizierung individueller Faktoren, die die Zeiträume des Überlebens, bis zur höhergradigen Abstoßung und/oder bis zum Eintreten einer Heim-Sauerstoffpflicht beeinflussen, war das Hauptziel dieser Arbeit.

5.3 Patientenunabhängige Prognosefaktoren

Ein von den Patienteneigenschaften unabhängiger in der Literatur bekannter Prognosefaktor ist die Größe des Transplantationszentrums. Mit jeder zusätzlich durchgeführten Transplantation an einem Zentrum verbessert sich die Zeit des Überlebens nach der Transplantation (Yusen et al., 2013). Die genannten Beobachtungen der ISHLT konnten Weiss und Kollegen in einer großen multizentrischen Studie bestätigen: In ihrem Kollektiv sahen sie einen Anstieg des 10-Jahres-Überlebens nach der Transplantation für jede weitere pro Jahr durchgeführte Lungentransplantation um 2% (Weiss et al., 2010). Neben weiteren Arbeitsgruppen fanden Eberlein und Kollegen bei mehr als 10.000 Transplantationen bereits eine positive Veränderung der 1-Jahres-Sterblichkeit bei steigenden Transplantationszahlen an einem Zentrum (Eberlein et al., 2013). Da es sich bei der hier vorliegenden Arbeit um eine unizentrische Studie handelt, kann keine Aussage über den Einfluss der Größe des Zentrums getroffen werden. An der Unimedizin Mainz wurden beispielsweise im Jahr 2015 insgesamt sieben Lungentransplantationen durchgeführt. Unter den insgesamt 16 Transplantationszentren, die in Deutschland im Jahr 2015 mindestens eine Lungentransplantation durchführten, haben vier Zentren ≤ 5 Transplantationen und insgesamt acht Zentren 6 bis 10 Transplantationen durchgeführt. Aus dem Jahresbericht der DSO ist als Transplantationszentrum mit den meisten Lungentransplantationen die Medizinische

Hochschule Hannover mit 118 durchgeführten Transplantationen im Jahr 2015 zu entnehmen (DSO, 2016). Aufgrund dieser Zahlen kann das Lungentransplantations-Zentrum der Universitätsmedizin Mainz, wie auch die meisten deutschen Zentren vor allem im internationalen Vergleich als kleineres Zentrum bezeichnet werden. Dieser Faktor sollte bei der Betrachtung und kritischen Wertung sämtlicher ermittelten Überlebenszeiten in dieser Arbeit berücksichtigt und als Limitation der Studie gewertet werden. Die absolute Überlebenszeit am untersuchten kleinen Zentrum ist jedoch wie beschrieben gegenüber dem internationalen Vergleich generell etwas besser. Ob sich bei einer höheren Anzahl an Transplantationen in unserem Zentrum das Überleben noch weiter verbessern würde, ist nicht überprüfbar.

Wie bereits in Kapitel 5.2 erwähnt, nennt die ISHLT das Jahr der Transplantation als relevanten Prognosefaktor für das Outcome der Patienten. So war beispielsweise das Risiko nach einer stattgehabten Transplantation zwischen 2011 und 2014 innerhalb der ersten fünf Jahre zu versterben im Vergleich zum Transplantationszeitraum zwischen 2002 und 2006 um 13,4 % geringer ($p < 0,001$) (Yusen et al., 2016). In dem untersuchten Kollektiv der Patienten an der Universitätsmedizin Mainz zeigen sich hierzu inverse Ergebnisse. Ein späteres Transplantationsjahr ist für an der UM Mainz lungentransplantierte Patienten mit einem schlechteren Outcome bezüglich aller Studienendpunkte verbunden (je $p < 0,001$). Um diesen Effekt genauer zu analysieren und beurteilen zu können wurden die Transplantierten vor 2005 mit den Patienten verglichen, die ab dem Jahr 2005 transplantiert wurden. Aufgrund der vorangegangenen Ergebnisse zeigten die Kaplan-Meier Kurven ein signifikant schlechteres Outcome mit geringerem Gesamtüberleben für die Patienten, welche ab 2005 an der UM Mainz lungentransplantiert wurden (log-rank $p < 0,001$). Zur Überprüfung der Vergleichbarkeit beider Gruppen wurden einige mögliche Ko-Faktoren untersucht, die in unseren Analysen statistisch signifikant mit einem veränderten Outcome verbunden sind. Tab. 45 zeigt den Vergleich der Patienten mit einer Transplantation vor 2005 gegenüber den Patienten, die ab 2005 transplantiert wurden. Es zeigen sich große Unterschiede in der Zusammensetzung beider Gruppen. Später transplantierte Patienten waren im Mittel deutlich älter und häufiger von prognoseverschlechternden Faktoren betroffen als die Patienten der Vergleichsgruppe vor dem Jahr 2005. Somit kann ein späteres Jahr der Transplantation nicht als negativer Prognosefaktor angesehen werden, da es sich aufgrund der Ungleichheit der Patientengruppen in unserer Analyse am ehesten um eine Scheinkorrelation handelt.

Tab. 45: Ungleichheit der LTx-Kohorten vor 2005 vs. ab 2005

	LTX vor 2005 medianes ÜL 137,9 Monate [95 % CI 110,4 – 165,5]	LTX ab 2005 medianes ÜL 33,1 Monate [95% CI 6,0 – 66,3]
Durchschnittsalter in Jahre	44,98	55,95
Keine Osteoporose	63,2 %	51,7 %
Linksherzhypertrophie vorhanden	5,4 %	45,8%
Aortenklappenvitium vorhanden	0,0 %	22,0 %
Makroangiopathie vorhanden	5,7 %	55,2 %
Dauerhafte Analgetikaeinnahme vor LTx	14,0 %	23,7 %
Kein dauerhafter Heimsauerstoffbedarf vor LTx	36,4 %	7,9 %

5.4 Organempfänger bedingte Prognosefaktoren

Im Folgenden findet sich die Betrachtung von Organempfänger abhängigen Prognosefaktoren, die zu einem oder mehreren Endpunkten der vorliegenden Studie einen bedeutsamen statistischen Zusammenhang aufweisen. Auch bei der Betrachtung und Wertung dieser patientenabhängigen Faktoren ist das retrospektive Studiendesign dieser Arbeit zu beachten. Es handelt sich bei der vorliegenden Untersuchung um eine reine Beobachtungsstudie, deren statistische Ergebnisse keine Kausalzusammenhänge darstellen. Es lassen sich teilweise jedoch Hinweise und Faktoren feststellen, die klinische Relevanz haben können. Dies gilt in gleicher Weise für die in dieser Arbeit angegebene Literatur. Für die meisten derzeit etablierten Prognosefaktoren können aus ethischen und methodischen Gründen keine prospektiven, kontrolliert-randomisierten Studien mit einem daraus resultierendem höheren Evidenzgrad durchgeführt werden.

Bei der folgenden Betrachtung werden die Überlebenszeiten und wenn relevant die Zeiten der weiteren Endpunkte (BOS I-freies Überleben, BOS III-freies Überleben, Heim-sauerstofffreies Überleben und dem „kombinierten Endpunkt“) in Monaten angegeben. Damit ist jeweils das mediane Überleben der jeweiligen Patientengruppe gemeint, das verglichen und auf statische Unterschiede zwischen den Subgruppen hin untersucht wird. Alle erhobenen Faktoren wurden bezüglich ihres Einflusses auf alle Endpunkte hin untersucht, wobei nur die relevanten Ergebnisse der Übersicht halber im Folgenden diskutiert werden.

Patientenalter:

Ein in vielen Untersuchungen aufgeführter Prognosefaktor ist das Alter des Patienten zum Transplantationszeitpunkt. Zahlreiche multizentrischen Untersuchungen zeigen ein vermindertes Gesamtüberleben, je älter der Patient zum Transplantationszeitpunkt war (Yusen et al., 2016, Russo et al., 2009, Weiss et al., 2010). Nicht nur die Gesamtsterblichkeit, sondern bereits die 1-Jahres-Sterblichkeit zeigt einen Anstieg bei höherem Patientenalter, von dem vor allem Patienten ab dem 50. Lebensjahr zum Transplantationszeitpunkt betroffen sind (HR 50-Jähriger: 0,93, HR 55-Jähriger: 1,00, HR 60-Jähriger: 1,14) (Yusen et al., 2016). Neben dem Einfluss auf die Überlebenszeit ist ein höheres Alter ebenfalls ein Einflussfaktor für eine früher einsetzende chronische Abstoßungsreaktion. Safavi und Kollegen beispielsweise beobachteten für jedes weitere Lebensjahr eine Zunahme des Risikos für die Entwicklung eines BOS um 2 % (Safavi et al., 2014). In den von uns durchgeführten univariaten Analysen konnte das Patientenalter zum Transplantationszeitpunkt als statistisch signifikanter Einflussfaktor auf die Zeit des BOS I-freien Überlebens (HR für jedes Lebensjahr 1,02), des Heim-sauerstofffreien Überlebens (HR 1,04), sowie für das Gesamtüberleben (HR 1,04) beobachtet werden. Der negative Einfluss eines steigenden Alters zum Transplantationszeitpunkt auf das Gesamtüberleben konnte sogar in den durchgeführten multivariaten Modellen standhalten. Zum Eintritt des kombinierten Endpunktes ergab sich zudem in den univariaten Analysen für jedes weitere Lebensjahr des Organempfängers ebenfalls ein deutlicher, aber nicht signifikanter Trend (HR 1,02, $p = 0,074$). Das von uns beobachtete und ebenso in der Literatur einheitlich beschriebene verringerte Gesamtüberleben bei höherem Patientenalter ist teils durch die allgemein steigende Sterblichkeit bei steigendem Alter erklärbar. Das um 2 % pro Lebensjahr steigende Risiko des Eintrittes einer chronischen Abstoßungsreaktion gemäß BOS, wie es nahezu identisch in der Literatur und in unserem Patientenkollektiv vorkommt, ist damit jedoch nicht zu erklären. Die natürliche Abnahme der Lungenfunktion im Alter begründet diese Beobachtung ebenso nicht vollumfassend. Insgesamt gibt es viele Forschungsansätze zum Verständnis der Pathophysiologie der chronischen Abstoßungsreaktion, die durch typische histologische Veränderungen geprägt ist (Verleden et al., 2013, Martinu et al., 2006). Mit steigendem Alter steigt unter anderem auch die Anzahl und Schwere von Komorbiditäten und der damit verbundenen Dauermedikation. Zudem steigt im Laufe der Lebensjahre wegen der längeren Exposition mit Noxen aus der Umgebungsluft die Anzahl vorbestehender Infektionen/Kolonisationen, die nach einer

Transplantation reaktivieren bzw. zu einer invasiven Erkrankung konvertieren können. All dies sind Faktoren die nach aktuellem Stand das Entstehen einer chronischen Abstoßungsreaktion begünstigen (Kastelijns et al., 2010, Bhinder et al., 2014). Der Hinweis der ISHLT-Guideline, ein Patientenalter über 65 Jahre als relative Kontraindikation für eine Lungentransplantation zu sehen, kann aufgrund der durchgeführten Analysen somit untermauert werden (HR für die Sterblichkeit post-LTx <45 Jahre 1,0, 45-50 Jahre HR 1,53, 51-55 Jahre HR 2,50, 56-60 Jahre HR 3,70, >60 Jahre HR 3,33) . In unseren Analysen bei denen der älteste Patient 66 Jahre alt war, beobachtet man bereits in dem Kollektiv der Patienten die zur Transplantation 50 Jahre oder älter waren im Vergleich zum jüngeren Kollektiv eine signifikant erhöhte Gesamtsterblichkeit (im Median 174,36 vs. 46,43 Monate). Mit steigendem Patientenalter steigt zudem wie beschrieben die Gesamtsterblichkeit um 2 % pro Jahr. Bei der Prognoseeinschätzung von Transplantationskandidaten müssen aber zwingend weitere Faktoren neben dem Patientenalter einbezogen werden, um eine Aussage bezüglich des individuellen Risikos des Patienten zu machen. Eine relative Kontraindikation in höheren Altersklassen wie sie auch die ISHLT sieht, scheint jedoch prinzipiell sinnvoll.

Grunderkrankung:

Die Zeit des Überlebens ist neben dem Alter fast ebenso maßgeblich beeinflusst von der Diagnose, die zur Transplantation führt. Die ISHLT beschreibt das längste mediane Überleben für Patienten mit Mukoviszidose (8,9 Jahre), es folgt die COPD mit alpha1-Antitrypsinmangel (6,7 Jahre), während die COPD Patienten ohne alpha-1 Antitrypsinmangel im Median nur 5,6 Jahre nach der Transplantation lebten. Transplantierte Patienten mit interstitiellen Lungenerkrankungen (ohne idiopathische Fibrose) lebten nach Daten der ISHLT im Median 6,1 Jahre. Eine idiopathische pulmonale Fibrose als Hauptindikation zur Transplantation zeigte in der Datenbank der ISHLT mit 4,8 Jahren das kürzeste Überleben (Yusen et al., 2016). Für die ebenfalls analysierte BOS-freie Zeit in den Analysen der ISHLT konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Diagnosen, die zur Transplantation führten, durch die ISHLT beobachtet werden.

Im untersuchten Gesamtkollektiv der vorliegenden Arbeit (N = 103) gruppierten wir die Patienten zunächst in zwei Kategorien, da aufgrund der kleinen Fallzahl eine Auswertung der zu erwartenden geringen Unterschiede nicht zielführend schien. Verglichen wurden alle Patienten mit COPD (mit oder ohne alpha1-Antitrypsinmangel, n = 58) mit den restlichen Patienten (n = 44). Wir sahen hierbei für die

COPD-Patienten ein statistisch nicht signifikantes kürzeres Gesamtüberleben (78,4 vs. 124,7 Monate, $p = 0,219$). Im klinisch relevanten kombinierten Endpunkt unterschieden sich die Gruppen ebenfalls nicht statistisch bedeutsam (47,3 vs. 81,7 Monate, $p = 0,411$). Der in der Literatur beschriebene Überlebensvorteil von Patienten mit Mukoviszidose konnte in dem untersuchten kleinen Kollektiv ebenfalls nicht gesehen werden. Der von der ISHLT beschriebene deutliche Überlebensvorteil für Mukoviszidose-Patienten ist zumindest zum Teil durch das geringere Alter dieser Patientengruppe zum Transplantationszeitpunkt erklärbar. In der Auswertung der Hauptdiagnosen konnte allein für den Endpunkt des BOS I-freien Überlebens ein signifikanter Nachteil für die Patienten in der COPD-Gruppe beobachtet werden (22,0 vs. 46,4 Monate, $p = 0,010$), was durch eine oftmals einseitige Lungentransplantation, die international mittlerweile einheitlich als prognostisch ungünstiger angesehen wird (Chambers et al., 2017), begründet werden kann. In den Auswertungen der Hauptdiagnosen durch die ISHLT mit über 55.000 Transplantationsfällen konnten geringe Unterschiede im Gesamtüberleben nach der Transplantation statistisch herausgearbeitet werden. Zusammenfassend konnten in unserem Datensatz mit $N = 103$ zwar auch entsprechend den Ergebnissen der ISHLT leichte Trends gesehen werden. Eine statistische Signifikanz wurde vermutlich nicht zuletzt aufgrund der kleinen Stichprobe nicht erreicht. Folgen für die klinische Tätigkeit an der Universitätsmedizin Mainz können somit nicht gezogen werden, sodass es für die Arbeit an unserem Zentrum keinen Grund gibt von den internationalen Empfehlungen abzuweichen.

Dauermedikation mit Kortikosteroiden:

Die Patienten der von uns untersuchten Kohorte litten an zahlreichen Komorbiditäten und nahmen daher bereits vor der Transplantation eine Vielzahl von Medikationen ein. Wir untersuchten die am häufigsten vorkommenden Medikamentengruppen gemäß ihrer Eingruppierung in der „Roten Liste“ bezüglich statistischer Zusammenhänge mit den Endpunkten dieser Arbeit. Die konkreten Wirkstoffe und ihre Dosis oder Kumulativdosis, in der Medikamente einer bestimmten Gruppe eingenommen werden, wurden hierbei nicht berücksichtigt.

Beispielsweise konnte bei einer Dauereinnahme von Kortikosteroiden vor der Transplantation durch die ISHLT (Yusen et al., 2016) ein verringertes 1-Jahres-Überleben (HR 1,094) und durch weitere Arbeitsgruppen sogar ein statistisch signifikantes geringeres Gesamtüberleben in der Zeit nach einer Lungentransplantation (Russo et al., 2009, Gries et al., 2010, Shah et al., 2008) beobachtet

werden. In unserem Kollektiv konnte bezüglich der Einnahme von Kortikosteroiden kein statisch relevanter Zusammenhang mit dem Gesamtüberleben oder den anderen Endpunkten der Studie identifiziert werden. Um eine differenzierte Aussage bezüglich des Einflusses von Kortikosteroiden treffen zu können, müssten genaue Dosierungen, Einnahmezeiträume und Kumulativdosen erfasst und untersucht werden, um eine klinische Vergleichbarkeit zwischen den genannten Studien und unseren Untersuchungen zuzulassen. Nur so wäre letztendlich eine fundierte Aussage bezüglich des Einflusses auf das Outcome nach einer Lungentransplantation durch Kortikosteroide möglich. Da die retrospektive Anamnese der Kortikosteroideinnahme bezüglich Dauer und Kumulativdosis nicht oder nur lückenhaft möglich ist, messen wir dem fehlenden Zusammenhang zwischen einer generellen Dauereinnahme und den Studienendpunkten keine klinische Bedeutung zu. Im Weiteren wurde die Knochendichte inklusive der Einstufung in die Grade der Osteoporose als ein Faktor betrachtet, der unter anderem durch eine Dauereinnahme von Kortisonpräparaten beeinflusst wird. Der Einfluss der Knochendichte auf das Outcome wird an gegebener Stelle dargestellt.

Sonstige Medikamentengruppen:

Neben der Betrachtung einer Dauereinnahme von Kortikosteroiden und der daraus im späteren Verlauf möglicherweise folgenden Osteoporose wurden zahlreiche weitere Medikamentengruppen (eingruppiert in die Gruppen der „Roten Liste“) in der Dauermedikation der Patienten überprüft.

Am auffälligsten mit den Endpunkten der Studie assoziiert war hierbei eine Dauereinnahme von Analgetika, die von 20,4 % der Patienten mit vorhandenen Daten im untersuchten Kollektiv täglich eingenommen wurden. Acetylsalicylsäure in geringeren Dosen, wie es unter anderem eine Standardtherapie bei kardiovaskulär erkrankten Patienten darstellt, fällt nicht unter die Gruppe der Analgetika, sondern unter die Gruppe der Thrombozytenaggregationshemmer, die gesondert analysiert wurde. Für Patienten mit Analgetika in der Dauermedikation konnte ein signifikant vermindertes Gesamtüberleben (44,6 vs. 101,2 Monate) sowie eine signifikant verkürzte Zeit bis zum Eintritt in den kombinierten Endpunkt (21,0 vs. 75,5 Monate) beobachtet werden. In der Literatur findet sich eine Assoziation zwischen der Einnahme von Analgetika und dem Outcome nach einer Lungentransplantation bisher nicht. Da in der Analyse nicht zwischen Wirkstoffen unterschieden wurde und das Spektrum der eingenommenen Analgetika sowohl Opioid- als auch Nicht-Opioid-Analgetika umfasste, ist es unwahrscheinlich, dass ein spezifischer pharma-

kologischer Effekt Einfluss auf die Zielgrößen der Studie hat. Es ist eher zu erwarten, dass vor allem die für die Analgetikaeinnahme bedingende Komorbiditäten das Outcome nach Transplantation beeinflussen. So ist beispielsweise ein chronisches Schmerzsyndrom nach mehrfachen Frakturen aufgrund einer fortgeschrittenen Osteoporose eine Indikation zur dauerhaften Analgetikaeinnahme. Eine Aufschlüsselung der Analgetika in ihre verschiedenen Klassen wäre an dieser Stelle sinnvoll. So sind die Pharmakokinetik, -dynamik und die Indikationsstellungen von beispielsweise Opioiden, Novalgin, NSAIDs und Coxiben sehr unterschiedlich. In unserem kleinen Gesamtkollektiv (N = 103) war dies jedoch methodisch nicht sinnvoll möglich. Die alleinige Tatsache einer Dauereinnahme von einer oder mehrerer Analgetika unabhängig von Indikation und Dauer der Einnahme vor der Transplantation sollte aufgrund unserer Ergebnisse kein strenges Kriterium bei der Auswahl der Patienten sein. Eine Analgetika-Einnahme sollte jedoch den behandelnden Arzt bei der Auswahl des Transplantationskandidaten veranlassen die betreffende Ko-Morbidität in ihrem Schweregrad stärker zu gewichten.

Für Patienten, die Medikamente mit blutdrucksenkender Wirkung (RAAS-Blocker, beta-Blocker und/oder Calciumkanal-Blocker) dauerhaft einnahmen (30 / 98 = 30,6 % der Patienten), konnte ebenfalls ein signifikant geringeres Gesamtüberleben (47,3 vs. 108,8 Monate, p = 0,010) gefunden werden. Ebenso gab es einen Trend zum verfrühten Eintreten des kombinierten Endpunktes (17,0 vs. 77,8 Monate, p = 0,085). Im bisherigen Forschungsstand ist diese Medikamentengruppe bislang nicht als Prognosefaktor nach einer Lungentransplantation untersucht worden. Patienten, die Medikamente aus dieser Gruppe einnehmen, leiden meist unter einer arteriellen Hypertonie und/oder einer Herzinsuffizienz. Daher liegt als Begründung für diese statistischen Zusammenhänge wieder primär die mit der Medikation zusammenhängenden Komorbiditäten nahe. Ein Zusammenhang zwischen arterieller Hypertonie und einem schlechteren Outcome ist bereits bekannt. Zwar verlängern die Medikamente der untersuchten Gruppe das Überleben von Patienten mit Bluthochdruck; nichtsdestotrotz ist deren Gesamtüberleben geringer als die des gleichaltrigen, gesunden Vergleichskollektivs. Eine Herzinsuffizienz- und/oder Hypertonietherapie vor einer Lungentransplantation sollte optimiert und gut eingestellt sein, da diese Erkrankungen im untersuchten Kollektiv mit einem schlechteren Outcome einhergehen, was in späteren Abschnitten weiter behandelt wird. Neben den typischen Erkrankungen, die mit diesen Medikamenten assoziiert sind, ist das Alter als weiterer Einflussfaktor mit zu beobachten: Mit steigendem Alter

steigt die Anzahl der Verschreibungen dieser Medikamentengruppe drastisch an. Ein höheres Patientenalter ist, wie bereits diskutiert, ein starker negativer Prognosefaktor und könnte hier als Confounder wirken. Daher stellt die Dauereinnahme eines Medikamentes dieser Gruppe für sich genommen keinen großen relevanten Faktor bei der Auswahl von Transplantationskandidaten dar. Zugrunde liegende Erkrankungen sollten jedoch optimal behandelt und medikamentös eingestellt sein.

Eine weitere relevante Medikamentengruppe in der durchgeführten Analyse sind Thrombozytenaggregationshemmer. Es konnte für Patienten mit Thrombozytenaggregationshemmern in der Dauermedikation (20 / 98 = 20,4% der Patienten) ein Trend zu einem kürzeren Gesamtüberleben (37,1 vs. 101,2 Monate) und einem statistisch signifikant früheren Eintritt in den kombinierten Endpunkt (21,0 vs. 75,5 Monate) festgestellt werden. Auch diese Medikamentengruppe ist in der Literatur nicht als bekannter Prognosefaktor beschrieben. Bei den Thrombozytenaggregationshemmern könnte anders als bei den bisher genannten Medikamentengruppen die Pharmakodynamik und nicht nur (wenn aber vermutlich doch zu einem Großteil) deren indikationsstellende Erkrankung eine Teilerklärung für den Effekt auf das Outcome liefern. So wäre unter Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern eine erhöhte Rate lebensbedrohlichen gastrointestinalen oder intrazerebralen Blutungen möglich. Hierzu fehlt in unserem Kollektiv allerdings die Fallzahl, da beispielsweise laut Fachinformation von ASS 100mg es nur vereinzelt zu lebensbedrohlichen Blutungen kommt. In einer Metaanalyse von Rodriguez betrug die Häufigkeit intrazerebraler Blutungen unter ASS beispielsweise 0,5 pro 1000 Personenjahre (García Rodríguez et al., 2016).

Wir untersuchten bezüglich möglicher Blutungsquellen unter der Einnahme von Thrombozytenaggregationshemmern das Vorliegen einer Gastritis oder Ösophagitis. Zwischen diesen Diagnosen in der Anamnese der Patienten und den Endpunkten der Studie sahen wir keinen relevanten Zusammenhang. Im Gegensatz dazu ist in der Literatur ein verringertes 10-Jahres-Überleben bei fortgeschrittener Erkrankung eines bereits bekannten Magenulkus durchaus bekannt (Gries et al., 2010), was aufgrund der geringen Fallzahl in unserem Kollektiv nicht untersucht werden konnte. Neben dem genannten möglichen unerwünschten Effekt von Blutungen aufgrund der Medikamentennebenwirkungen spielen bei der Einnahme von Thrombozytenaggregationshemmern auch im hohen Maße die zugrundeliegenden Erkrankungen eine Rolle. So erhält beispielsweise der überwiegende Anteil von Patienten mit einer koronaren Herzerkrankung, die die Lebenserwartung und auch das Kurzzeit-

überleben nach der Transplantation bekannter Maßen verkürzt (Machuca et al., 2011, Chaikriangkrai et al., 2016), ein Medikament dieser Pharmakagruppe. Bei der Auswahl von Transplantationskandidaten kritischer zu sehen sind daher eher auch hier die zu Grunde liegenden Erkrankungen als die Einnahme der Medikamente an sich. So stellen eine nicht behandelbare schwere KHK oder pAVK nach den ISHLT-Guidelines absolute Kontraindikationen für eine Lungentransplantation dar. Eine Arteriosklerose oder andere Erkrankungen mit der Gefahr von Endorganschäden (z.B. Diabetes mellitus, Epilepsie, arterieller Hypertonie, Magenulzera oder gastroösophagealer Reflux) sollten vor der Transplantation bestmöglich behandelt sein. Anderenfalls stellen diese Erkrankungen nach den ISHLT-Guidelines eine relative Kontraindikation für die Lungentransplantation dar. So lassen sich die Zusammenhänge zwischen der Einnahme von Thrombozytenaggregationshemmern und einem schlechteren Outcome in unserem Kollektiv nach der Transplantation am ehesten erklären. Damit kann auch für Patienten, die Acetylsalicylsäure oder P2Y₁₂-Antagonisten regelhaft einnehmen, aufgrund der durchgeführten Analysen keine konkrete Empfehlung gegen eine Transplantation ausgesprochen werden. Sicherlich überwiegt in der Regel der Vorteil einer Einnahme, wenn eine medizinische Indikation zur Thrombozytenaggregationshemmung korrekter Weise gestellt wurde. Die zu Grunde liegenden Erkrankungen wie eine KHK müssen aber weiterhin kritisch bei der Auswahl von möglichen Transplantationskandidaten betrachtet und vor einer Transplantation konsequent therapiert werden, da sie einen prognoseverschlechternden Faktor darstellen.

Weitere Medikamentengruppen, die die Endpunkte der Studie negativ beeinflussten, dabei jedoch in den Analysen knapp eine statistische Signifikanz verpassten, waren (in alphabetischer Reihenfolge) Broncholytika, Lipidsenker, Koronarmittel, Psychopharmaka und Antidiabetika. Zwischen der Einnahme von Broncholytika und der Diagnose COPD besteht ein starker Zusammenhang, sodass hierdurch für Patienten mit dieser Medikamentengruppe das geringere Überleben allein durch die Diagnose einer COPD erklärt werden kann. COPD-Patienten zeigen im Vergleich ein unterdurchschnittlich schlechtes Gesamtüberleben nach der Transplantation. Lipidsenker und Koronarmittel wiederum sind wie die Thrombozytenaggregationshemmer Standardpräparate bei der Behandlung von kardiovaskulären Erkrankungen, die die Lebenserwartung senken. Viele Psychopharmaka werden heutzutage nicht mehr nur aus psychiatrischer Indikation, sondern als Co-Analgetikum bei der Therapie unterschiedlichster chronischer Schmerzen eingesetzt.

Durch diese Indikation mit einer für gewöhnlich zeitgleichen Verordnung von Analgetika, deren Gruppe wir als starke negative Prognosefaktoren identifizieren konnten, ist somit der Trend zum schlechteren Outcome teilweise erklärbar. Das Vorliegen einer psychiatrischen Diagnose nach ICD-10 als klassische Indikation eines Psychopharmakons prüften wir ebenfalls auf ihre Zusammenhänge zu den Endpunkten der Studie. Eine psychische Diagnose allein zeigte im Gegensatz zur Einnahme von Psychopharmaka keinen relevanten Einfluss auf die Endpunkte der Studie. Möglicherweise trägt auch hier wieder eine fehlende Differenzierung in Subgruppen zu den Ergebnissen bei. Im kleinen Gesamtkollektiv mit $N = 103$ war es methodisch nicht sinnvoll und möglich zwischen leichtgradigen, passageren und schwergradigen, chronischen psychiatrischen Erkrankungen zu unterscheiden. Es ist vorstellbar, dass beispielsweise Patienten mit rezidivierenden, schweren Depressionen eine höhere Belastung und ein verändertes Outcome im Verlauf zeigen als Patienten, die einmalig unter einer leichtgradigen Depression litten. Hierbei ist zu bedenken, dass durch eine gezielte Untersuchung durch einen Facharzt für Psychosomatik oder Psychiatrie standardmäßig bei jedem Patienten eine Transplantationsfähigkeit vor der Listung geprüft werden muss. So zählen ungelöste relevante psychosoziale Probleme oder auch eine Drogen- oder Alkoholabhängigkeit nach ISHLT-Guidelines als relative Kontraindikationen für eine Lungentransplantation.

Die Antidiabetika als letzte Dauermedikationsgruppe, die nach unseren Daten einen negativen Trend im Outcome vermuten lassen, wurden im Erhebungszeitraum ausschließlich bei der Behandlung des Diabetes mellitus eingesetzt. Somit gibt es bei dieser Medikamentengruppe einen direkteren Zusammenhang zu einer Erkrankung als bei den vorherigen Medikamentengruppen (Korrelation zwischen Antidiabetika und Diabetes mellitus nach Spearman $r = +0,807$, $p < 0,001$). Die Diagnose eines Diabetes mellitus welche auch nicht medikamentös behandelte Diabetiker einschließt, konnte in unserem Patientenkollektiv jedoch nicht statistisch relevant mit den Endpunkten in Verbindung gebracht werden. Einige Studien zeigen für Patienten mit Diabetes mellitus ein verringertes Langzeitüberleben (Bradbury et al., 2009, Gries et al., 2010, Hackman et al., 2014). Daher fließt die Angabe über einen vorliegenden Diabetes mellitus auch in die Berechnung des LAS ein. Ein Grund dafür, dass eine Dauermedikation mit Antidiabetika nur leicht und die Diagnose Diabetes mellitus nicht statistisch bedeutsam mit den Endpunkten zusammenhing, ist vor allem die kleine Stichprobengröße ($8,7 \% = 9$ Patienten von

103 mit einem Diabetes mellitus) der Untersuchung. Neben der Tatsache, dass auch nicht medikamentös behandelte Diabetiker sich in dieser Gruppe befinden, spielt die nach heutigen Standards in Deutschland konsequent überwachte und kontrollierte Behandlung der Krankheit eine große Rolle, die das Auftreten und die Langzeitfolgen senkt. So hat ein Diabetes mellitus sicher trotz unseren nicht eindeutigen Ergebnissen für die Patienten eine große prognostische und klinische Bedeutung, wobei rein diätetisch behandelte Diabetiker nach unseren Daten im Vergleich zu medikamentös eingestellten Patienten ein besseres Outcome haben. Daher sollten präventive Maßnahmen und bei eingetretener Erkrankung eine konsequente und engmaschige Überwachung und Behandlung selbstverständlich für Transplantationskandidaten sein.

Knochendichte:

Das Vorliegen einer verminderten Knochendichte ist bisher im aktuellen Forschungsstand nicht als Prognosefaktor vor einer Lungentransplantation beschrieben. Bislang ist nur der Zusammenhang zwischen der Entwicklung einer Osteoporose und einer Kortikosteroideinnahme, der häufig hiermit verbundenen Diagnose einer COPD, sowie einem höheren BMI vor einer Lungentransplantation bereits in mehreren großen Patientenkollektiven beschrieben (Aris et al., 1996, Tschopp et al., 2002, Spira et al., 2000). Bei Patienten zur Lungentransplantation ist in der Literatur unter anderem eine Kolinearität zwischen dem Vorliegen einer Osteoporose und einem niedrigem BMI und einer kürzeren Gehstrecke im 6-Minuten-Gehversuch bekannt (Balci et al., 2016), die beide ebenfalls separat als Faktoren in dieser Arbeit untersucht wurden. Zudem sieht man unter anderem durch die höhere Immobilisation in der Frühphase nach der Transplantation und der ab hier zusätzlich eingesetzten Dosen an Glukokortikoiden eine statistisch signifikante Abnahme der Knochendichte (Wang et al., 2013, Aris et al., 1996) und einer damit verbundenen deutlich steigenden Anzahl an Frakturen im Verlauf nach der Lungentransplantation (Dodd et al., 1999). Lakey und Kollegen fanden in ihrem Kollektiv aus Lungentransplantationskandidaten gar 86 % der Patienten mit verminderter Knochendichte (49% mit Osteopenie, 37 % mit Osteoporose), woraufhin sie sich für ein zwingendes Screening der Knochendichte zur Vermeidung von Komplikationen nach einer Lungentransplantation aussprachen (Lakey et al., 2011). Die aktuellen Leitlinien der ISHLT sehen bislang nur eine schwere, symptomatische Osteoporose als eine relative Kontraindikation (Weill et al., 2015). In der vorliegenden Arbeit wurden die Ergebnisse der standardmäßig durchgeführten

Messung der Knochendichte per Dual-Röntgen-Absorptionsmetrie (DXA) von Patienten vor der Listung durch die Universitätsmedizin Mainz untersucht. Anschließend kategorisierten wir die Patienten mit der zusätzlich vorhandenen Anamnese über mögliche Frakturen in der Vergangenheit in die Stadien der Osteoporose ein. Bei 68,1 % der Patienten konnte zum Listungszeitpunkt eine verminderte Knochendichte beobachtet werden (hierbei 25,5 % mit Osteopenie und 42,6 % mit Osteoporose in ihren verschiedenen Graden). Nach der erfolgten Einteilung in Patienten mit normaler Knochendichte, Patienten mit Osteopenie oder Patienten mit Osteoporose Grad I bis III konnten stark signifikante Zusammenhänge dieser Kollektive zu den Endpunkten unserer Studie beobachtet werden. Neben einem verringerten Gesamtüberleben (143,3 Monate für normale Knochendichte vs. 98,6 Monate bei Osteopenie vs. 100,5 Monate bei Osteoporose Grad I vs. 37,1 Monate bei Grad II vs. 4,9 Monate bei Grad III) konnte ebenso verkürztes BOS I-freies Überleben (47,3 vs. 35,0 vs. 22,0 vs. 12,0 vs. 2,1 Monate), ein verkürztes BOS III-freies Überleben (84,3 vs. 75,1 vs. 77,8 vs. 21,0 vs. 4,9 Monate) und ein ebenso verkürztes Heim-sauerstofffreies Überleben (137,4 vs. 98,6 vs. 25,4 vs. 34,7 vs. 4,7 Monate) beobachtet werden. Gleichsinnig konnte für einen steigenden Grad der Osteoporose ein verfrühter mediane Eintritt in den kombinierten Endpunkt mit 81,7 vs. 75,1 vs. 77,8 vs. 21,0 vs. 4,7 Monaten beobachtet werden. Damit zeigte sich in unserem Patientenkollektiv für eine Osteopenie und noch deutlicher für eine bereits bestehende Osteoporose vor der Lungentransplantation ein schlechteres Outcome in allen Endpunkten. Ein solch starker Einfluss auf die in unserer Untersuchung beobachteten Outcomeparameter fand sich in der bisherigen Literatur nicht. Möglicherweise stellt die Osteoporose eine bisher unterschätzte Gefahr für Kandidaten zur Lungentransplantation dar. Besonders für Patienten mit einem steigenden Grad der Osteoporose konnte in unserem kleinen Patientenkollektiv ein deutlicher, signifikanter Zusammenhang zu allen Studienendpunkten gefunden werden, der auch bei Einbezug verschiedener Kontrollvariablen in den multivariaten Analysen standhielt. Die von Dodd und Kollegen beobachtete höhere Frakturrate bei Osteoporosepatienten nach einer Lungentransplantation könnte als Erklärung für unsere Beobachtungen dienen. Höhere Hospitalisationsraten und frakturbedingte Immobilisationen fördern die Ausbildung von Pneumonien, die besonders bei immunsuppremierten lungentransplantierten Patienten häufig schwerwiegend verlaufen. Untersuchungen mit größeren Patientenkollektiven, die auch das Langzeitüberleben der Patienten berücksichtigen, könnten hier noch weiteren

Aufschluss geben. In einem solchen Untersuchungsansatz könnte wünschenswerter Weise auch der Zusammenhang zwischen der Dauereinnahme von Kortikosteroiden, sowie deren Einnahmedauer und Kumulativdosis zu dem Vorliegen einer Osteoporose bei Lungentransplantationskandidaten untersucht werden. Bereits aufgrund der Basis der hier dargestellten Ergebnisse sollte für alle Transplantationskandidaten dringend auf eine individuell angepasste, optimale Osteoporoseprophylaxe und -therapie geachtet werden. Bei der Behandlung von möglichen Transplantationskandidaten sollte so bereits frühzeitig neben einer physiotherapeutischen Behandlung kritisch die Indikationsstellung von Vitamin D-Präparaten oder auch der Einsatz von Bisphosphonaten oder weiteren Osteoporosemitteln überprüft werden. Aufgrund der in der Literatur beschriebenen höheren Frakturrate und dem von uns beobachteten deutlich schlechteren Outcome bezüglich des Überlebens und der höheren Inzidenz chronischer Abstoßungsreaktionen sollte eine vorliegende Osteoporose vor einer Lungentransplantation als wichtiges Kriterium in die Patientenauswahl einfließen. Der negative Einfluss einer verminderten Knochendichte stellt womöglich den klinisch und wissenschaftlich relevantesten Prognosefaktor in dieser Arbeit, die eine Vielzahl von unterschiedlichsten Variablen untersucht, dar.

Patientengewicht / BMI:

Das Körpergewicht und der BMI des Transplantatempfängers wurden in zahlreichen Studien mit einem veränderten Outcome in Verbindung gebracht. So ist bei der Patientengruppe der Patienten mit einem erhöhten BMI $> 25 \text{ kg/m}^2$ nicht nur die 90-Tage-Sterblichkeit (Burton et al., 2005, Madill et al., 2001, Culver et al., 2005, Shah et al., 2008), sondern auch die 5-Jahres- (Gries et al., 2010) sowie die 10-Jahres-Sterblichkeit (Weiss et al., 2010) statistisch signifikant erhöht. Ebenso ist die beobachtete Inzidenz von frühen Organfehlfunktionen für die Patientengruppe mit einem BMI $> 30 \text{ kg/m}^2$ erhöht (Lederer et al., 2011). Die Verweilzeit auf der Intensivstation nach der Transplantation ist ab einem BMI von $> 25 \text{ kg/m}^2$ ebenfalls verlängert (Madill et al., 2001). Die Arbeitsgruppe um Madill und Kollegen beschrieb nicht nur für ein Übergewicht, sondern auch für ein starkes Untergewicht (BMI $< 17 \text{ kg/m}^2$) eine höhere 90-Tages-Sterblichkeit. Aufgrund der zahlreichen Studien, die den Einfluss des BMI auf das Outcome belegen, werden Körpergröße und -gewicht auch bei der Berechnung des LAS berücksichtigt. Nach aktuellen Empfehlungen der ISHLT stellt eine Adipositas Grad I (BMI $30 - 34,9 \text{ kg/m}^2$) eine relative und eine zweit- oder drittgradige Adipositas (BMI $\geq 35,0 \text{ kg/m}^2$ bzw. $\geq 40,0 \text{ kg/m}^2$) sogar eine

absolute Kontraindikation für eine Lungentransplantation dar. In unserem Kollektiv beobachteten wir einen medianen BMI von 22,4 kg/m² (Minimum 14, maximum 34 kg/m²). Zu keinem unserer Studienendpunkte fanden wir für den BMI des Patienten oder das Vorliegen einer Adipositas (BMI > 30 kg/m²) einen statisch relevanten Zusammenhang. In unserem Patientenkollektiv ist eine Spanne des BMI von 14 bis 34 kg/m² zu beobachten. Keiner der an unserem Zentrum transplantierten Patienten litt somit an einer Adipositas Grad II oder höher. Bei höhergradiger Adipositas wäre auch ein stärkerer Einfluss auf das Outcome zu erwarten. Das könnte erklären warum wir bei einer kleiner Fallzahl von Patienten mit Grad I Adipositas keinen Einfluss auf das Überleben zeigen können.

Beatmungs- und Sauerstoffpflicht:

Ein weiterer Faktor, welcher die alltäglichen Einschränkungen von Patienten vor der einen möglichen Prognosefaktor darstellt, ist die Beatmungs- und/oder eine dauerhafte Sauerstoffpflicht. Nur 19 von 103 Patienten (18,4 %) des Gesamtkollektivs benötigten keinen oder nur intermittierend bei körperlicher Belastung Sauerstoff. Die restlichen Patienten waren auf eine kontinuierliche Sauerstoffgabe, 12 (11,7 %) davon auf eine intermittierende BiPAP Beatmung und ein Patient (1,0 %) auf eine kontrollierte maschinelle Beatmung zum Zeitpunkt der Listung, angewiesen. Bei einem steigendem Sauerstoffbedarf in Ruhe vor der Transplantation steigt nach Auswertungen der ISHLT die 1-, sowie die 5-Jahres-Sterblichkeit (Yusen et al., 2016). Dieser Zusammenhang zwischen der Höhe des Sauerstoffbedarfs und der Überlebenszeit nach der Lungentransplantation konnte durch weitere große Untersuchungen bestätigt werden (Russo et al., 2009, Gries et al., 2010). Russo und Kollegen beschrieben in ihrem großen Patientenkollektiv so vor allem eine drastisch erhöhte Sterblichkeit, wenn der Sauerstoffbedarf mehr als vier Liter/Minute betrug (Russo et al., 2009), was im von uns untersuchten Kollektiv jedoch nur auf 3,0 % der Patienten zutraf. Eine Notwendigkeit der assistierten oder auch kontrollierten Beatmung, wie sie bei 12,7 % unserer Patienten vorlag, war mit einer noch höheren 1- und 5-Jahres-Sterblichkeit als bei alleiniger Sauerstoffpflicht in den Analysen der ISHLT assoziiert (Yusen et al., 2016). Diesen negativen Trend bezüglich der maschinellen Beatmung bestätigten mehrere weitere große Untersuchungen (Novick et al., 1999, Gries et al., 2010). Wir stellten in unserer Analyse die Patienten, die keinen oder nur bei Belastung inhalativen Sauerstoff benötigten (18,4 % der Patienten), allen anderen Patienten gegenüber. Für die Gruppe der Patienten ohne kontinuierlichen Sauerstoffbedarf konnte ein deutlich längeres medianes

Langzeitüberleben beobachtet werden (174,4 vs. 47,3 Monate). Dieser Einfluss hielt in den anschließend durchgeführten multivariaten Analysen ebenfalls stand. Neben einem Trend zu einem späteren Eintritt in ein Kriterium des kombinierten Endpunktes (81,7 vs. 67,5 Monate) konnte für diese Patientengruppe nach der Transplantation ebenso eine deutlich längere Zeit ohne Heim-Sauerstoffpflicht nach der Transplantation (157,3 vs. 42,6 Monate) beobachtet werden. Das beobachtete geringere Gesamtüberleben der Patienten mit Heim-Sauerstoffpflicht in unserem Kollektiv entspricht der Literatur. Da nur ein Patient in der durchgeführten Analyse maschinell beatmet war, wurden keine Berechnungen bezüglich des Einflusses einer maschinellen Beatmungspflicht durchgeführt. Zusammenfassend konnte somit auch durch unsere Analysen der Zusammenhang zwischen einer Sauerstoffpflicht, die als Kriterium zur Berechnung des LAS genutzt wird und damit einen Anteil an der Organvergabe hat, und dem Outcome nach einer Lungentransplantation gesehen werden. Weitere Untersuchungen mit größeren Kollektiven müssen die Unterschiede zwischen ein- und beidseitigen Transplantationen bei Patienten mit Hochdosis-sauerstoffbedarf, wie es beispielsweise von Russo mit mindestens fünf Litern/Minute beschrieben wird, analysieren. So könnten mögliche Rückschlüsse auf direkte organschädigende Wirkungen eines dauerhaft erhöhten Sauerstoffpartialdrucks identifiziert werden. Insgesamt konnte mit den Analysen trotz der kleinen Fallzahl die Zusammenhänge zwischen einer kontinuierlichen Sauerstoffgabe vor der Transplantation mit einem schlechteren Outcome nach der Transplantation gezeigt und die Beobachtungen aus der Literatur für das untersuchte Kollektiv somit bestätigt werden. Als klinische Konsequenz dieser Zahlen sollten, wie erwähnt und in der pneumologischen Praxis bereits standardmäßig angewendet, möglichst niedrige Sauerstoffflüsse verordnet werden. Hierzu dienen turnusmäßige kapilläre oder arterielle Blutgasanalysen mit stufenweise gesteigerter Sauerstoffinhalation.

Weitere Faktoren aus pneumologischen Untersuchungen:

Neben der Sauerstoff- und Beatmungspflicht konnten weitere Faktoren aus der Bodyplethysmographie und den Ergebnissen des 6-Minuten-Gehversuches als relevante Prognosefaktoren identifiziert werden. Die forcierte Vitalkapazität (FVC) angegeben in % des Solls im Vergleich zum gleichaltrigen, gleichgroßen und -alten Vergleichskollektivs vor der Transplantation wurde bereits von der ISHLT als relevanter Faktor für das 1-Jahres-Überleben nach der Transplantation beschrieben und geht daher auch in die Berechnung des LAS ein. In den von uns erhobenen Daten war eine höhere FVC pro Prozent mit einem späteren Eintritt in den

kombinierten Endpunkt verknüpft (HR 0,991). Das kleine Kollektiv bedingt vermutlich eine fehlende Teststärke, um eine statistische Signifikanz zu erreichen ($p = 0,076$). Der Trend zu einem schlechteren Gesamtüberleben war ebenfalls erkennbar, jedoch war zu diesem Endpunkt der statistische Zusammenhang noch geringer. Im deutschsprachigen Raum wird die Vitalkapazität üblicherweise während eines Inspirationsmanövers gemessen. Die ISHLT und andere internationale Arbeitsgruppen nutzen aber üblicherweise die in der Expirationsphase gemessene FVC. Je nach Ausführung der Lungenfunktion sind kleine Unterschiede zwischen inspiratorisch und expiratorisch gemessener Vitalkapazität möglich. Von 57,3 % der Patienten waren nur Werte aus der Inspirationsphase aus der Software auslesbar, sodass hier nur der evtl. leicht abweichende inspiratorische Wert in die Analysen einging (signifikante Korrelation zwischen beiden Werten der FVC nach Spearman $r = +0,803$). Dieser mögliche Fehler muss bei der Interpretation der vorhandenen Daten bezüglich der FVC berücksichtigt werden. Prinzipiell hängt die FVC stark von der Größe, dem Geschlecht, dem Trainingszustand und vor allem dem Alter des Patienten ab. Zudem spielt der Grad einer vor allem restriktiven Lungenpathologie und damit die zugrundeliegende Erkrankung eine Rolle. Ohne die gleichzeitige Betrachtung des Alters und der Grunderkrankung ist der reine Wert der FVC sicher nicht geeignet, um eine prognostische Aussage vor der Lungentransplantation zu treffen. Jedoch scheint dieser Wert aufgrund vieler Untersuchungen einer von vielen validen Parametern für die Abschätzung des Outcomes zu sein, der auch aufgrund der gezeigten Ergebnisse berücksichtigt werden muss.

Als weiteren Wert aus der Lungenfunktionsprüfung ging die Einsekundenkapazität (FEV_1) in die Untersuchung ein. Auch diesen Wert untersuchten wir in % des Solls, bezogen auf die Referenzwerte der europäischen Gesellschaft für Kohle und Stahl (Quanjer et al., 1993). Der Wert der FEV_1 ist vor allem für obstruktive Erkrankungen relevant und ist ebenso von Alter, Geschlecht, Größe und vor allem auch der pneumologischen Grunderkrankung abhängig, wie dies auch bei der FVC der Fall ist. Es konnte für eine niedrige FEV_1 vor der Transplantation eine signifikant kürzere Zeit bis zum Eintreten in den kombinierten Endpunkt und sogar ein Trend zu einem verkürzten Gesamtüberleben beobachtet werden. Da die FEV_1 bei unterschiedlichen Lungenerkrankungen unterschiedlich stark verändert sein kann, ist bei der Analyse der FEV_1 die Grunderkrankung des Patienten ein relevanter Confounder. So haben Patienten mit COPD im Vergleich zu Patienten mit pulmonalerterieller Hypertonie in der Regel eine niedrigere FEV_1 (Herold, 2017). Alles in allem erlaubt somit die FEV_1

ähnlich wie die FVC einen Vergleich zwischen Transplantationskandidaten mit gleicher Grunderkrankung untereinander. Ein Ausschluss von Transplantationskandidaten aufgrund eines zu niedrigen FEV₁-Wertes scheint jedoch schwierig, da die Einschränkung der FEV₁ bei vielen Patienten die Aufnahme auf die Warteliste begründet.

Werte des 6-Minuten-Gehtests:

Neben den Ergebnissen der Bodyplethysmographie flossen auch Daten des ebenfalls für die Berechnung des LAS benötigten 6-Minuten-Gehtests in die Analysen ein. Für eine geringere erreichte Gehstrecke in dieser Untersuchung konnte in verschiedenen Studien eine erhöhte 1-Jahres- (Machuca et al., 2011), 5-Jahres- (Gries et al., 2010) und eine höhere Gesamtsterblichkeit (Castleberry et al., 2015) nach der Transplantation gezeigt werden. Eine andere Studie mit großer Fallzahl wiederum fand keinen statistischen Zusammenhang zwischen der Gehstrecke und dem Überleben nach erfolgreicher Lungentransplantation (Russo et al., 2009). Ein Zusammenhang von Gehstrecke und Überleben nach Transplantation ist trotz divergenter Studienergebnisse plausibel, da eine geringere 6-Minuten-Gehstrecke generell bei pneumologischen und kardiologischen Grunderkrankungen mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität verbunden ist (A.T.S., 2002). Es konnte bei dem analysierten Kollektiv in dieser Arbeit nur ein leichter, statistisch nicht signifikanter Trend zu einem geringeren Gesamtüberleben und einem kürzeren Zeitraum bis zum Eintritt des kombinierten Endpunktes beobachtet werden. Ähnliche Zusammenhänge mit den beiden Endpunkten konnten für den Wert der Pulsoxymetrie, der am Ende des Versuches gemessen wird, festgestellt werden. Für einen geringeren Pulsoxymetriewert nach Beendigung des Gehversuches ist in der Literatur nur für Patienten mit Mukoviszidose ein verändertes Gesamtüberleben beschrieben (Flores et al., 2016). Insgesamt sind die Ergebnisse eines 6-Minuten-Gehversuches mit Vorsicht zu werten. Zwar werden in entsprechenden Empfehlungen die Voraussetzungen und die Durchführung dieses Tests klar beschrieben, jedoch führen unterschiedliche Untersucher diesen Test durch, was einen Bias darstellen kann. So sollte beispielsweise nach Unterbrechen des Gehens, der Test wieder fortgeführt werden, wenn der Patient zu Atem gekommen ist und die Zeit noch nicht abgelaufen ist. Dieser Empfehlung wird häufig nicht entsprochen (Meyer et al., 2013). Nicht zuletzt auch die Tageszeit zum Untersuchungszeitpunkt und die jeweilige physische Tagesform der Patienten beeinflussen die Reproduzierbarkeit des Gehversuches. Trotzdem kann dieser nicht-invasiv zu

ermittelnder Wert bei korrekter Testdurchführung zur Prognoseabschätzung hinzugezogen werden, da er bei uns ähnlich wie in der Literatur mehrfach beschrieben in retrospektiven Studien statistisch signifikant mit einem schlechteren Outcome assoziiert ist. Eine Verbesserung der Werte im Gehversuch wäre durch eine forcierte Physiotherapie bei Transplantationskandidaten möglich, die zeitgleich auch einen positiven Einfluss auf die Knochendichte zur Folge haben kann.

Serumkreatinin und GFR:

Mittels laborchemischer Untersuchungen wurden vor allem die Leber- und die Nierenfunktion sowie wichtige infektionsserologische Daten vor einer Transplantation auf ihren Einfluss auf die Endpunkte der Studie untersucht. So geht beispielsweise der Wert des Serumkreatinins als Maß für die glomeruläre Filtrationsrate in die Berechnung des LAS zur Organvergabe ein. Die ISHLT konnte auf Basis ihrer Daten eine höhere 1- und 5-Jahres-Sterblichkeit für höhere Kreatininwerte vor der Transplantation zeigen (Yusen et al., 2016). Weitere Studien konnten diese Beobachtungen nach der Messung oder Berechnung der jeweiligen glomerulären Filtrationsrate (GFR) bestätigen, die noch validere Aussagen über die jeweilige Nierenfunktion erlaubt (Russo et al., 2009, Grimm et al., 2015a, Gries et al., 2010). Wir untersuchten den gemessenen Kreatininwert und, wenn vorhanden, die gemessene GFR mittels 24-Stunden-Sammelurin. Falls die GFR nicht im 24-h-Urin ermittelt wurde (52,9% der Fälle), wurde die CKD-EPI Formel zur Berechnung der GFR angewandt. Für einen höheren Kreatininwert konnte auch im untersuchten Kollektiv ein geringeres Gesamtüberleben beobachtet werden, das Ergebnis verpasste jedoch knapp statistische Signifikanz ($p = 0,056$). Zu den anderen Endpunkten der Untersuchung bestand kein statistischer Zusammenhang. Dies passt zu den Ergebnissen der genannten Studien, die vor allem den Einfluss auf das Überleben und nicht auf das Eintreten einer chronischen Abstoßungsreaktion bei einer verringerten Nierenfunktion beschreiben. Ob hier ein direkter Zusammenhang zur Lungentransplantation besteht ist nicht klar. Bereits ein leicht erhöhtes Serumkreatinin in der Allgemeinbevölkerung ist mit einer deutlichen Risikoerhöhung für einen vorzeitigen Tod assoziiert (Fried et al., 1998).

Im Gegensatz zu diesen Beobachtungen war bezüglich der glomerulären Filtrationsrate ein deutlich geringerer und statistisch nicht relevanter Zusammenhang zu den Studienendpunkten in den durchgeführten Analysen zu beobachten. Die GFR repräsentiert aufgrund der Berücksichtigung unter anderem von Alter und Geschlecht die Nierenfunktion genauer als die alleinige Betrachtung des Serumkreatinins. Ein

Anstieg des Serumkreatinins ist erst ab einer um mehr als die Hälfte reduzierten Nierenfunktion („kreatininblinder Bereich“) gegeben (Herold, 2017). So ist zu folgern, dass Patienten mit einem erhöhten Serumkreatinin und einer damit bereits weiter fortgeschrittenen Niereninsuffizienz auch im hier analysierten Kollektiv ein verschlechtertes Outcome zeigten, als dies bei einer alleinigen geringen Verminderung der GFR bei normwertigem Kreatinin der Fall ist. Ähnliche Ergebnisse zeigt die genannte Literatur (Yusen et al., 2016, Russo et al., 2009, Gries et al., 2010, Fried et al., 1998). So ist es nachvollziehbar, dass der Wert des Serumkreatinins und nicht die glomeruläre Filtrationsrate in die Berechnung des LAS zur Organvergabe eingehen. Durch die kleine Stichprobengröße dieser Arbeit ist die nicht vorhandene Signifikanz zum 5%-Niveau bezüglich des Kreatininwertes zum Gesamtüberleben hin erklärbar, sodass unsere Beobachtungen mit den Ergebnissen großer Studien in Einklang zu bringen sind. Der Zusammenhang zwischen einer höhergradigen Niereninsuffizienz und einem schlechteren Gesamtüberleben scheint plausibel und wird durch zahlreiche vorhergehende Studien mit hoher Fallzahl gestützt. Zumindest das Vorliegen einer solchen höhergradigen Niereninsuffizienz mit deutlich steigendem Serumkreatininwert sollte somit unbedingt bei der Auswahl von Transplantationskandidaten Beachtung finden, da diese ein geringeres Gesamtüberleben postoperativ aufweisen als Patienten mit normaler Nierenfunktion.

Bilirubin:

Neben dem Wert des Serumkreatinins sieht die ISHLT im Wert des Gesamt-Bilirubins einen Faktor, der mit einer Veränderung des 1-Jahres-Überlebens nach der Transplantation einhergeht (Yusen et al., 2016). Bei einer starken Erhöhung über 2,0 mg/dl wurde zudem bei Patienten ein verringertes Gesamtüberleben nach der Transplantation beschrieben (Gries et al., 2010). Die Ursachen für eine entsprechende Erhöhung können vielschichtig sein. Eine Erhöhung des Bilirubins ist im Rahmen einer Lebererkrankung, durch Hämolyse, einer ausgeprägten Rechtsherzinsuffizienz oder weiteren Faktoren möglich. Diese Information lag in unserer Auswertung nicht vor. In der untersuchten Stichprobe wurde zudem bei keinem Patienten ein Wert des Gesamt-Bilirubins über 1,54 mg/dl gemessen, sodass die Ergebnisse von Gries und Kollegen, die die Besonderheiten bei Werten > 2,0 mg/dl beschreiben, von uns nicht überprüft werden konnten. Es wurde in den durchgeführten Analysen bezüglich des untersuchten Gesamtüberlebens und den anderen Endpunkten der Studie kein relevanter Einfluss durch den Wert des Gesamt-Bilirubins festgestellt. Somit sind die Ergebnisse nicht zuletzt aufgrund der

fehlenden hohen Werte in unserem Datensatz und der insgesamt kleinen Fallzahl nicht mit den Angaben aus der Literatur vergleichbar. Ein Zusammenhang zum Outcome kann damit weder bestätigt noch widerlegt werden.

Zytomegalievirus (CMV)-Serostatus:

In der Literatur findet sich der CMV Status bzw. der Vergleich des serologischen CMV Status von Spender und Empfänger, als wichtigster infektiologischer Prognosefaktor im Zusammenhang mit einer Lungentransplantation. Aufgrund der in nahezu allen Fällen zwingend notwendigen hohen Immunsuppression nach einer Lungentransplantation besteht eine erhöhte Gefahr von Neuinfektionen, jedoch in noch stärkerem Ausmaß von Reaktivierungen einer Infektion durch das Zytomegalievirus (CMV). So ist auch die Kombination aus einem serologisch CMV-positiven Spender und einem CMV-negativen Empfänger als Hochrisikokombination für eine Reaktivierung des Zytomegalievirus bekannt. Für diese Kombination aus Spender und Empfänger beschreiben die ISHLT und eine weitere groß angelegte Studie von Grimm und Kollegen eine deutlich höhere Sterblichkeit im ersten Jahr und in den ersten fünf Jahren nach der Transplantation (Yusen et al., 2016, Grimm et al., 2015b). Die deutsche Arbeitsgruppe um Huppmann sah zudem bei der Kombination aus einem CMV-negativem Spender auf einen CMV-positiven Empfänger eine erhöhte 1-Jahres-Sterblichkeit (Huppmann et al., 2012), sodass wir letztendlich nicht nur den serologischen Status des Empfängers zum Transplantationszeitpunkt, sondern auch die Kombination der Serologien von Spender und Empfänger betrachteten und analysierten. Es konnte für Organempfänger mit vorhandenen Antikörpern der Klasse IgG gegen CMV vor der Transplantation ein kürzerer Zeitraum des BOS I-freien Überlebens (30,4 vs. 47,0 Monate) beobachtet werden. Das Gesamtüberleben war durch den serologischen Status des Organempfängers ohne Vergleich mit der Spenderserologie nicht statistisch relevant beeinflusst. In den weiterführenden Untersuchungen konnte nur ein gewisser Trend bezüglich eines Überlebensvorteils beobachtet werden, wenn der Empfänger und auch der Spender zum Transplantationszeitpunkt beide CMV-negativ waren (138,0 vs. 88,9 Monate, $p = 0,078$). Für die einzelnen in der Literatur beschriebenen Risikokonstellationen (bspw. CMV-positiver Spender auf CMV-negativen Empfänger) konnte kein signifikanter Unterschied bezüglich des Gesamtüberlebens oder bis zum Eintritt einer chronischen Abstoßungsreaktion beobachtet werden. Neben der kleinen Stichprobengröße könnte dies unter anderem an einer in unserem Zentrum konsequent durchgeführten Prophylaxe mit Valganciclovir liegen (Beam et al., 2016).

Somit können durch die Gegebenheiten die vorbeschriebenen Hochrisikokonstellationen durch die durchgeführte Analyse weder bestätigt, noch klar widerlegt werden. Aufgrund der hohen Evidenz in der genannten Literatur ist jedoch auf die Meidung entsprechender Konstellationen zu achten und entsprechende Prophylaxen sind wie im klinischen Alltag üblich durchzuführen. Eine Reaktivierung oder Neuinfektion mit CMV unter der benötigten Immunsuppression bedingt heute immer noch eine hohe Rate an Komplikationen und erhöhter Sterblichkeit (Patel et al., 2012). So erklärt sich der von uns identifizierte Überlebensvorteil der Kombination eines CMV-negativen Spenders auf einen CMV-negativen Empfänger als optimale Voraussetzung.

Aortenklappenvitium:

Folgend untersuchten wir den Einfluss von Herzklappenvitien, die bereits vor der Transplantation bestanden, auf ihre Zusammenhänge zu den Endpunkten der durchgeführten Studie. So lag beispielsweise bei 13,6 % der Patienten (n = 12) zu diesem Zeitpunkt ein mindestens leichtgradiges Aortenklappenvitium vor. Für diese Patienten konnte ein signifikant früherer Eintritt in den kombinierten Endpunkt (BOS III- und Heim-sauerstofffreies Überleben, 14,9 vs. 75,2 Monate, p = 0,012) sowie ein deutlicher Trend zu einem geringeren Gesamtüberleben (26,7 vs. 101,2 Monate, p = 0,092) beobachtet werden. Für Vitien anderer Herzklappen wurden keine statistisch relevanten Zusammenhänge zu den Endpunkten der Studie festgestellt. Im aktuellen Forschungsstand konnten keine Hinweise auf eine Outcomeveränderung aufgrund eines isolierten Herzklappenvitiums nach einer Lungentransplantation gefunden werden. Zu erfolgten offenen und transfemorale Eingriffen zur Rekonstruktion der Aortenklappe im Zeitraum nach einer erfolgten Lungentransplantation existieren nur einzelne Fallberichte (Brill et al., 2014, Mohite et al., 2014, Morsolini et al., 2013). Zur Behandlung eines Aortenklappenvitiums bereits vor einer Lungentransplantation, um mögliche Komplikationen im Verlauf zu vermeiden, wurde keine spezifische Literatur gefunden. Patienten, die für eine Lungentransplantation gelistet werden, sind bereits in einem weit fortgeschrittenen Stadium ihrer Lungenerkrankung in einem entsprechend reduzierten Allgemeinzustand. Ein Eingriff an der Aortenklappe, auch über einen modernen transfemorale Zugang, ist bei diesem Patientenkollektiv nur mit einem hohen Risiko möglich und wird daher kritisch abgewogen. Das Vorhandensein eines Aortenklappenvitiums ist nach unseren Analysen ein wichtiger Prognosefaktor für das Outcome, so dass dieser Faktor bei der Patientenauswahl und Prognoseabschätzung zu berücksichtigen ist. Weitere Untersuchungen mit

einem größeren Kollektiv müssen diese Beobachtungen bestätigen. Hierbei wäre auch die Untersuchung von verschiedenen Vitienarten und verschiedener Schweregraden möglich und sinnvoll, um ggf. Kontraindikationen definieren zu können. Aufgrund der kleinen Fallzahl in der Datenbank haben wir nicht zwischen Insuffizienzen und Stenosen der Klappen bzw. der jeweiligen Schweregrade unterscheiden können. Denkbar wäre es in größeren Kohorten eine Veränderung des Outcomes bei steigendem Grad des Vitiums zu finden. Ein Klappenvitium sollte sinnvoller Weise immer in Zusammenschau mit anderen Faktoren, wie dem Patientenalter sowie diversen kardiopulmonalen Begleiterkrankungen, betrachtet und gewertet werden. Dabei sollte bereits auf Grundlage der gezeigten Ergebnisse das Voranschreiten eines Aortenklappenvitiums bei Lungentransplantationskandidaten konsequent vermieden werden, um ihr Outcome nach einer Transplantation möglicherweise zu verbessern.

Linksherzhypertrophie:

Die Prävalenz einer echokardiographisch ermittelten Linksherzhypertrophie lag im untersuchten Kollektiv bei 29,0 % (n = 27). Das Vorliegen einer so ermittelten Linksherzhypertrophie war in unseren Analysen signifikant mit einem früheren Eintritt in ein Ereignis des kombinierten Endpunktes (17,7 vs. 75,5 Monate) und einem kürzeren Gesamtüberleben nach der Transplantation (18,5 vs. 108,8 Monate) assoziiert. Die Prävalenz von Linksherzhypertrophien ist, wie alle erfassten kardiologischen Parameter, unter anderem von der pneumologischen Grunderkrankung abhängig. Eine erhöhte Gesamtsterblichkeit bei Patienten, die eine Linksherzhypertrophie entwickeln, ist auch ohne eine transplantationspflichtige Lungenerkrankung zu beobachten, wie die Framingham-Studie bereits 1969 zeigen konnte (Kannel et al., 1969, Haider et al., 1998). Bei den über 40-Jährigen sahen die Autoren der Framingham-Studie eine Prävalenz einer Linksherzhypertrophie von 22 %, was mit der Prävalenz in der untersuchten Kohorte mit 29 % bei Patienten mit einem Median 54 Jahren vereinbar ist. In einer Gruppe von Patienten mit arterieller Hypertonie ist sogar eine Prävalenz von 31 – 59 % üblich (Coca et al., 1999), sodass prinzipiell ein Vergleich mit unserem Kollektiv ohne Betrachtung des Ausmaßes der Hypertrophie möglich scheint. Aufgrund der ähnlichen Prävalenzen scheinen lungenkranke Transplantationskandidaten nicht deutlich vermehrt von Myokardhypertrophien betroffen zu sein. Die von uns beobachteten starken Unterschiede in der Gesamtsterblichkeit bei Linksherzhypertrophie liegen nochmals weit oberhalb den Beobachtungen der genannten Studien, die eine Zunahme der Rate des plötzlichen

Herztodes um mehr als das Zweifache gegenüber dem Vergleichskollektiv mit normalem Herzgewicht sahen. Durch die Multimorbidität, dem steigenden Alter und nicht zuletzt den akuten Abstoßungsreaktionen und schwerwiegenderen Infektionen, denen Patienten nach einer Lungentransplantation ausgesetzt sind, scheint das Vorliegen einer Linksherzhypertrophie bereits vor der Transplantation ein starker negativer Prognosefaktor zu sein. So gilt in Anbetracht dieser Ergebnisse frühzeitig eine konsequente Behandlung einer arteriellen Hypertonie und/oder einer sich entwickelnden Herzinsuffizienz durchzuführen. Nur eine strikte und frühe Therapie dieser Erkrankungen kann die Entwicklung und Verschlechterung einer Linksherzhypertrophie vermeiden. Ebenso kann durch die Korrektur eines schweren Aortenklappenvitiums (je nach Entität) eine Hypertrophie des linken Ventrikels in manchen Fällen rückgebildet werden.

Zusammenfassend sollten somit keine klinisch sinnvollen Möglichkeiten zur Vermeidung einer Linksherzhypertrophie oder Belastung der Aortenklappe bei Lungentransplantationskandidaten ausgelassen werden. Ein Aortenklappenvitium und/oder eine Linksherzhypertrophie sind stark negative Prognosefaktoren, die in die Patientenauswahl einfließen sollten. Mit frühzeitigen Interventionen gegen die Entwicklung einer Myokardhypertrophie oder eines Aortenklappenvitiums bei schwer lungenkranken Patienten könnte zudem das Outcome nach einer möglichen Lungentransplantation schon längere Zeit vor der Operation positiv beeinflusst werden.

Diastolische Dysfunktion:

Neben der Beurteilung der Herzklappen und einer möglichen Myokardhypertrophie wurde in der echokardiographischen Untersuchung das Vorliegen einer diastolischen Dysfunktion im Sinne einer Relaxationsstörung, wie sie beispielsweise in Folge einer Myokardhypertrophie bei arterieller Hypertonie und sonstigen ventrikulären Belastungen unabhängig und zeitlich vor einer systolischen Funktionsstörung auftreten kann, untersucht. Dieser erst in den letzten Jahren in den klinischen Fokus gerückte Faktor zeigt sensitiv entsprechende Belastungen am Ventrikelmyokard an (Aurigemma and Gaasch, 2004). In der Allgemeinbevölkerung gilt die diastolische Dysfunktion nur dann als unabhängiger Prognosefaktor für eine erhöhte Mortalität, wenn eine mittelschwere oder schwere Form vorliegt (Halley et al., 2011). Die nach einer Transplantation eingesetzten Immunsuppressiva können zu arterieller Hypertonie und Kardiomyopathie führen (AstellasPharmaGmbH, 2018, tevaGmbH, 2018), daher nahmen wir an, dass eine diastolische Dysfunktion beim

Transplantatempfänger im Verlauf aggravieren und einen Prognosefaktor darstellen könnte. In den großen Studien, die bezüglich des Outcomes nach einer Lungentransplantation in der Literatur untersucht wurden, war eine diastolische Dysfunktion nur als Auslöser von atrialen Rhythmusstörungen beschrieben, die dann wiederum das 1-Jahres-Überleben nach der Transplantation verkürzten (Orrego et al., 2014). Für Patienten mit einer diastolischen Dysfunktion im Sinne einer Relaxationsstörung war im untersuchten Kollektiv ein Trend zu einer kürzeren Zeit bis zum Eintritt eines Ereignisses des kombinierten Endpunktes (36,4 vs. 75,5 Monate) und ein ebenfalls statistisch nicht signifikantes, jedoch nennenswertes kürzeres Gesamtüberleben (44,6 vs. 115,5 Monate, $p = 0,100$) zu erkennen. Für die Zeit des BOS-freien Überlebens hingegen konnte kein statistisch relevanter Zusammenhang identifiziert werden (23,7 vs. 46,4 Monate). Eine Relaxationsstörung scheint als unspezifischer, aber früher Marker einer myokardialen Belastung ein möglicher Prognosefaktor für Lungentransplantationskandidaten zu sein. In weiterführenden Studien mit größerer Fallzahl müsste der Einfluss einer diastolischen Dysfunktion in leichte, mittelschwere und schwere Formen aufgeschlüsselt und das Outcome von lungentransplantierten Patienten in diesen Gruppen untersucht werden, da bereits bei unserer kleinen Stichprobe mit $N = 103$ ein deutlicher Trend für die Summe aller Schweregrade erkennbar war. Hiernach könnten klare Empfehlungen zur Auswahl von Transplantationskandidaten getroffen werden. Wenn auch schon eine leichtgradige diastolische Dysfunktion sich als ein relevanter Faktor darstellen würde, wäre es noch mehr als heute bereits üblich notwendig, mögliche Transplantationskandidaten frühzeitig und konsequent antihypertensiv und kardioprotektiv zu behandeln, damit sich keine diastolische Herzinsuffizienz entwickeln kann. An erster Stelle würde sich hier neben einer konsequenten Blutdruckbehandlung zur Vermeidung einer konzentrischen Hypertrophie nach heutigen Erkenntnissen ein frühzeitiger Einsatz von Mineralkortikoidantagonisten (wie bspw. Spironolacton oder Eplerenon) zur Kardioprotektion anbieten (Pitt et al., 2014).

Makroangiopathie:

Neben der Echokardiographie analysierten wir die Ergebnisse der sonographischen Untersuchung der Carotiden. Eine Intima-Media-Dicke der Carotiden über dem 75. Perzentil des Referenzkollektivs ist in der Allgemeinbevölkerung mit einer signifikant höheren Rate an Schlaganfällen und Herzinfarkten und damit verbundenen erhöhten Mortalität assoziiert (Bots et al., 1997). Die Prävalenz bei der Allgemeinbevölkerung unter 70 Jahren liegt bei Männern bei 4,8% und bei Frauen bei 2,2%. Im höheren

Alter steigt die Prävalenz deutlich an (Arning et al., 2010). Daher bietet sich diese einfache und gut objektivierbare Untersuchung als geeignetes Tool zur Identifikation einer Makroangiopathie und als möglicher Prognosefaktor an. In der bisherigen Forschung mit Fokus auf Transplantationspatienten wurde bisher die Diagnose einer Makroangiopathie nicht näher beleuchtet. Lediglich das Vorliegen einer schweren KHK ist mit einer erhöhten Mortalität verbunden (Chaikriangkrai et al., 2016), wobei eine mittelgrade oder leichte KHK vor der Lungentransplantation das Outcome nicht relevant verändert (Zanotti et al., 2014). Nur eine Studie berichtet von einem bei vorliegender KHK jeden Schweregrades verschlechtertem Outcome nach der Transplantation (Machuca et al., 2011). Bisher gilt aber nur die symptomatische und nicht behandelbare KHK oder pAVK als absolute Kontraindikation für eine Lungentransplantation (Weill et al., 2015).

Für Patienten in unserem Kollektiv, bei denen eine Makroangiopathie vorlag (36,0 % der Patienten), konnte ein signifikant kürzeres Gesamtüberleben (37,1 vs. 118,4 Monate) beobachtet werden. Die Zeit bis zum Eintritt in ein Ereignis des kombinierten Endpunktes und zu den anderen Studienendpunkten war nicht statistisch relevant verändert. Eine erhöhte Rate von Schlaganfällen und eine insgesamt erhöhte Mortalität bei Patienten mit einer durch die Untersuchung der Carotiden diagnostizierten Makroangiopathie ist zwar in der Allgemeinbevölkerung bekannt (Bots et al., 1997); die beobachtete drastische Verkürzung der Lebenserwartung von 118,4 auf 37,1 Monate nach der Transplantation war durch die in der Literatur beschriebenen Zahlen jedoch nicht zu erwarten. Eine Makroangiopathie, die neben einer erhöhten Rate von zerebralen Ischämien auch mit einer KHK und einer pAVK einhergehen kann, scheint somit ein relevanter prognostischer Faktor für das Outcome nach einer Lungentransplantation zu sein. Diese Ergebnisse sind mit dem gezeigten negativen Einfluss bei der Dauereinnahme von Thrombozytenaggregationshemmern vereinbar, die ebenfalls bei Erkrankungen dieses Spektrums ihren Einsatz finden. Weitere Studien müssen die dargestellten Ergebnisse validieren, um generelle Handlungsempfehlungen zu formulieren. Jedoch sollte nach den beschriebenen Beobachtungen auf eine konsequente Vermeidung bzw. das Voranschreiten einer Arteriosklerose bei Transplantationskandidaten geachtet werden und eine höhergradige Makroangiopathie wie in den Empfehlung der ISHLT bei der Auswahl von Transplantationskandidaten berücksichtigt werden.

Werte aus der Rechtsherzkatheteruntersuchung:

Neben den Ultraschalluntersuchungen sind die Ergebnisse der Rechtsherzkatheteruntersuchung elementarer Bestandteil der Untersuchungen vor einer Lungentransplantation (siehe Abb. A2 im Anhang). So gehen in die Berechnung des LAS für die Organvergabe der systolische und der mittlere pulmonalarterielle Druck sowie der Wedgedruck ein, der indirekt den Druck im linken Vorhof widerspiegelt. Eine Erhöhung des pulmonalarteriellen Druckes ist in der Literatur mit einer erhöhten 1-Jahres-Sterblichkeit (Armstrong et al., 2013) sowie einer gesteigerten Gesamtmortalität nach einer Lungentransplantation (Gries et al., 2010) verbunden. Im untersuchten Kollektiv konnte für Patienten mit erhöhtem Druck in den Pulmonalarterien kein relevant verändertes Gesamtüberleben beobachtet werden. Allerdings konnte neben einer signifikant kürzeren Zeit des BOS-freien Überlebens ein Trend zu einem früheren Eintritt in ein Kriterium des kombinierten Endpunktes für erhöhte systolische und mittlere pulmonalarterielle Drücke gezeigt werden. Der negative Einfluss eines erhöhten mittleren pulmonalarteriellen Drucks auf den kombinierten Endpunkt hielt ebenso den multivariaten Analysen stand. Neben der kleinen Fallzahl in unserer Studie besteht womöglich aufgrund der etwas veränderten Zusammensetzung der Hauptdiagnosen der Patienten ein weniger ausgeprägter Einfluss auf die Endpunkte im Vergleich zu den Angaben in der Literatur. Die Ausbildung einer pulmonalarteriellen Hypertonie ist vor allem von der pulmonalen Grunderkrankung und dem damit einhergehendem veränderten Gefäßwiderstand im Lungenkreislauf abhängig. Daher ist eine Auswahl von Transplantationskandidaten allein anhand des pulmonalarteriellen Druckes nicht sinnvoll möglich. Jedoch sollte dieser Parameter aufgrund unserer Ergebnisse bei der Prognoseabschätzung weiterhin berücksichtigt werden. Eine Besonderheit bei der Kandidatenauswahl stellen extrem hohe pulmonalarterielle Drücke in Folge kardialer Veränderungen dar, da hier nicht eine Lungentransplantation, sondern eine Herz-Lungentransplantation angestrebt wird.

Herzindex:

Abschließend analysierten wir im Rahmen der kardialen Untersuchungen den Einfluss der globalen kardialen Auswurfleistung der Patienten vor der Transplantation. Gries und Kollegen konnten in ihrer Studie bereits bei einem höheren Herzzeitvolumen vor der Transplantation ein besseres Gesamtüberleben detektieren (Gries et al., 2010). Zudem ist für die Veränderung des Kreislaufwiderstandes, der neben der kardialen Funktion den Herzindex maßgeblich

beeinflusst, eine Veränderung des Überlebens nach einer Lungentransplantation beschrieben (Christie et al., 2012). Für Patienten im untersuchten Kollektiv, die zum Transplantationszeitpunkt einen Herzindex von $< 2,5$ Liter/Minute/ m^2 zeigten, konnte ein signifikant kürzeres medianes Gesamtüberleben nach der Transplantation beobachtet werden (36,4 vs. 115,5 Monate). Auf die anderen Endpunkte hatte ein niedriger Herzindex keinen relevanten Einfluss. Der in den Analysen gewählte Cut-Off Wert von $2,5$ Litern/Minute/ m^2 beschreibt eine Abweichung vom Referenzwert. Das Vorliegen eines Wertes unter $2,2$ Litern/Minute/ m^2 ist bereits ein Diagnosekriterium für einen kardiogenen Schock, der für sich genommen bereits mit einer hohen Mortalität verbunden ist. Daher stellen unsere Beobachtungen wahrscheinlich nur eine nicht anders erwartete Mortalitätssteigerung bei kardial deutlich vermindert leistungsfähigen Patienten dar, die nach einem maximalinvasiven Eingriff wie der Lungentransplantation noch deutlicher wird. Bei der Patientenauswahl und Prognoseabschätzung zur Transplantation ist somit ein sehr niedriger Herzindex zwingend zu beachten.

Zusammenfassend kann man bezüglich der zahlreich durchgeführten kardiologischen Untersuchungen an dieser Stelle bereits die Bedeutung der Prognosefaktoren aus der echokardiographischen Untersuchung hervorheben: Vor allem ein Aortenklappenvitium, eine Linksherzhypertrophie sowie eine bereits bestehende diastolische Dysfunktion sind mit einem schlechteren Outcome nach einer Lungentransplantation assoziiert. Diese Parameter sind so noch nicht in der Literatur beschrieben und sollten daher mit besonderer Aufmerksamkeit bedacht werden. Eine konsequente Behandlung und Vermeidung dieser Faktoren bei möglichen Transplantationskandidaten scheint dringend indiziert. Höhergradige pathologische Befunde der genannten Parameter sollten gerade bei zeitgleichem Vorliegen kritisch bei der Auswahl von Transplantationskandidaten gewertet werden.

Chronische Sinusitis:

Bei 22,4 % der Patienten der vorliegenden Studie ($n = 22$) wurde eine chronische Sinusitis in der Anamnese identifiziert. Die vor allem in unserem Patientenkollektiv im Zusammenhang mit einer Mukoviszidose auftretende Erkrankung steht im Verdacht das Langzeitüberleben nach einer Transplantation zu beeinflussen. So konnte von Kariya und Kollegen ein verkürztes Langzeitüberleben bei den Patienten beobachtet werden, bei denen eine chronische Rhinosinusitis diagnostiziert, aber noch nicht operativ behandelt wurde. Bereits operativ behandelte chronische Sinusitiden oder

Patienten bei denen lediglich ein auffälliges CT ohne klinische Symptome einer Sinusitis vorlagen, hatten in ihrer Studie keine relevanten Veränderungen des Outcomes. In den durchgeführten Analysen konnte für Patienten mit einer chronischen Sinusitis in der Anamnese sogar ein verbessertes Gesamtüberleben (138,0 vs. 83,1 Monate) beobachtet werden. Es ist zu beachten, dass in dieser Stichprobe auch sämtliche bereits behandelten Patienten inkludiert waren, da die Erfassung nicht anders möglich war. Aufgrund der deutlich höheren Prävalenz von Sinusitiden bei Patienten mit Mukoviszidose ($r=+0,52$, $p=0,010$) ist beim untersuchten Kollektiv der beobachtete „protektive“ Effekt einer chronischen Sinusitis am ehesten in Verbindung mit der Diagnose einer Mukoviszidose und dem dazugehörigen Patientenalter als Confounder zu sehen. Die jüngeren Patienten mit Mukoviszidose leben signifikant länger nach der Transplantation als die Patienten mit anderen Transplantationsindikationen, die zudem meist erst in deutlich höherem Lebensalter transplantiert werden. Die Entscheidung für oder gegen eine Listung eines Patienten zur Transplantation sollte nicht allein auf der Diagnose einer chronischen Sinusitis beruhen. Eine klinisch relevante Entzündung der Nasennebenhöhlen sollte aber, wenn sinnvoll und möglich, noch vor der Transplantation operativ behandelt werden, da dieses Vorgehen nach bisherigem Forschungsstand mit einem besseren Outcome einhergeht.

HLA-Vergleich mit dem Organspender:

Als letzte patientenabhängige Faktoren untersuchten wir den Einfluss von HLA-Antikörpern und dem Vergleich der HLA-Loci von Organspender zu Organempfänger. Eine hohe Anzahl von sogenannten *matches*, also Übereinstimmungen in den HLA-Loci A, B und DR zwischen Spender und Empfänger, ist nach bisherigem Forschungsstand mit einem besseren Langzeitüberleben verbunden (Weiss et al., 2010, Shah et al., 2008). Auch die Reports der ISHLT zeigen eine verminderte Sterblichkeit innerhalb der ersten fünf Jahre, wenn nur 0 - 3 *mismatches* vorlagen (Yusen et al., 2016). Die deutsche Arbeitsgruppe um Huppmann konnte zudem bei steigender Anzahl von *matches* eine geringere Inzidenz von BOS beobachten (Huppmann et al., 2012). Im untersuchten Kollektiv untersuchten wir daraufhin ebenfalls die drei für die Transplantation solider Organe relevanten Loci A, B und DR und verglichen sie anschließend mit den Gewebemerkmale der entsprechenden Organspendern. In der Betrachtung der einzelnen Loci der Organempfänger sowie auch in der Summe an *matches* mit dem Organspender konnten keine statistisch relevanten Zusammenhänge zu den Endpunkten unserer Studie beobachtet werden.

In den genannten vorbeschriebenen Untersuchungen fand ein großer Teil der Transplantationen im Zeitraum vor 1995 statt, das heißt vor der ersten Lungentransplantation an der Universitätsmedizin Mainz. Die verbesserten immunsupprimierenden Therapien - wie z.B. die Behandlung mit Tacrolimus ab 1994 - der letzten Jahre und Jahrzehnte ermöglichen immer erfolgreichere Transplantationen selbst bei schlechterer HLA-Übereinstimmung. Dies senkt die Rate an chronischen Abstoßungsreaktion und die damit verbundene Mortalität. Neben dem Faktor des Transplantationszeitpunktes könnte die geringe Fallzahl in unserer Analyse einen möglichen Trend bezüglich des Einflusses der HLA-Loci verschleiern. In der Zusammenschau lässt sich somit mutmaßen, dass eine höhere Anzahl an *mismatches* der HLA-Loci zwischen Spender und Empfänger auch weiterhin durch den Einsatz moderner und sich immer weiterentwickelnder Immunsuppressionstechniken nicht zwangsläufig zu einem verschlechterten Outcome führen müssen. Daher ist die Organvergabe bei Lungentransplantationen durch Eurotransplant auch nicht an den Vergleich von HLA-Loci gebunden. Das Transplantationszentrum hat somit keinen Einfluss auf diesen Faktor und es ergeben sich durch die Ergebnisse keine neuen Erkenntnisse für den Praxisalltag.

HLA-Antikörper:

Für das Vorhandensein von HLA-Antikörpern bereits vor der Transplantation gelten ähnliche Ansätze. Waren HLA-Antikörper beim Organempfänger vorhanden, konnte in bisherigen Untersuchungen teilweise ein frühzeitiger Eintritt in ein BOS (Safavi et al., 2014) sowie teils auch eine erhöhte Gesamtsterblichkeit nach der Transplantation (Snyder et al., 2013) festgestellt werden. In unseren Analysen war für Patienten mit HLA-Antikörpern vor der Transplantation ebenfalls ein Trend zu einem kürzeren BOS-freien Überleben (17,8 vs. 38,9 Monate) zu beobachten, der keine statistische Signifikanz erreichte ($p = 0,156$). Eine klinische Relevanz für das Transplantationszentrum ergibt sich auch hier nicht.

5.5 Organspender bedingte Prognosefaktoren

Neben den bereits in Kapitel 5.4 diskutierten Einflussfaktoren des HLA-Status und der CMV-Serologie konnten weitere relevante Faktoren identifiziert werden, die den Organspender betreffen.

Alter des Organspenders:

Einen Zusammenhang zwischen dem Alter des Organspenders und dem 1-Jahres-Überleben des Empfängers nach der Transplantation zeigt die ISHLT in ihrem Report von 2016: Ab einem Spenderalter von 37 Jahren steigt die 1-Jahres-Sterblichkeit der Organempfänger an (Yusen et al., 2016). Auch eine erhöhte Gesamtsterblichkeit nach der Lungentransplantation bei steigendem Spenderalter wurde von Shah und Kollegen beschrieben (Shah et al., 2008). In einem Vergleich vom Spenderalter mit dem Alter der Organempfänger sahen Hayes und Kollegen vor allem eine erhöhte Gesamtmortalität, wenn Patienten vor dem 60. Lebensjahr ein Lungentransplantat von einem Spender erhielten, der zu diesem Zeitpunkt älter als 50 Jahre alt war. Für andere vergleichbare Kombinationen fanden sie in ihrem Kollektiv keinen signifikanten Einfluss (Hayes et al., 2015a). Die Arbeitsgruppe um Safavi beobachtete zudem bei steigendem Spenderalter einen früheren Eintritt einer chronischen Abstoßungsreaktion beim Organempfänger (Safavi et al., 2014). In der vorliegenden Analyse konnte lediglich ein leichter Trend zu einem besseren Gesamtüberleben für Patienten gesehen werden, wenn sie eine Lunge von einem möglichst jungen Organspender erhielten. Auch die durchgeführten Subgruppenanalysen nach Kategorisierung in verschiedene Spenderaltergruppen brachten für das Gesamtüberleben und die Zeit bis zum Eintritt eines BOS keine signifikanten Effekte auf die Endpunkte der Studie hervor. Nach Betrachtung der Daten aus der Literatur und den vorliegenden Ergebnissen scheint das Alter des Organspenders bei darüber hinaus bestehenden optimalen Bedingungen und guter Organqualität für die von Eurotransplant berücksichtigten Altersräume keine entscheidende Rolle zu spielen.

Geschlecht des Organspenders:

Nicht nur ein Altersunterschied, sondern auch ein Geschlechterunterschied zwischen Spender und Empfänger spielt eine zumindest statistisch auffällige Rolle. Generell wird für männliche Organempfänger ein schlechteres Kurz- und Langzeitüberleben beschrieben (Yusen et al., 2016, Madill et al., 2001, Gries et al., 2010). Beim Vergleich der Geschlechter zwischen Spender und Empfänger zeigt sich in weiteren Untersuchungen für männliche Patienten ein geringeres 1-Jahres- und Gesamtüberleben, wenn sie eine Lunge von einer weiblichen Spenderin erhielten (Sabashnikov et al., 2014, Russo et al., 2009). Ein vorhandener Geschlechterunterschied zwischen Spender und Empfänger sahen Huppmann und Kollegen in ihrer Untersuchung als Faktor für eine höhere 5- und 10-Jahressterblichkeit. Hierbei

spielte es im Gegensatz zu vorgenannten Untersuchungen keine Rolle, in welche Richtung der Geschlechterunterschied bestand (Huppmann et al., 2012). Die Ergebnisse der vorliegenden Analysen zeigen inverse Ergebnisse zu denen der letztgenannten Untersuchung. Patienten, bei denen ein Geschlechterunterschied zum Spender vorlag, hatten ein im Median signifikant längeres Gesamtüberleben (140,3 vs. 78,4 Monate). Die Zeit bis zum Eintreten in ein BOS oder in die anderen Studienendpunkte wurde durch diesen Faktor im untersuchten Kollektiv allerdings nicht beeinflusst. Wie schon von den Autoren des ISHLT-Reports 2016 geäußert, sind solche Unterschiede vermutlich nicht von klinischer Relevanz (Yusen et al., 2016). Ein Erklärungsansatz bezüglich des Nachteils der Transplantation einer weiblichen Lunge in einen männlichen Empfänger ist die oftmals kleinere Totale Lungenkapazität (TLC) des Spenderorgans. In den Analysen der ISHLT hat ein Unterschied der TLC zwischen Spender und Empfänger einen Einfluss auf das Langzeitüberleben ergeben (Yusen et al., 2016). In unseren Analysen mit kleiner Stichprobengröße konnte hingegen kein statistisch relevanter Einfluss der TLC der Organspender auf die Studienendpunkte gefunden werden. Aufgrund der widersprüchlichen Ergebnisse in den beschriebenen Untersuchungen scheint ein Geschlechterunterschied zwischen Spender und Empfänger keinen klinisch relevanten Einfluss zu haben.

BMI des Organspenders:

Neben dem Geschlechter- und TLC-Unterschied besteht ein in der Literatur beschriebener Zusammenhang zwischen dem Gewicht und damit dem BMI des Spenders und dem Outcome nach der Lungentransplantation. Russo und Kollegen beobachteten für einen Gewichtsquotienten aus dem Gewicht des Spenders durch das Gewicht des Empfängers kleiner als 0,7 ein statisch signifikant verringertes Gesamtüberleben. Wir betrachteten aufgrund der besseren Vergleichbarkeit den BMI des Spenders. Bei steigendem BMI des Organspenders war in der durchgeführten Analyse ein signifikant früherer Eintritt in ein BOS-Grad I zu beobachten. Auf die anderen Studienendpunkte hatte der BMI des Organspenders keinen Einfluss. Da somit die Inzidenz einer höhergradigen chronischen Abstoßung nicht beeinflusst war, ist die klinische Relevanz wahrscheinlich gering. Auch beim Vergleich des Gewichtes oder der BMI von Spender und Empfänger zueinander konnte kein Zusammenhang zu einem veränderten Eintritt in die Studienendpunkte beobachtet werden. Bei passender Organgröße und guter Organqualität hat der BMI des Organspenders so vermutlich nur einen klinisch nachrangigen Einfluss.

Nikotinkonsum des Organspenders:

Wenn der Spender aktiver Raucher war, ist die 1-Jahres-Sterblichkeit des Organempfängers erhöht (Eberlein et al., 2013). Ebenso ist eine höhere Gesamtsterblichkeit des Empfängers beschrieben, wenn der Spender in der Raucheranamnese mehr als 20 Packungsjahre aufwies (Shah et al., 2008). Bezüglich der Raucheranamnese ohne eine Aufschlüsselung in einen aktiven oder ehemaligen Nikotinabusus oder auch in die Anzahl der Packungsjahre war nur in kleineren Studien ein negativer Zusammenhang zur 1-Jahres-Sterblichkeit zu sehen (Sabashnikov et al., 2014). Im analysierten Kollektiv hatten 39,0 % der Organspender eine positive Raucheranamnese, unabhängig vom aktuellen Raucherstatus und der Anzahl der Packungsjahre, zu denen keine Daten vorlagen. Verglichen mit den Empfängern, deren Organspender nie geraucht hatten, konnten keine statisch relevanten Unterschiede zu unseren Studienendpunkten detektiert werden. Daraus lässt sich in Zusammenschau mit anderen Veröffentlichungen letztendlich folgern, dass sofern eine gute Organqualität vorhanden ist, eine positive Raucheranamnese beim Spender allein keinen klinisch relevanten Einfluss auf das Outcome nach einer Lungentransplantation hat. Daher sollte eine positive Raucheranamnese per se und erst recht ein länger zurückliegender Nikotinkonsum des Spenders kein Ausschlusskriterium für die Spende einer Lunge darstellen.

Horowitz-Index des Organspenders:

Als weiteren möglichen Einflussfaktor untersuchten wir als Marker für die Oxygenierungsleistung der transplantierten Lunge den Horowitz-Index. In bisherigen Veröffentlichungen wurde der Horowitz-Index bislang nicht als möglicher Prognosefaktor nach einer Lungentransplantation diskutiert. Ein Wert über 350 mmHg gilt als normal. Beim ARDS (*acute respiratory distress syndrom*) wird der Horowitz-Index eingesetzt, um Schweregrade der Erkrankung zu definieren. Bei einem Horowitz-Index unter 300 mmHg aber über 200mmHg wird ein ARDS als milde eingestuft (Herold, 2017). Wir haben daher diesen Wert als Cut-Off in die Analysen aufgenommen. Patienten, die eine Lunge von einem Spender mit einem Horowitz-Index < 300 mmHg vor der Explantation erhielten, wiesen einen Trend zu einem früheren Eintritt in ein Ereignis des kombinierten Endpunktes auf (im Median 23,8 vs. 126,8 Monate, $p = 0,096$). Das Gesamtüberleben war nicht signifikant verändert. Das vor allem kürzere mediane BOS-III freie Überleben (45,8 vs. 126,8 Monate, $p = 0,066$) zeigt eine Assoziation zwischen einem geringeren Horowitz-Index des

Spenders und dem Entstehen und Voranschreiten einer chronischen Abstoßungsreaktion.

CRP-Wert des Organspenders:

Neben dem Horowitz-Index untersuchten wir den Wert des C-reaktiven Proteins (CRP) des Spenders auf die Endpunkte der Studie. Im aktuellen Forschungsstand gibt es bislang keine Untersuchungen bezüglich des Einflusses des CRP-Wertes des Organspenders. Es konnte in der Analyse ein Trend zu einem geringeren Gesamtüberleben gezeigt werden, wenn der Spender vor der Explantation einen CRP-Wert von größer 1mg/dl hatte (im Median 100,5 vs. 37,1 Monate; $p = 0,146$). Ein leicht erhöhter CRP-Wert wird als unspezifischer Marker für verschiedenste Entzündungsvorgänge gewertet und wird häufig zur Detektion von Infektionen eingesetzt. Möglicherweise haben Krankheitserreger oder Entzündungsmediatoren aus der Transplantatlunge hier einen negativen Einfluss auf das Patientenoutcome. Es bedarf einer Wertung der uns nicht vorliegenden mikrobiologischen Untersuchungsergebnisse vor Organentnahme, um die Beobachtungen bezüglich des CRP-Wertes des Spenders und nach Möglichkeit weiteren untersuchbaren Entzündungsmediatoren zu bestätigen.

5.6 Implikationen und Ausblick

Ziel der vorliegenden Studie war die Identifizierung von vor der Transplantation feststehenden Prognosefaktoren, die die Zeit des Überlebens und die Zeit bis zur höhergradigen chronischen Abstoßungsreaktion nach Transplantation beeinflussen. Unter anderem aufgrund fehlender Spenderorgane besteht nachwievor eine hohe Sterblichkeit der potentiellen Organempfänger auf der Warteliste. Um die Sterblichkeit auf der Warteliste für eine Spenderlunge zu verringern sind theoretisch mehrere Ansatzpunkte denkbar. Einerseits könnte die Wartelistensterblichkeit durch eine Erhöhung der Spenderzahlen reduziert werden. Hier stehen vor allem eine flächendeckende Aufklärung der Bevölkerung, sowie politische Veränderungen im Vordergrund. Nach Einführung der Entscheidungslösung im Jahr 2012 in Deutschland wurden mehrere Kampagnen gestartet, um auf das Thema Organspende aufmerksam zu machen. Im Sinne der Entscheidungslösung soll jeder Bundesbürger zu einer persönlichen Entscheidung bewogen werden, wobei keine Pflicht zur Entscheidung für oder gegen eine mögliche Spende besteht. Eine Widerspruchslösung, wie sie in vielen europäischen Ländern geltend ist und momentan durch den derzeitigen Bundesgesundheitsminister Jens Spahn (CDU) ins Gespräch gebracht wurde, wäre eine denkbare Maßnahme zur Erhöhung der Spenderzahlen. In einer solchen Widerspruchslösung wäre jeder deutsche Bundesbürger bis zu einem aktiven Widerspruch primär potentieller Organspender. Eine kürzlich umgesetzte Regelung sieht eine bessere Entlohnung der Kliniken für die Organentnahme am jeweiligen Standort vor, um auch über diesen Weg die Entnahmekliniken zu entlasten und die Spenderzahlen zu steigern. Insgesamt stellen Informationskampagnen und genannte politische Änderungen in diesem Ausmaß eher langfristige Optionen dar. Die Umsetzung und eine daraus folgende spürbare Wirksamkeit durch eine Erhöhung der Spenderorgane mit folglich sinkender Sterblichkeit auf der Warteliste ist somit zumindest keine Möglichkeit zur kurzfristigen Verbesserung der Situation.

Neben der Erhöhung der Anzahl von Spenderorganen stellt andererseits eine bestmögliche Verteilung der vorhandenen Spenderorgane einen weiteren Ansatzpunkt dar. Dabei liegt der Fokus bei der Auswahl und Vorbereitung der potentiell am besten geeigneten Patienten für die wenigen vorhandenen Organe. Daneben sind Verbesserungen der technischen Maßnahmen wie der ex vivo Perfusion oder der Operationstechnik an sich ein möglicher Ansatz. Nach erfolgter Transplantation kann durch eine Weiterentwicklung von immunsuppressiven

Verfahren und einer noch effektiveren Infektionsprävention das Outcome der transplantierten Patienten potentiell weiter verbessert werden. Solche technischen und pharmakologischen Fortschritte sind jedoch auch Projekte, die die Situation nicht zeitnah verbessern können und Zeit in der Entwicklung und Erprobung bis zur spürbaren Zustandsverbesserung benötigen.

Nicht zuletzt aus diesen Gründen liegt der Fokus der vorliegenden Arbeit auf der Ermittlung von Faktoren, die bei der optimalen Auswahl von möglichen Transplantationskandidaten weiterhelfen und so unmittelbar die Prognose für Lungentransplantationskandidaten verbessern können. Es wurden in dieser Arbeit viele Faktoren beschrieben, die einen prognostisch relevanten Einfluss auf das Outcome nach einer Lungentransplantation haben. Die Angabe des Effektes eines jeweiligen Faktors erfolgte jeweils durch die Angabe der Änderung der reinen Überlebenszeit bzw. der Zeit bis zum Eintritt in den jeweiligen Endpunkt mittels medianer Überlebenszeit der an der Universitätsmedizin Mainz transplantierten Patienten. Diese Berechnungen werden dem einzelnen Transplantationskandidaten jedoch nicht vollumfassend gerecht, da der individuelle Vorteil durch eine zeitnahe Transplantation durch unsere Analysen nicht benannt werden kann. Für jeden Patienten muss auf Grundlage der vorliegenden Ergebnisse ein möglicher Gewinn in Bezug auf seine Prognose ohne eine Transplantation abgeschätzt werden. Eine angestrebte ideale Kandidatenauswahl würde Patienten selektieren, die ohne Transplantation bald versterben, mit einer Transplantation jedoch lange überleben können.

Zur Überprüfung und Sicherung der Analyseergebnisse bedarf es Studien mit größeren Fallzahlen. Dabei sind größer angelegte multizentrische Studien sinnvoll, um die Generalisierbarkeit der Ergebnisse im hier beschriebenen Zentrum zu prüfen. Zudem unterscheidet sich in der durchgeführten Analyse die Zusammensetzung der Transplantationsindikationen zu internationalen Vergleichskollektiven leicht. Wenngleich der Anteil von Patienten mit COPD bei 40 - 45 % ähnlich dem internationalen Vergleich liegt, so machen interstitielle Lungenerkrankungen im untersuchten Kollektiv nur 20,4 % aus. Die ISHLT nennt für diese Gruppe eine Häufigkeit von 40,4 %. Zudem ist in der vorliegenden Arbeit auch der Anteil von Patienten mit Mukoviszidose etwas höher. Mit der Diagnose geht prinzipiell ein anderes Transplantationsalter und vor allem auch krankheitstypische Komorbiditäten einher, die eine Vergleichbarkeit mit dem internationalen Registern bezüglich des Überlebens nach der Transplantation einschränken. Ebenso sehen bereits

durchgeführt multizentrische Studien in größeren Zentren mit mehr Transplantationen im Jahr ein verbessertes Gesamtüberleben gegenüber kleinen Transplantationszentren. Das unizentrische Design der vorliegenden Arbeit ist daher ebenso als limitierender Faktor anzusehen.

Die Überlebenszeit der einzelnen Patienten ohne die Durchführung einer Lungentransplantation bzw. im Umkehrschluss die Anzahl der gewonnen Jahre durch eine Transplantation ist unbekannt und kann durch unser Studiendesign nicht dargestellt werden. Ein weiterer limitierender Faktor ist die fehlende Vergleichsgruppe aufgrund des gewählten retrospektiven Studiendesigns. Es können durch das retrospektive Design nur Korrelationen, jedoch keine Kausalzusammenhänge aufgezeigt werden. Ideal zur Ermittlung von Prognosefaktoren vor einer Lungentransplantation wäre hypothetisch eine multizentrische, prospektive und randomisierte Studie mit großer Fallzahl, in der eine Gruppe wie gewohnt lungentransplantiert und die Vergleichsgruppe an Stelle einer Transplantation weiterhin konservativ behandelt wird. In einem solchen Studiendesign könnte der kausale Effekt einzelner Prognosefaktoren benannt werden. Ein so gearteter Studienansatz ist jedoch aus ethischen Gesichtspunkten nicht durchführbar, da ein deutlicher lebensverlängernder Effekt durch eine Lungentransplantation belegt ist und somit dieses Studiendesign für eine der beiden Gruppe mit einem kürzeren Überleben einhergehen würde.

Insgesamt konnten im Vergleich zum bisherigen Forschungsstand wichtige Prognosefaktoren in der untersuchten Stichprobe an der Universitätsmedizin Mainz identifiziert werden (siehe hierzu Tabelle 46). Einige in der Literatur beschriebene Faktoren konnten durch unsere Analysen bestätigt werden (bspw. das Patientenalter oder das Vorhandensein einer Heim-Sauerstoffpflicht), bei anderen war nicht zuletzt wegen unserer kleinen Stichprobengröße teilweise nur ein leichter Trend erkennbar (bspw. die Transplantationsdiagnose, die Strecke im 6-Minuten-Gehversuch, die Höhe des Serumkreatinins oder die Höhe des pulmonalarteriellen Drucks).

Jedoch wurden weitere Einflussfaktoren beobachtet, deren bisher in der Literatur keine Beachtung geschenkt wurde bzw. die nicht als bedeutsam interpretiert wurden: Vor allem die Diagnose einer Osteoporose mit ansteigendem Schweregrad, eine dauerhafte Analgetika-Einnahme, ein vorhandenes Aortenklappenvitium und eine Linksherzhypertrophie vor einer Lungentransplantation wirkten sich im untersuchten Patientenkollektiv stark negativ bezüglich des Gesamtüberlebens und dem Eintritt in

den stark alltagseinschränkenden kombinierten Endpunkt (BOS Grad III und Heimsauerstofffreies Überleben) aus.

Trotz den beschriebenen Limitationen ermöglichen die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit eine bessere individuelle Abschätzung des zu erwartenden Outcomes nach einer möglichen Lungentransplantation für den einzelnen Transplantationskandidaten. So kann in Vorgesprächen mit lungenkranken Patienten unter Zuhilfenahme der beschriebenen Ergebnisse konkreter über die Nutzen-Risiko-Abschätzung einer möglichen Lungentransplantation gesprochen werden. Ziel einer effektiveren Auswahl von Transplantationskandidaten ist eine möglichst hohe Anzahl von gewonnenen Lebensjahren durch eine Transplantation. Allein durch die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit sollte kein Patient für eine Lungentransplantation abgelehnt werden, vielmehr muss wie beschrieben der jeweilige Vorteil durch die potentiell gewonnenen Lebensjahre und der Abschätzung der Lebenserwartung ohne eine Transplantation berücksichtigt werden.

Neben der Verbesserung bei der Auswahl möglicher Transplantationskandidaten zeigen sich durch die Ergebnisse mögliche Ansatzpunkte zur Verbesserung der Vorbereitung der Patienten auf eine Lungentransplantation. Aufgrund unserer Daten sollten bei möglichen Transplantationskandidaten so der Eintritt einer manifesten Osteoporose und das Voranschreiten von Herzerkrankungen wie einer linksventrikulären Hypertrophie oder eines Aortenklappenvitiums durch eine entsprechende Lebensstiländerung, intensiver Physiotherapie und medikamentöser Therapie mit einer frühzeitigen Anbindung an entsprechende Fachärzte vermieden werden.

Final zeigt zur Übersicht die Tabelle 46 die beobachteten und statistisch relevanten Prognosefaktoren bezüglich des Gesamtüberlebens nach einer Lungentransplantation in der vorliegenden Untersuchung an der Universitätsmedizin Mainz im Vergleich zu den Angaben in der Literatur.

Tab. 46: Übersichtstabelle: bekannte Prognosefaktoren in der Literatur gegen die Ergebnisse der Analyse der Patienten an der UM Mainz bzgl. des Gesamtüberlebens

Univariater Faktor	Literatur	UM Mainz
verminderte Knochendichte	X	--
steigender Osteoporosegrad	X	--
Analgetikaeinnahme des Empfängers	X	--
Makroangiopathie (sonographisch ermittelt)	X	--
Aortenklappenvitium	X	--
echokardiographisch Linksherzhypertrophie	X	--
diastolische Dysfunktion	X	-
<i>männliches Geschlecht*</i>	-	0
<i>steigendes Alter*</i>	--	--
<i>Größe des LTx-Zentrums*</i>	++	X
<i>späteres Jahr der LTx*</i>	++	--
<i>0-3 HLA mismatches*</i>	++	0
<i>Dauerhafte Steroideinnahme*</i>	--	0
<i>identische Blutgruppe (AB0)*</i>	+	0
<i>CMV pos. Spender auf CMV neg. Empfänger*</i>	--	-
<i>CMV pos. Empfänger*</i>	--	-
<i>Todesursache des Spenders SHT*</i>	+	0
<i>bestehende Beatmungspflicht*</i>	-	--
<i>Diabetes mellitus*</i>	--	0
<i>steigendes Spenderalter*</i>	--	-
<i>BMI Spender/Empfänger: Quotient steigend*</i>	+	0
<i>steigendes Serumkreatinin*</i>	--	-
<i>steigendes Bilirubin*</i>	--	0
<i>steigender Sauerstoffbedarf in Ruhe*</i>	--	-
<i>steigende FVC*</i>	++	+
<i>geringeres Herzzeitvolumen vor LTx*</i>	--	--
<i>erhöhter BMI > 25 kg/m²</i>	-	0
<i>vorbeschriebenes Magenulkus</i>	-	0
<i>geringere Gehstrecke im 6M-Gehversuch</i>	-	0
<i>geringerer SpO₂ nach 6MWD</i>	--	-
<i>arterielle Hypertonie</i>	--	--
<i>pulmonale Hypertonie</i>	--	0
<i>chronische Rhinosinusitis</i>	--	++
<i>vorbestehende HLA Antikörper</i>	--	0
<i>weiblicher Spender → männlicher Empfänger</i>	-	X
<i>genereller Geschlechterunterschied</i>	-	++
<i>positive Raucheranamnese des Spenders</i>	0	0
<i>ECMO Einsatz vor LTx</i>	--	--

Legende: ++ = positiver Einfluss, + = überwiegend positiver Einfluss, bzw. positiver Trend, 0 = kein statistisch relevanter Einfluss, - = überwiegend negativer Einfluss, bzw. negativer Trend, -- = negativer Einfluss, X = keine Daten vorhanden, bzw. nicht analysierbar

* = Daten der ISHLT sind vorhanden und in die Bewertung eingeflossen.

Wenn nicht anders benannt, sind Faktoren des Organempfängers zum Zeitpunkt der Listung gemeint.

6. Zusammenfassung

Ziel der Arbeit:

Die Lungentransplantation (LTx) stellt die letzte mögliche Behandlungsoption bei terminalen Lungenerkrankungen dar. Im Vergleich zu anderen Organtransplantationen haben lungentransplantierte Patienten nach der Transplantation mit einem medianen Überleben von 6,0 Jahren die mit Abstand schlechteste Prognose. Ziel der Studie war die retrospektive Identifizierung von Faktoren vor der Transplantation, welche die Überlebenszeit nach der Transplantation vorhersagen. Sekundärer Endpunkt war unter anderem ein kombinierter Endpunkt aus der Zeit des Überlebens bis zum Eintreten einer chronischen Abstoßungsreaktion BOS Grad III oder von Heim-Sauerstoffpflicht, beides Faktoren, die für die Patienten eine erhebliche Einschränkung der Lebensqualität bedeuten.

Literaturrecherche und Methoden:

Vor Beginn der Datenerfassung wurden die gängigen medizinischen Literaturdatenbanken bezüglich bekannter Prognosefaktoren untersucht. Den Eintritt in eine Heim-Sauerstoffpflicht oder eine höhergradige Abstoßung wurde von keiner der erfassten Analysen betrachtet. Daher fehlen zum definierten kombinierten Endpunkt entsprechende Vergleiche. Als Datenbank mit dem größten Datenpool wurden die Daten der *International Society for Heart and Lung Transplantation* (ISHLT) als Referenz erfasst und diskutiert. Zahlreiche Studien anderer Arbeitsgruppen konnten die Beobachtung der ISHLT bestätigen und teilweise zusätzlich noch einige weitere Prognosefaktoren benennen.

Die in dieser Arbeit analysierte Stichprobe umfasst alle an der Universitätsmedizin Mainz erstmalig lungentransplantierten Patienten (N=103). Wir erstellten eine Datenbank mit einer umfangreichen Anzahl von medizinischen Parametern, die bei Untersuchungen vor der Listung erhoben wurden. Mit dem Ende der Datenerfassung am 18.10.2016 wurde unsere Beobachtungsstudie rechtszensiert. Anschließend wurden mittels COX-Regressionen und Kaplan-Meier Analysen die erhobenen Parameter jeweils mit ihrer medianen Eintrittszeit zu ihrem Einfluss zu den Endpunkten (Zeit des Gesamtüberlebens, BOS I freies Überleben, BOS III freies Überleben, Überleben ohne Heim-Sauerstoffpflicht und dem kombinierten Endpunkt) hin verglichen.

Ergebnisse:

Im Unterschied zu bisher veröffentlichten Studien fanden wir eine starke Korrelation von verminderter Knochendichte mit verkürztem Überleben (Überlebenszeit 143,3 Monate bei normaler Knochendichte vs. 4,9 Monate bei Osteoporose Grad III ($p < 0,001$) und mit einer verkürzten Zeit bis zum Eintreten des kombinierten Endpunktes (81,7 vs. 4,7 Monate, $p < 0,001$). Andere ähnlich starke und nicht in der Literatur vorbeschriebenen Einflussfaktoren waren die Dauereinnahme von Analgetika (Gesamtüberleben 101,2 vs. 44,6 Monate, $p = 0,013$; kombinierter Endpunkt 75,5 vs. 21,0 Monate, $p = 0,039$), das Vorhandensein eines Aortenklappenvitiums (Gesamtüberleben 101,2 vs. 26,7 Monate, $p = 0,093$; kombinierter Endpunkt 75,2 vs. 14,9 Monate, $p = 0,013$) und einer Linksherzhypertrophie (Gesamtüberleben 108,8 vs. 18,5 Monate, $p = 0,003$; kombinierter Endpunkt 75,5 vs. 17,7 Monate, $p = 0,002$). Das Vorliegen einer Makroangiopathie, diagnostiziert durch Sonographie der Carotiden, konnte ebenso mit einem signifikant verkürzten Gesamtüberleben (37,1 vs. 118,4 Monate, $p = 0,011$) in Verbindung gebracht werden. Weitere Faktoren wie eine diastolische Dysfunktion oder die Dauereinnahme von Antihypertonika oder aber auch Thrombozytenaggregationshemmern, die ebenfalls in bisher veröffentlichten Studien nicht als negativer Prognosefaktor beschrieben waren, konnten in unserer Analyse mit einem verkürzten Gesamtüberleben und/oder einem verfrühten Eintritt in den kombinierten Endpunkt in einem statistisch signifikanten ($p \leq 0,050$), oder zumindest möglichen Zusammenhang ($p \leq 0,100$) gesehen werden. Auch einige bereits in der Literatur beschriebene Prognosefaktoren konnten durch unsere Analysen für das untersuchte Kollektiv bestätigt werden. Einige dieser Faktoren erreichten keine statistische Signifikanz, jedoch war oftmals trotz unseres kleinen Stichprobenumfangs ($N=103$) bereits ein klarer Trend zu erkennen.

Fazit:

Durch die diskutierten Ergebnisse dieser Arbeit kann für jeden Transplantationskandidaten eine grobe Abschätzung des statistisch zu erwartenden Outcomes nach einer möglichen Lungentransplantation formuliert werden. Zudem sollte der Eintritt einer manifesten Osteoporose und das Voranschreiten verschiedener Erkrankungen, wie bspw. einer Linksherzhypertrophie oder eines Aortenklappenvitiums vermieden werden. Somit können die Ergebnisse dieser Arbeit bei der Auswahl von Kandidaten für eine Lungentransplantation eine fundierte Hilfestellung geben.

7. Literaturverzeichnis

- A.T.S. 2002. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med*, 166, 111-7.
- ADCOCK, I. M. 2000. Molecular mechanisms of glucocorticosteroid actions. *Pulm Pharmacol Ther*, 13, 115-26.
- ADLER, F. R., AURORA, P., BARKER, D. H., BARR, M. L., BLACKWELL, L. S., BOSMA, O. H., BROWN, S., COX, D. R., JENSEN, J. L., KURLAND, G., NOSSENT, G. D., QUITTNER, A. L., ROBINSON, W. M., ROMERO, S. L., SPENCER, H., SWEET, S. C., VAN DER BIJ, W., VERMEULEN, J., VERSCHUUREN, E. A., VRIJLANDT, E. J., WALSH, W., WOO, M. S. & LIOU, T. G. 2009. Lung transplantation for cystic fibrosis. *Proc Am Thorac Soc*, 6, 619-33.
- ANTUS, B., SEBE, A., FILLINGER, J., JENEY, C. & HORVATH, I. 2006. Effects of blockade of the renin-angiotensin and endothelin systems on experimental bronchiolitis obliterans. *J Heart Lung Transplant*, 25, 1324-9.
- ARIS, R. M., NEURINGER, I. P., WEINER, M. A., EGAN, T. M. & ONTJES, D. 1996. Severe osteoporosis before and after lung transplantation. *Chest*, 109, 1176-83.
- ARMSTRONG, H. F., SCHULZE, P. C., KATO, T. S., BACCHETTA, M., THIRAPATARAPONG, W. & BARTELS, M. N. 2013. Right ventricular stroke work index as a negative predictor of mortality and initial hospital stay after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant*, 32, 603-8.
- ARNING, C., WIDDER, B., VON REUTERN, G. M., STIEGLER, H. & GORTLER, M. 2010. [Revision of DEGUM ultrasound criteria for grading internal carotid artery stenoses and transfer to NASCET measurement]. *Ultraschall Med*, 31, 251-7.
- ASTELLASPHARMAGMBH. 2018. *Fachinformation Prograf Hartkapseln* [Online]. Available: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/001773> [Accessed 19.10.2018].
- AURIGEMMA, G. P. & GAASCH, W. H. 2004. Clinical practice. Diastolic heart failure. *N Engl J Med*, 351, 1097-105.
- BALCI, M. K., ARI, E., VAYVADA, M., SALTURK, C., ASICIOGLU, E., YEGINSU, A. & KUTLU, C. A. 2016. Osteoporosis in Lung Transplantation Candidates: Association With 6-minute Walking Test and Body Mass Index. *Transplant Proc*, 48, 2147-51.
- BARTL, R., BARTL, C. & MUTSCHLER, W. 2003. [Diagnosis and therapy of osteoporosis. Strategy for effective treatment after fragility fractures]. *Unfallchirurg*, 106, 526-41.
- BEAM, E., LESNICK, T., KREMERS, W., KENNEDY, C. C. & RAZONABLE, R. R. 2016. Cytomegalovirus disease is associated with higher all-cause mortality after lung transplantation despite extended antiviral prophylaxis. *Clin Transplant*, 30, 270-8.
- BHINDER, S., CHEN, H., SATO, M., COPES, R., EVANS, G. J., CHOW, C. W. & SINGER, L. G. 2014. Air pollution and the development of posttransplant chronic lung allograft dysfunction. *Am J Transplant*, 14, 2749-57.
- BISHOP, P. J. 1977. A bibliography of John Hutchinson. *Med Hist*, 21, 384-96.
- BOTS, M. L., HOES, A. W., KOUDSTAAL, P. J., HOFMAN, A. & GROBBEE, D. E. 1997. Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction: the Rotterdam Study. *Circulation*, 96, 1432-7.
- BRADBURY, R. A., SHIRKHEDKAR, D., GLANVILLE, A. R. & CAMPBELL, L. V. 2009. Prior diabetes mellitus is associated with increased morbidity in cystic

- fibrosis patients undergoing bilateral lung transplantation: an 'orphan' area? A retrospective case-control study. *Intern Med J*, 39, 384-8.
- BRILL, A. K., GLOEKLER, S., AUBERT, J. D., WENAWESER, P. M. & GEISER, T. 2014. Transcatheter aortic valve implantation in a lung transplant recipient. *Ann Thorac Surg*, 97, e159-60.
- BUNDESÄRZTEKAMMER 2011a. Richtlinien für die Wartelistenführung und Organvermittlung zur Lungentransplantation.
- BUNDESÄRZTEKAMMER 2011b. Richtlinien zur Organtransplantation gem. § 16 Abs. 1 S. 1 Nrn. 2 u. 5 TPG. *Dtsch Arztebl International*, 108, 2425-30.
- BUNDESVERBAND DER PHARMAZEUTISCHEN INDUSTRIE, VERBAND FORSCHENDER ARZNEIMITTELHERSTELLER, BUNDESFACHVERBAND DER ARZNEIMITTEL-HERSTELLER, VERBAND AKTIVER PHARMAUNTERNEHMEN, DEUTSCHER GENERIKAVERBAND, BUNDESVERBAND DER ARZNEIMITTEL-HERSTELLER & ROTE LISTE SERVICE GMBH 2016. Rote Liste : Arzneimittelverzeichnis für Deutschland (einschließlich EU-Zulassungen und bestimmter Medizinprodukte). Aulendorf, Württ.: Cantor.
- BURKE, C. M., THEODORE, J., DAWKINS, K. D., YOUSEM, S. A., BLANK, N., BILLINGHAM, M. E., VAN KESSEL, A., JAMIESON, S. W., OYER, P. E., BALDWIN, J. C. & ET AL. 1984. Post-transplant obliterative bronchiolitis and other late lung sequelae in human heart-lung transplantation. *Chest*, 86, 824-9.
- BURTON, C. M., MILMAN, N., CARLSEN, J., ARENDRUP, H., ELIASSEN, K., ANDERSEN, C. B., IVERSEN, M. & COPENHAGEN NATIONAL LUNG TRANSPLANT, G. 2005. The Copenhagen National Lung Transplant Group: survival after single lung, double lung, and heart-lung transplantation. *J Heart Lung Transplant*, 24, 1834-43.
- CARMONA, E. M. & LIMPER, A. H. 2011. Update on the diagnosis and treatment of Pneumocystis pneumonia. *Ther Adv Respir Dis*, 5, 41-59.
- CASTLEBERRY, A. W., ENGLUM, B. R., SNYDER, L. D., WORN, M., OSHO, A. A., GULACK, B. C., PALMER, S. M., DAVIS, R. D. & HARTWIG, M. G. 2015. The utility of preoperative six-minute-walk distance in lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med*, 192, 843-52.
- CHAIKRIANGKRAI, K., JHUN, H. Y., GRAVISS, E. A. & JYOTHULA, S. 2015. Overweight-mortality paradox and impact of six-minute walk distance in lung transplantation. *Ann Thorac Med*, 10, 169-75.
- CHAIKRIANGKRAI, K., JYOTHULA, S., JHUN, H. Y., ESTEP, J., LOEBE, M., SCHEININ, S. & TORRE-AMIONE, G. 2016. Impact of pre-operative coronary artery disease on cardiovascular events following lung transplantation. *J Heart Lung Transplant*, 35, 115-21.
- CHAMBERS, D. C., YUSEN, R. D., CHERIKH, W. S., GOLDFARB, S. B., KUCHERYAVAYA, A. Y., KHUSCH, K., LEVVEY, B. J., LUND, L. H., MEISER, B., ROSSANO, J. W., STEHLIK, J., INTERNATIONAL SOCIETY FOR, H. & LUNG, T. 2017. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-fourth Adult Lung And Heart-Lung Transplantation Report-2017; Focus Theme: Allograft ischemic time. *J Heart Lung Transplant*.
- CHRISTIE, J. D., EDWARDS, L. B., KUCHERYAVAYA, A. Y., AURORA, P., DOBELLS, F., KIRK, R., RAHMEL, A. O., STEHLIK, J. & HERTZ, M. I. 2010. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-seventh official adult lung and heart-lung transplant report--2010. *J Heart Lung Transplant*, 29, 1104-18.

- CHRISTIE, J. D., EDWARDS, L. B., KUCHERYAVAYA, A. Y., BENDEN, C., DIPCHAND, A. I., DOBBELS, F., KIRK, R., RAHMEL, A. O., STEHLIK, J., HERTZ, M. I., INTERNATIONAL SOCIETY OF, H. & LUNG, T. 2012. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: 29th adult lung and heart-lung transplant report-2012. *J Heart Lung Transplant*, 31, 1073-86.
- CIOFU, O., JOHANSEN, H. K., AANAES, K., WASSERMANN, T., ALHEDE, M., VON BUCHWALD, C. & HOIBY, N. 2013. P. aeruginosa in the paranasal sinuses and transplanted lungs have similar adaptive mutations as isolates from chronically infected CF lungs. *J Cyst Fibros*, 12, 729-36.
- COCA, A., GABRIEL, R., DE LA FIGUERA, M., LOPEZ-SENDON, J. L., FERNANDEZ, R., SAGASTAGOITIA, J. D., GARCIA, J. J. & BARAJAS, R. 1999. The impact of different echocardiographic diagnostic criteria on the prevalence of left ventricular hypertrophy in essential hypertension: the VITAE study. Ventriculo Izquierdo Tension Arterial Espana. *J Hypertens*, 17, 1471-80.
- COOPER, J. D., PATTERSON, G. A., GROSSMAN, R. & MAURER, J. 1989. Double-lung transplant for advanced chronic obstructive lung disease. *Am Rev Respir Dis*, 139, 303-7.
- COTTINI, S. R., EHLERS, U. E., PAGNAMENTA, A., BRANDI, G., WEDER, W., SCHUEPBACH, R. A., BECHIR, M. & BENDEN, C. 2016. Pretransplant dyslipidaemia influences primary graft dysfunction after lung transplantation. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 22, 402-5.
- CREEGAN, L., BAUER, H. M., SAMUEL, M. C., KLAUSNER, J., LISKA, S. & BOLAN, G. 2007. An evaluation of the relative sensitivities of the venereal disease research laboratory test and the Treponema pallidum particle agglutination test among patients diagnosed with primary syphilis. *Sex Transm Dis*, 34, 1016-1018.
- CRIEE, C. P., BAUR, X., BERDEL, D., BOSCH, D., GAPPA, M., HAIDL, P., HUSEMANN, K., JORRES, R. A., KABITZ, H. J., KARDOS, P., KOHLER, D., MAGNUSSEN, H., MERGET, R., MITFESSEL, H., NOWAK, D., OCHMANN, U., SCHURMANN, W., SMITH, H. J., SORICHTER, S., VOSHAAR, T. & WORTH, H. 2015. [Standardization of spirometry: 2015 update. Published by German Atemwegsliga, German Respiratory Society and German Society of Occupational and Environmental Medicine]. *Pneumologie*, 69, 147-64.
- CULVER, D. A., MAZZONE, P. J., KHANDWALA, F., BLAZEY, H. C., DECAMP, M. M., CHAPMAN, J. T. & GROUP, C. C. F. L. T. 2005. Discordant utility of ideal body weight and body mass index as predictors of mortality in lung transplant recipients. *J Heart Lung Transplant*, 24, 137-44.
- DAVIS, W. A., FINLEN COPELAND, C. A., TODD, J. L., SNYDER, L. D., MARTISSA, J. A. & PALMER, S. M. 2012. Spirometrically significant acute rejection increases the risk for BOS and death after lung transplantation. *Am J Transplant*, 12, 745-52.
- DE HOYOS, A. & MAURER, J. R. 1992. Complications following lung transplantation. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*, 4, 132-46.
- DE PERROT, M., WADDELL, T. K., SHARGALL, Y., PIERRE, A. F., FADEL, E., UY, K., CHAPARRO, C., HUTCHEON, M., SINGER, L. G. & KESHAVJEE, S. 2007. Impact of donors aged 60 years or more on outcome after lung transplantation: results of an 11-year single-center experience. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 133, 525-31.
- DEGEN, D. A., JANARDAN, J., BARRACLOUGH, K. A., SCHNEIDER, H. G., BARBER, T., BARTON, H., SNELL, G., LEVVEY, B. & WALKER, R. G. 2017.

- Predictive performance of different kidney function estimation equations in lung transplant patients. *Clin Biochem*, 50, 385-393.
- DEMIR, A., COOSEMANS, W., DECALUWE, H., DE LEYN, P., NAFTEUX, P., VAN VEER, H., VERLEDEN, G. M. & VAN RAEMDONCK, D. 2015. Donor-recipient matching in lung transplantation: which variables are important? *Eur J Cardiothorac Surg*, 47, 974-83.
- DEUTSCHES INSTITUT FÜR MEDIZINISCHE DOKUMENTATION UND INFORMATION 2003. *ICD-10-GM internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (ICD) : 2. Diagnosesynthesaurus*, Stuttgart.
- DGP, D. G. F. P. U. B. 2015. S2k Leitlinie "Spirometrie".
- DIGIOVINE, B., LYNCH, J. P., 3RD, MARTINEZ, F. J., FLINT, A., WHYTE, R. I., IANNETTONI, M. D., ARENBERG, D. A., BURDICK, M. D., GLASS, M. C., WILKE, C. A., MORRIS, S. B., KUNKEL, S. L. & STRIETER, R. M. 1996. Bronchoalveolar lavage neutrophilia is associated with obliterative bronchiolitis after lung transplantation: role of IL-8. *J Immunol*, 157, 4194-202.
- DODD, V. A., STARON, R. B., PAPADOPOULOS, A., EVANS, L., SCHULMAN, L. L., JORGENSEN, B., GEROW-SMITH, R. & SHANE, E. 1999. Bone densitometry should be included in the evaluation of candidates for lung transplantation. *J Transpl Coord*, 9, 119-23.
- DSO, D. S. O. 2016. *Jahresbericht DSO 2015* [Online]. Available: https://www.dso.de/fileadmin/templates/media/Uploads/PDFs/Qualitaetsbericht_2015/Neu_31_07_2017/Lunge_QS_2015.pdf [Accessed 21.10.2017].
- DSO, D. S. O. 2017a. Available: <http://www.dso.de> [Accessed 14.08.2017].
- DSO, D. S. O. 2017b. *Jahresbericht DSO 2016* [Online]. Available: https://www.dso.de/uploads/tx_dsodl/JB_2016_Web.pdf [Accessed 14.08.2017].
- EBERLEIN, M., REED, R. M., MAIDAA, M., BOLUKBAS, S., ARNAOUTAKIS, G. J., ORENS, J. B., BROWER, R. G., MERLO, C. A. & HUNSICKER, L. G. 2013. Donor-recipient size matching and survival after lung transplantation. A cohort study. *Ann Am Thorac Soc*, 10, 418-25.
- EGAN, T. M., MURRAY, S., BUSTAMI, R. T., SHEARON, T. H., MCCULLOUGH, K. P., EDWARDS, L. B., COKE, M. A., GARRITY, E. R., SWEET, S. C., HEINEY, D. A. & GROVER, F. L. 2006. Development of the new lung allocation system in the United States. *Am J Transplant*, 6, 1212-27.
- EUROTRANSPLANTFOUNDATION. 2017. *LAS Calculator* [Online]. EurotransplantInternationalFoundation. Available: https://www.eurotransplant.org/cms/index.php?page=las_calculator [Accessed].
- FISCHER, S., MEYER, K., TESSMANN, R., MEYER, A., GOHRBANDT, B., SIMON, A., HAGL, C., KALLENBACH, K., HAVERICH, A. & STRUBER, M. 2005. Outcome following single vs bilateral lung transplantation in recipients 60 years of age and older. *Transplant Proc*, 37, 1369-70.
- FLORES, J. S., ROVEDDER, P. M., ZIEGLER, B., PINOTTI, A. F., BARRETO, S. S. & DALCIN PDE, T. 2016. Clinical Outcomes and Prognostic Factors in a Cohort of Adults With Cystic Fibrosis: A 7-Year Follow-Up Study. *Respir Care*, 61, 192-9.
- FLORETH, T. & BHORADE, S. M. 2010. Current trends in immunosuppression for lung transplantation. *Semin Respir Crit Care Med*, 31, 172-8.
- FORCE, A. D. T., RANIERI, V. M., RUBENFELD, G. D., THOMPSON, B. T., FERGUSON, N. D., CALDWELL, E., FAN, E., CAMPOROTA, L. & SLUTSKY,

- A. S. 2012. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA*, 307, 2526-33.
- FRIED, L. P., KRONMAL, R. A., NEWMAN, A. B., BILD, D. E., MITTELMARK, M. B., POLAK, J. F., ROBBINS, J. A. & GARDIN, J. M. 1998. Risk factors for 5-year mortality in older adults: the Cardiovascular Health Study. *JAMA*, 279, 585-92.
- GARCÍA RODRÍGUEZ, L. A., MARTÍN-PÉREZ, M., HENNEKENS, C. H., ROTHWELL, P. M. & LANAS, A. 2016. Bleeding Risk with Long-Term Low-Dose Aspirin: A Systematic Review of Observational Studies. *PLOS ONE*, 11, e0160046.
- GARRITY, E. R., JR., HERTZ, M. I., TRULOCK, E. P., KEENAN, R. & LOVE, R. 1999. Suggested guidelines for the use of tacrolimus in lung-transplant recipients. *J Heart Lung Transplant*, 18, 175-6.
- GOTTLIEB, J., GREER, M., SOMMERWERCK, U., DEUSE, T., WITT, C., SCHRAMM, R., HAGL, C., STRUEBER, M. & SMITS, J. M. 2014. Introduction of the lung allocation score in Germany. *Am J Transplant*, 14, 1318-27.
- GOTTLIEB, J., SMITS, J., SCHRAMM, R., LANGER, F., BUHL, R., WITT, C., STRUEBER, M. & REICHENSPURNER, H. 2017. Lung Transplantation in Germany Since the Introduction of the Lung Allocation Score. *Dtsch Arztebl Int*, 114, 179-185.
- GRIES, C. J., RUE, T. C., HEAGERTY, P. J., EDELMAN, J. D., MULLIGAN, M. S. & GOSS, C. H. 2010. Development of a predictive model for long-term survival after lung transplantation and implications for the lung allocation score. *J Heart Lung Transplant*, 29, 731-8.
- GRIMM, J. C., LUI, C., KILIC, A., VALERO, V., 3RD, SCIORTINO, C. M., WHITMAN, G. J. & SHAH, A. S. 2015a. A risk score to predict acute renal failure in adult patients after lung transplantation. *Ann Thorac Surg*, 99, 251-7.
- GRIMM, J. C., VALERO, V., 3RD, MAGRUDER, J. T., KILIC, A., DUNGAN, S. P., SILHAN, L. L., SHAH, P. D., KIM, B. S., MERLO, C. A., SCIORTINO, C. M. & SHAH, A. S. 2015b. A novel risk score that incorporates recipient and donor variables to predict 1-year mortality in the current era of lung transplantation. *J Heart Lung Transplant*, 34, 1449-54.
- HACHEM, R. R. 2009. Lung allograft rejection: diagnosis and management. *Curr Opin Organ Transplant*, 14, 477-82.
- HACHEM, R. R. & TRULOCK, E. P. 2008. The new lung allocation system and its impact on waitlist characteristics and post-transplant outcomes. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*, 20, 139-42.
- HACKMAN, K. L., BAILEY, M. J., SNELL, G. I. & BACH, L. A. 2014. Diabetes is a major risk factor for mortality after lung transplantation. *Am J Transplant*, 14, 438-45.
- HAIDER, A. W., LARSON, M. G., BENJAMIN, E. J. & LEVY, D. 1998. Increased left ventricular mass and hypertrophy are associated with increased risk for sudden death. *J Am Coll Cardiol*, 32, 1454-9.
- HALLEY, C. M., HOUGHTALING, P. L., KHALIL, M. K., THOMAS, J. D. & JABER, W. A. 2011. Mortality rate in patients with diastolic dysfunction and normal systolic function. *Arch Intern Med*, 171, 1082-7.
- HARDY, J. D., WEBB, W. R., DALTON, M. L., JR. & WALKER, G. R., JR. 1963. Lung Homotransplantation in Man. *JAMA*, 186, 1065-74.
- HARTERT, M., SENBAKLAVACI, Ö., GOHRBANDT, B., FISCHER, B. M., BUHL, R. & VAHL, C.-F. 2014. Lung Transplantation. *Dtsch Arztebl International*, 111, 107-16.
- HARTWIG, M. G., ANDERSON, D. J., ONAITIS, M. W., REDDY, S., SNYDER, L. D., LIN, S. S. & DAVIS, R. D. 2011. Fundoplication after lung transplantation

- prevents the allograft dysfunction associated with reflux. *Ann Thorac Surg*, 92, 462-8; discussion; 468-9.
- HAYANGA, J. A., LIRA, A., VLAHU, T., D'CUNHA, J., HAYANGA, H. K., GIRGIS, R., ABOAGYE, J. & KHAGHANI, A. 2016. Procedural volume and survival after lung transplantation in the United States: the need to look beyond volume in the establishment of quality metrics. *Am J Surg*, 211, 671-6.
- HAYES, D., JR., BLACK, S. M., TOBIAS, J. D., HIGGINS, R. S. & WHITSON, B. A. 2015a. Influence of donor and recipient age in lung transplantation. *J Heart Lung Transplant*, 34, 43-9.
- HAYES, D., JR., MCCONNELL, P. I., GALANTOWICZ, M., WHITSON, B. A., TOBIAS, J. D. & BLACK, S. M. 2015b. Outcomes in pediatric lung transplant recipients receiving adult allografts. *Ann Thorac Surg*, 99, 1184-91.
- HAYES, D., JR., PATEL, A. V., BLACK, S. M., MCCOY, K. S., KIRKBY, S., TOBIAS, J. D., MANSOUR, H. M. & WHITSON, B. A. 2015c. Influence of diabetes on survival in patients with cystic fibrosis before and after lung transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 150, 707-13 e2.
- HEROLD, G. 2017. *Innere Medizin 2017 : eine vorlesungsorientierte Darstellung : unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges für die Ärztliche Prüfung : mit ICD 10-Schlüssel im Text und im Stichwortverzeichnis*, Köln, Gerd Herold.
- HIEN, P. 2012. *Praktische Pneumologie*. 2., vollständig überarbeitete und aktualisierte Auflage ed. Berlin, Heidelberg: Imprint: Springer.
- HOLZMANN, D., SPEICH, R., KAUFMANN, T., LAUBE, I., RUSSI, E. W., SIMMEN, D., WEDER, W. & BOEHLER, A. 2004. Effects of sinus surgery in patients with cystic fibrosis after lung transplantation: a 10-year experience. *Transplantation*, 77, 134-6.
- HORAI, T., SHIGEMURA, N., GRIES, C., PILEWSKI, J., BHAMA, J. K., BERMUDEZ, C. A., ZALDONIS, D. & TOYODA, Y. 2012. Lung transplantation for patients with high lung allocation score: single-center experience. *Ann Thorac Surg*, 93, 1592-7; discussion 1597.
- HUPPMANN, P., NEUROHR, C., LEUSCHNER, S., LEUCHTE, H., BAUMGARTNER, R., ZIMMERMANN, G., MEIS, T., VON WULFFEN, W., UBERFUHR, P., HATZ, R., FREY, L., BEHR, J. & MUNICH LUNG TRANSPLANT, G. 2012. The Munich-LTX-Score: predictor for survival after lung transplantation. *Clin Transplant*, 26, 173-83.
- IBM CORP., V. A., NY: IBM CORP. 2016.
- ISHLT. 2017. Available: <http://www.isHLT.org> [Accessed 30.08.2017 2017].
- JUNGRAITHMAYR, W., CODARRI, L., BOUCHAUD, G., KRIEG, C., BOYMAN, O., GYULVESZI, G., BECHER, B., WEDER, W. & MUNZ, C. 2013. Cytokine complex-expanded natural killer cells improve allogeneic lung transplant function via depletion of donor dendritic cells. *Am J Respir Crit Care Med*, 187, 1349-59.
- KANNEL, W. B., GORDON, T. & OFFUTT, D. 1969. Left ventricular hypertrophy by electrocardiogram. Prevalence, incidence, and mortality in the Framingham study. *Ann Intern Med*, 71, 89-105.
- KANNEL, W. B., LEW, E. A., HUBERT, H. B. & CASTELLI, W. P. 1980. The value of measuring vital capacity for prognostic purposes. *Trans Assoc Life Insur Med Dir Am*, 64, 66-83.
- KARIYA, S., OKANO, M., OTO, T., HIGAKI, T., HARUNA, T., NODA, Y. & NISHIZAKI, K. 2017. The impact of chronic rhinosinusitis on long-term survival in lung transplantation recipients. *Acta Otolaryngol*, 137, 529-533.
- KASTELIJN, E. A., VAN MOORSEL, C. H., RIJKERS, G. T., RUVEN, H. J., KARTHAUS, V., KWAKKEL-VAN ERP, J. M., VAN DE GRAAF, E. A., ZANEN,

- P., VAN KESSEL, D. A., GRUTTERS, J. C. & VAN DEN BOSCH, J. M. 2010. Polymorphisms in innate immunity genes associated with development of bronchiolitis obliterans after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant*, 29, 665-71.
- KATO, T. S., ARMSTRONG, H. F., SCHULZE, P. C., LIPPEL, M., AMANO, A., FARR, M., BACCHETTA, M., BARTELS, M. N., DI TULLIO, M. R., HOMMA, S. & MANCINI, D. 2015. Left and Right Ventricular Functional Dynamics Determined by Echocardiograms Before and After Lung Transplantation. *Am J Cardiol*, 116, 652-9.
- KAUL, S., TEI, C., HOPKINS, J. M. & SHAH, P. M. 1984. Assessment of right ventricular function using two-dimensional echocardiography. *Am Heart J*, 107, 526-31.
- KNEIDINGER, N., HOLZBORN, J., CZERNER, S., WEIG, T., BEHR, J., WINTER, H., NEUROHR, C. & SCHRAMM, R. 2015. Evaluation of Short-Term Outcome after Lung Transplantation in the Lung Allocation Score Era. *Thorac Cardiovasc Surg*, 63, 693-8.
- KOTTON, C. N., KUMAR, D., CALIENDO, A. M., ASBERG, A., CHOU, S., DANZIGER-ISAKOV, L., HUMAR, A. & TRANSPLANTATION SOCIETY INTERNATIONAL, C. M. V. C. G. 2013. Updated international consensus guidelines on the management of cytomegalovirus in solid-organ transplantation. *Transplantation*, 96, 333-60.
- LAKEY, W. C., SPRATT, S., VINSON, E. N., GESTY-PALMER, D., WEBER, T. & PALMER, S. 2011. Osteoporosis in lung transplant candidates compared to matched healthy controls. *Clin Transplant*, 25, 426-35.
- LAPP, H. & KRAKAU, I. 2014. *Das Herzkatheterbuch : diagnostische und interventionelle Kathetertechniken*, Stuttgart u.a.
- LEDERER, D. J., KAWUT, S. M., WICKERSHAM, N., WINTERBOTTOM, C., BHORADE, S., PALMER, S. M., LEE, J., DIAMOND, J. M., WILLE, K. M., WEINACKER, A., LAMA, V. N., CRESPO, M., ORENS, J. B., SONETT, J. R., ARCASOY, S. M., WARE, L. B., CHRISTIE, J. D. & LUNG TRANSPLANT OUTCOMES, G. 2011. Obesity and primary graft dysfunction after lung transplantation: the Lung Transplant Outcomes Group Obesity Study. *Am J Respir Crit Care Med*, 184, 1055-61.
- LEVEY, A. S., BOSCH, J. P., LEWIS, J. B., GREENE, T., ROGERS, N. & ROTH, D. 1999. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med*, 130, 461-70.
- LEVEY, A. S., STEVENS, L. A., SCHMID, C. H., ZHANG, Y. L., CASTRO, A. F., 3RD, FELDMAN, H. I., KUSEK, J. W., EGGERS, P., VAN LENTE, F., GREENE, T., CORESH, J. & CKD, E. P. I. 2009. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*, 150, 604-12.
- LOPEZ, I., ZAPATA, R., SOLE, J., JAUREGUI, A., DEU, M., ROMERO, L., PEREZ, J., BELLO, I., WONG, M., RIBAS, M., MASNOU, N., RELLO, J., ROMAN, A. & CANELA, M. 2015. Early and mid-term results of lung transplantation with donors 60 years and older. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 20, 47-53.
- MACHUCA, T. N., SCHIO, S. M., CAMARGO, S. M., LOBATO, V., COSTA, C. D., FELICETTI, J. C., MOREIRA, J. S. & CAMARGO, J. J. 2011. Prognostic factors in lung transplantation: the Santa Casa de Porto Alegre experience. *Transplantation*, 91, 1297-303.
- MADILL, J., GUTIERREZ, C., GROSSMAN, J., ALLARD, J., CHAN, C., HUTCHEON, M., KESHAVJEE, S. H. & TORONTO LUNG TRANSPLANT, P. 2001. Nutritional assessment of the lung transplant patient: body mass index as a

- predictor of 90-day mortality following transplantation. *J Heart Lung Transplant*, 20, 288-96.
- MARTINU, T., CHEN, D. F. & PALMER, S. M. 2009. Acute rejection and humoral sensitization in lung transplant recipients. *Proc Am Thorac Soc*, 6, 54-65.
- MARTINU, T., HOWELL, D. N., DAVIS, R. D., STEELE, M. P. & PALMER, S. M. 2006. Pathologic correlates of bronchiolitis obliterans syndrome in pulmonary retransplant recipients. *Chest*, 129, 1016-23.
- MARTINU, T., PAVLISKO, E. N., CHEN, D. F. & PALMER, S. M. 2011. Acute allograft rejection: cellular and humoral processes. *Clin Chest Med*, 32, 295-310.
- MATTHEWS, J. C., KOELLING, T. M., PAGANI, F. D. & AARONSON, K. D. 2008. The right ventricular failure risk score a pre-operative tool for assessing the risk of right ventricular failure in left ventricular assist device candidates. *J Am Coll Cardiol*, 51, 2163-72.
- MATTHYS, H. 2008. *Klinische Pneumologie : mit 175 Tabellen*, Heidelberg.
- MEYER, F., BORST, M., BUSCHMANN, H., EWERT, R., FRIEDMANN-BETTE, B., OCHMANN, U., PETERMANN, W., PREISSER, A., ROHDE, D. & RÜHLE, K.-H. 2013. Belastungsuntersuchungen in der Pneumologie. *Pneumologie*, 67, 16-34.
- MILLER, M. R., HANKINSON, J., BRUSASCO, V., BURGOS, F., CASABURI, R., COATES, A., CRAPO, R., ENRIGHT, P., VAN DER GRINTEN, C. P. M., GUSTAFSSON, P., JENSEN, R., JOHNSON, D. C., MACINTYRE, N., MCKAY, R., NAVAJAS, D., PEDERSEN, O. F., PELLEGRINO, R., VIEGI, G. & WANGER, J. 2005. Standardisation of spirometry. *European Respiratory Journal*, 26, 319-338.
- MOHITE, P. N., PATIL, N. P., ZYCH, B., REED, A., SIMON, A. R. & AMRANI, M. 2014. Aortic valve replacement 10 years after lung transplantation. *Ann Thorac Surg*, 97, 681-2.
- MORSOLINI, M., ZATTERA, G., MELONI, F. & D'ARMINI, A. M. 2013. Aortic valve replacement performed twice through ministernotomy 15 years after lung transplantation. *Ann Thorac Surg*, 95, 328-30.
- NOVICK, R. J., BENNETT, L. E., MEYER, D. M. & HOSENPUD, J. D. 1999. Influence of graft ischemic time and donor age on survival after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant*, 18, 425-31.
- OHTSUKA, T., FLAHERTY, K. R., LIN, J., LAMA, V. N., REDDY, R. M., ORRINGER, M. B., CHAN, K. M. & CHANG, A. C. 2013. Preoperative pulmonary artery pressure and mortality after lung transplantation. *Asian Cardiovasc Thorac Ann*, 21, 326-30.
- OKEN, M. M., CREECH, R. H., TORMEY, D. C., HORTON, J., DAVIS, T. E., MCFADDEN, E. T. & CARBONE, P. P. 1982. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol*, 5, 649-55.
- ORREGO, C. M., CORDERO-REYES, A. M., ESTEP, J. D., SEETHAMRAJU, H., SCHEININ, S., LOEBE, M. & TORRE-AMIONE, G. 2014. Atrial arrhythmias after lung transplant: underlying mechanisms, risk factors, and prognosis. *J Heart Lung Transplant*, 33, 734-40.
- PATEL, N., SNYDER, L. D., FINLEN-COPELAND, A. & PALMER, S. M. 2012. Is prevention the best treatment? CMV after lung transplantation. *Am J Transplant*, 12, 539-44.
- PATTERSON, G. A. 1997. Indications. Unilateral, bilateral, heart-lung, and lobar transplant procedures. *Clin Chest Med*, 18, 225-30.

- PETERS, D. H., FITTON, A., PLOSKER, G. L. & FAULDS, D. 1993. Tacrolimus. A review of its pharmacology, and therapeutic potential in hepatic and renal transplantation. *Drugs*, 46, 746-94.
- PITT, B., PFEFFER, M. A., ASSMANN, S. F., BOINEAU, R., ANAND, I. S., CLAGGETT, B., CLAUSELL, N., DESAI, A. S., DIAZ, R., FLEG, J. L., GORDEEV, I., HARTY, B., HEITNER, J. F., KENWOOD, C. T., LEWIS, E. F., O'MEARA, E., PROBSTFIELD, J. L., SHABURISHVILI, T., SHAH, S. J., SOLOMON, S. D., SWEITZER, N. K., YANG, S., MCKINLAY, S. M. & INVESTIGATORS, T. 2014. Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med*, 370, 1383-92.
- QUANJER, P. H., TAMMELING, G. J., COTES, J. E., PEDERSEN, O. F., PESLIN, R. & YERNAULT, J. C. 1993. 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 Suppl*, 16, 5-40.
- ROYER, P. J., OLIVERA-BOTELLO, G., KOUTSOKERA, A., AUBERT, J. D., BERNASCONI, E., TISSOT, A., PISON, C., NICOD, L., BOISSEL, J. P., MAGNAN, A. & SYS, C. C. 2016. Chronic Lung Allograft Dysfunction: A Systematic Review of Mechanisms. *Transplantation*, 100, 1803-14.
- RUSSO, M. J., DAVIES, R. R., HONG, K. N., IRIBARNE, A., KAWUT, S., BACCHETTA, M., D'OVIDIO, F., ARCASOY, S. & SONETT, J. R. 2009. Who is the high-risk recipient? Predicting mortality after lung transplantation using pretransplant risk factors. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 138, 1234-1238 e1.
- RUSSO, M. J., IRIBARNE, A., HONG, K. N., DAVIES, R. R., XYDAS, S., TAKAYAMA, H., IBRAHIMIYE, A., GELIJNS, A. C., BACCHETTA, M. D., D'OVIDIO, F., ARCASOY, S. & SONETT, J. R. 2010. High lung allocation score is associated with increased morbidity and mortality following transplantation. *Chest*, 137, 651-7.
- RUTTENS, D., VERLEDEN, S. E., VANDERMEULEN, E., BELLON, H., VANAUDENAERDE, B. M., SOMERS, J., SCHOONIS, A., SCHAEVERS, V., VAN RAEMDONCK, D. E., NEYRINCK, A., DUPONT, L. J., YSERBYT, J., VERLEDEN, G. M. & VOS, R. 2016. Prophylactic Azithromycin Therapy After Lung Transplantation: Post hoc Analysis of a Randomized Controlled Trial. *Am J Transplant*, 16, 254-61.
- SABASHNIKOV, A., WEYMANN, A., MOHITE, P. N., ZYCH, B., PATIL, N. P., GARCIA SAEZ, D., POPOV, A. F., ZERIOUH, M., WAHLERS, T., WITTEWER, T., WIPPERMANN, J., DE ROBERTIS, F., BAHRAMI, T., AMRANI, M. & SIMON, A. R. 2014. Risk factors predictive of one-year mortality after lung transplantation. *Eur J Cardiothorac Surg*, 46, e82-8.
- SAFAVI, S., ROBINSON, D. R., SORESI, S., CARBY, M. & SMITH, J. D. 2014. De novo donor HLA-specific antibodies predict development of bronchiolitis obliterans syndrome after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant*, 33, 1273-81.
- SATO, M. 2013. Chronic lung allograft dysfunction after lung transplantation: the moving target. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*, 61, 67-78.
- SATO, M., WADDELL, T. K., WAGNETZ, U., ROBERTS, H. C., HWANG, D. M., HAROON, A., WAGNETZ, D., CHAPARRO, C., SINGER, L. G., HUTCHEON, M. A. & KESHAVJEE, S. 2011. Restrictive allograft syndrome (RAS): a novel form of chronic lung allograft dysfunction. *J Heart Lung Transplant*, 30, 735-42.
- SCHROTH, U., KÖNIG, P., GUTMANN, T. & ODUNCU, F. 2005. TPG. Transplantationsgesetz. *Dtsch Arztebl International*, 102, 3504-.

- SHAH, A. S., NWAKANMA, L., SIMPKINS, C., WILLIAMS, J., CHANG, D. C. & CONTE, J. V. 2008. Pretransplant panel reactive antibodies in human lung transplantation: an analysis of over 10,000 patients. *Ann Thorac Surg*, 85, 1919-24.
- SINGH, V. K., PATRICIA GEORGE, M. & GRIES, C. J. 2015. Pulmonary hypertension is associated with increased post-lung transplant mortality risk in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Heart Lung Transplant*, 34, 424-9.
- SITHAMPARANATHAN, S., THIRUGNANASOTHY, L., MORLEY, K. E., FISHER, A. J., LORDAN, J. L., MEACHERY, G., PARRY, G. & CORRIS, P. A. 2016. Observational Study of Methotrexate in the Treatment of Bronchiolitis Obliterans Syndrome. *Transplant Proc*, 48, 3387-3392.
- SMITH, P. W., WANG, H., PARINI, V., ZOLAK, J. S., SHEN, K. R., DANIEL, T. M., ROBBINS, M. K., TRIBBLE, C. G., KRON, I. L. & JONES, D. R. 2006. Lung transplantation in patients 60 years and older: results, complications, and outcomes. *Ann Thorac Surg*, 82, 1835-41; discussion 1841.
- SMITS, J. M., VAN DER BIJ, W., LAUFER, G., RAHMEL, A. O. & MEISER, B. 2009. Maximizing utilization of reported donor lungs in Eurotransplant: impact of the rescue allocation policy on utilization rates. *Clin Transpl*, 123-34.
- SNYDER, L. D., WANG, Z., CHEN, D. F., REINSMOEN, N. L., FINLEN-COPELAND, C. A., DAVIS, W. A., ZAAS, D. W. & PALMER, S. M. 2013. Implications for human leukocyte antigen antibodies after lung transplantation: a 10-year experience in 441 patients. *Chest*, 144, 226-33.
- SOMMER, W., IUS, F., SALMAN, J., AVSAR, M., TUDORACHE, I., KUHN, C., WIEGMANN, B., MARSCH, G., KAUFELD, T., ZINNE, N., FUEHNER, T., GREER, M., GOTTLIEB, J., BOETHIG, D., HAVERICH, A., WELTE, T. & WARNECKE, G. 2015. Survival and spirometry outcomes after lung transplantation from donors aged 70 years and older. *J Heart Lung Transplant*, 34, 1325-33.
- SPIRA, A., GUTIERREZ, C., CHAPARRO, C., HUTCHEON, M. A. & CHAN, C. K. 2000. Osteoporosis and lung transplantation: a prospective study. *Chest*, 117, 476-81.
- STANLEY, K. E. 1980. Prognostic factors for survival in patients with inoperable lung cancer. *J Natl Cancer Inst*, 65, 25-32.
- STRÜBER, M. & REICHENSPURNER, H. 2011. Die Einführung des Lungenallokations-Scores für die Lungentransplantation in Deutschland. *Dtsch Arztebl International*, 108, 2424-.
- TEDESCO, D. & HARAGSIM, L. 2012. Cyclosporine: a review. *J Transplant*, 2012, 230386.
- TERADA, N., LUCAS, J. J., SZEPESEI, A., FRANKLIN, R. A., DOMENICO, J. & GELFAND, E. W. 1993. Rapamycin blocks cell cycle progression of activated T cells prior to events characteristic of the middle to late G1 phase of the cycle. *J Cell Physiol*, 154, 7-15.
- TEVAGMBH. 2018. *Fachinformation Ciclosporin Pro* [Online]. Available: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/020367> [Accessed 19.10.2018].
- TIEKEN, I. C. 2009. Revised version of ET manual
- TILNEY, N. L., MILFORD, E. L., ARAUJO, J. L., STROM, T. B., CARPENTER, C. B. & KIRKMAN, R. L. 1984. Experience with cyclosporine and steroids in clinical renal transplantation. *Ann Surg*, 200, 605-13.
- TODD, J. L. & PALMER, S. M. 2011. Bronchiolitis obliterans syndrome: the final frontier for lung transplantation. *Chest*, 140, 502-508.

- TORONTO LUNG TRANSPLANT GROUP, X. 1986. Unilateral lung transplantation for pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*, 314, 1140-5.
- TREEDE, H., GLANVILLE, A. R., KLEPETKO, W., ABOYOUN, C., VETTORAZZI, E., LAMA, R., BRAVO, C., KNOOP, C., AUBERT, J. D., REICHENSPURNER, H., EUROPEAN & AUSTRALIAN INVESTIGATORS IN LUNG, T. 2012. Tacrolimus and cyclosporine have differential effects on the risk of development of bronchiolitis obliterans syndrome: results of a prospective, randomized international trial in lung transplantation. *J Heart Lung Transplant*, 31, 797-804.
- TRULOCK, E. P., CHRISTIE, J. D., EDWARDS, L. B., BOUCEK, M. M., AURORA, P., TAYLOR, D. O., DOBBELS, F., RAHMEL, A. O., KECK, B. M. & HERTZ, M. I. 2007. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-fourth official adult lung and heart-lung transplantation report-2007. *J Heart Lung Transplant*, 26, 782-95.
- TSCHOPP, O., BOEHLER, A., SPEICH, R., WEDER, W., SEIFERT, B., RUSSI, E. W. & SCHMID, C. 2002. Osteoporosis before lung transplantation: association with low body mass index, but not with underlying disease. *Am J Transplant*, 2, 167-72.
- UNIKLINIKUM HEIDELBERG, D. F. I. 2017. Available: <https://www.klinikum.uni-heidelberg.de/Infektionen-durch-Pilze-Antigen-und-Antikoerpernachweise.3203.0.html> [Accessed].
- VALAPOUR, M., PAULSON, K., SMITH, J. M., HERTZ, M. I., SKEANS, M. A., HEUBNER, B. M., EDWARDS, L. B., SNYDER, J. J., ISRANI, A. K. & KASISKE, B. L. 2013. OPTN/SRTR 2011 Annual Data Report: lung. *Am J Transplant*, 13 Suppl 1, 149-77.
- VEITH, F. J. & KOERNER, S. K. 1974. Problems in the management of human lung transplant patients. *Vasc Surg*, 8, 273-82.
- VERLEDEN, G. M., RAGHU, G., MEYER, K. C., GLANVILLE, A. R. & CORRIS, P. 2014. A new classification system for chronic lung allograft dysfunction. *J Heart Lung Transplant*, 33, 127-33.
- VERLEDEN, S. E., RUTTENS, D., VANDERMEULEN, E., VANEYLEN, A., DUPONT, L. J., VAN RAEMDONCK, D. E., VERLEDEN, G. M., VANAUDENAERDE, B. M. & VOS, R. 2013. Bronchiolitis obliterans syndrome and restrictive allograft syndrome: do risk factors differ? *Transplantation*, 95, 1167-72.
- VOS, R., VANAUDENAERDE, B. M., VERLEDEN, S. E., DE VLEESCHAUWER, S. I., WILLEMS-WIDYASTUTI, A., VAN RAEMDONCK, D. E., SCHOONIS, A., NAWROT, T. S., DUPONT, L. J. & VERLEDEN, G. M. 2011. A randomised controlled trial of azithromycin to prevent chronic rejection after lung transplantation. *Eur Respir J*, 37, 164-72.
- WANG, T. K., O'SULLIVAN, S., GAMBLE, G. D. & RUYGROK, P. N. 2013. Bone density in heart or lung transplant recipients--a longitudinal study. *Transplant Proc*, 45, 2357-65.
- WEILL, D., BENDEN, C., CORRIS, P. A., DARK, J. H., DAVIS, R. D., KESHAVJEE, S., LEDERER, D. J., MULLIGAN, M. J., PATTERSON, G. A., SINGER, L. G., SNELL, G. I., VERLEDEN, G. M., ZAMORA, M. R. & GLANVILLE, A. R. 2015. A consensus document for the selection of lung transplant candidates: 2014--an update from the Pulmonary Transplantation Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant*, 34, 1-15.
- WEISS, E. S., ALLEN, J. G., MERLO, C. A., CONTE, J. V. & SHAH, A. S. 2010. Factors indicative of long-term survival after lung transplantation: a review of 836 10-year survivors. *J Heart Lung Transplant*, 29, 240-6.

- WITT, C. A. & HACHEM, R. R. 2013. Immunosuppression: what's standard and what's new? *Semin Respir Crit Care Med*, 34, 405-13.
- WOHLSCHLAGER, J., SOMMERWERCK, U., JONIGK, D., RISCHE, J., BABA, H. A. & MULLER, K. M. 2011. [Lung transplantation and rejection. Basic principles, clinical aspects and histomorphology]. *Pathologe*, 32, 104-12.
- WOLFE, R. A., ROYS, E. C. & MERION, R. M. 2010. Trends in organ donation and transplantation in the United States, 1999-2008. *Am J Transplant*, 10, 961-72.
- XU, Z., RAMACHANDRAN, S., GUNASEKARAN, M., ZHOU, F., TRULOCK, E., KREISEL, D., HACHEM, R. & MOHANAKUMAR, T. 2015. MicroRNA-144 dysregulates the transforming growth factor-beta signaling cascade and contributes to the development of bronchiolitis obliterans syndrome after human lung transplantation. *J Heart Lung Transplant*, 34, 1154-62.
- YUSEN, R. D., CHRISTIE, J. D., EDWARDS, L. B., KUCHERYAVAYA, A. Y., BENDEN, C., DIPCHAND, A. I., DOBBELS, F., KIRK, R., LUND, L. H., RAHMEL, A. O., STEHLIK, J., INTERNATIONAL SOCIETY FOR, H. & LUNG, T. 2013. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirtieth Adult Lung and Heart-Lung Transplant Report--2013; focus theme: age. *J Heart Lung Transplant*, 32, 965-78.
- YUSEN, R. D., EDWARDS, L. B., DIPCHAND, A. I., GOLDFARB, S. B., KUCHERYAVAYA, A. Y., LEVVEY, B. J., LUND, L. H., MEISER, B., ROSSANO, J. W., STEHLIK, J., INTERNATIONAL SOCIETY FOR, H. & LUNG, T. 2016. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-third Adult Lung and Heart-Lung Transplant Report-2016; Focus Theme: Primary Diagnostic Indications for Transplant. *J Heart Lung Transplant*, 35, 1170-1184.
- YUSEN, R. D., EDWARDS, L. B., KUCHERYAVAYA, A. Y., BENDEN, C., DIPCHAND, A. I., DOBBELS, F., GOLDFARB, S. B., LEVVEY, B. J., LUND, L. H., MEISER, B., STEHLIK, J., INTERNATIONAL SOCIETY FOR, H. & LUNG, T. 2014. The registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: thirty-first adult lung and heart-lung transplant report--2014; focus theme: retransplantation. *J Heart Lung Transplant*, 33, 1009-24.
- YUSEN, R. D., EDWARDS, L. B., KUCHERYAVAYA, A. Y., BENDEN, C., DIPCHAND, A. I., GOLDFARB, S. B., LEVVEY, B. J., LUND, L. H., MEISER, B., ROSSANO, J. W. & STEHLIK, J. 2015. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-second Official Adult Lung and Heart-Lung Transplantation Report--2015; Focus Theme: Early Graft Failure. *J Heart Lung Transplant*, 34, 1264-77.
- ZANOTTI, G., HARTWIG, M. G., CASTLEBERRY, A. W., MARTIN, J. T., SHAW, L. K., WILLIAMS, J. B., LIN, S. S. & DAVIS, R. D. 2014. Preoperative mild-to-moderate coronary artery disease does not affect long-term outcomes of lung transplantation. *Transplantation*, 97, 1079-85.

8. Anhang

Abb. A1 – Beispielausgabe einer Bodyplethysmographie

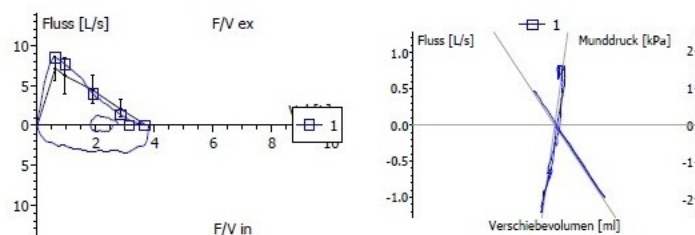
CV-LUNGENFUNKTION 24.10.2017

Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
 III. Med. Klinik und Poliklinik
 Direktor: Univ.- Prof. Dr. M. Theobald
 Schwerpunkt Pneumologie

Name: _____ Vorname: _____
 Identifikation: _____ Geburtsdatum: _____
 Größe: _____ Gewicht: _____
 Alter: _____

Frei:

		Soll u	Soll o	Vor	%Ist
VC IN	[L]	3.07	4.45	3.78	100.5
FEV 1	[L]	2.61	3.86	3.13	97.0
FEV 1 % VC IN	[%]	72.91	94.27	82.95	99.2
MEF 25	[L/s]	1.00	3.26	1.33	62.3
MEF 50	[L/s]	2.70	6.31	3.99	88.5
MEF 75	[L/s]	4.01	8.43	7.61	122.4
PEF	[L/s]	5.67	8.63	8.52	119.2
R tot	[kPa*s/L]	0.30	0.30	0.18	60.6
SG tot	[1/(kPa*s)]	1.04	1.04	2.03	195.3
ITGV	[L]	1.93	3.57	2.30	83.6
RV	[L]	0.89	2.04	1.15	78.0
ERV	[L]	1.28	1.28	1.15	89.9
TLC	[L]	4.17	6.16	4.93	95.3
Closing volume	[L]				
Closing capacity	[L]				
Standard Bicarb	[mmol/L]				
Basenüberschuss	[mmol/L]	-2.01	0.21		
a.O2-Sättigung	[%]				
DLCOc SB	[mmol/min/kPa]	7.50	11.34		
DLCO/VA	[mmol/min/kPa/L]	1.31	2.33		



Mitarbeit: gut mittel schlecht

Soll u = Solluntergrenze, Soll o = Sollobergrenze, Vor = gemessener Wert, %Ist = % des Solls, VC In = Vitalkapazität inspiratorisch, FEV1 = Einsekundenkapazität, MEF X % = mittlere Atemstromstärke bei der sich noch X % der VC in der Lunge befinden, PEF = expiratorischer Spitzenfluss, R = Atemwegswiderstand, SG = Kehrwert des Atemwegswiderstandes, ITGV = intrathorakales Gasvolumen, RV = Reservevolumen, ERV = expiratorisches Reservevolumen, TLC = totale Lungenkapazität, DLCO = Diffusionskapazität

Abb. A2 – Screeningbogen zur Lungentransplantation an der UM Mainz

L.Tx-Screening Mainz

UNIVERSITÄTSmedizin.

MAINZ

III. Medizinische Klinik

Direktor: Univ.-Prof. Dr. M. Theobald

Schwerpunkt Pneumologie

Leiter: Univ.-Prof. Dr. R. Buhl

Deckblatt der Akte

Screeninguntersuchungen vor geplanter Lungentransplantation

Name des Patienten (Etikett):

Kontakt:

- Festnetz: Tel. _____
- Pat. Mobil: Tel. _____
- Angehöriger mobil: Tel. _____

Empfängerdaten:

- Grunderkrankung: _____ ICD: _____ ETS-Code: _____
- Blutgruppe: _____ Rhesus: _____ HLA-Antikörper: _____
- Gewicht: _____, Größe: _____
- CMV-Status: IgG _____
- Geplanter Eingriff:
 - a. ☐ Doppel-LTX (BLu)
 - b. ☐ linke Lunge (LLu)
 - c. ☐ rechte Lunge (RLu)
 - d. ☐ linke oder rechte Lunge (LRLu)
 - e. ☐ linke oder rechte oder beide Lungen (LRBLu)

Donor-Daten:

- Spender-Alter: _____ bis _____ Jahre
- CMV-Status des Spenders: _____
- TLC des Spenders: _____

L.Tx-Screening Mainz

Legende:

erfolgt ☐ geplant ☐

1. Datenblatt

☐ Name, Vorname, Geburtsdatum, Adresse, Telefonnummer (mobil)

☐ Kontaktperson mit Telefonnummer (mobil)

☐ Größe, Gewicht

2. pulmonale Funktionsdiagnostik

☐ Lufu, BGA

☐ O2-Treppe

☐ CO-Transfer

☐ 6 min Gehtest + BODE-Index

3. kardiale Funktionsdiagnostik

☐ Rechtsherzkatheter (PA-Druck, LVEDP)

☐ Linksherzkatheter mit Koronarangiographie (LVEF)

☐ Echokardiographie

☐ EKG

☐ LZ-EKG

☐ LZ-RR-Messung

4. radiologische Diagnostik

☐ RÖ-Thorax in 2 Ebenen

☐ CT-NNH

☐ CT-Hals

☐ CT-Thorax

☐ CT-Abdomen

☐ Osteodensitometrie

☐ Ventilations-/ Perfusionsszintigraphie

☐ Carotisdoppler

☐ bei Frauen: Mammographie

L.Tx-Screening Mainz

5. Laboruntersuchungen

Zentrallabor

☐ Routinelabor

☐ Diff.-BB

☐ fT₄, fT₃, TSH

☐ Kreatinin-Clearance aus 24h-Sammelurin

☐ D-Dimer

☐ Gerinnungs-Faktoren V, VII und XIII

☐ Lupus Antikoagulation

☐ Prot. C und S

☐ Rheumafaktor

☐ DNS-AK

☐ TAT

☐ ANA, ANCA, SCL-70

☐ Vitamin B12

☐ Folsäure

☐ 25-Hydroxy-Vitamin D3

☐ Parathormon intakt

☐ Theophyllin-Spiegel

☐ Pankreas-Elastase im Stuhl (nur bei CF)

☐ 1-PI-Spiegel (nur bei Emphysemen)

☐ bei Frauen: Schwangerschaftstest,

☐ bei Männern: PSA

☐ HbA1

☐ CMV-IgM/G

☐ Hepatitis (HBsAg, Anti-HB_s, Anti-HB_c, Anti-HCV)

☐ HIV 1/2-AK, HIVAg (cave. Einverständniserklärung!)

Transfusionsmedizin

☐ Blutgruppe

☐ Kälteagglutinin

☐ direkter Coombs-Test

☐ HLA-Typisierung

☐ HLA-Antikörper

Mikrobiologie/Virologie:

☐ TPHA (Lues-Serologie)

☐ Toxoplasmose-AK

☐ EBV-IgM/G

☐ VZV-IgM/G

☐ HSV-IgM/G

☐ Aspergillus-Ag (ELISA)

☐ Sputum in Mikrobiologie inkl. Tbc

☐ Urinkultur

☐ Quantiferon®-Test

Messung auf der Station:

☐ BZTP

L.Tx-Screening Mainz

6. endoskopische Diagnostik

☐ Gastroskopie

☐ Koloskopie

☐ fakultativ Bronchoskopie (Anatomie/Mikrobiologie/Zytologie präOP)

7. Konsile

☐ Psychosomatik

☐ HNO (nach NNH-CT)

☐ Urologie

☐ Gynäkologie

☐ ZMK + Orthopantomogramm

☐ Dermatologie

☐ HTG (Aufklärung/ Donor-Kriterien/ TLC/ LLu, RLu, BLu etc.)

☐ Anästhesie

8. Prozedere

☐ Gespräch bzgl. Patientenverfügung/Vorsorgevollmacht

☐ AG/KG anmelden

☐ Impfungen empfehlen (inkl. Hep A/B, Grippe, Pneumokokken)

☐ stationäre Reha (Berchtesgarden/Bad Fallnbösel) anmelden

9. individuelles:

☐

☐

☐

☐

Abb. A3 – Einfluss der Hauptdiagnose auf das Gesamtüberleben, log-rank $p = 0,219$

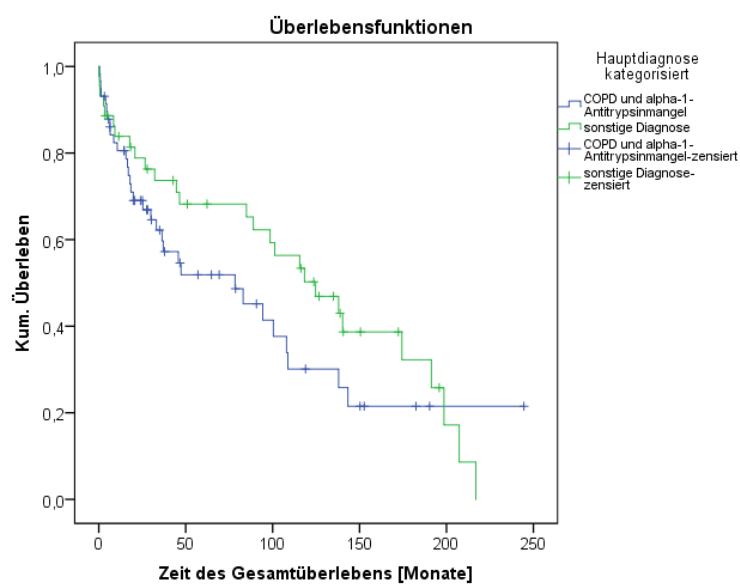


Abb. A4 – Einfluss der CMV-Serologie auf die Zeit des Gesamtüberlebens, log-rank $p = 0,171$

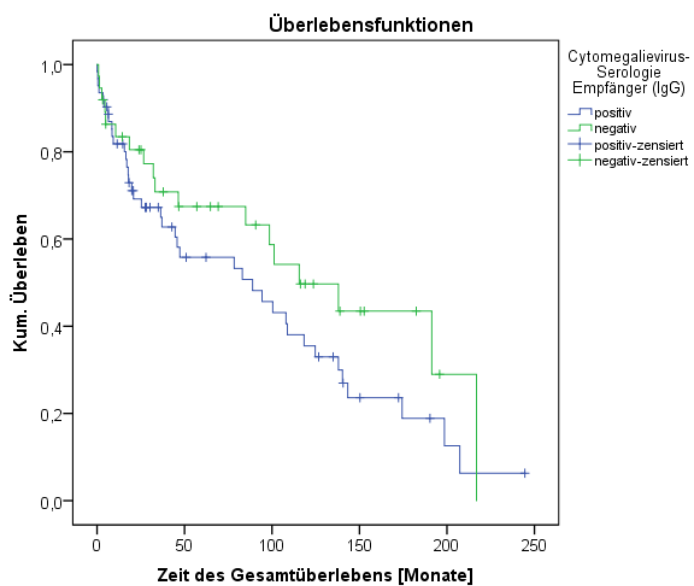


Abb. A5 – Einfluss des Toxoplasmosestatus auf das Gesamtüberleben, log-rank $p = 0,107$

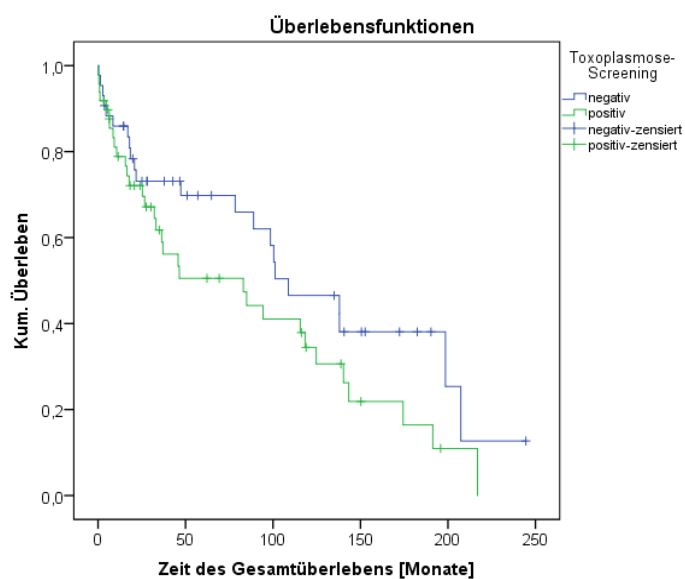


Abb. A6 – Einfluss des FEV₁ (<25% vs. $\geq 25\%$) auf das Gesamtüberleben, log-rank $p = 0,149$

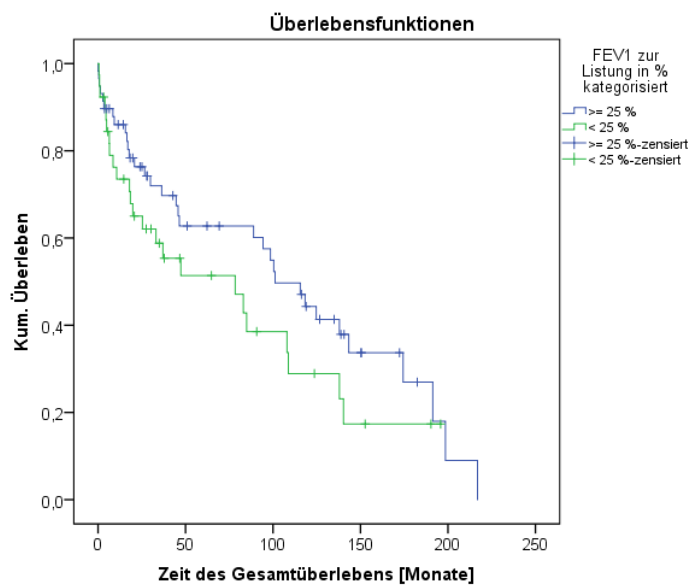


Abb. A7 – Einfluss eines Mitralklappenvitiums auf den kombinierten Endpunkt, log-rank $p = 0,229$

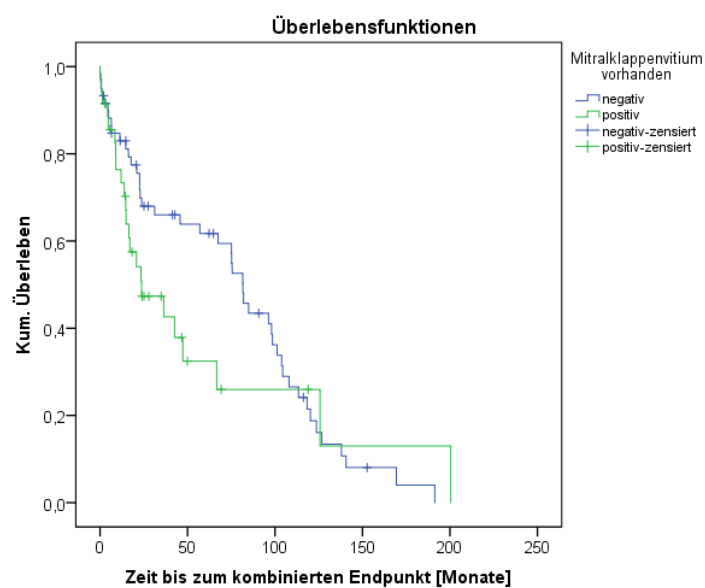


Abb. A8 – Einfluss eines Pulmonalklappenvitiums auf den kombinierten Endpunkt, log-rank $p = 0,179$

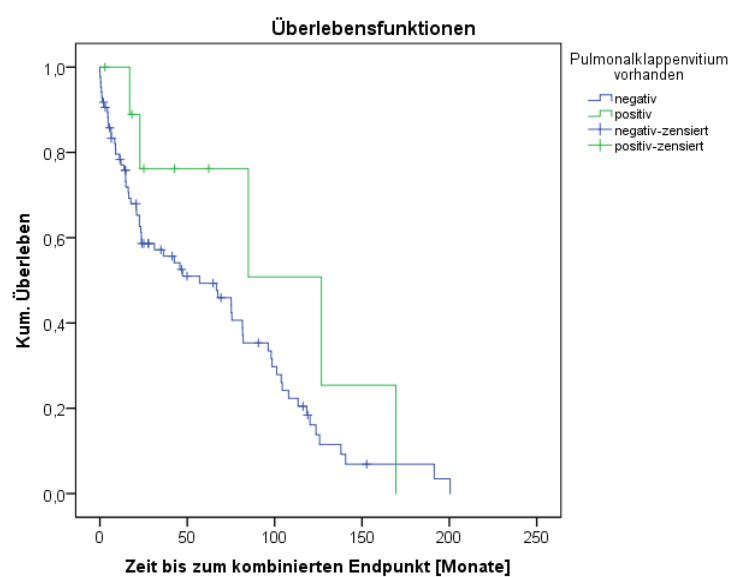


Abb. A9 – Einfluss eines Trikuspidalklappenvitiums auf den kombinierten Endpunkt, log-rank $p = 0,474$

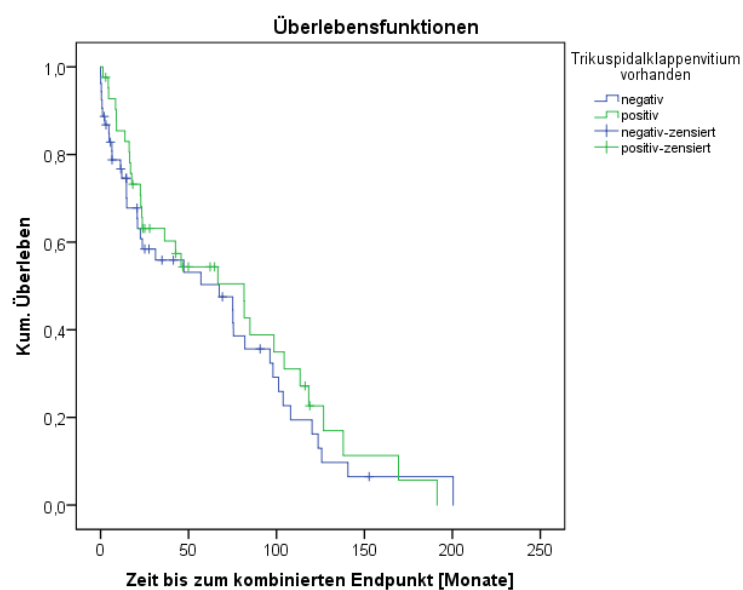


Abb. A10 – Einfluss einer Relaxationsstörung auf das Gesamtüberleben, log-rank $p = 0,100$

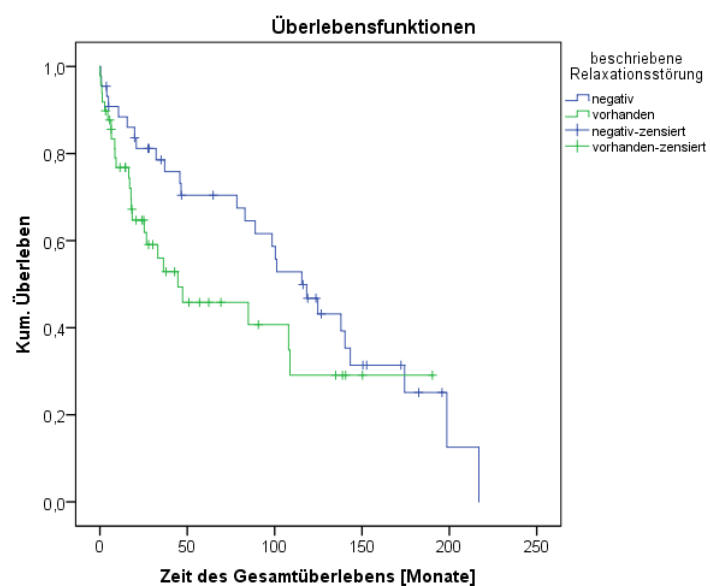


Abb. A11 – Einfluss einer Relaxationsstörung auf den kombinierten Endpunkt, log-rank p = 0,108

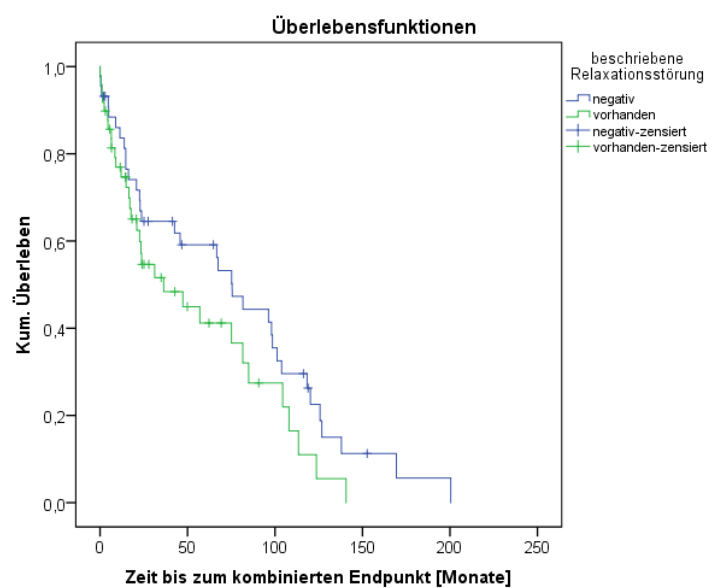


Abb. A12 – Einfluss einer Makroangiopathie auf den kombinierten Endpunkt, log-rank p = 0,127

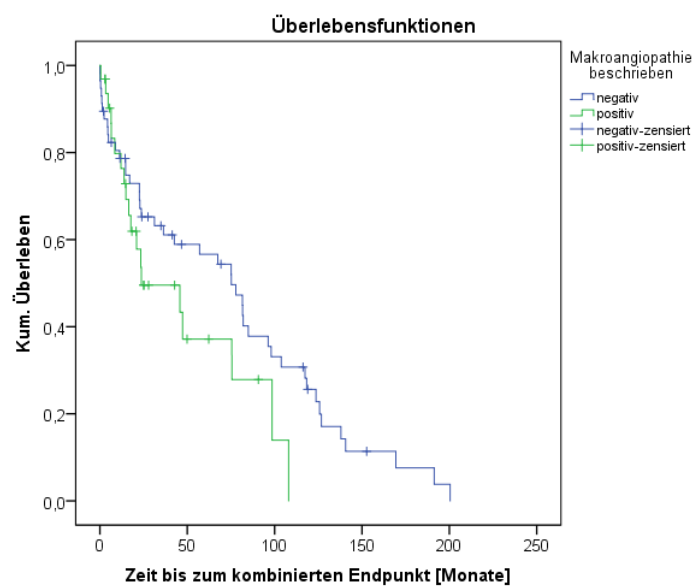


Abb. A13 – Einfluss des mittleren pulmonalart. Drucks auf den kombin. Endpunkt, log-rank $p = 0,384$

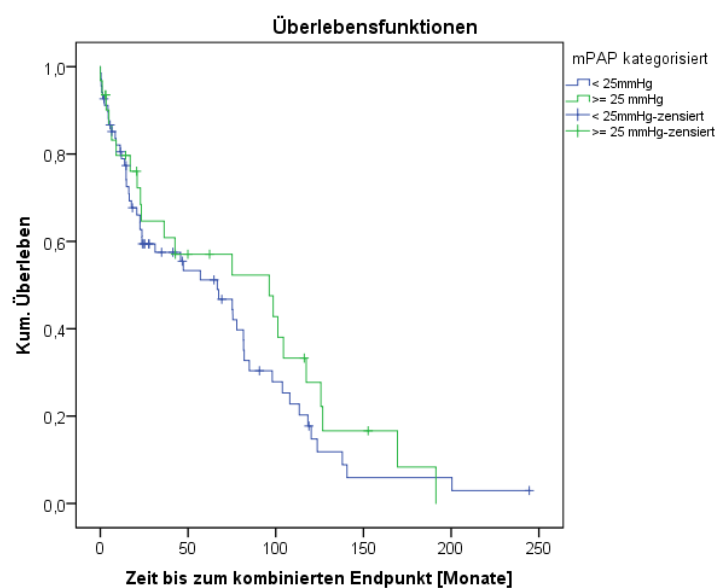


Abb. A14 – Einfluss der Knochendichte auf das Gesamtüberleben, log-rank $p < 0,001$

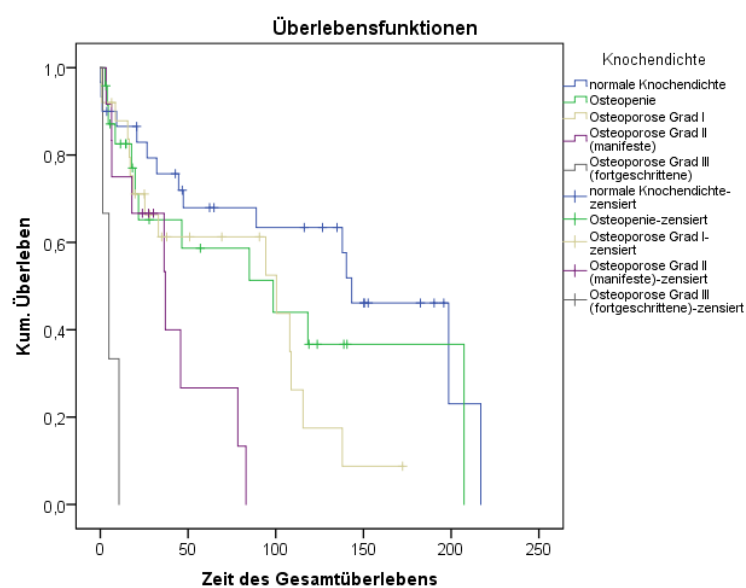


Abb. A15 – Einfluss der Knochendichte auf das BOS I freie Überleben, log-rank $p < 0,001$

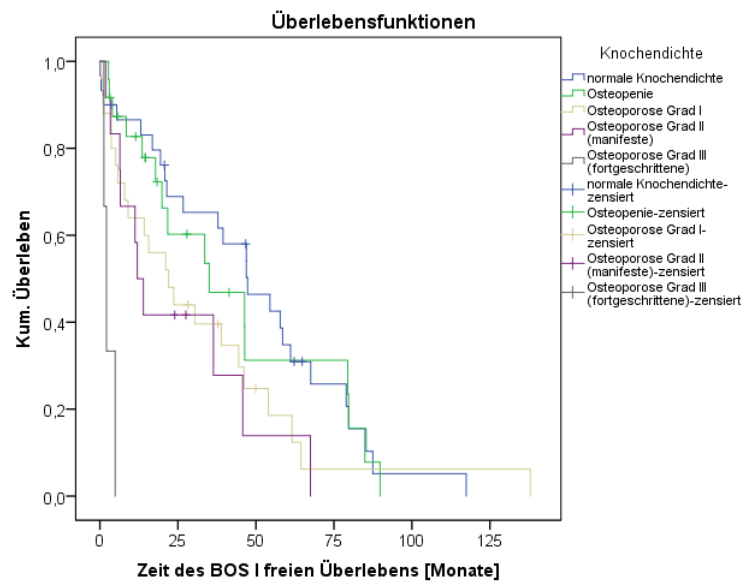


Abb. A16 – Einfluss der Knochendichte auf das BOS III freie Überleben, log-rank $p < 0,001$

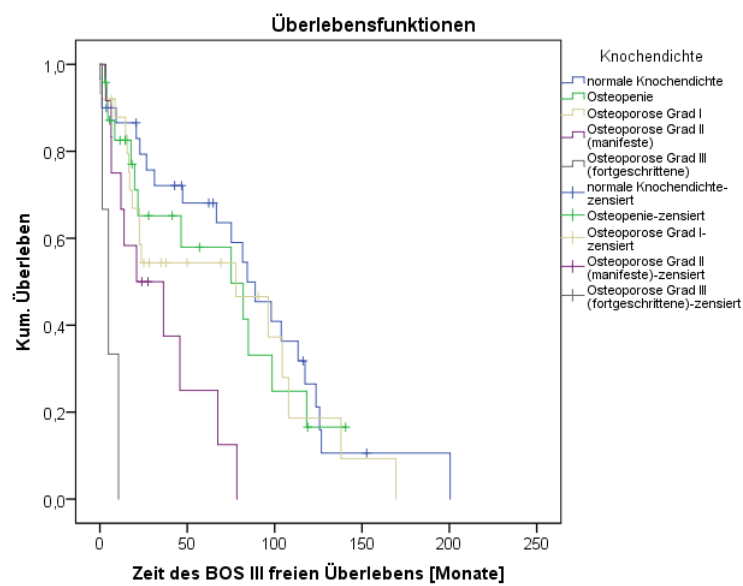


Abb. A17 – Einfluss der Knochendichte auf das heim-sauerstofffreie Überleben, log-rank $p < 0,001$

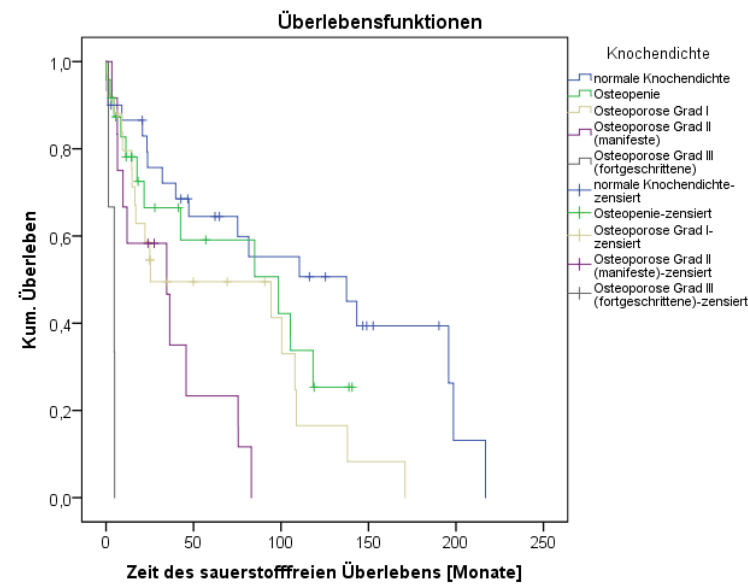


Abb. A18 – Einfluss der Knochendichte auf den kombinierten Endpunkt, log-rank $p < 0,001$

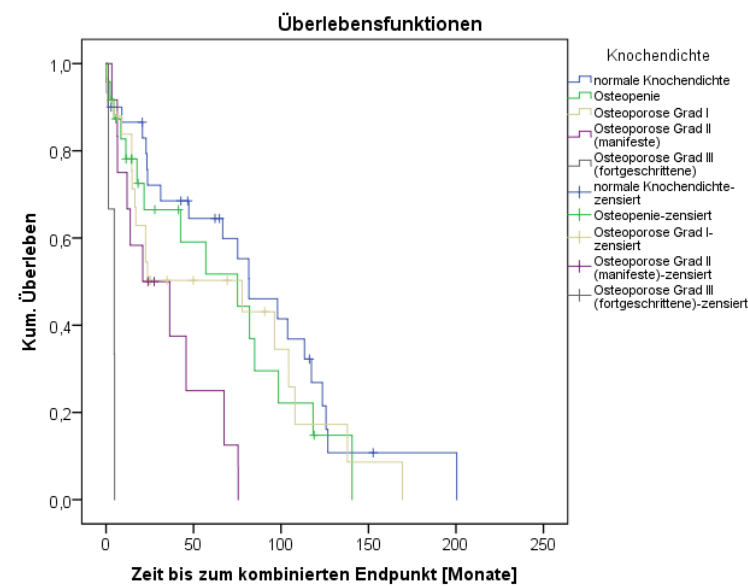


Abb. A19 – Einfluss des Horowitz-Faktors auf den kombinierten Endpunkt, log-rank $p = 0,096$

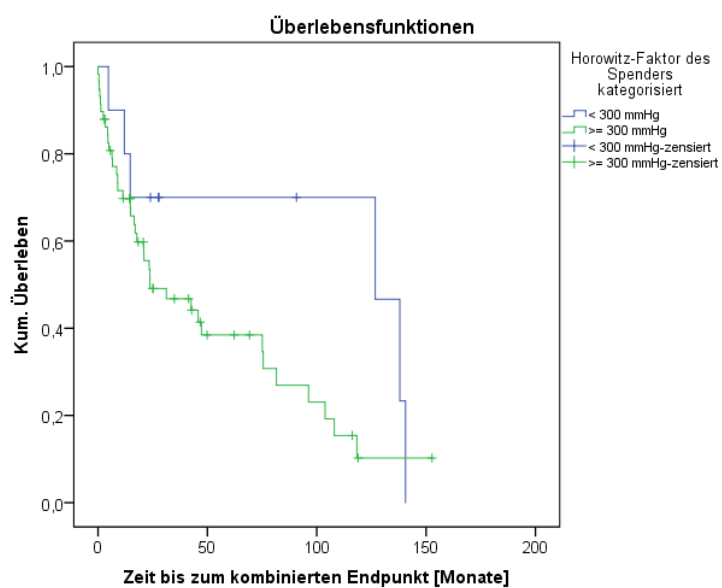
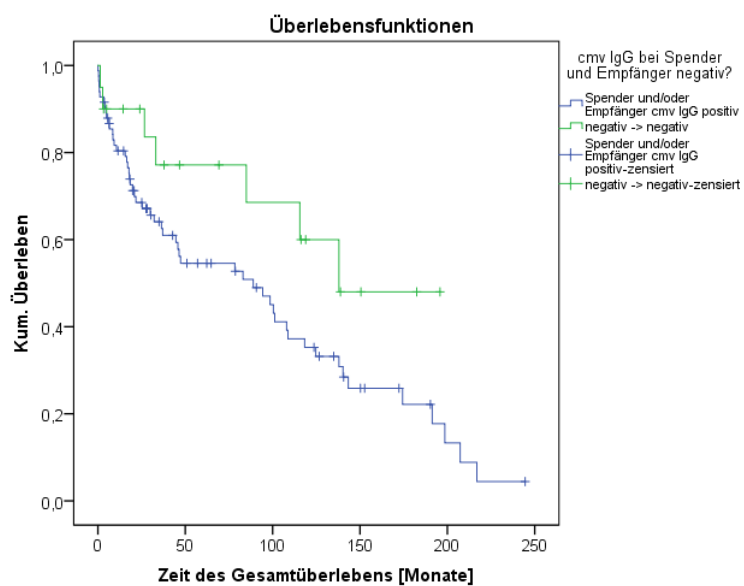


Abb. A20 – Einfluss einer positiven CMV Serologie auf das Gesamtüberleben, log-rank $p = 0,078$



9. Danksagung

Mein größter Dank gilt Dr. med. Andreas Kümmel für die unermüdliche, stets unkomplizierte und konstruktive Betreuung meiner Arbeit. Ich konnte mich zu jedem Zeitpunkt auf die schnelle und fundierte Hilfe von Andreas verlassen. Vielen Dank für all deine Mühen und wertvolle Zeit! Ein solcher Einsatz ist alles andere als selbstverständlich!

Weiterhin gilt mein Dank den weiteren Mitarbeitern der pneumologischen Ambulanz, der III. Medizinischen Klinik. Besonders genannt sei an dieser Stelle Schwester Stephanie Kuhn, die mit ihrem mitunter fotografischen Gedächtnis eine große Hilfe bei der Auffindung der Patientenakten und somit der Erstellung der Datenbank war.

Für die unkomplizierte und freundliche statistische Beratung danke ich Frau Dr. Irene Schmidtmann vom Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik der Universitätsmedizin Mainz.

Im Weiteren danke ich meiner Lebensgefährtin Jasmin Schlax. Nicht nur für ihre unbändige mentale und emotionale, sondern auch besonders für ihre ausdauernde fachliche Unterstützung bei der wissenschaftlichen Ausarbeitung dieser Arbeit.

Ferner gilt ein besonderer Dank Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Roland Buhl für die Überlassung dieses Themas zur Bearbeitung und der akademischen Betreuung.

10. Lebenslauf

Persönliche Daten

Name, Vorname: Reichert, Tobias Johannes
Geburtsdatum/-ort: 28.12.1987 / Prüm
Familienstand: ledig
Staatsangehörigkeit: deutsch

Lebenslauf

1994 bis 1998: Graf-Hartardt Grund- und Hauptschule Schönecken
1998 bis 2004: Kaiser-Lothar-Realschule Prüm
08/2004 bis 08/2007: Berufsausbildung zum Bauzeichner,
Ingenieurbüro Scheuch GmbH, Prüm
09/2007 bis 12/2007: Anstellung als Bauzeichner,
Ingenieurbüro Scheuch GmbH, Prüm
01/2008 bis 09/2008: Zivildienst im Rettungsdienst,
DRK Kreisverband Bitburg-Prüm eV,
inkl. Ausbildung zum Rettungssanitäter
09/2008 bis 08/2010: Berufsausbildung zum Rettungsassistenten,
DRK Bildungsinstitut Rheinland-Pfalz
09/2010 bis 03/2013: Anstellung als Rettungsassistent,
DRK Kreisverband Bitburg-Prüm e.V.
2010 bis 2012: Duale Berufsoberschule Gerolstein (berufsbegleitend)
Abschluss: Fachhochschulreife
09/2012: Erlangung der fachgebundenen
Hochschulzugangsberechtigung für das Fach
Humanmedizin an der Johannes Gutenberg-Universität
Mainz
seit 04/2013: Studium der Humanmedizin,
Johannes Gutenberg-Universität Mainz

seit 04/2013:	Nebenamtliche Tätigkeit als Rettungsassistent, DRK Kreisverband Bitburg-Prüm e.V.
03/2015:	Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
09/2015:	Famulatur: Allgemeinmedizin Stefan Becker, FA für Allgemeinmedizin, Schönecken
03/2016:	Famulatur: Innere Medizin, Pneumologie III. Medizinische Klinik, Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Schwerpunkt Pneumologie, Univ.-Prof. Dr. med. Buhl
09/2016:	Famulatur: Schmerzmedizin, Anästhesie Dr. med. Elsen, Praxis für Schmerztherapie, Prüm; Abteilung für Anästhesiologie, CA Dr. med. Erb, St. Joseph Krankenhaus, Prüm
03/2017:	Famulatur: Anästhesiologische Intensivmedizin Klinik für Anästhesie und Intensivmedizin, CÄ Prof. Dr. med. Duda, Katholisches Klinikum Mainz
04/2018:	Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
05/2018 bis 04/2019:	Praktisches Jahr am Krankenhaus der kreuznacher Diakonie, Standort Bad Kreuznach 1. Tertial: Innere Medizin 2. Tertial: Anästhesiologie 3. Tertial: Chirurgie
05/2019:	Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung und ärztliche Approbation