

Aus dem LUNGENTRANSPLANTATIONSPROGRAMM der

Klinik für Thorax- und Herz-Gefäßchirurgie
Direktor: Prof. Dr. med. Hans-Joachim Schäfers

und

Klinik für Innere Medizin V
(Pneumologie, Allergologie, Beatmungs- und Umweltmedizin)
Direktor: Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Robert Bals

am Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar

Einfluss der Kolonisation mit therapieresistenten Krankheitserregern bei Patienten mit Mukoviszidose auf die Überlebensrate nach Lungentransplantation (LUTX)

Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der
Theoretischen Medizin der Medizinischen Fakultät der
UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

2021

vorgelegt von Bettina Weingard, geb. am 03.08.1968 in Neunkirchen/Saar

Tag der Promotion: 14. Juli 2021
Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Michael D. Menger
Berichterstatter: PD Dr. med. Frank Langer
Univ.-Prof. Dr. med. Michael Zemlin

I. Inhaltsverzeichnis

I.	Inhaltsverzeichnis.....	1
II.	Verzeichnis der Abkürzungen.....	5
III.	Verzeichnis der Abbildungen und Tabellen.....	8
IV.	Zusammenfassung	9
V.	Summary.....	10
1.	Einleitung.....	11
1.1.	Mukoviszidose und Lungentransplantation.....	11
1.1.1.	Mukoviszidose.....	11
1.1.2.	Pathogenese.....	11
1.1.3.	Prognose bei Mukoviszidose.....	12
1.1.4.	Einsatz intensivmedizinischer Verfahren vor LUTX.....	13
1.1.5.	Lungentransplantation bei Mukoviszidose.....	13
1.1.6.	Organallokation.....	14
1.1.7.	Lung Allocation Score (LAS).....	14
2.	Fragestellung.....	15
3.	Material und Methode.....	16
3.1.	Patientenkollektiv.....	16
3.2.	Mikrobiologische Kolonisationen.....	16
3.3.	Daten vom Organempfänger und Organspender.....	18
3.3.1.	Daten vom Organempfänger vor LUTX.....	18
3.3.2.	Daten vom Organspender.....	21
3.3.3.	Klinischer Verlauf nach LUTX (Hospitalisierung, CLAD, Todesdatum, Todesursache).....	23

3.4.	Statistische Auswertung.....	24
4.	Ergebnisse.....	25
4.1.	Patientenkollektiv.....	25
4.2.	Überlebenszeitanalyse der gesamten LUTX-Fälle am UKS.....	26
4.2.1.	Basisdaten der gesamten LUTX-Fälle.....	26
4.2.2.	Überlebenszeitanalyse der gesamten LUTX-Fälle am UKS.....	27
4.3.	Überlebenszeitanalyse der LUTX-Fälle bei Mukoviszidose.....	30
4.3.1.	Allgemeine Patientencharakteristika.....	30
4.3.2.	Prädiktoren vor LUTX.....	30
4.3.3.	Mikrobiologische Kolonisationen (bakteriell und fungal).....	32
4.3.4.	Daten der Organspender.....	33
4.3.5.	Klinischer Verlauf nach LUTX.....	34
4.3.6.	Kumulatives Überleben und Todesursachen der Organempfänger.....	35
4.4.	Multivariable Analyse der Überlebenszeiten.....	37

5.	Diskussion	41
5.1.	Historie der Lungentransplantation.....	41
5.2.	Indikatoren für ein Prätransplant-Assessment bei Mukoviszidose.....	44
5.3.	Interdisziplinäre Lungentransplantationskonferenz.....	48
5.4.	Komplikationen einer Lungentransplantation.....	49
5.5.	Mikrobiologische Kolonisation.....	49
5.5.1.	Gramnegative Bakterien.....	50
5.5.2.	Grampositive Bakterien.....	52
5.5.3.	Pilze.....	52
5.6.	Infektionen.....	53
5.7.	Diskussion der Ergebnisse.....	55
5.7.1.	Überleben bei Mukoviszidose nach LUTX.....	56
5.7.2.	Problemkeim bei Mukoviszidose: <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	58
5.7.3.	Geschlechtsdimorphismus bei Mukoviszidose („CF Gender gap“).....	58
5.7.4.	Body-Mass-Index (BMI) bei Mukoviszidose.....	59
5.7.5.	Retransplantation bei Mukoviszidose.....	60
5.7.6.	ECMO.....	60
5.7.7.	Lung Allocation Score	61
5.7.8.	<i>Burkholderia cepacia</i> -Komplex.....	63
5.7.9.	<i>Aspergillus fumigatus</i>	64
5.7.10.	Spenderorgan.....	64
5.7.11.	CLAD.....	65
5.7.12.	Infektionen.....	67
5.7.13.	Limitationen.....	68

6.	Fazit.....	69
7.	Literaturverzeichnis.....	71
8.	Anhang.....	79
9.	Danksagung.....	80

II. Verzeichnis der Abkürzungen

A1ATM	Alpha-1-Antitrypsin-Mangel
ACHSE	Allianz Chronischer Seltener Erkrankungen
BAL	Bronchoalveoläre Lavage
BÄK	Bundesärztekammer
BCC	<i>Burkholderia cepacia</i> -Komplex
BIPAP	Bilevel Positive Airway Pressure
BMI	Body-Mass-Index
BOS	Bronchiolitis Obliterans Syndrom
BPD	Bronchopulmonale Dysplasie
CVA	Cerebrovascular accident (Hirnfarkt)
CF	Cystische Fibrose, Mukoviszidose
CFTR	Cystic-Fibrosis-Transmembrane-Conductance-Regulator
CLAD	Chronic Lung Allograft Dysfunction, chronische Transplantdysfunktion
CMV	Cytomegalievirus
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease, chronische obstructive Lungenerkrankung
CPAP	Continuous Positive Airway Pressure
CPFE	Combined Pulmonary Fibrosis and Emphysema
CRP	C-reaktives Protein
DLUTX	Double Lung Transplantation, beidseitige Lungentransplantation
DSO	Deutsche Stiftung für Organtransplantation
ECMO	Extrakorporale Membranoxygenierung
ECCO ₂ R	Extracorporeal CO ₂ -Elimination
ENIS	Eurotransplant Network Information System
ET	Eurotransplant
Exp(B)	e ^ß , kumulierte Hazard Ratio (B= Regressionskoeffizient ß, e = Eulersche Zahl)
FEV ₁	Forced Expiratory Pressure in 1 Second, Einsekundenkapazität
FiO ₂	Fraction of Inspired Oxygen, inspiratorische Sauerstofffraktion
FVC	Forced Vital Capacity, forcierte Vitalkapazität

HR	Hazard Ratio
HU	Hirgh Urgency, hohe Dringlichkeit
ICD	International Classification of Diseases
ILD	Interstitial Lung Disease, Interstitielle Lungenerkrankung
INN	International Nonproprietary Name, internationaler Freiname
INR	International Normalized Ratio
IPF	Idiopathic Pulmonary Fibrosis, idiopathische Lungenfibrose
ISHLT	International Society for Heart and Lung Transplantation
IV	Intravenös
KI	Konfidenzintervall
KRINKO	Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention
LAS	Lung Allocation Score
LE	Lungenembolie
LTOT	Long term oxygen therapy, Sauerstofflangzeittherapie
LUTX	Lungentransplantation
MMF	Mycophenolatmofetil
MOF	Multi Organ Failure, Multiorganversagen
MPA	Mycophenolsäure
MRGN	Multiresistente gramnegative Bakterien
3MRGN	multiresistente gramnegative Bakterien gegen 3 bestimmte Antibiotikaklassen
4MRGN	multiresistente gramnegative Bakterien gegen 4 bestimmte Antibiotikaklassen
MRSA	Methicillin resistenter <i>Staphylococcus aureus</i>
6-MWT	6-minute-walk-test, 6-Minuten-Gehstrecke
NOD	Non-okklusive Mesenterialischämie
NT	Nicht-Transplantabel
NYHA	New York Heart Association
OB	Obliterans Bronchiolitis
P. a.	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
PaO ₂	Arterieller Sauerstoffpartialdruck
PALP	Pump Assisted Lung Protection
PAP	Pulmonal Arterieller Druck

pCO ₂	Kohlendioxidpartialdruck
pO ₂	Sauerstoffpartialdruck
PTLD	Post-transplant lymphoproliferative disorder
PY	pack year, Packungsjahr (Einheit Nikotinabusus)
RAS	Restrictive Chronic Lung Allograft Dysfunction
ReTX	Retransplantation
SAB	Subarachnoidalblutung
SAP	Systeme, Anwendungen, Produkte in der Datenverarbeitung
SO ₂	Sauerstoffsättigung
spp.	subspecies
SLTX	Single Lung Transplantation, einseitige Lungentransplantation
T	Transplantabel
TPG	Transplantationsgesetz
TX	Transplantation
UKS	Universität des Saarlandes
U	Urgency, Dringlichkeit

III. Verzeichnis der Abbildungen

Abbildungen:

Abb. 1: Patientenkollektiv der untersuchten Fälle.....	25
Abb. 2: Anzahl der Indikationen zur LUTX am UKS von 1995- 08/2020.....	28
Abb. 3: Anzahl der LUTX bei CF-Patienten am UKS von 1996-08/2020.....	28
Abb. 4: Kumulatives Überleben der gesamten LUTX-Fälle (1995- 08/2020).....	29
Abb. 5: Todesursachen der Organspender.....	34
Abb. 6: Kumulatives Überleben der LUTX-Fälle bei CF-Patienten.....	35
Abb. 7: Todesursachen der verstorbenen CF-Patienten nach LUTX	36
Abb. 8: Anzahl der Infektionen als Todesursache nach LUTX bei CF	37
Abb. 9: Anzahl der Lungentransplantationen in Deutschland von 2002 bis 2019) (Eurotransplant).....	42
Abb. 10: Anzahl der Lungentransplantationen in den LUTX- Zentren in Deutschland Zentren (DSO, 2019).....	43
Abb. 11: Anzahl der Lungentransplantationen am UKS von 1995-2019.....	44
Abb. 12: Häufigste Indikationen bei Neuanmeldungen für eine LUTX bei ET (2019).....	47
Abb. 13: Todesursachen nach LUTX (ISHLT, 2019).....	54
Abb. 14: LAS- Calculator.....	62
Abb. 15: Todesursachen der Organspender in Deutschland 2019 (DSO).....	65
Abb. 16: Bakterielle und fungale Kolonisationen bei CF-Patienten vor LUTX.....	79

Tabellen:

Tab. 1: Auswahl der in der Studie nachgewiesenen und relevanten Erreger.....	17
Tab. 2: Klassifizierung multiresistenter gramnegativer Stäbchen.....	18
Tab. 3: Basischarakteristika der gesamten LUTX-Fälle am UKS.....	27
Tab. 4: Allgemeine Patientencharakteristika der LUTX-Fälle bei CF.....	30
Tab. 5: Prädiktoren vor LUTX.....	31
Tab. 6: Kolonisationen der CF-Patientenfälle vor LUTX (bakteriell, fungal).....	32
Tab. 7: Variablen der Organspender.....	33
Tab. 8: Klinischer Verlauf nach LUTX.....	34
Tab. 9: Ergebnisse der multivariablen Überlebenszeitanalyse (Prädiktoren vor TX).....	38
Tab. 10: Ergebnisse der multivariablen Überlebenszeitanalyse (Prädiktoren vor TX).....	39
Tab. 11: Ergebnisse der multivariablen Überlebenszeitanalyse (Prädiktoren vor TX).....	39
Tab. 12: Ergebnisse der multivariablen Überlebenszeitanalyse (klinischer Verlauf).....	40
Tab. 13: Funktionelle Klassifikation (NYHA).....	45
Tab. 14: Medianes Überleben bei Mukozidose-Patienten nach LUTX im internationalen Vergleich.....	57

IV. Zusammenfassung

Einleitung: Die Lungentransplantation ist eine Therapieoption bei Patienten mit fortgeschrittener Mukoviszidose. Da die Anzahl an Spenderorganen begrenzt ist, erfolgt die Auswahl und Priorisierung geeigneter Kandidaten anhand der Dringlichkeit und der Erfolgsaussichten der LUTX. Die chronische Kolonisationen mit therapieresistenten Erregern wird als Risikofaktor angesehen, hierzu gibt es jedoch nur wenige Daten.

Methoden: 361 LUTX von 10/1995 bis 08/2020 infolge verschiedener Grunderkrankungen wurden in die gesamte Studie eingeschlossen. 69 Mukoviszidose-Patienten wurden bezüglich einer Kolonisation mit einem multiresistenten *Pseudomonas aeruginosa* vor LUTX in 2 Gruppen unterteilt (*ohne* und *mit* Resistenz gegen 3 oder 4 Antibiotikagruppen, 3MRGN/4MRGN). Es wurden multivariable Überlebenszeitanalysen unter Berücksichtigung verschiedener Prädiktoren (präoperative, Spenderdaten, klinischer Verlauf) durchgeführt.

Ergebnisse: In der Überlebenszeitanalyse hatte die Gruppe mit 3MRGN/4MRGN ein schlechteres Überleben ($P = 0.048$). Die multivariable Analyse zeigte, dass eine Re-TX ($P = 0.023$, $HR = 2.303$), weibliches Geschlecht ($P = 0.019$, $HR = 2.244$) und die therapieresistente Kolonisation ($P = 0.036$, $HR = 2.376$) die Überlebenszeit verschlechterten, der Lungenallokations-Score (LAS) war hingegen nicht signifikant ($P = 0.186$). Eine Therapie mit ECMO/ECCO₂R war mit einem erhöhten Sterberisiko verbunden ($P = 0.014$, $HR = 2.929$) und führte zur Insignifikanz der multiresistenten Kolonisation ($P = 0.197$). Das Spenderorgan beeinflusste die Überlebenszeit nicht signifikant. Die Ko-Kolonisation mit *Aspergillus fumigatus* erhöhte das Sterberisiko der Gruppe mit 3MRGN/4MRGN ($P = 0.037$, $HR = 2.150$). Das Versterben an einer Infektion ergab keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen.

Schlussfolgerung: Eine umfassende Berücksichtigung der präoperativen Kovariablen ist bei Mukoviszidose-Patienten mit Kolonisation von therapieresistenten Krankheitserregern entscheidend für eine erfolgreiche LUTX, ein extrakorporales Therapieverfahren vor LUTX war in dieser Studie der lebensbegrenzende Faktor.

V. Summary

Introduction: Lung transplantation is a therapy option for patients with advanced cystic fibrosis. In view of the limited number of donor organs the selection and prioritization of suitable recipients is based upon urgency and success of LUTX. The chronic colonizations with therapy resistant pathogens is considered to be a risk factor, however there are only few data available.

Methods: 361 lung transplantations between 10/1995 and 08/2020 due to different underlying pulmonary diseases were included in the entire analysis. 69 cystic fibrosis patients were divided in two groups regarding colonization with multiresistant *Pseudomonas aeruginosa* before LUTX (*without* or *with* resistance to 3 or 4 antibiotic groups, 3MRGN/4MRGN). Multivariable survival time analyses were performed considering various predictors (preoperative, donor data, clinical course).

Results: In the survival time analysis the group with 3MRGN/4MRGN had a poorer survival ($P = 0.048$). The multivariable analysis showed, that a Re-TX ($P = 0.023$, HR = 2.303), female gender ($P = 0.019$, HR = 2.244) and the multi-resistant colonization ($P = 0.036$, HR = 2.376) was associated with a poorer survival time, while the Lung Allocation Score (LAS) was not significant ($P = 0.186$). A therapy with ECMO/ECCO₂R had a high risk of death ($P = 0.014$, HR = 2.929) and it led to an insignificance of multiresistant colonization ($P = 0.197$). Donor characteristics did not affect the survival time. The co-colonization with *Aspergillus fumigatus* increased the mortality risk of the group with 3MRGN/4MRGN ($P = 0.037$, HR = 2.150). Concerning dying from infection there was not a significant group difference.

Conclusions: A comprehensive consideration of the preoperative covariables in cystic fibrosis patients with therapy resistant colonizations is crucial for successful lung transplantation, an extracorporeal therapy procedure before LUTX was the most life-limiting factor in this study.

1. Einleitung

1.1. Mukoviszidose und Lungentransplantation

1.1.1. Mukoviszidose

Die Mukoviszidose (lat. *mucus*: Schleim, *viscidus*: zäh, klebrig) wird auch als zystische Fibrose (engl. *cystic fibrosis*, *CF*) bezeichnet und ist eine seltene, angeborene und bislang unheilbare Stoffwechselerkrankung mit ungünstiger Prognose. Die „zystische Fibrose“ wurde erstmals 1938 von der amerikanischen Kinderärztin und Pathologin Dorothy H. Andersen, MD (*1901, †1963) als eigenständiges Krankheitsbild differenziert beschrieben [3]. Jährlich werden etwa 150 bis 200 Kinder mit Mukoviszidose geboren, in Deutschland sind derzeit ca. 8.000 Menschen betroffen, in Europa sind es ca. 32.000. Die Inzidenz der genetischen Erkrankung liegt bei ca. 1:4000 [34]. In Europa gilt eine Erkrankung als selten, wenn nicht mehr als 5 von 10.000 Menschen das spezifische Krankheitsbild aufweisen (https://www.achse-online.de/de/die_achse/Seltene-Erkrankungen.php). Die Mukoviszidose gehört somit zu den ca. 8.000 seltenen Erkrankungen („Orphan Diseases“), für die der Dachverband für seltene Erkrankungen (Allianz chronischer seltener Erkrankungen, ACHSE e.V., www.achse-online.de) durch internationale Vernetzung die Strukturen für eine Verbesserung der Lebenssituation der Betroffenen fördert.

1.1.2. Pathogenese

Die Mukoviszidose ist eine schwerwiegende Erkrankung mit autosomal-rezessivem Erbgang, die mit einer Mutation des Cystic-fibrosis-transmembrane-conductance-regulator (CFTR)-Gens auf dem Chromosom 7 assoziiert ist. Die am häufigsten vorkommende Genveränderung ist die sogenannte F508del-Mutation. Die Dysfunktion des CFTR-Ionenkanals verursacht eine Störung des Wasser- und Elektrolyttransports und führt somit zur Bildung eines zähflüssigen Sekretes aller exokrinen Drüsen. Die Mukoviszidose wird durch einen Schweißtest diagnostiziert, der Nachweis beruht auf dem erhöhten Kochsalzgehalt (NaCl) im Schweiß der Betroffenen. Chloridwerte im Schweiß über 60 mmol/l bestätigen

das Vorliegen einer Mukoviszidose. Die Krankheit führt zu ausgeprägten Störungen an Organsystemen, insbesondere im Verdauungstrakt und im respiratorischen System. Die Betroffenen leiden unter exokriner Pankreasinsuffizienz, oft verbunden mit starkem Untergewicht. Die respiratorische Dysfunktion begünstigt chronische mikrobiologische Besiedlungen und Infektionen mit einem sehr großen Spektrum an Pilzen und pathogenen Bakterien, die häufig gegen mehrere Antibiotika therapieresistent sind. Dies führt bei den Patienten zu schweren Atemwegsbeschwerden wie ständiger Husten mit Auswurf von zähem Schleim, Atemnot, rezidivierende starke Infekte und schweren Lungenentzündungen. Die pulmonale Manifestation der Erkrankung limitiert somit das Leben aller Mukoviszidose-Patienten.

1.1.3. Prognose bei Mukoviszidose

Die Lebensqualität und Mortalität konnte in den letzten Jahrzehnten aufgrund von Fortschritten in differenzierter mikrobiologischer Diagnostik und neuen Antibiotika-Therapiemöglichkeiten stetig verbessert werden. Seit Ende August 2020 steht in Deutschland für Patienten ab 12 Jahren, die mindestens eine F508del-Mutation im CFTR-Gen aufweisen, ein Medikament zur Dreifach-Therapie (Ivacaftor, Tezacaftor und Elexacaftor) zur Verfügung [55].

Das aktuell durchschnittliche Sterbealter liegt bei ca. 28 Jahren [43]. Die prognostizierte Lebenserwartung für ein heute neugeborenes Kind mit Mukoviszidose wird mit 50 Jahren angegeben. In Deutschland waren 2017 bereits über 58 % der Patienten über 18 Jahre [34]. Die zunehmende Zahl der erwachsenen Mukoviszidose-Patienten stellt eine hohe Herausforderung und Stellenwert in der klinischen Versorgung dar, insbesondere die Kolonisation multiresistenter Erreger ist mit hohen Komplikationsrisiken verbunden und stellt ein potentiell lebenslimitierender Faktor dar. Bei sehr fortgeschrittener Mukoviszidose stellt die LUTX eine terminale Therapieoption dar.

Eine Lungentransplantation ist eine Therapieoption für Patienten mit chronischen Lungenerkrankungen, bei denen alle konservativen Therapiemöglichkeiten ausgeschöpft sind. Die Indikation zur LUTX erfolgt im fortgeschrittenen Stadium

einer Lungenerkrankung, die Patienten leiden bereits in Ruhe oder bei geringsten Anstrengungen an Atemnot.

1.1.4. Einsatz intensivmedizinischer Verfahren vor LUTX

Bei der Mehrzahl der betroffenen Patienten besteht bereits vor Aufnahme auf die Warteliste zur Lungentransplantation eine mehrjährige Sauerstofflangzeittherapie (LTOT). In sehr schweren Fällen werden die Patienten auf einer Intensivstation behandelt, bei diesen Patienten wird eine maschinelle Beatmung durchgeführt oder es kommen Lungenersatzverfahren wie die extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO) zum Einsatz. Hierbei erfolgt die Oxygenierung und Decarboxylierung des Blutes an semipermeablen Membranen über einen pumpenbetriebenen extrakorporalen Kreislauf. Durch die Blutflussrate kann ein anteiliger oder vollständiger Lungenersatz induziert werden. Es können die reinen CO₂-Eliminationsverfahren (PALP, ECCO₂R) von den Systemen mit vollständigem Lungenersatz (ECMO) unterschieden werden.

1.1.5. Lungentransplantation bei Mukoviszidose

Für die Patienten kommt aufgrund der chronischen Lungeninfektion nur eine bilaterale Lungentransplantation in Frage. Eine einseitige Lungentransplantation (SLTX) kann nur in Betracht gezogen werden, wenn keine Gefährdung der transplantierten Lunge durch die im Körper verbliebene Lunge, z.B. durch eine chronische Infektion, befürchtet werden muss. Eine Indikation für eine SLTX kann eine Lungenfibrose oder eine COPD sein.

Im Hinblick auf die hohen Komplikationsrisiken bei Mukoviszidose und einer begrenzten Anzahl an Organspenden werden verschiedene präoperative Faktoren, wie z.B. therapieresistente Kolonisation als Risikofaktor für eine erfolgreiche LUTX angesehen. *Pseudomonas aeruginosa* ist der häufigste Erreger einer chronischen Lungeninfektion bei Mukoviszidose und ist in den meisten Fällen mit einer Antibiotika-Multiresistenz (3MRGN/4MRGN) verbunden. Die Problematik der therapieresistenten Erreger nach LUTX ist bislang noch nicht eindeutig geklärt, dies ist der Anstoß dieser Studie.

1.1.6. Organallokation

Die Zuteilung von Spenderorganen an Patienten auf der LUTX-Warteliste erfolgt durch die Vermittlungsstelle ET (Eurotransplant International Foundation, www.eurotransplant.org/). Die Stiftung ET wurde bereits 1969 gegründet und ist heute die Vermittlungsstelle von Organspenden in 8 Staaten (Deutschland, Benelux-Länder, Österreich, Slowenien, Kroatien und Ungarn). Bis Ende 2011 erfolgte die Organzuteilung durch ein wartezeitbasiertes System mit Dringlichkeitsstatus (T = Transplantabel, U = Urgency, HU = High Urgency). Im Dezember 2011 wurde in Deutschland die Verteilung von Organen nach dem Lung Allocation Score (LAS) eingeführt, da aufgrund der begrenzten Organspendern die Organe nach Dringlichkeit und Erfolgsaussicht verteilt werden sollten [28].

1.1.7. Lung Allocation Score (LAS)

Die Priorisierung der Organvergabe richtet sich nach der Dringlichkeit und den Erfolgsaussichten der LUTX. Der Lung Allocation Score (LAS) bildet beide Kriterien ab. Der LAS wird auf der Grundlage aktueller medizinischer Daten wie u.a. Alter, Körpergröße, Gewicht, Grunderkrankung, Lungenfunktionswerte (FEV₁ [% vom Soll], FVC [% vom Soll]), 6-Minuten-Gehstrecke (m), Blutgase, intensiv-medizinische Therapie, Beatmung, ECMO/ECCO₂R-Therapie, funktioneller Status (Barthel-Index) [51], Fragilität (Rockwood-Skala) [66], etc. berechnet. Die Rockwood-Skala dient hierbei der Beurteilung der körperlichen, kognitiven und psychischen Verfassung [66].

Der LAS bestimmt nach individueller klinischer Situation die Dringlichkeit einer LUTX und Erfolgsaussicht nach einer Transplantation. Patienten mit höherer Punktzahl (LAS) haben bei der Organzuteilung den Vorrang, ein LAS von 100 stellt den Höchstwert dar (<https://www.eurotransplant.org/organs/lung/#las-calc>) [28]. Therapieresistente Kolonisationen (MRGN) werden im LAS und somit bei der Organzuteilung gar nicht berücksichtigt, obwohl davon ausgegangen wird, dass diese hinsichtlich einer erfolgreichen LUTX und Auftreten postoperativer Komplikationen von wesentlicher Bedeutung sind.

2. Fragestellung

Bei einer Lungentransplantation haben bestimmte Krankheitserreger hinsichtlich der Morbidität und Mortalität nach LUTX eine sehr hohe Relevanz.

Kolonisationen mit therapieresistenten Erregern sind schwierig zu therapieren, in der Regel sind Eradikationen nicht möglich. Sie sind Ausdruck einer Verschlechterung der Lungenfunktion und des gesamten klinischen Zustandes, insbesondere stellen sie ein erhöhtes Risiko für Morbidität und Letalität dar. Die LUTX erweist sich in diesem Zusammenhang als mögliches Mittel zur Fokussanierung, Verbesserung von Lebensqualität und Lebensdauer, die aktuelle Datenlage ist aber noch unklar. Eine therapieresistente Kolonisation oder Infektion stellen gemäß den aktuellen Richtlinien für Organtransplantation der BÄK (§ 16 TPG, 2017) eine Einschränkung der Aufnahme in die Warteliste bei Eurotransplant dar und muss bei der BÄK gemeldet werden [27]. Sie werden jedoch bei dem LAS im Hinblick der Organzuteilung nicht mitberücksichtigt. In dieser Studie werden Überlebenszeiten von Mukoviszidose-Patienten analysiert, um den Einfluss einer Kolonisation mit multiresistentem *Pseudomonas aeruginosa* (3MRGN/4MRGN) auf die Überlebensdauer nach LUTX zu zeigen. Es werden dabei verschiedene Prädiktoren (präoperative Faktoren, Spenderdaten, klinischer Verlauf) mit in die Analyse einbezogen. Dazu zählen Kobesiedlungen (Bakterien, Pilze) vor LUTX, LAS-Parameter, chronische Abstoßung (CLAD), Anzahl der Hospitalisierungen, Todesursache und bestimmte Daten des Organspenders. Der Einfluss dieser Variablen auf das Überleben nach LUTX soll mittels multivariablen Regressionsanalysen aufgezeigt werden.

Zusammengefasst sollen folgende Fragen in dieser Studie beantwortet werden:

1. Wie ist das kumulative Überleben und Sterberisiko der Mukoviszidose-Patienten nach LUTX bei multiresistenter Besiedlung mit *Pseudomonas aeruginosa* (3MRGN/4MRGN) im Vergleich zu den Patienten ohne MRGN?
2. Welche Einflussvariablen (präoperative Kovariaten, Spenderdaten, klinischer Verlauf) gehen bei therapieresistenter Kolonisation vor LUTX (*Pseudomonas aeruginosa*) signifikant in die multivariable Überlebenszeitanalyse (nach LUTX) ein?

3. Material und Methoden

3.1. Patientenkollektiv

In die Datenanalyse wurden alle Lungentransplantationen eingeschlossen, die von Oktober 1995 bis August 2020 in der Herz- und Thoraxchirurgie des UKS durchgeführt wurden. Für die Auswertung wurden von allen Patientenfällen die entsprechende Grunderkrankung (Indikation zur LUTX), das Vorliegen einer Re- oder Re-Retransplantation und das entsprechende Überleben nach LUTX aus klinikinternen und externen Arztbriefen aus der medizinischen Datenbank des UKS (SAP) recherchiert. Alles Re- oder Re-Retransplantation werden als einen gesonderten LUTX-Fall ausgewertet.

Das Überleben aller Patienten, die am UKS im Beobachtungszeitraum transplantiert wurden, wurde durch Recherchen in SAP, der Datenbank von Eurotransplant (ENIS) oder aus Akten (in Papierform) ermittelt, da vor 2000 noch keine elektronische Datenbank (SAP) zur Verfügung stand. In Fällen, in denen die LUTX-Nachsorge nicht am UKS erfolgte (z. B. bei einer sehr weiten Entfernung zwischen Zentrum und Wohnort) wurden Hausärzte, Lungenfachärzte oder externe Kliniken in ganz Deutschland – in Einzelfällen auch in anderen Ländern, zur Ermittlung der Überlebensdaten und der ggf. genauen Todesursachen kontaktiert.

In der finalen mikrobiologischen Analyse wurden die Mukoviszidose-Patienten mit der Diagnose einer CF berücksichtigt. Es erfolgte eine Recherche der mikrobiologischen Befunde (Bakterien, Pilze) vor LUTX.

Für diese Studie liegt ein Votum der Ethikkommission der Ärztekammer des Saarlandes (Kenn-Nr.: 162/19) vor.

3.2. Mikrobiologische Kolonisationen

Zur mikrobiologischen Auswertung wurden Befunde (ab ca. 2006) aus der UKS-Datenbank SAP ermittelt. Da die Datenerfassung der mikrobiologischen Befunde

und die Antibiogramme vor 2006 noch nicht digital in SAP erfasst wurden, erfolgte die Recherche aus Akten in Papierform (aus der Klinik für Innere Medizin V und der Klinik für Thorax- und Herz-Gefäßchirurgie des UKS). Viele Befunde wurden außerhalb des UKS durchgeführt, und waren deshalb nur in Papierform aus den Archivakten verfügbar. Für die Patientenfälle vor 2006 wurde außerdem eine Recherche in der mikrobiologischen Datenbank HyBASE des Instituts für Mikrobiologie und Hygiene des UKS durchgeführt, somit konnten klinikinterne Befunde erfasst werden, die in SAP nicht zur Verfügung standen.

Die Proben wurden aus Lungengewebe, Sputum, induziertes Sputum und BAL, Bronchialsekret, sonstiges respiratorisches Material (z.B. Trachealabstrich) nachgewiesen.

Es wurde in Anlehnung an die Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO 2012) nach den relevanten Krankheitskeimen recherchiert [44], <http://dx.doi.org/10.25646/155>. Gemäß den nachgewiesenen Erregern wurde folgende Auswahl von bakteriellen und fungalen Kolonisationen vor LUTX erfasst:

Gramnegative Bakterien	Grampositive Bakterien	Pilze
<i>Acinetobacter baumannii</i>	<i>Actinomyces spp.</i>	<i>Aspergillus fumigatus</i>
<i>Achromobacter xylosoxidans</i>	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	Andere <i>Aspergillus spp.</i>
<i>Burkholderia cepacia complex (BCC)</i>	<i>Staphylokokkus aureus</i> , MRSA	<i>Candida albicans</i>
<i>Citrobacter koseri</i>	<i>Staphylokokkus haemolyticus</i>	Andere <i>Candida spp.</i>
<i>Cupriavidus</i>	<i>Streptokokken spp.</i>	
<i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Klebsiella spp.</i>		
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>		
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>		

Tab. 1: Auswahl der in der Studie nachgewiesenen und relevanten Krankheitserreger (KRINKO 2012)

Die Klassifizierung multiresistenter gramnegativer Stäbchen (3MRGN/4MRGN) basiert auf der Empfehlung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) beim Robert Koch Institut (RKI) gemäß dem Bundesgesundheitsblatt 2012, s. Tab. 2 [89]. Bei dieser Klassifizierung wird zwischen 3MRGN (**M**ultiresistente **g**ramnegative Stäbchen mit Resistenz gegen **3** der **4** Antibiotikagruppen (Acylureidopenicilline, 3./4. Generations-Cephalosporine, Carbapeneme und Fluorchinolone) und 4MRGN (**M**ultiresistente **g**ramnegative Stäbchen mit Resistenz gegen **4** der **4** Antibiotikagruppen). In Tab. 2 sind am Beispiel von *Pseudomonas aeruginosa* die Leitantibiotika für jede Antibiotikagruppe angegeben, deren Unwirksamkeit zur jeweiligen Eingruppierung führt. Bei *Pseudomonas aeruginosa* ist zu beachten, dass Cefotaxim nicht für die Multiresistenz-Definition herangezogen werden darf.

Antibiotikagruppe	Leitsubstanz	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	
		3MRGN ¹	4MRGN ²
Acylureidopenicilline	Piperacillin	Nur eine der 4 Antibiotikagruppen wirksam (sensibel)	R
3./4. Generations-Cephalosporine	Ceftazidim/Cefepim		R
Carbapeneme	Imipenem/Meropenem		R
Fluorchinolone	Ciprofloxacin		R

Tab. 2: Klassifizierung multiresistenter gramnegativer Stäbchen (*Pseudomonas aeruginosa*) auf Basis ihrer phänotypischen Resistenzeigenschaften (KRINKO 2012, modif. [89]), **R** = resistent oder intermediär empfindlich, **S** = sensibel

¹ 3MRGN (Multiresistente gramnegative Stäbchen mit Resistenz gegen **3** der 4 Antibiotikagruppen)

² 4MRGN (Multiresistente gramnegative Stäbchen mit Resistenz gegen **4** der 4 Antibiotikagruppen)

3.3. Daten vom Organempfänger und Organspender

3.3.1. Daten vom Organempfänger vor LUTX

Die für diese Analyse relevanten Daten der Organempfänger wurden aus der klinikinternen Datenbank (SAP), aus den Patientenakten in Papierform und aus

den webbasierten ET-Datenbanken: „ENIS Remote“ und „Thoracic Clinical Profile“ (www.eurotransplant.org/about-eurotransplant/cooperating-saves-lives/) entnommen und ausgewertet.

Es wurden die Parameter recherchiert, die für einen LAS-Antrag (Lung Allocation Score) bei Eurotransplant relevant sind. Den LAS gibt es seit dem 10. Dezember 2011, die bestimmte Untersuchungsergebnisse werden über die ET-webbasierte Datenbank „Thoracic Clinical Profile“ an Eurotransplant (ET) übermittelt. ET berechnet den LAS mit dem sogenannten LAS-Calculator (s. Abb. 14).

Für den Zeitraum von 1997 bis Dezember 2011 mussten die Parameter aus den Papierakten (bis 2006) und aus der klinikinternen Datenbank SAP entnommen werden. Die Einstufung der Dringlichkeit auf der Warteliste erfolgte in dieser Zeit durch die Einteilung der Patienten in T (Transplantabel), U (*Urgent*, dringlich) und HU (*High Urgent*, sehr dringend). In die Studie wurden 36 Patientenfälle eingeschlossen, bei denen noch kein LAS eingeführt war, bei 33 Patientenfällen lag ein LAS vor. Um für die Auswertung beide Systeme für die Allokation von Spenderorganen aneinander anzugleichen, wurde ein $\text{LAS} \geq 75$ mit einer Dringlichkeit von HU gleichgesetzt. Einige wenige LAS-Parameter wurden nicht in die Analyse aufgenommen, wie z.B. die 6-Minuten-Gehstrecke, da diese aufgrund des Schweregrades der Erkrankung in vielen Fällen gar nicht möglich war. Der pulmonal arterielle Druck (PAP) wurde ebenfalls nicht in die Auswertung aufgenommen, da eine Rechtsherzkatheter-Untersuchung, aufgrund des jungen Alters und selten vorliegender kardialer Komorbidität, bei nur wenigen Patienten durchgeführt wurde. Es wurden folgende Daten vom Organempfänger für die Auswertungen berücksichtigt:

- Alter (Jahre)
- Geschlecht (M/W)
- BMI (kg/m^2)
- Sauerstoffbedarf in Ruhe (l/min) oder FiO_2 (%), ermittelt durch eine Sauerstofftitration. Bei der Sauerstofftitration wird der Sauerstoffbedarf in Ruhe ermittelt, der benötigt wird, um einen Sauerstoffpartialdruck (p_aO_2) von mindestens 60 mmHg zu erreichen [27]. Für die Auswertung wurde der

FiO₂ (%) in O₂ (l/min) umgerechnet (American Association Respiratory Care, AARC Clinical Guidelines 2002).

- Ein-Sekunden-Kapazität, FEV₁ (% des Sollwertes)
- Forcierte Vitalkapazität, FVC (% des Sollwertes)
- Laborwerte: Kreatinin, CRP aus Plasma oder Serum
- ECMO oder ECCO₂R-Therapie und ECMO- oder ECCO₂R -Dauer (Tage).
ECMO = Extrakorporale Membranoxygenierung, ECCO₂R = Extracorporeal CO₂-Elimination).
- Beatmung (keine, nicht-invasive Beatmung CPAP (Continuous Airway Pressure) oder BIPAP (Bilevel Positive Airway Pressure), kontinuierlich-invasiv oder intermittierend-invasiv). Bei der kontinuierlichen invasiven Beatmung gibt es keine Spontanatmungsphasen oder Phasen mit niedriger Druckunterstützung im Beatmungsprotokoll in den letzten 24 Stunden vor Übermittlung des LAS-Antrages bei ET. Intermittierende invasive Beatmung bedeutet klinisch dokumentierte Spontanatmungsphasen oder Phasen mit niedriger Druckunterstützung im Beatmungsprotokoll in den letzten 24 Stunden vor Übermittlung des LAS-Antrages bei ET.
- Beatmungsdauer (Tage)
- Funktioneller Status. Der funktionelle Status orientiert sich am Pflegegrad oder Barthel-Index (Maximalwert = 100) [51].

Keine Unterstützung: ambulante Patienten maximal mit Pflegegrad 1, Barthel-Index = 100;

leichte/teilweise Unterstützung: Pflegegrad 2 oder 3, z.B. wache Patienten auf Intensiv- oder Intermediate-Care-Station, Barthel-Index: > 50 und < 100;

volle Unterstützung: z.B. sedierte Patienten an kontrollierter Beatmung, Pflegegrade 4 und 5, Barthel-Index < 50.

- Rockwood Skala: Diese Skala ist eine Einteilung von 1-7 und dient zur Beurteilung der körperlichen gesundheitlichen Verfassung sowie kognitiver und psychischer Zustand (Fragilität).

Bei einer Zuordnung des Patienten in die Rockwood-Skala 7 ist der Patient komplett auf fremde Hilfe angewiesen (körperlich oder kognitiv), Gesundheitszustand scheint stabil zu sein, ohne hohes Risiko in den folgenden 6 Monaten zu versterben. [66]

Es wurden für diese Studie die Daten analysiert, die zuletzt vor LUTX an ET übermittelt wurden. Bei einem LAS < 50 können die Parameter vor der Übermittlung an ET bis zu 4 Wochen zurückliegen, bei einem LAS ≥ 50 bis zu 7 Tage.

Die Zeitdauer auf der LUTX-Warteliste wurde anhand der ET-Datenbank ENIS Remote ermittelt, da hier alle Daten zur Registrierung der Patienten entnommen werden konnten. Bei den Patienten, bei denen ein Transplantationszentrumswechsel (z.B. wegen Wohnortwechsel) erfolgte, waren die Patientendaten für unser Zentrum nicht mehr freigegeben. Die Freigabe der Daten für die Analyse erfolgte nach Zustimmung durch Eurotransplant.

Die Anzahl der Hospitalisierungen vor LUTX wurde anhand der Fallübersichten in der klinikinternen Datenbank SAP ermittelt.

3.3.2. Daten vom Organspender

Die Stiftung Eurotransplant vermittelt und koordiniert die Zuteilung der Spenderorgane. Die relevanten klinischen Daten des Spenderorgans werden bei einem Organangebot von Eurotransplant vor einer möglichen Lungentransplantation dem verantwortlichen Thoraxchirurgen übermittelt. Dieser entscheidet dann über die Annahme des Organangebotes.

Zu jedem Organspender ist in der webbasierten Eurotransplant Allocation Application ein Donor-Report mit allen wichtigen klinischen Daten in pseudonymisierter Form hinterlegt.

Es wurden die wichtigsten Faktoren bezüglich des Spenders aus den Donor-Reports von der Datenbank von ET (www.donordata.eu) in die Studie aufgenommen. Folgende Daten wurden in den Analysen berücksichtigt:

- Alter (Jahre)
- Geschlecht (M/W)
- BMI (kg/m²)
- TLC (l)
- Beatmungsdauer [Tage] vor Explantation
- pO₂ [mmHg] bei FiO₂ = 1.0 vor Explantation
- CRP (mg/l)
- Nikotinabusus (J/N)
- Todesursache

Die Beatmungsdauer (in Tagen) wurde mittels den Daten der Donor-Reports ermittelt, dabei wurde die Zeit zwischen Beginn der Beatmung und der Organexplantation berechnet.

Leider waren die Angaben über den genauen Nikotinabusus der Organspender (in packyears, PY) in den Donor-Reports teilweise sehr unspezifisch dokumentiert. Deshalb konnte nur ein vorliegender Nikotinabusus in die Auswertung mit einbezogen werden, aber nicht die Stärke des Nikotinkonsums.

Die Todesursachen der Organspender konnten mit ICD-Codes in den Donor-Reports entnommen werden.

3.3.3. Klinischer Verlauf nach LUTX (Hospitalisierung, CLAD, Todesdatum, Todesursache)

Die Anzahl der Hospitalisierungen nach LUTX wurde anhand der Fallübersichten in der klinikinternen Datenbank SAP ermittelt.

Die Diagnose einer CLAD wurde anhand der Lungenfunktionen gemäß den aktuellen Empfehlungen der ISHLT gestellt [85].

Das Todesdatum und die Todesursachen der Organempfänger wurden aus dem letzten klinikinternen und externen Arztbrief oder aus Totenscheinen entnommen.

3.4. Statistische Auswertung

Für die qualitativen Variablen wurden die absoluten und relativen Häufigkeiten in Prozent angegeben. Mittels deskriptiver und explorativer Datenanalyse wurden die quantitativen Variablen auf Normalverteilung überprüft.

Bei Normalverteilungen wurden für die quantitativen Variablen die Mittelwerte und Standardabweichungen ermittelt. Für die Fälle ohne Normalverteilung wurden die Mediane mit die Interquartilbereichen (IQR, interquartile range) angegeben. Zum Vergleich der beiden Gruppen (ohne MRGN/mit MRGN) wurden die Variablen auf einen signifikanten Unterschied überprüft.

Es erfolgte der T- Test (bei Normalverteilung) und der Mann-Whitney U-Test (bei Nicht-Normalverteilung). Zur Prüfung der Häufigkeitsverteilungen wurde der exakte Chi-Quadrat-Test (Exakter Test nach Fisher) durchgeführt.

Die kumulativen Überlebensraten wurden mittels Kaplan-Meier-Analyse erstellt, die Prüfung auf einen Zusammenhang zwischen Prognosefaktoren und Überlebenszeit erfolgte durch einen Log-Rank-Test. Anschließend wurden in uni- und multivariablen Analysen der Einfluss der Besiedlung mit *Pseudomonas aeruginosa* (mit 3MRGN/4MRGN) auf die Überlebenszeit mittels einer Cox-Regressionsanalyse geprüft [14], [93], [94].

Es wurde zunächst eine univariable Regressionsanalyse bezüglich MRGN durchgeführt und die HR ermittelt. Potentielle Störfaktoren (Confounder), die in bivariablen Analysen einen Unterschied von $\geq 10\%$ des HR-Wertes im Vergleich zur univariablen Analyse bewirkten, wurden in die multivariable Analyse eingeschlossen. Somit gingen diese Variablen als Kovariaten mit in die endgültige statistische Auswertung ein.

In allen statistischen Tests wurde ein Signifikanzniveau von $\alpha \leq 0,05$ festgelegt. Die Durchführung der statistischen Auswertung erfolgte mit Hilfe der IBM® SPSS Statistics 26 Software.

4. Ergebnisse

4.1. Patientenkollektiv

Seit Dezember 1995 bis August 2020 wurden insgesamt 361 Lungentransplantationen am UKS durchgeführt. Die Lungentransplantationen wurden aufgrund unterschiedlicher Grunderkrankungen durchgeführt, wobei die interstitielle Lungenerkrankung (ILD) mit 136 Patienten und die chronisch obstruktive Lungenerkrankung mit 121 Patienten die Hauptgruppen ausmachten. Die CF stellte mit 74 Patienten die drittgrößte Patientengruppe dar. Bei 22 Eingriffen handelte es sich um Retransplantationen, in 2 Fällen um Re- Retransplantationen, s. Flussdiagramm, Abb. 1. Zum Vergleich der Überlebenszeiten wurden alle Patientenfälle in die gesamte Überlebenszeitanalyse aufgenommen.

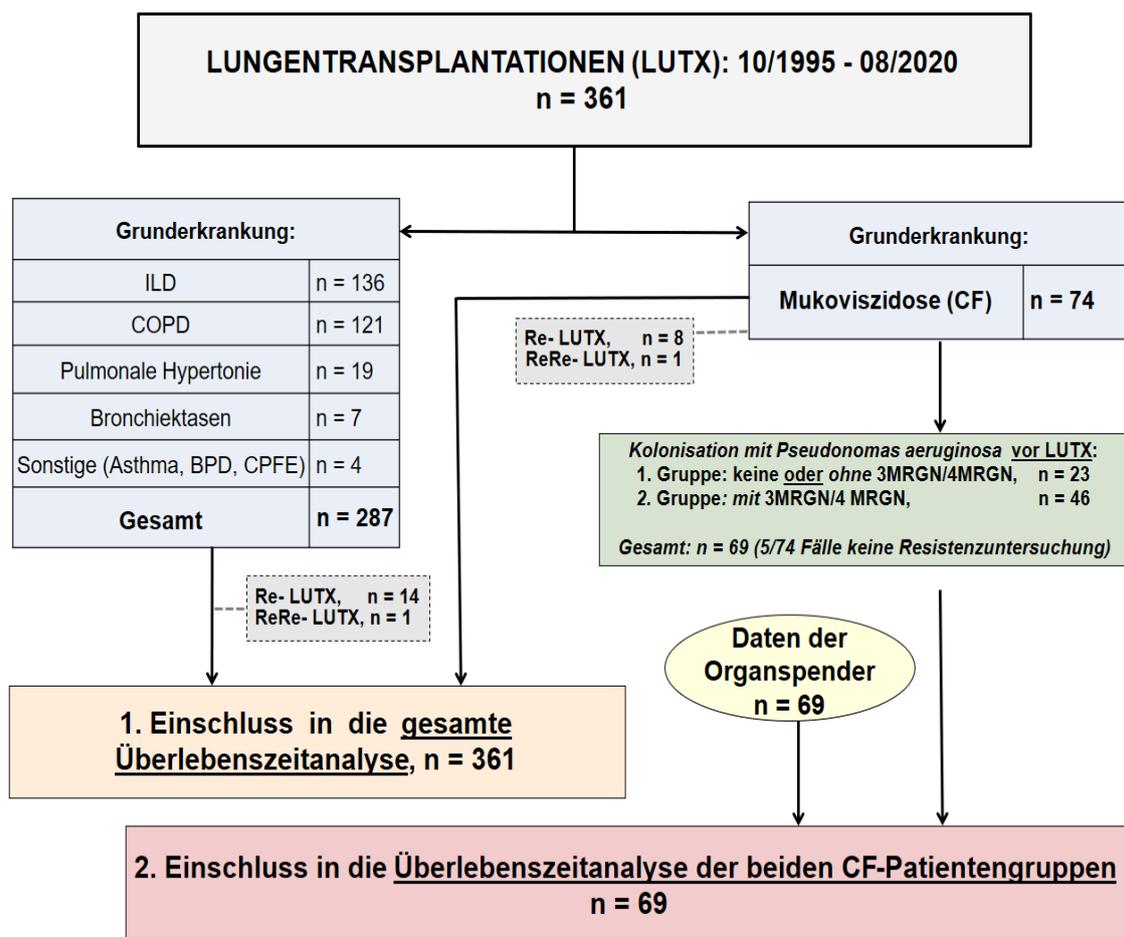


Abb. 1: Patientenkollektiv der untersuchten Fälle:

1. Gesamte Überlebenszeitanalyse, n= 361; 2. Überlebenszeitanalyse der CF- Patienten, n= 69

ILD: interstitielle Lungenerkrankung, **COPD:** chronisch obstruktive Lungenerkrankung,

BPD: bronchopulmonale Dysplasie, **CPFE:** kombinierte Lungenfibrose und Emphysem.

Von den 74 Patientenfällen mit Mukoviszidose konnten 69 Patientenfälle in die mikrobiologische Analyse eingeschlossen, da bei 5 Patienten keine mikrobiologische Resistenzuntersuchung vorlag.

Die Mukoviszidose-Patienten wurden in 2 Gruppen unterteilt:

1. Ohne Kolonisation mit *Pseudomonas aeruginosa* (n = 6) oder mit Kolonisation *Pseudomonas aeruginosa* (ohne 3MRGN/4MRGN) (n = 17),
Gruppe 1: n = 23
2. Kolonisation mit *Pseudomonas aeruginosa* (mit 3MRGN/4MRGN),
Gruppe 2: n = 46

Die wichtigsten Daten der Organspender (n = 69) aus den Donor-Reports von Eurotransplant wurden in die Überlebenszeitanalyse der Mukoviszidose-Patienten eingebunden. Bei den Mukoviszidose-Patientenfällen lagen 8 Retransplantationen und eine Re-Retransplantation vor.

4.2. Überlebenszeitanalyse der gesamten LUTX-Fälle am UKS

4.2.1. Basisdaten der gesamten LUTX-Fälle

Von den insgesamt 361 LUTX-Patientenfällen waren 191 männlich (52.91%), das mittlere Alter bei LUTX war 48 ± 14 . Das minimale Alter bei LUTX betrug 13 Jahre, das maximale Alter 67 Jahre, s. Tab.3.

Insgesamt leben nach dem Beobachtungszeitraum 163 Patienten nach LUTX. Das mediane Überleben betrug 6.58 ± 0.61 Jahre. Bei einem 95% Konfidenzintervall betrug die untere Grenze des medianen Überlebens 5.40 Jahre und die obere Grenze des medianen Überlebens 7.77 Jahre.

Es wurde bisher eine maximale Überlebenszeit nach LUTX am UKS von 24.16 Jahren erreicht (Stand: 07.02.2021). Es handelt sich hierbei um eine mittlerweile 63-jährige Patientin, die aufgrund einer idiopathischen Lungenfibrose transplantiert wurde.

Merkmal	Alle LUTX n = 361
männlich	191/361 (52.91)
weiblich	170/361 (47.09)
mittleres Alter bei LUTX (Jahre)	48 ± 14
min. Alter bei LUTX (Jahre)	13
max. Alter bei LUTX (Jahre)	67
Patientenfall nach LUTX verstorben	198/361 (54.84)
medianes Überleben (Jahre) (Jahre) bei KI 95%	6.58 ± 0.61
min. medianes Überleben (Jahre) bei KI 95%	5.40
max. medianes Überleben (Jahre) bei KI 95%	7.77
max. Überlebenszeit nach LUTX (Jahre) (Stand: 29.10.2020)	23.88

Tab. 3: Basischarakteristika der gesamten LUTX-Fälle am UKS (1995- August 2020).

Kategoriale Merkmale werden als Fallzahl (%) und quantitative Merkmale als Mittelwert (mit Standardabweichung) angegeben. KI: Konfidenzintervall (%)

4.2.2. Überlebenszeitanalyse der gesamten LUTX-Fälle

Die interstitielle Lungenerkrankung (ILD) ist mit 37,7 % (n = 136) die häufigste Indikation für eine LUTX, gefolgt von der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD, einschließlich Alpha-1-Antitrypsinmangel) mit 33,5% (n = 121). An dritter Stelle steht die Mukoviszidose mit 20,5% (n = 74), gefolgt von der pulmonalen Hypertonie (PH, 5,3%, n = 19) und Bronchiektasen (1,9%, n = 7). Asthma, bronchopulmonale Dysplasie (BPD) und die kombinierte pulmonale Lungenfibrose und Emphysem (CPFE) schließen sich unter „Sonstige Erkrankten“ (1,1%, n = 4) an, s. Abb. 2.

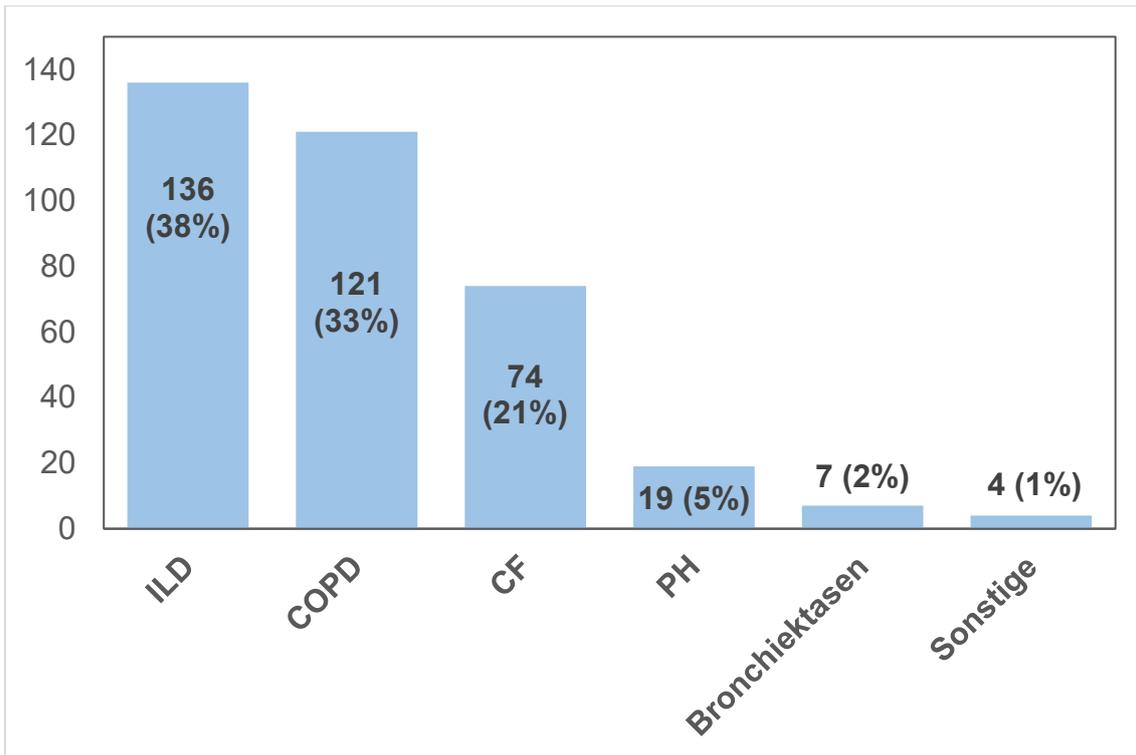


Abb. 2: Anzahl der Indikationen zur Lungentransplantationen von 1995 bis 08/2020 innerhalb des Lungentransplantationsprogrammes am UKS, n = 361

ILD: interstitielle Lungenerkrankung, ICD: J84; **COPD:** chronisch obstruktive Lungenerkrankung, ICD: J44; **CF:** Cystische Fibrose, ICD: E84; **PH:** pulmonale Hypertonie, ICD: I27; Bronchiektasen, ICD: J47; Sonstige (Asthma ICD: J45, bronchopulmonale Dysplasie (BPD) ICD: P27, kombinierte Lungenfibrose und Emphysem (CPFE), ICD: J84)

Die Anzahl der LUTX aufgrund einer Mukoviszidose ist seit 1996 im Transplantationszentrum am UKS tendenziell angestiegen. 2019 wurden 4 Lungentransplantationen wegen einer Mukoviszidose durchgeführt, s. Abb. 3.

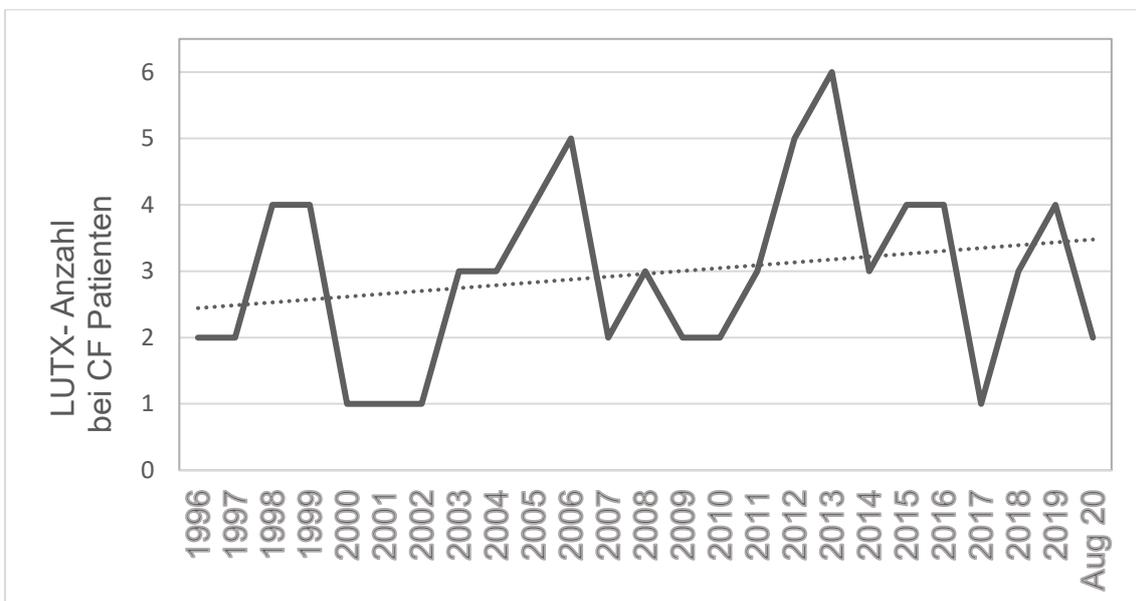


Abb. 3: Anzahl der LUTX bei CF-Patienten am UKS mit Trendlinie von 1996- 08/2020 (n= 74)

In Abb. 4 ist das kumulative Überleben in einer Kaplan-Meier-Kurve der gesamten LUTX-Fälle (n = 361) am UKS dargestellt. Das mediane Überleben der LUTX-Fälle ohne Mukoviszidose beträgt 6.00 ± 0.51 Jahre, die mediane Überlebenszeit der Fälle mit Mukoviszidose liegt bei 12.16 ± 2.15 Jahren, d.h. 50% der Mukoviszidose-Patienten leben noch nach knapp über 12 Jahren nach LUTX. Das kumulative Überleben der 74 lungentransplantierten Mukoviszidose-Patienten liegt nach 5 Jahren bei 61.13%, nach 10 Jahren bei 51.12%.

Die Überlebensrate nach LUTX bei der Grunderkrankung Mukoviszidose ist im Vergleich zu den anderen Lungenerkrankungen über den gesamten Zeitraum zwar nicht signifikant unterschiedlich (Log-Rank-Test, $P = 0.117$), im Langzeitverlauf ist sie jedoch tendenziell deutlich besser, insbesondere nach 10 Jahren (51.12% versus 33.54%) und nach 15 Jahren (36.60% versus 23.84%), s. Abb. 4.

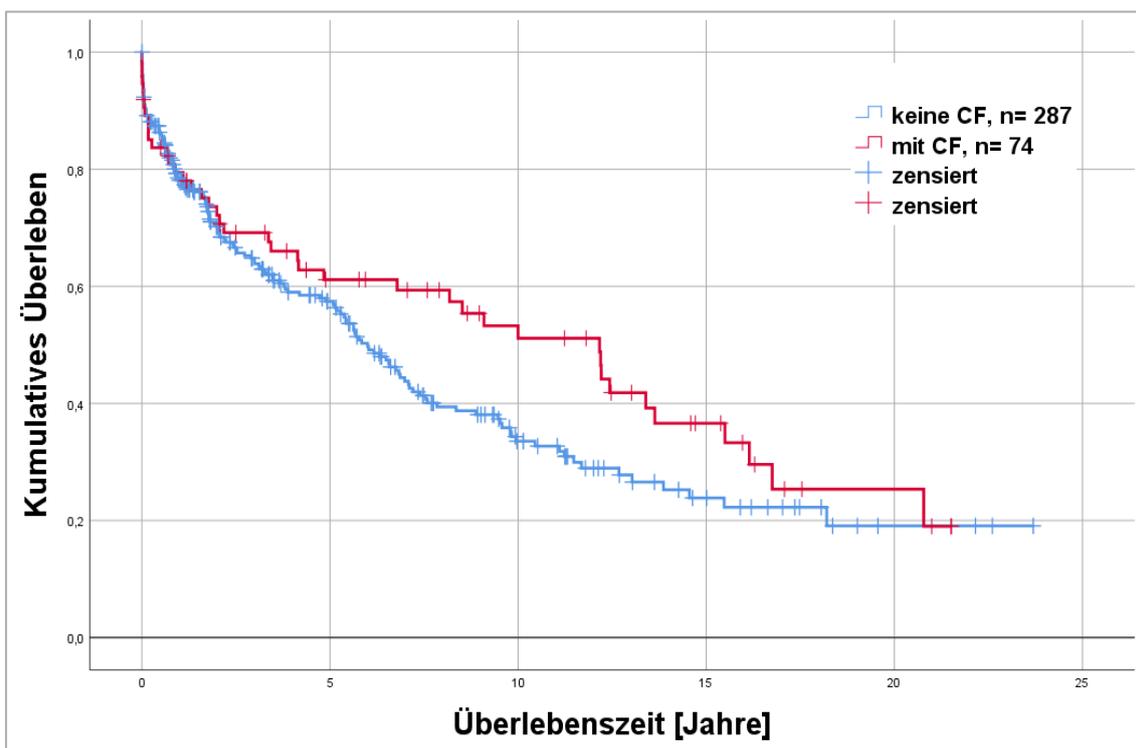


Abb. 4: Kumulatives Überleben der gesamten LUTX-Fälle (1995 bis 08/2020) nach Kaplan-Meier-Kurve, insgesamt: n = 361, Patientenfälle ohne CF: n = 287; Patientenfälle mit CF: n = 74, Log-Rank-Test, $P = 0.117$ (Gesamtzeitraum)

4.3. Überlebenszeitanalyse der LUTX- Fälle bei Mukoviszidose

4.3.1. Allgemeine Patientencharakteristika

Bei den LUTX-Fällen bei der Grunderkrankung Mukoviszidose hatten 36/69 (52.17%) ein männliches Geschlecht. Das mediane Alter betrug 27 Jahre \pm 12, der mediane BMI 17 kg/m² \pm 3.5.

Merkmal Organ- empfänger	Alle n = 69	ohne 3MRGN/4MRGN (<i>P. aeruginosa</i>) Gruppe 1: n = 23	mit 3MRGN/4MRGN (<i>P. aeruginosa</i>) Gruppe 2: n = 46	P
männlich	36/69 (52.17)	11/23 (47.82)	25/46 (54.35)	0.621
weiblich	33/69 (47.83)	12/23 (52.17)	21/46 (45.65)	0.621
Alter (Jahre)	27.00 \pm 12.00	24.00 \pm 14.00	27.50 \pm 12.00	0.504
BMI (kg/m ²)	17.00 \pm 3.50	17.00 \pm 3.50	17.05 \pm 3.60	0.992
Re-TX	8/69 (11.59)	3/23 (13.04)	5/46 (10.87)	0.402
Re-ReTX	1/69 (1.45)	1/23 (4.35)	0 (0.00)	0.402

Tab. 4: Allgemeine Patientencharakteristika der LUTX-Fälle bei Mukoviszidose. Kategoriale Merkmale werden als Fallzahl (%) und quantitative Merkmale als Median (mit Interquartilbereich) angegeben. **BMI:** Body-Mass-Index, **Re-TX:** Retransplantation, **Re-ReTX:** Re-Retransplantation

In den Analysen ergaben sich bezüglich der allgemeinen Patientencharakteristika (Geschlecht, Alter, BMI, Re-Tx oder Re-ReTX) bei den ermittelten Medianen keine signifikanten Gruppenunterschiede (s. Tab. 4).

4.3.2. Prädiktoren vor LUTX

Die Prädiktoren (vor LUTX) für die Überlebenszeit der Mukoviszidose-Patienten sind in Tab. 5 aufgelistet. Es ergaben sich signifikante Gruppenunterschiede bei dem benötigten Sauerstoff (l/min) innerhalb der Titration für den LAS, CRP (mg/l), invasive Beatmung, ECMO, funktioneller körperlicher Status des Patienten, Rockwood-Skala und der dringliche Status auf der Warteliste (LAS \geq 75 oder HU = *High Urgency*).

Prädiktor vor LUTX	Alle n = 69	ohne 3MRGN/4MRGN (<i>P. aeruginosa</i>) Gruppe 1: n = 23	mit 3MRGN/4MRGN (<i>P. aeruginosa</i>) Gruppe 2: n = 46	P
Dauer Warteliste (Monate)	12.30 ± 25.60	17.73 ± 20.67	6.62 ± 27.55	0.173
Anzahl Hospitalisierungen	2.00 ± 9.00	1.00 ± 6.00	4.00 ± 11.00	0.064
benötigter O₂ (l/min) bei LAS- Titration	8.00 ± 12.00	3.00 ± 5.30	11.50 ± 11.00	0.018
FEV₁ (%)	19.00 ± 7.60	18.10 ± 6.50	19.65 ± 8.45	0.218
FVC (%)	28.40 ± 14.30	28.00 ± 12.20	28.80 ± 14.90	0.945
Kreatinin (mg/dl)	0.50 ± 0.30	0.51 ± 0.15	0.50 ± 0.33	0.408
CRP (mg/l)	51.75 ± 124.70	9.60 ± 41.70	100.10 ± 134.40	0.001
invasive Beatmung (J/N)	28/69 (40.58)	3/23 (13.04)	25/46 (54.35)	0.001
invasive Beatmung, Dauer (Tage)*	34.00 ± 46.00	25.67 ± 10.69	34.00 ± 52.00	0.487
ECMO/ECCO₂R (J/N)	24/69 (34.78)	2/23 (8.70)	22/46 (47.82)	0.001
ECMO/ECCO₂R- Dauer (Tage)*	28.50 ± 23.00	23.00 ± 15.56	28.50 ± 26.00	0.649
Funktioneller Status (volle Unterstützung)	21/69 (30.43)	2/23 (8.70)	19/46 (41.30)	0.006
Rockwood Skala	6.00 ± 1.00	6.00 ± 0.00	7.00 ± 1.00	0.002
LAS ≥ 75 oder HU	39/69 (56.52)	8/23 (34.78)	31/46 (67.39)	0.019

Tab. 5: Prädiktoren vor Lungentransplantation. Kategoriale Merkmale werden als Fallzahl (%) und quantitative Merkmale als Median mit Interquartilbereich angegeben.

FEV₁: Forced Expiratory Volume in 1 second, Einsekundenkapazität; **FVC:** Forced Vital Capacity, forcierte Vitalkapazität; **CRP:** C-reaktives Protein, **ECMO:** Extrakorporale Membranoxygenierung, **ECCO₂R:** Extracorporeale CO₂-Elimination, **LAS:** Lung Allocation Score, Lungenallokationspunktzahl; **HU:** High Urgency (hohe Dringlichkeit).

* Berechnung der Mittelwerte + Standardabweichung der Patienten mit invasiver Beatmung oder ECMO/ECCO₂R, bei der Patientengruppe ohne 3MRGN/4MRGN lag hier eine Normalverteilung vor.

4.3.3. Mikrobiologische Kolonisationen (bakteriell und fungal)

In Abbildung 16, s. Anhang) sind die bakteriellen und fungalen Kolonisationen bei den Mukoviszidose-Patienten dargestellt. Die Tabelle 6 zeigt die wichtigsten Kolonisationen, die bei über 10% der Gesamtfälle (n = 69) auftraten.

Prädiktor Kolonisation vor LUTX	Alle n = 69	ohne 3MRGN/4MRGN (<i>P. aeruginosa</i>) Gruppe 1: n = 23	mit 3MRGN/4MRGN (<i>P. aeruginosa</i>) Gruppe 2: n = 46	P
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	63/69 (91.30)	23/69 (33.33)	46/69 (66.67)	0.001
<i>Achromobacter xylosoxidans</i>	8/69 (11.59)	2/23 (8.70)	6/46 (13.04)	0.357
<i>Aspergillus fumigatus</i>	32/69 (46.37)	8/23 (34.78)	24/46 (52.17)	0.207
Andere <i>Aspergillus spp.</i>	18/69 (26.09)	2/23 (8.70)	16/46 (34.78)	0.022
<i>Burkholderia cepacia</i> inkl. mit 3MRGN/4MRGN	7/69 (10.14)	2/23 (8.70)	5/46 (10.87)	1.000
<i>Candida albicans</i>	49/69 (71.01)	12/23 (52.17)	37/46 (80.43)	0.005
Andere <i>Candida spp.</i>	30/69 (43.48)	6/23 (26.09)	24/46 (52.17)	0.024
<i>Staphylokokkus aureus</i> MRSA	10/69 (14.49)	2/23 (8.70)	8/46 (17.39)	0.477
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	10/69 (14.49)	3/23 (13.04)	7/46 (15.21)	0.208
<i>Streptokokken spp.</i>	33/69 (47.83)	9/23 (39.13)	24/46 (52.17)	0.341

Tab. 6: Kolonisationen der CF-Patientenfälle vor LUTX. Die kategorialen Merkmale werden als Fallzahl (%) und quantitative Merkmale als Median mit Interquartilbereich angegeben. Kokolonisationen sind aufgelistet bei einem Anteil von $\geq 10\%$ der gesamten Fälle (n = 69).

Es lagen signifikante Gruppenunterschiede bei einer Kolonisation mit *Pseudomonas aeruginosa* (P = 0.001), andere *Aspergillus spp.*, *Candida albicans* und andere *Candida spp.* vor.

4.3.4. Daten der Organspender

Bei den Prädiktoren des Organspenders ergaben sich signifikante Gruppenunterschiede im Alter und BMI (kg/m²) (P = 0.003, P = 0.009), s. Tab. 7.

Prädiktor Organspender	Alle n = 69	ohne 3MRGN/4MRGN (<i>P. aeruginosa</i>) <u>Gruppe 1: n = 23</u>	mit 3MRGN/4MRGN (<i>P. aeruginosa</i>) <u>Gruppe 2: n = 46</u>	P
Alter	44.00 ± 21.00	38.00 ± 32	47.50 ± 19.00	0.003
männlich	31/69 (44.92)	10/24 (41.67)	21/46 (45.65)	1.000
weiblich	38/69 (55.07)	13/23 (56.52)	25/46 (54.35)	1.000
BMI (kg/m²)	23.00 ± 4.00	22.00 ± 5.00	24.00 ± 3.00	0.009
Nikotinabusus	16/69 (23.19)	4/23 (17.39)	12/46 (26.09)	0.544
TLC (l)	5.56 ± 2.08	5.43 ± 2.37	5.76 ± 2.12	0.166
Beatmungsdauer (Tage)	2.08 ± 3.70	1.98 ± 4.17	2.34 ± 3.66	0.465
pO₂ (mmHg) bei FiO₂= 1.0 vor Explantation	458.00 ± 129.00	485.00 ± 144.75	453.80 ± 133.99	0.149
CRP (mg/l)	90.00 ± 123.20	123.30 ± 144.00	85.00 ± 122.10	0.989

Tab. 7: Variablen der Organspender, n= 69. Kategoriale Merkmale werden als Fallzahl (%) und quantitative Merkmale als Median mit Interquartilbereich angegeben. **BMI:** Body-Mass-Index, **TLC:** Totale Lung Capacity, totale Lungenkapazität, **FiO₂:** Fraction of Inspired Oxygen, inspiratorische Sauerstofffraktion, **CRP:** C-reaktives Protein

Haupttodesursachen sind die Subarachnoidblutung (SAB) und das Schädel-Hirn-Trauma. Die Organzuteilung an die jeweilige Patientengruppe bezüglich 3MRGN/4MRGN wird ebenfalls in der Abb. 5 gezeigt. Aufgrund der hauptsächlich zerebralen Todesursachen der Spender und der jeweiligen geringen Fallzahlen, wurde hinsichtlich eines Einflusses auf die mikrobiologische Kolonisation (MRGN) nicht weiter analysiert.

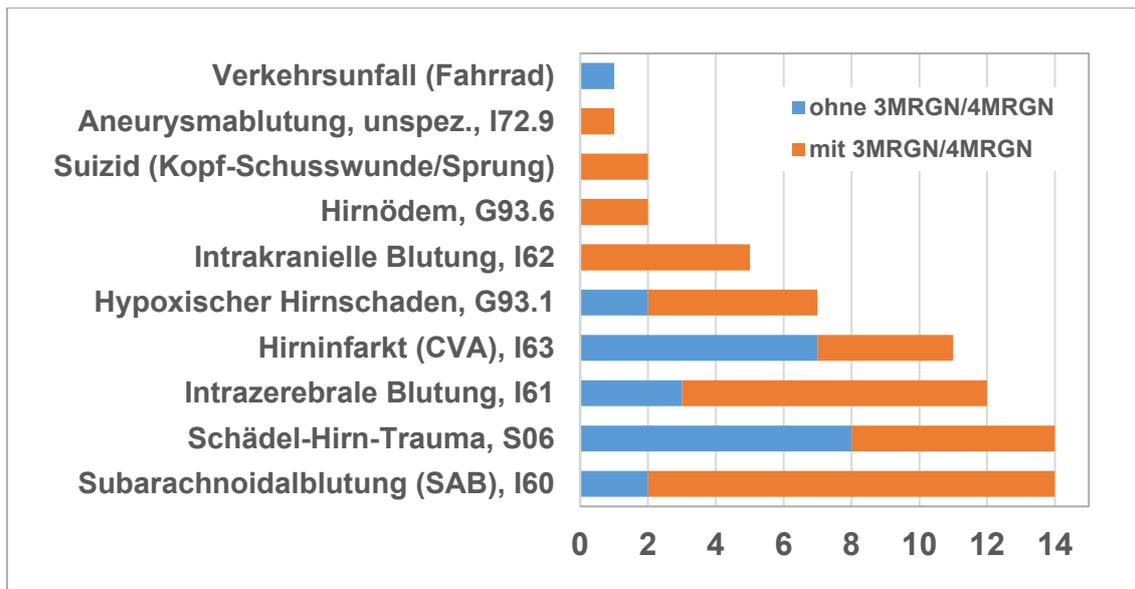


Abb. 5: Anzahl der Todesursachen (Organspendeempfänger mit ICD-Code), (n = 69)

Vergleich zwischen Organempfänger ohne 3MRGN/4MRGN (n = 23) und mit 3MRGN/4MRGN (*Pseudomonas aeruginosa*) (n = 46)

4.3.5. Klinischer Verlauf nach LUTX

Im klinischen Verlauf nach LUTX konnte ein signifikanter Gruppenunterschied beim Auftreten einer CLAD und bei der CLAD-freien Überlebenszeit ($P = 0.035$, $P = 0.005$) festgestellt werden. Bei der Patientengruppe ohne 3MRGN/4MRGN wurde prozentual eine häufigere CLAD ermittelt (28.26 versus 56.52). Es ist zu bedenken, dass diese Gruppe eine längere Überlebensrate aufweist und damit das Auftreten einer CLAD häufiger nachgewiesen werden kann. Das CLAD-freie Überleben in Monaten war bei der multiresistent besiedelten Patientengruppe wesentlich kürzer (24.10 versus 60.37), ($P = 0.005$), s. Tab. 8.

Verlauf <u>nach</u> LUTX	Alle n = 69	ohne 3MRGN/4MRGN (<i>P. aeruginosa</i>) <u>Gruppe 1: n = 23</u>	mit 3MRGN/4MRGN (<i>P. aeruginosa</i>) <u>Gruppe 2: n = 46</u>	P
Anzahl Hospitalisierungen	6.00 ± 12.00	7.00 ± 13.00	5.00 ± 11.00	0.107
CLAD (J/N)	26/69 (37.68)	13/23 (56.52)	13/46 (28.26)	0.035
CLAD-freies Überleben (Monate)	40.93 ± 86.47	60.37 ± 138.07	24.10 ± 74.47	0.005

Tab. 8: Klinischer Verlauf nach Lungentransplantation, n = 69. Kategoriale Merkmale werden als Fallzahl (%) und quantitative Merkmale als Median mit Interquartilbereich angegeben.

CLAD: Chronic Lung Allograft Dysfunction, chronische Dysfunktion des Lungentransplantates.

4.3.6. Kumulatives Überleben und Todesursachen der Organempfänger

Das mediane Überleben der Patientengruppe 1 (ohne Kolonisation mit *Pseudomonas aeruginosa*/ohne 3MRGN/4MRGN) betrug 16.14 Jahre nach LUTX. Bei den Mukoviszidose-Patienten mit 3MRGN/4MRGN (Patientengruppe 2) betrug das mediane Überleben 8.18 Jahre. Der Gruppenunterschied erweist sich als signifikant (Log-Rank-Test, $P = 0.048$).

In der univariablen Cox-Regression haben die Patienten mit 3MRGN/4MRGN ein etwa doppelt so hohes Sterberisiko wie ohne 3MRGN/4MRGN. Die Hazard Rate (HR) beträgt 2.070, ($P = 0.052$), s. Abb. 6.

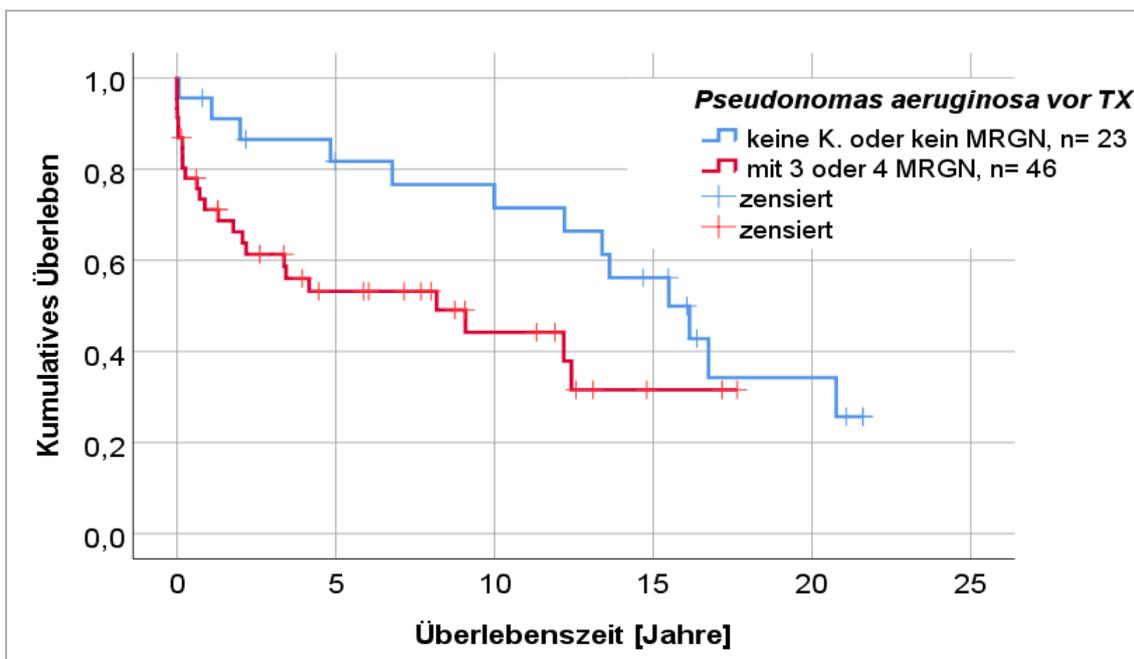


Abb. 6: Kumulatives Überleben der LUTX-Fälle bei CF-Patienten nach Kaplan-Meier-Kurve: Patientenfälle ohne Kolonisation (K.) mit *Pseudomonas aeruginosa* oder mit K. und ohne MRGN vor LUTX, n= 23; Patientenfälle mit K.von *Pseudomonas aeruginosa* und mit 3MRGN/4MRGN vor LUTX, n= 46; Log-Rank-Test, $P = 0.048$.

Univariable Coxregression (MRGN): Hazard Ratio (HR)= 2.070 bei einem 95%-Konfidenzintervall für HR: [0.994;4.308], **$P = 0.052$**

Insgesamt sind über den gesamten Zeitraum 37 CF-Patienten nach LUTX verstorben: 13/23 Patienten ohne 3MRGN/4MRGN (43.5%) versus 24/46 Patienten mit 3MRGN/4MRGN (47.8%).

Nach einem Jahr Follow-up sind 14/69 (9.7%) Patienten nach LUTX verstorben, nach 5 Jahren Follow-up sind 24/69 (34.8%) Patienten nach LUTX verstorben.

In Abb. 7 wird deutlich, dass eine Sepsis aufgrund einer Infektion die Haupttodesursache nach LUTX ist, bei 24/37 (64.9%) Patienten konnte diese Todesursache festgestellt werden. Bei den Malignomen handelte es sich um ein Bronchialkarzinom und eine Post-Transplantations-Lymphoproliferativer Erkrankung (PTLD). Bei den Infektionen handelt es sich hauptsächlich um ausschließlich bakterielle Infektionen 12/24 (50%), s. Abb. 8.

Bei den 12 LUTX-Fällen (nur bakterielle Infektionen) konnte in 8 LUTX-Fällen 3MRGN/4MRGN (*Pseudomonas aeruginosa*) (8/12, 66.7%) und in 2 LUTX-Fällen 4MRGN (*Burkholderia cepacia*-Komplex) (2/12, 16.7%) nachgewiesen werden.

Hinsichtlich einer Entstehung einer bakteriellen Infektion oder einer Infektion verursacht durch andere Erreger konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Patientengruppen (ohne 3MRGN/4MRGN, n = 8 und mit 3MRGN/4MRGN, n = 16) festgestellt werden.

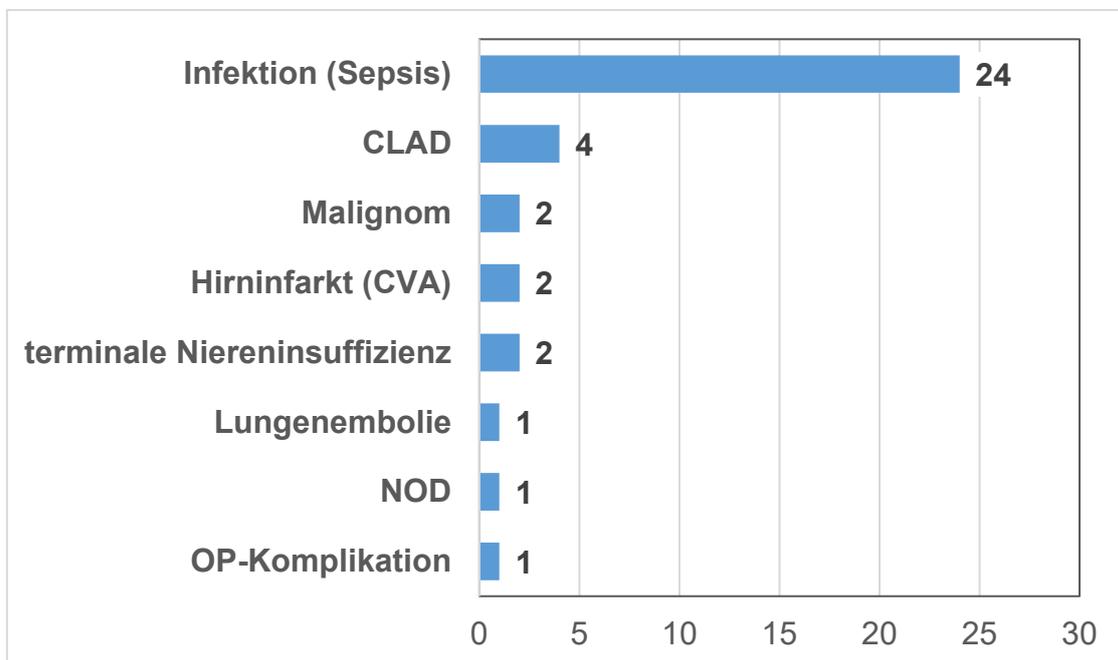


Abb. 7: Todesursachen der verstorbenen CF-Patienten nach LUTX-Fall (n= 37)

CLAD: Chronic Lung Allograft Dysfunction, chronische Dysfunktion des Lungentransplantates,

NOD: Non-okklusive Mesenterialschämie

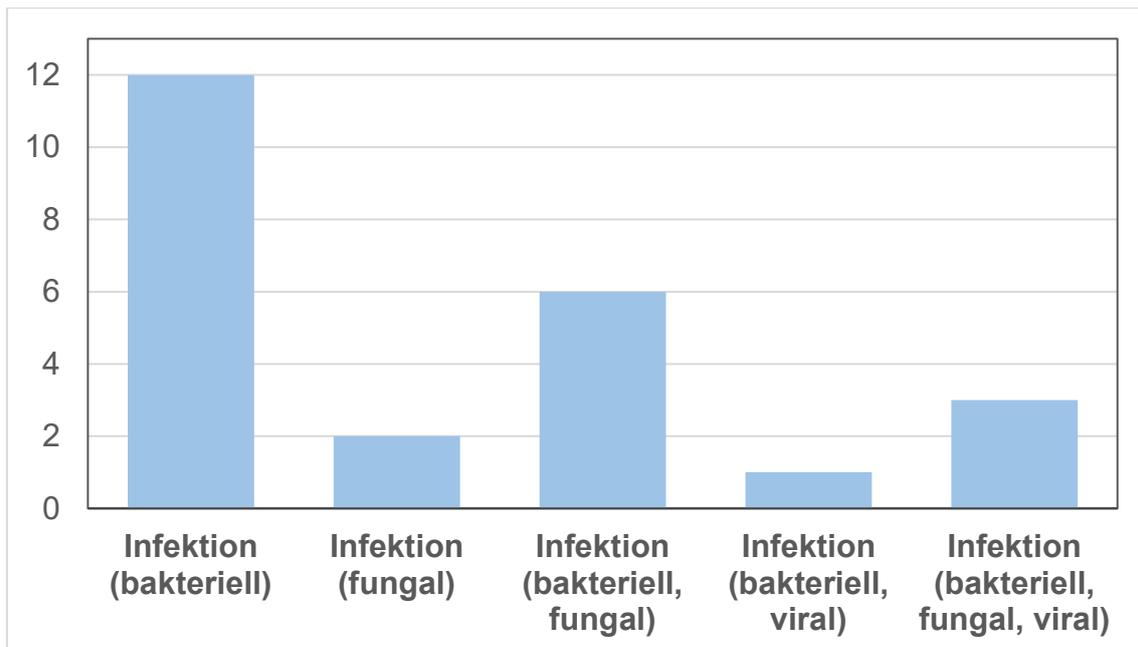


Abb. 8: Anzahl der Infektionen als Todesursache bei CF nach LUTX-Fall, 2 x mit septischer Embolie (1 x bakteriell, 1 x bakteriell, fungal)

Die längste Überlebensdauer nach LUTX betrug 21.96 Jahre bei einem mittlerweile 58-jährigen Mukoviszidose-Patienten (Stand 04.02.2021). Eine Besiedlung mit *Pseudomonas aeruginosa* vor LUTX lag bei ihm nicht vor, allerdings wurde bei ihm eine Besiedlung mit *Burkholderia cepacia* vor LUTX festgestellt.

4.4. Multivariable Analyse der Überlebenszeiten

Bei der bivariablen Cox-Regression konnten die Prädiktoren wie Geschlecht des Organempfängers, ReTX/ReReTX, LAS ≥ 75 oder HU, ECMO-Therapie als Störfaktoren (Confounder) in der statistischen Überlebenszeitanalyse erfasst werden, da eine Änderung der Hazard Rate im Vergleich zur univariablen Cox – Regression um über 10% festgestellt wurde.

Als Confounder konnten in den bivariablen Cox-Regressionen auch die benötigte Sauerstoffmenge (l/min) bei der LAS-Titration, der FEV₁-Wert (%), FVC-Wert (%), Kreatinin (mg/l), CRP (mg/l), invasive Beatmung, Beatmungsdauer, ECMO-Dauer, funktioneller körperlicher Status und die Rockwood-Skala identifiziert

werden. Diese Faktoren gehen in den LAS ein und wurden deshalb in der multivariablen Analyse nicht separat mitberücksichtigt.

Die multivariable Cox- Regression (Tab. 9) zeigt, dass der LAS ≥ 75 (oder HU-Listung) nicht signifikant in die Überlebenszeit eingeht ($P = 0.186$). Die multiresistente Besiedlung ($P = 0.036$), das Geschlecht ($P = 0.019$) und Re/ReRe-LUTX ($P = 0.023$) sind signifikant.

Prädiktor vor LUTX	HR	95 % Konfidenzintervall für HR		P
		Untere	Obere	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> mit 3MRGN/4MRGN	2.376	1.058	5.335	0.036
Geschlecht (W)	2.244	1.144	4.403	0.019
Re-/ Retransplantation	2.303	1.125	4.714	0.023
LAS ≥ 75 oder HU	1.639	0.788	3.406	0.186

Tab. 9: Ergebnisse der multivariablen Überlebenszeitanalyse (bei Prädiktoren vor LUTX) mittels Cox-Regression bei einem Konfidenzintervall von 95% über den gesamten Zeitraum. LAS: Lung Allocation Score, Lungenallokationspunktzahl, HU: High Urgency, HR: Hazard Ratio.

In Tab. 10 ist in der multivariablen Analyse der Prädiktor LAS ≥ 75 oder HU-Listung gegen den Prädiktor ECMO/ECCO₂R-Therapie getauscht. Die ECMO/ECCO₂R-Therapie wurde bei fast der Hälfte der Patientengruppe mit 3MRGN/4MRGN (47.82%) angewandt. Diese ist signifikant ($P = 0.014$), während die therapieresistente Kolonisation in dieser Konstellation der Variablen keine Signifikanz mehr aufweist ($P = 0.197$).

Prädiktor vor LUTX	HR	95 % Konfidenzintervall für HR		P
		Untere	Obere	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> mit 3MRGN/4MRGN	1.787	0.739	4.319	0.197
Geschlecht (W)	1.797	0.899	3.590	0.097
Re-/ Retransplantation	2.047	0.999	4.192	0.050
ECMO/ECCO ₂ R	2.929	1.246	6.886	0.014

Tab. 10: Ergebnisse der multivariablen Überlebenszeitanalyse (bei Prädiktoren vor LUTX) mittels Cox-Regression bei einem Konfidenzintervall von 95% über den gesamten Zeitraum. **ECMO:** Extrakorporale Membranoxygenierung, **ECCO₂R:** Extracorporeal CO₂-Elimination, **HR:** Hazard Ratio.

Bei der Cox-Regression in Tab. 11 geht die Kolonisation mit *Aspergillus fumigatus* und die ECMO/ECCO₂R-Therapie signifikant in die multivariable Cox-Regression bei einem 95% Konfidenzintervall ein (P = 0.037, P = 0.018). Die multiresistente Kolonisation mit *Pseudomonas aeruginosa* ist hier nicht signifikant (P = 0.393).

Prädiktoren vor LUTX	HR	95 % Konfidenzintervall für HR		P
		Untere	Obere	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> mit 3MRGN/4MRGN	1.473	0.606	3.581	0.393
Geschlecht Organempfänger (W)	1.982	0.985	3.991	0.055
<i>Aspergillus fumigatus</i>	2.150	1.047	4.416	0.037
ECMO/ECCO ₂ R	2.749	1.186	6.372	0.018

Tab. 11: Ergebnisse der multivariablen Überlebenszeitanalyse (vor LUTX) mittels Cox-Regression bei einem Konfidenzintervall von 95% über den gesamten Zeitraum. **ECMO:** Extrakorporale Membranoxygenierung, **ECCO₂R:** Extracorporeal CO₂-Elimination, **HR:** Hazard Ratio.

Eine multivariable Überlebenszeitanalyse mit den Organspender-Prädiktoren zeigte für die Patientengruppe mit multiresistenter Kolonisation mit *Pseudomonas aeruginosa* (3MRGN/4MRGN) eine schlechtere Überlebensprognose nach LUTX mit deutlicher Signifikanz (P = 0.008, HR = 3.52 mit einem 95%-Konfidenzintervall von [1.39;8.91]). Die Variablen des Organspenders (Geschlecht, Nikotinabusus, TLC (I), Beatmungsdauer vor Explantation) zeigten sich dabei nicht signifikant.

In der multivariablen Cox-Regression bezüglich des klinischen Verlaufes nach LUTX zeigt sich die therapieresistente Besiedlung höchst signifikant (P ≤ 0.001), HR = 5.647, s Tab. 12. Bei den Prädiktoren Hospitalisierung nach LUTX, CLAD-freies Überleben (Monate) und Todesursache Infektion (alle: bakteriell, fungal, viral bei insgesamt relativ geringer Fallzahl, n = 24, s. Abb. 8) ist die Hazard-Rate knapp unter 1. Es gibt bezüglich dieser Faktoren kein erhöhtes Sterberisiko für die Patientengruppe mit 3MRG/4MRGN.

Prädiktor klinischer Verlauf	HR	95 % Konfidenzintervall für HR		P
		Untere	Obere	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> mit 3MRGN/4MRGN	5.647	2.011	15.862	0.001
Hospitalisierung nach LUTX	0.944	0.890	1.001	0.052
CLAD-freies Überleben (Monate)	0.984	0.973	0.996	0.009
Todesursache Infektion (alle)	0.926	0.459	1.866	0.830

Tab. 12: Ergebnisse der multivariablen Überlebenszeitanalyse (Prädiktor: klinischer Verlauf) mittels Cox-Regression bei einem Konfidenzintervall von 95% über den gesamten Zeitraum. **CLAD:** Chronic lung allograft dysfunction, **HR:** Hazard Ratio.

5. Diskussion

5.1. Historie der Lungentransplantation

Die erste LUTX wurde 1963 von James D. Hardy in den USA durchgeführt, der Patient überlebte jedoch nur 18 Tage. Erst in den 80iger Jahren gelangen aufgrund der damals neuen Therapiemöglichkeit einer Immunsuppression mittels Ciclosporin (INN) die ersten längerfristig erfolgreichen Lungentransplantationen. Ciclosporin wird aus bestimmten Schlauchpilzen (*Tolypocladium inflatum*, *Cylindrocarpon lucidum*) isoliert und hemmt das Enzym Calcineurin. Dabei wird das körpereigene Immunsystem unterdrückt und somit Entzündungsreaktionen in der Transplantatlunge, den sogenannten Organabstoßungsreaktionen, entgegengewirkt.

Heute besteht die Immunsuppression üblicherweise aus einer Dreifachkombination: Calcineurin-Inhibitoren (Ciclosporin, Tacrolimus), Zellteilungshemmern (Azathioprin, Sirolimus, Everolimus, MMF, MPA) und Glukokortikoiden (Prednisolon).

Die optimale immunsuppressive Therapie ist immer eine schmale Gratwanderung zwischen Organabstoßungsreaktion (bei Unterdosierung) und gefährlichen Nebenwirkungen der Immunsuppressiva (bei Überdosierung) wie Malignomrisiko, toxischen Nebenwirkungen und einer Infektionsanfälligkeit (Bakterien, Pilze, Viren), die potentiell Morbidität und Mortalität nach LUTX entscheidend beeinflussen. Je nach Erregerspektrum und Antibiotikaresistenzen (MRGN) sind Infektionen mit hohen klinischen Risiken verbunden. Infektiöse Komplikationen können zum Tode führen und stellen eine enorme klinische Herausforderung dar.

Die Lungentransplantation hat sich aufgrund chirurgisch-technischer Fortschritte und der Weiterentwicklung der immunsuppressiven Therapie zu einer aussichtsvollen Therapiemöglichkeit bei terminalen Lungenerkrankungen etabliert. Seit 1988 hat global die Anzahl der durchgeführten Lungentransplantationen kontinuierlich zugenommen, 2017 wurden weltweit

4452 Lungentransplantationen (3.626 DLTX und 826 SLTX) durchgeführt (ISHLT 2019, <https://ishltregistries.org/registries/slides.asp>).

In Deutschland werden zurzeit etwa 350 LUTX jährlich durchgeführt. Im Jahr 2019 erfolgten in Deutschland insgesamt 353 Lungentransplantationen (327 doppelseitige LUTX (DLTX) und 26 einseitige LUTX (SLTX), s. Abb. 9. Die kombinierten Organtransplantationen in Deutschland 2019 (6 Herz-Lungentransplantationen und 2 Lungen-Leber-Transplantationen) sind dabei nicht eingerechnet [DSO Jahresbericht 2019, www.dso.de].

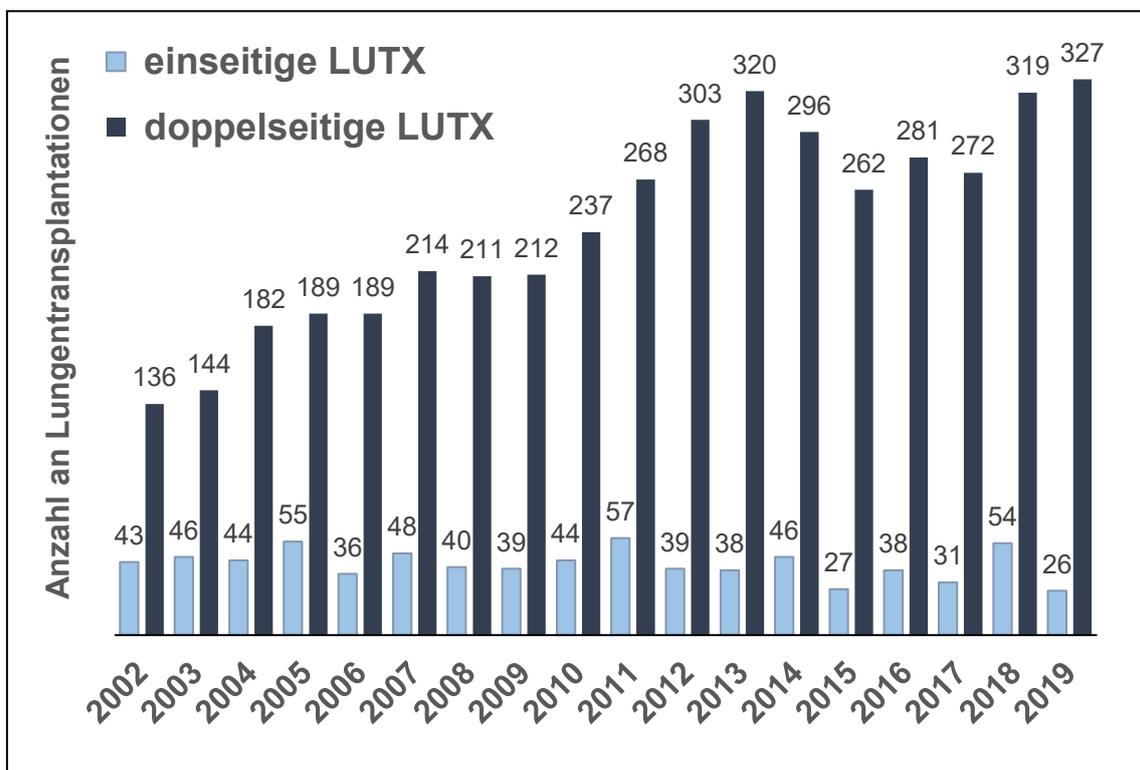


Abb. 9: Anzahl der Lungentransplantationen in Deutschland in den Jahren 2002 bis 2019
LUTX: Lungentransplantation, Eurotransplant, Statista, Stand 24.09.2020:
<https://de.statista.com/statistik/daten/studie/226652/umfrage/anzahl-der-lungentransplantationen-in-deutschland/>

Eine LUTX stellt nicht nur eine Chance auf eine deutliche Verbesserung der Lebensqualität dar, sondern auch auf eine mögliche längere Überlebenszeit. Die Lebenserwartung nach LUTX hat sich im Laufe der vergangenen 15 Jahren

stetig verbessert, nach 5 Jahren leben 58,7% und nach 10 Jahren 36,1% der Patienten.

Aktuell gibt es 13 Lungentransplantationenszentren in Deutschland. Das Lungentransplantationszentrum in Homburg/Saar (UKS) war 2019 das viertgrößte LUTX-Zentrum in Deutschland, (Abb. 10, DSO-Tätigkeitsbericht 2019). Das Lungentransplantationsprogramm am UKS besteht seit 1995.

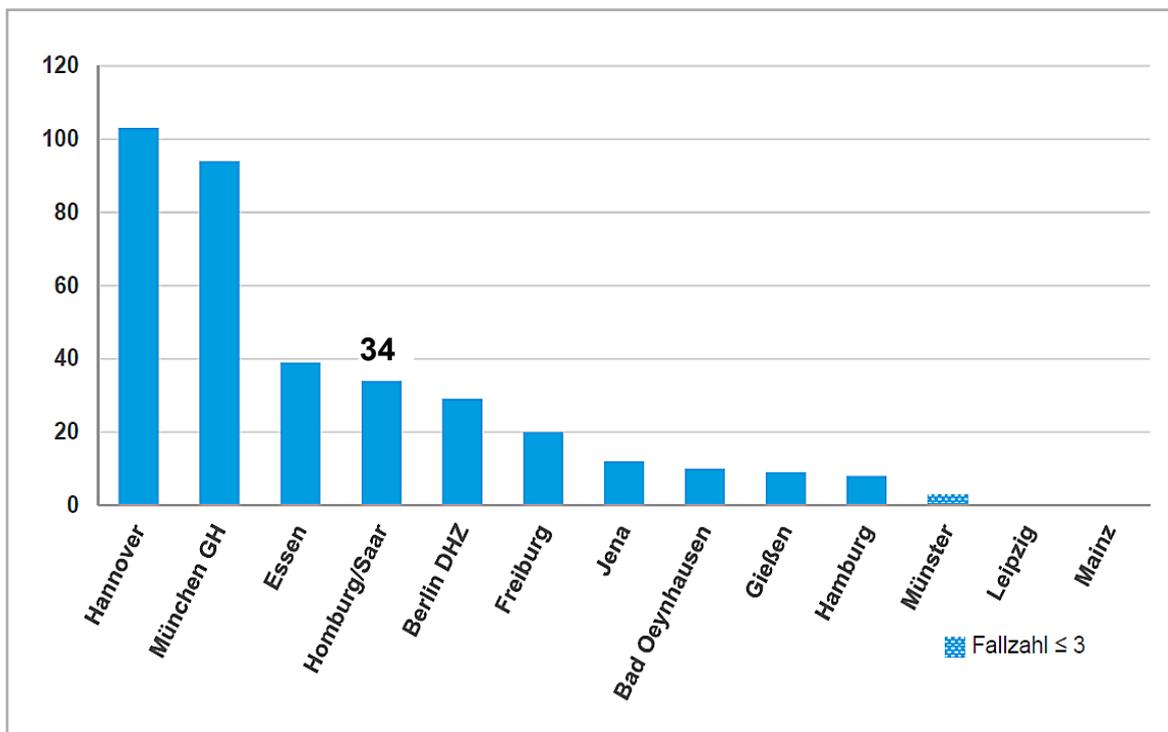


Abb. 10.: Anzahl der Lungentransplantationen in den LUTX-Zentren in Deutschland (2019)
(DSO Tätigkeitsbericht 2019 nach § 11 abs. 5 TPG, Stand Juni 2020, modif.),
www.dso.de/BerichteTransplantationszentren/Grafiken%20D%202019%20Lunge.pdf

Von Oktober 1995 bis August 2020 wurden insgesamt 361 Lungentransplantationen am UKS durchgeführt, die Anzahl der LUTX zeigt eine stetig steigende Tendenz auf. Die Anzahl an Lungentransplantationen am UKS ist insbesondere seit 2008 tendenziell deutlich angestiegen (Abb. 11).

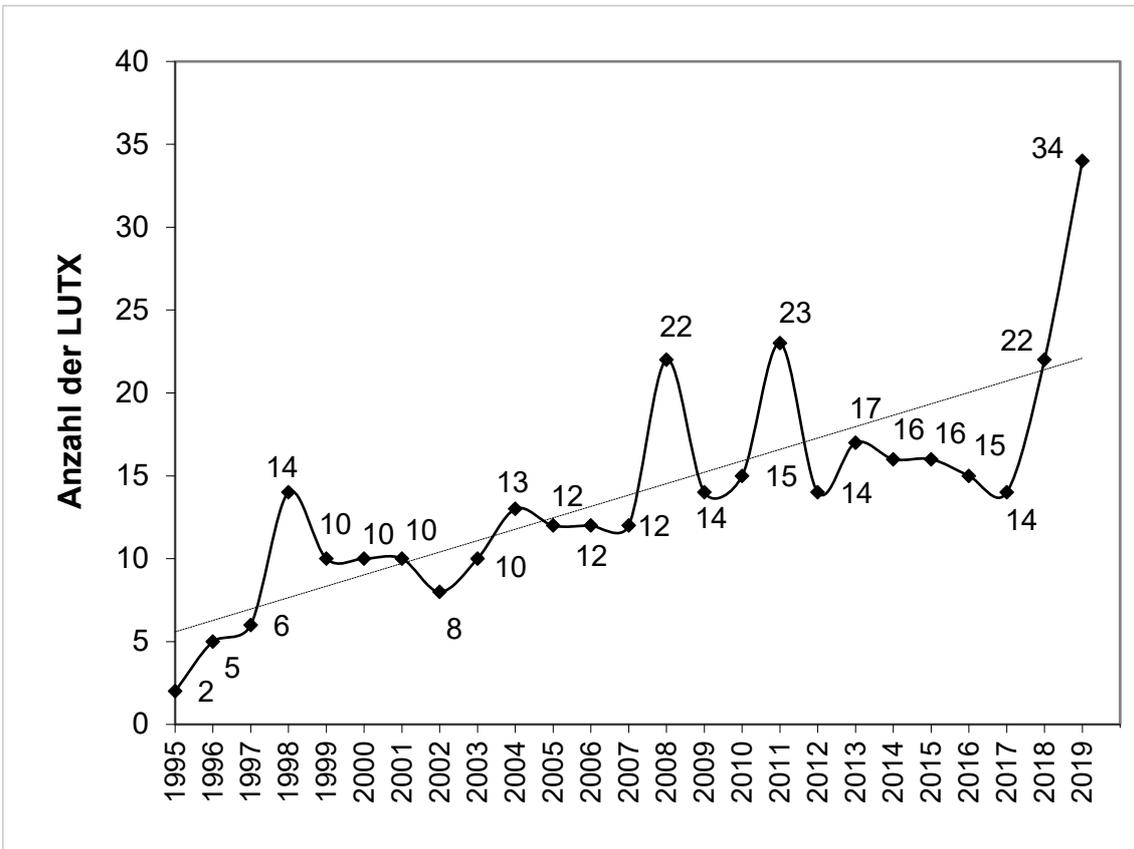


Abb. 11: Anzahl der Lungentransplantationen in Homburg/Saar am Universitätsklinikum des Saarlandes von 1995 bis 2019 mit Trendlinie

Im Jahr 2007 erfolgten bundesweit 4.58% der LUTX in Homburg/Saar (12 versus 262). Im Jahr 2019 wurden im UKS 34 LUTX durchgeführt, somit erfolgten 9.63% von allen in Deutschland durchgeführten LUTX in Homburg/Saar (34 versus 353), s. Abb. 10, Abb. 11. Dies entspricht einer Zunahme von 5.05% LUTX am UKS in den letzten 12 Jahren im bundesweiten Vergleich.

5.2. Indikatoren für eine Prätransplant-Assessment bei Mukoviszidose

Nach den aktuellen Richtlinien zur Organtransplantation der BÄK kann eine Aufnahme in die Warteliste für eine Lungentransplantation angezeigt sein bei nicht rückbildungsfähiger, fortschreitender, das Leben des Patienten gefährdender Lungenerkrankung, wenn keine akzeptable Behandlungsalternative besteht, die Erkrankung durch die Transplantation mit hinreichender Aussicht auf Erfolg behandelt werden kann und keine Gegenanzeigen gegen

eine Transplantation vorliegen [28]. Patienten können in die Warteliste zur Lungentransplantation aufgenommen werden, wenn die Überlebenschance oder die Lebensqualität nach Einschätzung der interdisziplinären Transplantationskonferenz mit Transplantation größer ist als ohne [28].

1. Kriterien für die Zuweisung in ein Transplantationszentrum [25], [88]:

Eine Transplantation sollte prinzipiell in Erwägung gezogen werden, wenn die geschätzte 2-Jahres-Überleben unter 50% liegt und eine NYHA-Klassifikation III-IV vorliegt, s. Tab.13.

NYHA-Klassifizierung	Atemnot
I (asymptomatisch)	keine
II (leichte Einschränkung)	bei stärkerer körperlicher Belastung
III (mäßige Einschränkung)	bei leichter körperlicher Belastung
IV (schwere Einschränkung)	Atemnot bereits in Ruhe

Tab. 13: Funktionelle Klassifizierung (NYHA-Klassifikation, mod.) [35]

Folgende Variablen müssen berücksichtigt werden:

- $FEV_1 < 30\%$ vom Soll und/oder rascher FEV_1 -Abfall trotz optimaler konservativer Behandlung
- Infekten mit nichttuberkulösen Mykobakterien (NTM) oder mit *Burkholderia cepacia*-complex
- weibliches Geschlecht
- Diabetes
- Malnutrition
- 6-Minuten-Gehstrecke < 400 m
- pulmonale Hypertonie, PAPm > 25 mmHg (Rechtsherzkatheter)

- rezidivierende Exazerbationen mit NIV und/oder intravenöser Antibiotikatherapien
- schwerwiegende und therapiefraktäre Hämoptysen
- Pneumothorax

Außer diesen Faktoren müssen die Motivation zur LUTX, aktuelle Lebenssituation (soziales Umfeld, Lebensqualität) des Patienten mitberücksichtigt werden. Kontraindikationen müssen ausgeschlossen werden: schädlicher Substanzgebrauch (z.B. Nikotin), bösartige Erkrankungen ohne ausreichend rezidivfreies Intervall [27].

2. Kriterien für die Aufnahme in Warteliste zur LUTX [25], [88]:

- chronisches Lungenversagen:
Hypoxie: $\text{PaO}_2 < 60 \text{ mmHg}$
Hyperkapnie: $\text{PaCO}_2 > 50 \text{ mmHg}$
- pulmonale Hypertonie
- häufige Hospitalisierungen
- rapide Verschlechterung der Lungenfunktion
- schwere Luftnot in Ruhe, NYHA IV
- Langzeit-NIV

Eine Multiresistenz von Krankheitserregern wird bei dem Prätransplant-Assessment gar nicht berücksichtigt, obwohl in vielen Studien gezeigt werden konnte, dass eine multiresistente Kolonisation mit einer schlechteren Prognose verbunden ist [78].

Für das Jahr 2019 sind die vorwiegenden Indikationen für eine Registrierung auf der Warteliste für Lungentransplantation bei Eurotransplant in Abb. 12 dargestellt. Die 3 häufigsten Indikationen für eine Neuanmeldung bei Eurotransplant waren die chronische obstruktive Erkrankung (COPD) (n = 134), die interstitielle Lungenerkrankung (n = 101) und die Mukoviszidose (n = 63). Die Mukoviszidose zählt zu den seltenen Erkrankungen, dennoch ist sie eine der

häufigsten Indikationen bei Neuanmeldungen von Patienten für die Warteliste zur Lungentransplantation.

Die Erkrankung steht in unserem LUTX-Zentrum und bei Eurotransplant, hinter COPD und ILD, an dritter Stelle, s. Abb. 2 und Abb. 12.

Dies zeigt den hohen klinischen Stellenwert der Erkrankung innerhalb der Transplantationsmedizin und die Notwendigkeit wissenschaftlicher Untersuchungen zur fortwährenden Verbesserung der Überlebensdauer der betroffenen Patienten nach LUTX. Insbesondere wurden die Auswirkungen einer therapieresistenten Kolonisation und die damit verbundenen Prädiktoren durch bisherige Studien noch nicht vollständig geklärt.

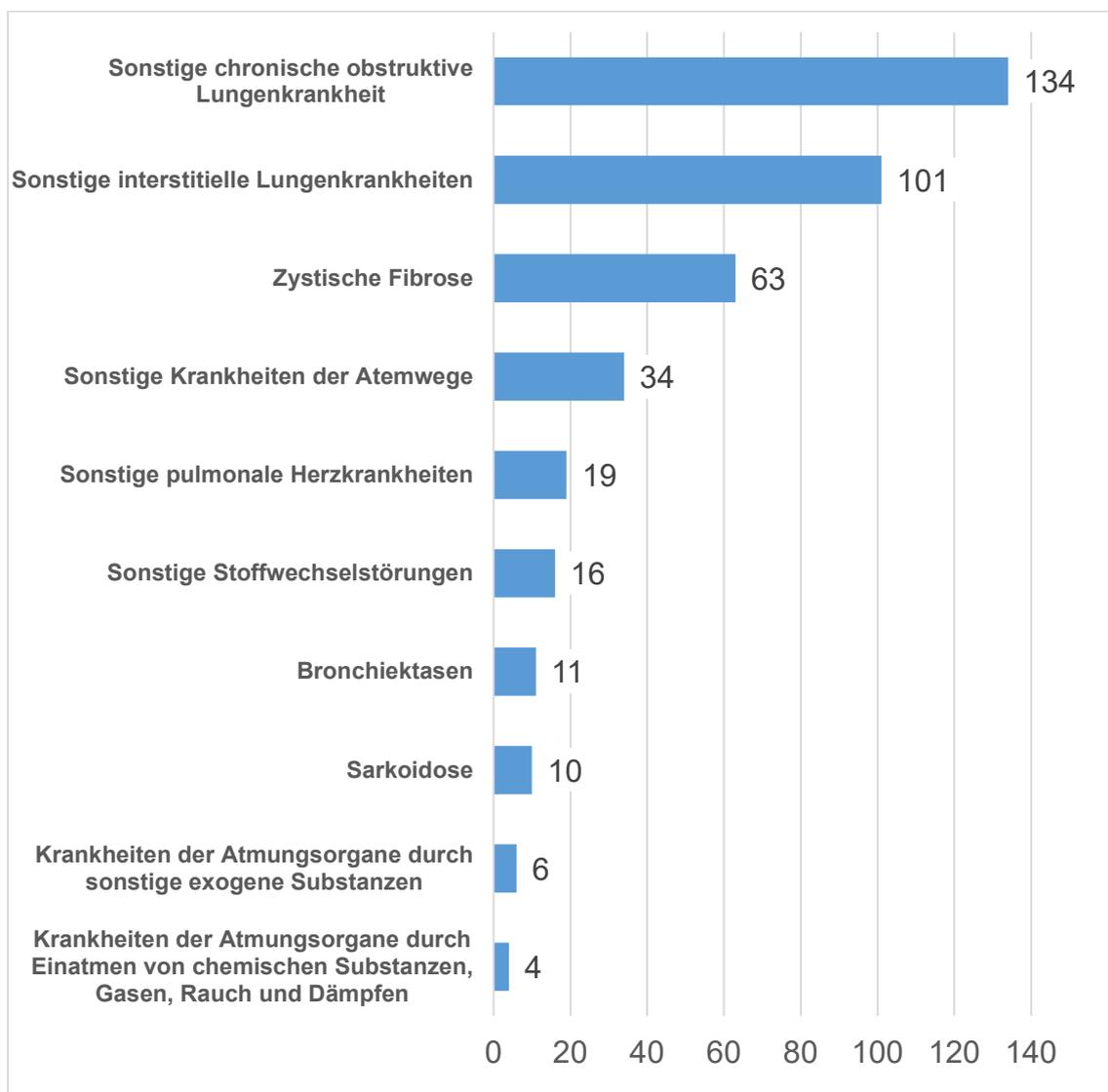


Abb. 12: Häufigste Indikationen bei Neuanmeldungen für eine Lungentransplantation bei Eurotransplant im Jahr 2019, Eurotransplant, Statista, Stand 09.04.2020: (<https://de.statista.com/statistik/daten/studie/441566/umfrage/haeufigste-indikationen-bei-neuanmeldungen-fuer-eine-lungentransplantation/>)

Die Aufnahme in die Warteliste zur Lungentransplantation wird in der Lungentransplantationskonferenz interdisziplinär diskutiert und beschlossen.

5.3. Interdisziplinäre Lungentransplantationskonferenz

Die interdisziplinäre Lungentransplantationskonferenz des Transplantationszentrums trifft die Entscheidung über die Aufnahme eines Patienten in die Warteliste bei Eurotransplant [27].

Die Studienergebnisse sollen bei Diskussionen und Beschlüssen in den interdisziplinären Lungentransplantationskonferenzen nützlich sein, wenn Mukoviszidose-Patienten mit therapieresistenter mikrobiologischer Kolonisation für Aufnahmen in die LUTX-Warteliste evaluiert werden. Außerdem soll die Datenanalyse zur Verbesserung der Beurteilung von Spenderorganen nach Organangeboten von ET dienen und somit bei Entscheidungen der Akzeptierung eines Organangebotes hilfreich sein.

Nach den Richtlinien zur Organtransplantation besteht die Lungentransplantationskonferenz am UKS aus 5 Mitgliedern der Fachrichtungen:

Herz-/Thoraxchirurgie, Pneumologie, Intensivmedizin, psychosomatische Medizin/Psychotherapie und Radiologie. Die Radiologie stellt die vom ärztlichen Direktor benannte unabhängige Disziplin dar, die nicht unmittelbar in das Transplantationsgeschehen eingebunden ist. Eine Entscheidung ohne Zustimmung des Herz- oder Thoraxchirurgen und des Pneumologen ist nicht vorstellbar [27].

Die medizinische Mikrobiologie, Hygiene und Infektionsmedizin werden demnach als Fachrichtung innerhalb der Lungentransplantationskonferenz leider gar nicht berücksichtigt. Gemäß den aktuellen Richtlinien der BÄK (2017) ist bei einem problematischen mikrobiologischen Status (z. B. bei einer Kolonisation mit dem *Burkholderia cepacia*-Komplex) lediglich eine infektiologische Stellungnahme für die Empfehlung einer antimikrobiellen Therapie im Rahmen der LUTX erforderlich [27].

5.4. Komplikationen einer Lungentransplantation

Eine Lungentransplantation kann mit schweren Komplikationen verbunden sein, u.a. eine primäre Transplantdysfunktion, chronische Abstoßung (CLAD), Infektionen (Bakterien *ohne* oder *mit* Antibiotika-Resistenzen, Pilze [z.B. *Aspergillus* spp.], oder Viren (z.B. Cytomegalie-Virus [CMV]). Nach einer LUTX kann ein akutes Nierenversagen oder eine chronische Niereninsuffizienz auftreten, die durch die Nebenwirkungen der Medikamente bedingt ist. Aufgrund der Immunsuppression können Krebserkrankungen wie Hauttumore oder andere Malignome auftreten [39]. Bei einem Anteil der Patienten muss eine Retransplantation oder sogar eine Re-Retransplantation in Erwägung gezogen werden, wenn die bisherige Transplantation nicht zum gewünschten Erfolg geführt hat.

5.5. Mikrobiologische Kolonisationen

Unter der mikrobiologischen Kolonisation (lat. *colonia*: Ansiedlung) versteht man die Besiedlung von Erregern (Bakterien, Pilze), die in der Regel für den gesunden Menschen nicht von hoher Bedeutung sind. Wenn das Immunsystem aber geschwächt oder immunsupprimiert ist, können die mikrobiologischen Besiedlungen zu problematischen Infektionen führen. Die respiratorische Funktionsstörung bei der Mukoviszidose begünstigt chronische Kolonisationen mit einem breiten Spektrum an pathogenen Erregern.

Infektionen können bei diesen Patienten nach LUTX zu schwerwiegenden klinischen Verläufen führen. Viele der Erreger können nosokominale Infektionen auslösen, da sie Oberflächen von Medizinprodukten besiedeln (z.B. Katheter, etc.). Eine Liste dieser Erreger ist vom Robert Koch Institut verfügbar (https://www.rki.de/DE/Content/Infeki/IfSG/Nosokomiale_Infektionen/liste_noso.html?nn=2395094, Stand 31.10.2020).

In Kap. 5.5.1. bis 5.5.3. werden die Bakterien und Pilze beschrieben, die in dieser Studie bezüglich Erregerhäufigkeit und Überlebenszeitanalysen berücksichtigt wurden.

5.5.1. Gramnegative Bakterien

Das *Achromobacter xylosoxidans* ist ein aerobes Oxidase- und Katalase-positives Bakterium und gehört zur Ordnung der Burkholderiales. Es ist gegen viele Antibiotika resistent und kann Infektionen auslösen wie Lungenentzündungen oder Harnwegsinfektionen.

Der *Burkholderia cepacia*-Komplex (BCC) ist eine Gruppe von Katalase produzierenden Bakterien der Gattung *Burkholderia* (Ordnung Burkholderiales), die im Grundwasser, feuchtem Boden oder an Pflanzen und deren Wurzeln vorkommen, aber auch in Krankenhäusern (Infusions- oder Katheterspüllösungen, etc.). Es handelt sich um Biofilm-bildende Feuchtkeime aus der Gruppe der Nonfermenter, das heißt, dass sie nicht zur Gärung befähigt sind. Sie gehören zu den „emerging pathogens“, d.h. zu den häufig multiresistenten Leitkeimen mit hoher klinischer Bedeutung [44]. Durch *B. cenocepacia* und *B. multivorans* können Harnwegsinfekte und schwere Pneumonien hervorgerufen werden. Bei Patienten mit Mukoviszidose kann eine BCC-Infektion zu schweren Exazerbationen der chronischen pulmonalen Symptomatik einhergehen bis hin zu erhöhter Letalität.

Bei Nachweis von BCC, ohne aktuelle Zeichen der Infektion, besteht das Risiko einer erhöhten Sterblichkeit des Organempfängers. Deshalb muss in der interdisziplinären Lungentransplantationskonferenz entschieden werden, ob der Patient auf die Warteliste aufgenommen werden kann.

Wird der Patient auf die Warteliste aufgenommen, muss eine Unterrichtung der Ständigen Kommission Organtransplantation über eine *Abweichung von der Beschränkung der Aufnahme in die Warteliste nach den Richtlinien für die Wartelisteführung und die Organvermittlung gem § 16 Abs. 1 S.1 Nr. 2 und 5 TGP* bei der BÄK erfolgen [27].

Das Bakterium *Pseudomonas aeruginosa* gehört zur Ordnung der Pseudomonadales. Es ist stäbchenförmig, aerob veratmend und nie Glukose fermentativ abbauend (= Nonfermenter, lat. *fermentum*: Gärung). Es zeichnet sich durch eine Anspruchlosigkeit seiner Lebensbedingungen aus und kommt vor allem in feuchten Milieu vor (Böden, Leitungswasser, Waschbecken, Duschen,

Beatmungsschläuche, etc.). Diese Art von Bakterien können eine Schleimhülle aus Zuckern (Alginat) herstellen. Die Namensgebung von *P. aeruginosa* bezieht sich auf die blau-grüne Farbe (lateinisch *aerugo*: grünspanartig), das Bakterium ist insbesondere bei Mukoviszidose-Patienten von besonders klinischer Bedeutung. *Pseudomonas aeruginosa* ist der häufigste Erreger einer chronischen Lungeninfektion bei Mukoviszidose und ist in den meisten Fällen mit einer Antibiotika-Multiresistenz (3MRGN/4MRGN) verbunden. Die Bakterien wachsen bei Mukoviszidose-Patienten im respiratorischen System in Mikrokolonien und sind durch ihre Schleimhülle (Biofilm) gut geschützt, somit sind sie sehr widerstandsfähig bezüglich der eigenen Körperabwehr oder Antibiotika (3MRGM/4MRGN).

Pseudomonas stutzeri zählt ebenso zu Ordnung der Pseudomonadales, das Bakterium kann ebenso Infektionen auslösen, kommt aber wesentlich seltener vor als *Pseudomonas aeruginosa*. Bei Menschen mit intaktem Immunsystem verursachen sie selten Erkrankungen. Bei Patienten mit geschwächtem Immunsystem oder bei Mukoviszidose-Patienten verursachen sie insbesondere *Pseudomonas*-Infektionen von Wunden, Atem- und Harnwegen, Herzerkrankungen, schwere Lungenentzündungen, in schwerwiegenden Verläufen sogar eine Sepsis.

Die Besiedlung oder Infektion mit multiresistenten Nonfermenter soll gemäß den *Richtlinien für die Wartelisteführung und die Organvermittlung gem § 16 Abs. 1 S.1 Nr. 2 und 5 TGP (2017, BÄK)* bei der Entscheidung zur Aufnahme in die Warteliste in den Lungentransplantationskonferenzen mit bedacht werden [27].

Stenotrophomonas maltophilia wurde früher *Pseudomonas maltophilia* und später *Xanthomonas maltophilia* genannt, bis das Bakterium 1993 den heute gültigen Namen erhielt. Es gehört zur Ordnung der Xanthomonadales und weist in der Regel eine eher niedrige Virulenz auf, aber bei Mukoviszidose-Patienten oder immunsupprimierten Patienten können schwerwiegende respiratorische Infektionen ausgelöst werden, insbesondere bei multiplen Resistenzen.

5.5.2. Grampositive Bakterien

Staphylokokkus aureus gehört zur Ordnung Bacillales und ist ein kugelförmiges Bakterium, das häufig in Traubenform angeordnet ist, altgriech. *Staphylé* (Weintraube), *kókkos* (Kern), lat. *aureus* (golden). Es gehört zu den wichtigsten nosokominalen Infektionen, da das Bakterium sehr widerstandsfähig ist gegen Austrocknung und zusätzlich häufig eine Reihe von Resistenzen gegenüber Antibiotika aufweist. Das Bakterium kann schwerwiegende respiratorische Infektionen, Harnwegsinfektionen oder eine Endokarditis auslösen. Infektionen, die durch den Methicillin-resistenten *Staphylokokkus aureus* (MRSA) verursacht sind, können bei einem schweren Verlauf zu einer Sepsis führen.

Die Gattung der Streptokokken (*Streptokokken spp.*) gehört zur Ordnung der Lactobacillales. Zur Gattung zählen eine Reihe von Spezies, die sich in gewundenen Ketten (griech. *Streptós*: gewunden) oder Paaren lagern und können eine Reihe von Erkrankungen auslösen, u.a. Pneumonien, Endokarditiden und Harnwegsinfektionen.

Klinisch relevant sind v.a. *S. pyogenes* (A-Streptokokken), B-Streptokokken und Pneumokokken (*Streptokokkus pneumoniae*).

5.5.3. Pilze

Bei *Aspergillus fumigatus* handelt es sich um Schimmelpilze aus der Gattung der Gießkannenschimmel und der Ordnung der Eurotiales. Der Name stammt von lat. *fumus*, der Rauch, da der Pilz eine rauchgrüne Farbe besitzt, die vom Pigment in den Sporen verursacht wird. *Aspergillus fumigatus* ist in den Atemwegen der Mukoviszidose-Patienten der häufigste fungale Erreger [65]. Eine Infektion mit dem Pilz kann eine allergische bronchopulmonale Aspergillose (ABPA), eine chronische pulmonale Aspergillose (CPA) oder eine invasive pulmonale Aspergillose (IPA) in der Lunge verursachen. Es kann sich ein sogenanntes „Aspergillom“ in den pulmonalen Kavernen entwickeln, dieses wird deshalb auch als „Pilzball“ bezeichnet. Die durch den Schlauchpilz verursachten Erkrankungen führen zur Entzündung der Atemwege, Husten, Hämoptysen und

Atemnot, in schweren Fällen kann die Kolonisation sogar tödlich enden. Die Erkrankungen können auch durch andere *Aspergillus spp.* wie z.B. *Aspergillus niger*, *Aspergillus flavus* ausgelöst werden [15] [41] [42].

Candida albicans ist ein Hefepilz der Gattung *Candida* (Ordnung: Saccharomycetes, Echte Hefen), und ist der häufigste Erreger der Candidose. Die Candidose ist ein Sammelbegriff für Infektionserkrankungen durch Pilze der Gattung *Candida*. Der Hefepilz kann einen schützenden Biofilm ausbilden, der auch zur Wechselwirkung mit vielen anderen Mikroben des Mikrobioms dient und zur Unwirksamkeit von Immunzellen oder Antimykotika führt [54].

Zur Gattung von Hefepilzen zählen auch andere *Candida*-Arten (*Candida spp.*) wie *Candida dubliniensis*, *Candida glabrata*, *Candida krusei*, *Candida tropicalis*, *Candida parapsilosis*. Diese *Candida*-Arten gelten ebenfalls als Auslöser von sogenannten Candidosen [15].

5.6. Infektionen

Das Wort Infektion stammt aus dem lateinischen Wort „*inficere*“ und bedeutet „Ansteckung“, wörtlich „Hineintun“.

Eine Infektion wird durch Mikroorganismen (Bakterien, Pilze, Viren) ausgelöst, dabei sind Krankheitserreger (Pathogene) in den Organismus eingedrungen und vermehren sich dort (Kolonisation). Dadurch können Entzündungszeichen, Krankheitssymptomen und lebensbedrohliche Verläufe hervorgerufen werden.

Bei lungentransplantierten Patienten ist das Immunsystem geschwächt, dadurch können Infektionen zu schweren postoperativen Komplikationen führen bis hin zum Tod.

Wurden therapieresistente Krankheitserreger bei Patienten bereits vor Aufnahme auf die Warteliste zur LUTX nachgewiesen, sollte eine Möglichkeit zur Eradikation überprüft werden, da Infektionen durch mikrobiologische Besiedlungen (Bakterien, Pilze, Viren) nach LUTX mit Komplikationen verbunden

sind und die Haupttodesursache innerhalb des ersten Jahres nach einer Transplantation sind, s. Abb. 13, <https://ishltregistries.org/registries/slides.asp>).

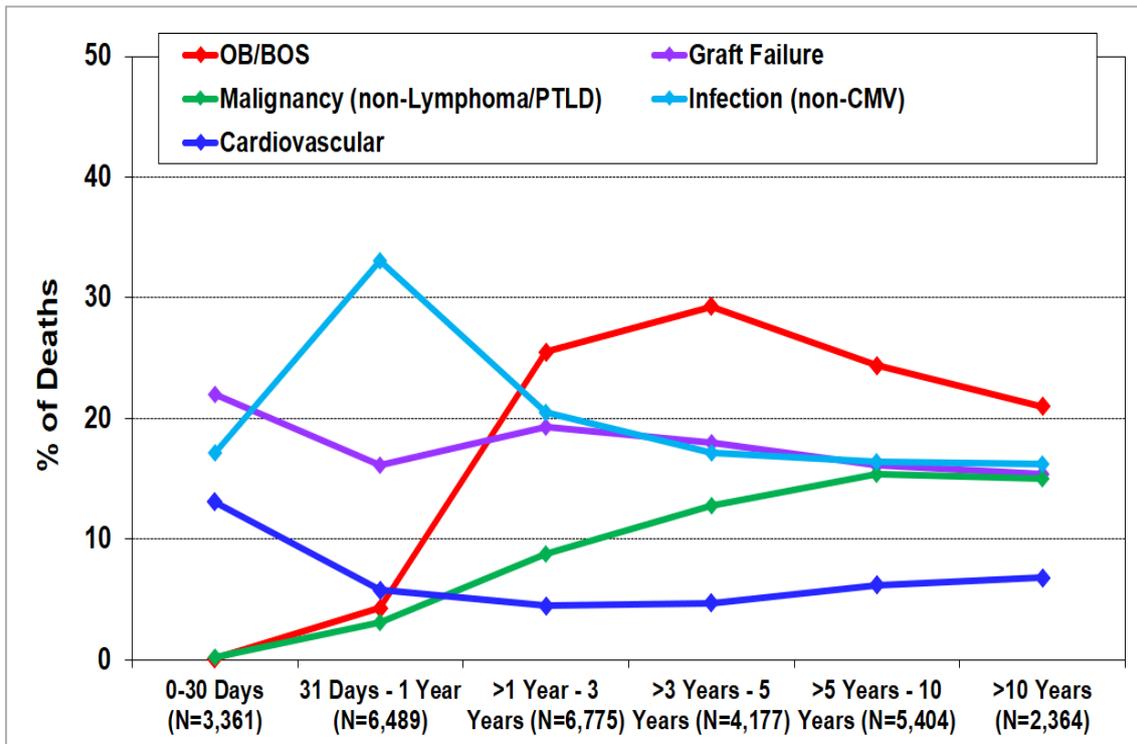


Abb. 13.: Todesursachen nach LUTX (ISHLT 2019),
<https://ishltregistries.org/registries/slides.asp>, Stand 10.10.2020, **OB**: Obliterans Bronchiolitis,
BOS: Bronchiolitis obliterans Syndrom, **PTLD**: Post-transplant lymphoproliferative disorder,
CMV: Cytomegalovirus

Das Cytomegalovirus (CMV) wurde als Infektionsursache in Abb. 13 ausgeschlossen.

Ein Jahr nach der Lungentransplantation steht die Bronchiolitis obliterans (OB) bzw. das Bronchiolitis obliterans Syndrom (BOS), das mit einer Obstruktion der kleinen Atemwege einhergeht und eine Form der chronischen Abstoßung darstellt, an erster Stelle als Todesursache nach LUTX.

Weitere wesentliche Todesursachen nach LUTX sind kardiovaskuläre Erkrankungen, Tumorerkrankungen und Transplantversagen (s. Abb. 13).

5.7. Diskussion der Ergebnisse

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, den Einfluss der Kolonisation mit therapieresistenten Krankheitserregern bei Patienten mit Mukoviszidose auf die Überlebensrate nach Lungentransplantation zu untersuchen. Dabei sollte die Relevanz bestimmter Prädiktoren vor LUTX und im klinischen Verlauf nach LUTX herausgearbeitet werden.

Zunächst wurde eine Überlebenszeitanalyse von allen 361 am UKS lungentransplantierten Patientenfällen zwischen 10/1995 und 08/2020 durchgeführt, um prinzipiell das Überleben bei Mukoviszidose mit allen anderen Grunderkrankungen zu vergleichen. Anschließend wurden bei 69 LUTX-Fällen aufgrund einer Mukoviszidose hinsichtlich einer multiresistenten Kolonisation mit *Pseudomonas aeruginosa* (3MRGN/4MRGN) multivariable Cox-Regressionen durchgeführt.

Die wesentlichen Erkenntnisse dieser retrospektiven Analyse sind:

- I. Das kumulative Überleben nach Kaplan-Meier der Patienten mit Mukoviszidose bei multiresistenter Besiedlung mit *Pseudomonas aeruginosa* (3MRGN/4MRGN) ist signifikant schlechter als bei Patienten ohne 3MRGN/4MRGN (P = 0.048). Das Sterberisiko ist tendenziell etwa doppelt so hoch wie bei Patienten ohne 3MRGN/4MRGN (HR = 2.070, P = 0.052).
- II. Bei Kolonisation mit *Pseudomonas aeruginosa* (3MRGN/4MRGN) sind bezüglich der Sterberate (nach LUTX) weibliches Geschlecht des Empfängers, eine Retransplantation/Re-Retransplantation, die Kokolonisation mit *Aspergillus fumigatus* signifikant ungünstige Prädiktoren (vor LUTX). Eine ECMO/ECCO₂R-Therapie (vor LUTX) ist der lebenslimitierendste Prädiktor in der multivariablen Überlebenszeitanalyse.

- III. Das Spenderorgan hat keine signifikante Relevanz in der multivariablen Überlebenszeitanalyse.
- IV. Bei multiresistenter Besiedlung mit *Pseudomonas aeruginosa* (3MRGN/4MRGN) besteht kein erhöhtes Risiko an einer Infektion zu versterben im Vergleich zur Patientengruppe ohne 3MRGN/4MRGN.

5.7.1. Überleben bei Mukoviszidose nach LUTX

Die Überlebensraten der International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT 2019) zeigen, dass bei Mukoviszidose-Patienten nach LUTX, im Vergleich zu Patienten mit anderen Grunderkrankungen, eine signifikant längere Überlebenszeit nach LUTX zu erwarten ist. Dabei wurden die Grunderkrankungen (Mukoviszidose, COPD, Alpha-1-Antitrypsin-Mangel, IPAH, ILD) paarweise miteinander verglichen.

Kumulativ leben hier nach 5 Jahren LUTX 60.73 % der Patienten bei allen Grunderkrankungen, bei den Mukoviszidose-Patienten sind es 64.58 % (60.73% vs. 64.58%), nach 10 Jahren sind es 42.06% vs. 49.65%.

Die internationale mediane Überlebenszeit der Mukoviszidose-Patienten nach Lungentransplantation beträgt 9.9 Jahre (von 1992 bis 2017, n = 9.428) [ISHLT 2019, <https://ishltregistries.org/registries/slides.asp>].

Aus den Ergebnissen der vorliegenden Studie geht hervor, dass die Überlebensrate bei Mukoviszidose nach LUTX nicht signifikant besser ist als bei allen anderen Indikationen (Grunderkrankungen) für eine LUTX (Log-Rank-Test, P = 0.117). Abb. 4 zeigt, dass die beiden Kaplan-Meier-Überlebenskurven bis ca. 2 Jahre nach LUTX fast überdeckend verlaufen. Hierbei ist zu bedenken, dass am UKS 8 Retransplantationen und eine Re-Retransplantation bei Mukoviszidose mit eingerechnet sind und bei 24 Mukoviszidose-Patienten aufgrund der fortgeschrittenen schwerwiegenden Erkrankung z.B. eine ECMO/ECCO₂R-Therapie oder eine invasive Beatmung auf einer Intensivstation vor LUTX durchgeführt werden musste. Durch diese Faktoren ist die relativ hohe Sterblichkeit in der Anfangsphase nach LUTX zu erklären und das leicht

ungünstigere Versterben im 5-Jahres-Follow-up im internationalen Vergleich (ISHLT) (61.13% versus 64.58%). Das mediane Überleben der Mukoviszidose-Patienten nach LUTX dieser Studie liegt mit 12.16 ± 2.15 Jahren im internationalen Vergleich (ISHLT) aber höher (12.16 versus 9.9 Jahre). Das kumulative Überleben im Langzeitverlauf, insbesondere auch nach 10 Jahren ist am UKS im internationalen Vergleich vergleichbar (51.12% versus 49.65%). Die Überlebensdaten lassen sich sicherlich nicht ganz präzise miteinander vergleichen, da die Lebenszeitprognose von vielen präoperativen Faktoren (Retransplantation, ECMO/ECCO₂R, invasive Beatmung, LAS, etc.) abhängt. Die evident verbesserte postoperative Überlebensrate der Patienten mit Mukoviszidose lässt sich im Vergleich zu anderen Grunderkrankungen durch das jüngere Lebensalter bei LUTX und die insgesamt geringere Anzahl von maßgeblichen Komorbiditäten erklären (z.B. koronare Herzkrankheit, etc.) [31] [50].

Studien	Medianes Überleben [Jahre]
Gilljam M, 2017 (Schweden), n = 115, [24]	13.10
UKS, vorliegende Studie, n = 69	12.16
Yeung JC, 2020 (Kanada), n = 364, [91]	~ 10.00
International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT, 2017), n = 9.428 https://ishltregistries.org/registries/slides.asp	9.90
Lay C, 2019 (Kalifornien, USA), n = 697, [46]	9.20
Savi D, 2018 (Italien), n = 123, [73]	8.20
Dobbin C, 2004 (Australien), n = 54, [19]	5.58

Tab. 14: Medianes Überleben bei Mukoviszidose (CF) nach Lungentransplantation im internationalen Vergleich

Das mediane Überleben der Mukoviszidose-Patienten nach LUTX liegt am UKS bei 12.16 Jahren und steht somit an zweiter Stelle der in Tab. 14 aufgelisteten internationalen Studien.

5.7.2. Problemkeim bei Mukoviszidose: *Pseudomonas aeruginosa*

Mehr als 90% der Mukoviszidose- Patienten sind vor einer Lungentransplantation mit gramnegativen Krankheitserregern (Non-Fermentern) kolonisiert, meistens sind diese Erreger gegen ein oder zahlreiche Antibiotika resistent [26].

Das gramnegative Bakterium *Pseudomonas aeruginosa* wurde in der vorliegenden Arbeit zur Analyse gewählt, da dieses mit zunehmendem Altern der Patienten bei Mukoviszidose als Erreger dominiert [34]. Die Anzahl an Studien bezüglich des Einflusses der multiresistenten Besiedlung auf die Überlebensrate nach LUTX ist sehr gering, die allgemeine Datenlage ist relativ unklar. In einer internationalen Studie der ISHLT (2019) wurde das Überleben von Mukoviszidose-Patienten mit und ohne MRGN im 90-Tage-FU und 1-Jahres-FU verglichen, es wurde kein Unterschied festgestellt [46]. Ein Langzeit-Follow-up wurde nicht analysiert. In dieser Studie ist völlig unklar, welche präoperativen und postoperativen Faktoren die entscheidenden Rollen spielen, es werden genaue multidisziplinäre Evaluationen für LUTX-Kandidaten und weitere Studien bezüglich einen prä-LUTX und post-LUTX Managements empfohlen [46].

Die multiresistente Kolonisation mit *Pseudomonas aeruginosa* (3MRGN/4MRGN) vor LUTX stellt in der vorliegenden Studie kumulativ ein relevanter lebensverkürzender Faktor nach LUTX dar, s. Abb. 6 (P = 0.048).

5.7.3. Geschlechtsdimorphismus bei Mukoviszidose („CF Gender Gap“)

Die ISHLT (2019) zeigt, dass das weibliche Geschlecht bei allen Lungentransplantationen aufgrund verschiedener Erkrankungen im Zeitraum zwischen 01/1992 – 06/2017 eine signifikante bessere Überlebensrate aufweist als das männliche Geschlecht (P < 0.001), <https://ishltregistries.org/registries/slides.asp>.

Bei der Erkrankung Mukoviszidose ist es genau umgekehrt, hier hat das männliche Geschlecht einen Überlebensvorteil, eine genaue wissenschaftliche Erklärung gibt es bislang noch nicht. Der Geschlechtsdimorphismus wurde in verschiedenen Studien durch weibliche Geschlechtshormone erklärt, der Effekt wird als „*CF Gender Gap*“ („CF Geschlechterkluft“) bezeichnet. Es konnte gezeigt werden, dass Östrogen epitheliale Natriumkanäle modulieren kann, dies führt zu einer weiteren Reduktion der Flüssigkeitsschicht der Schleimhaut (*Airway Surface Liquid*) und Verschlechterung der mukoziliären Clearance [32] [69]. Demnach ist das Chloridkanalprotein CFTR bei Frauen mit Mukoviszidose offenbar nicht das einzige klinische Problem. Außerdem verstärkt ein erhöhter Östrogenspiegel die Virulenz von *Pseudomonas aeruginosa* und damit assoziierte Lungenexazerbationen bei Frauen mit Mukoviszidose [83].

In einer englischen Studie wird die bessere Lungenfunktion (FEV₁% Soll) beim männlichen Geschlecht als mögliche Ursache für die verbesserte Überlebensrate in Betracht gezogen [80]. Diese Studienergebnisse könnten auch den Geschlechtereffekt in der vorliegenden Studie erklären, die mikrobiologische Kolonisation oder Infektion ist mit einer Verschlechterung der Lungenfunktion verbunden und verstärken sogar noch möglicherweise den Geschlechterunterschied.

5.7.4. Body-Mass-Index (BMI) bei Mukoviszidose

Mukoviszidose-Patienten sind aufgrund der Verdauungsstörungen meistens sehr untergewichtig, eine ausgeprägte Kachexie bei den Entscheidungen zur Aufnahmen in die Warteliste zur LUTX als relative Kontraindikation häufig mitbedacht und diskutiert [31]. Der Body-Mass-Index (BMI) zeigte sich allerdings in den Überlebenszeitanalysen dieser Studie nicht signifikant. In einer amerikanischen Studie konnte nachgewiesen werden, dass Mukoviszidose-Patienten mit mäßigem oder schwerem Untergewicht (BMI < 17 kg/m²) im Vergleich zu Patienten mit einem BMI ≥ 17 kg/ m² kein erhöhtes Sterberisiko haben (HR = 1.09, P = 0.38) [64]. Starkes Untergewicht erweist sich demnach nicht als eine LUTX-Kontraindikation.

5.7.5. Retransplantation bei Mukoszidose

Eine Retransplantation ist immer mit einem schlechteren Prognose verbunden, die ISHLT gibt ein medianes Überleben aller Retransplantationen von 6.2 Jahren (2010-06/2017) an, bei einer Doppellungentransplantation 7.8 Jahre (1992 – 06/2017) <https://ishltregistries.org/registries/slides.asp>. Es ist deshalb nicht beachtlich, dass eine Retransplantation oder Re-Retransplantation signifikant in die multivariable Cox-Regression eingeht.

5.7.6. ECMO

Bei der ECMO- oder ECCO₂R-Therapie handelt es um Lungenunterstützungssysteme auf einer Intensivstation, die teilweise oder vollständig die Atemfunktion von Patienten übernehmen. (ECMO = Extrakorporale Membranoxygenierung, ECCO₂R = Extracorporeal CO₂-Elimination). Eine invasive Beatmung und extrakorporaler Lungenersatz ohne vorherige Aufnahme in die Warteliste stellt, gemäß den aktuellen Richtlinien für Organtransplantation der Bundesärztekammer (§ 16 TPG, 2017), eine Einschränkung der Aufnahme in die Warteliste bei Eurotransplant dar. Bei einer Patienten-Registrierung bei Eurotransplant muss die Bundesärztekammer darüber unterrichtet werden [27].

Eine ECMO kann eine angemessene „bridge-to-lung-transplantation“- Therapie bei LUTX-Hochrisikopatienten mit verschiedenen Lungenerkrankungen sein [45] [91].

Die therapieresistente Kolonisation mit *Pseudomonas aeruginosa* (3MRGN/4MRGN) wirkt sich in allen multivariablen Cox-Regressionen signifikant aus (Tab. 9), nur in Verbindung mit einer ECMO/ECCO₂R-Therapie nicht mehr, s. Tab. 10. und Tab.11.

Bei den Mukoviszidose-Patienten mit multiresistenter Besiedlung (3MRGN/4MRGN) zeigt sich eine ECMO/ECCO₂R-Therapie in der vorliegenden Studie als der signifikant wichtigste lebenslimitierende Faktor. Die multiresistente Besiedlung tritt in der multivariablen Überlebenszeitanalyse sogar in den Hintergrund und ist nicht mehr signifikant (s. Tab. 10 und Tab. 11). Neuregistrierungen bei Eurotransplant von Patienten mit ECMO/ECCO₂R sollten im Zusammenhang mit therapieresistenter Kolonisation demnach sehr sorgfältig und interdisziplinär überdacht werden. Vielleicht sollten die medizinische Mikrobiologie, Hygiene und Infektionsmedizin in diesen Fällen bei den Entscheidungen in den Lungentransplantationskonferenzen noch stärker eingebunden werden.

5.7.7. Lung Allocation Score

Der Zweck des Lung Allocation Score (LAS) ist den klinischen Gesamtzustand des Patienten und die Aussicht auf eine erfolgreiche LUTX in einer Punktzahl abzubilden [28] [47].

Das vorherige (bis Dezember 2011) wartezeitbasierte System mit Dringlichkeit hat in Deutschland dazu geführt, dass über zwei Drittel der Empfänger im dringlichen (Status U) oder hochdringlichen (Status HU) transplantiert wurden, jedoch ohne dabei die Erfolgsaussicht und insbesondere das Überleben nach LUTX zu berücksichtigen. Die Einführung des LAS-Systems hat zu einem Rückgang der Sterbefälle auf der Warteliste geführt, und das Überleben nach LUTX hat sich verbessert [28].

Die Wartezeit bis zur LUTX kann sich je nach Dringlichkeit von wenigen Tagen bis zu einigen Jahren erstrecken.

In der vorliegenden Studie betrug die mittlere Wartezeit bei den Mukoviszidose-Patienten 1.54 ± 1.73 Jahre.

LAS calculator

Please note: The print button is only visible after filling out the form.

Date of birth	<input type="text"/>	* dd-mm-yyyy
Height	<input type="text"/>	* cm
Weight	<input type="text"/>	* kg
Lung Diagnosis Code	<input type="text"/> *	
Assistance level	<input type="text"/>	* *
Diabetes	<input type="text"/>	* *
Assisted Ventilation	<input type="text"/> *	
Supplemental Oxygen	<input type="text"/>	* *
Amount of oxygen	<input type="text"/>	* <input type="text"/> *
FVC predicted	<input type="text"/>	%
Pulmonary Artery Systolic Pressure	<input type="text"/>	mmHg
Mean Pulmonary Artery Pressure	<input type="text"/>	mmHg
Pulmonary Capillary Wedge Mean	<input type="text"/>	mmHg
Current PCO2	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Highest PCO2	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Lowest PCO2	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Six minute walk distance	<input type="text"/>	m
Serum Creatinine	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Extracorporeal support	<input type="text"/> *	

Abb. 14: Lung Allocation Score - Calculator (Eurotransplant),
<https://www.eurotransplant.org/organs/lung/#las-calc> (Stand: 03.02.2021)

Es gibt beim LAS einen signifikanten Unterschied der Mediane bei den beiden Patientengruppen (ohne und mit MRGN) (s. Tab. 5) ($P = 0.019$). Es ist offensichtlich, die Patienten mit 3MRGN/4MRGN klinisch wesentlich eingeschränkter sind als die Patienten ohne MRGN (67.39% $LAS \geq 75$). Die multivariablen Überlebenszeitanalyse (Tab. 9) zeigt, dass der $LAS \geq 75$ und die Dringlichkeitsstufe HU hier nicht signifikant eingehen ($P = 0.186$). Die Zielsetzung

des LAS bezüglich einer Aussicht auf eine erfolgreiche LUTX, erscheint hier prinzipiell erfüllt zu sein.

Es ist beachtenswert, dass im webbasierten LAS-Antrag eine intravenöse Antibiose zwar abgefragt wird, aber im LAS-Calculator gar nicht miteinberechnet wird. Insbesondere wird eine therapieresistente Kolonisation gar nicht im LAS-Antrag abgefragt wird, und wirkt sich somit auf eine Organzuteilung in keinsten Weise aus. Zum einem ist die Fallzahl der vorliegenden Arbeit (n = 69) nicht sehr hoch, zweifellos müssten weitere Studien mit höherer Fallzahl zur Erhebung evidenzbasierter Daten folgen. Andererseits geben die Ergebnisse dieser Arbeit durchaus zu bedenken, ob es nicht angemessen wäre, wenn ein problematischer mikrobiologischer Status (MRGN) bei der Berechnung des LAS mitberücksichtigt wäre. Es ist denkbar, dass eine Aussicht auf eine erfolgreiche LUTX derzeit nicht hinreichend im LAS wiedergespiegelt wird und eine therapieresistente Besiedlung bei der Organzuteilung durch den LAS möglicherweise doch unterschätzt wird.

5.7.8. *Burkholderia cepacia*-Komplex

Eine Kolonisation oder Infektion mit therapieresistenten Erregern stellt gemäß den aktuellen Richtlinien für Organtransplantation der Bundesärztekammer (§ 16 TPG, 2017) eine Einschränkung der Aufnahme in die Warteliste bei Eurotransplant dar, da der längerfristige Erfolg der Lungentransplantation in Frage gestellt wird. Infektionen mit diesen Erregern müssen medikamentös behandelbar und durch eine LUTX sanierbar sein [27]. Deshalb müssen Aufnahmen auf die ET-Warteliste bei Patienten mit Besiedlung von bestimmten therapieresistenten Erregern (z.B. *Burkholderia cenocepacia*) nach Diskussion in der interdisziplinären Lungentransplantationskonferenz bei der „Ständigen Kommission Organtransplantation“ der BÄK gemeldet werden [27]. Die Signifikanz der Erreger, die an die BÄK gemeldet werden müssen, ist wissenschaftlich nicht ganz klar belegt.

Die Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) zählt den *Burkholderia cepacia*-Komplex zu den „emerging pathogens, den sogenannten Leitkeimen mit zunehmender und klinischer und prognostischer Bedeutung, insbesondere eine Infektion mit *Burkholderia cenocepacia* führt zu einer erhöhten Sterblichkeit [44]. Einige Studien zeigen, dass gerade eine Infektion mit *Burkholderia cenocepacia* mit sehr schlechter Prognose und höherer Sterblichkeit nach LUTX verbunden ist [48], [87].

Der *Burkholderia cepacia*-Komplex hatte in der vorliegenden Arbeit keine hohe Bedeutung und war bei der Überlebenszeitanalyse nicht signifikant. Allerdings ist zu beachten, dass Fallzahl der Kolonisationen mit *Burkholderia cepacia*-Komplex in der vorliegenden Untersuchung sehr gering war und das Ergebnis eher kritisch zu betrachten ist.

5.7.9. *Aspergillus fumigatus*

In der Analyse ist aufgefallen, dass eine Kokolonisation mit *Aspergillus fumigatus* im Zusammenhang mit *Pseudomonas aeruginosa* 3MRGN/4MRGN eine wichtige Rolle beim Überleben nach LUTX spielt. In der multivariablen Analyse (Tab. 11) gehen die Kokolonisation mit *Aspergillus fumigatus* ($P = 0.037$) und gleichzeitig die ECMO-Therapie signifikant ein ($P = 0.018$). Diesbezügliche Studienergebnisse sind spärlich und recht unklar. Studien belegen, dass CF-Patienten bei Kokolonisation (*Pseudomonas aeruginosa* und *Aspergillus fumigatus*) eine schlechtere Prognose haben als Patienten mit ständiger Besiedlung mit *Pseudomonas aeruginosa* [49] [65]. Die Kolonisation mit *Aspergillus* vor LUTX ist mit einem höheren Risiko einer Entwicklung einer invasiven Aspergillose verbunden [49].

5.7.10. Spenderorgan

Die Organspenderdaten gingen nicht signifikant in die multivariablen Überlebenszeitanalyse ein. Prinzipiell entsprachen die Todesursachen des Spenders den Zahlen der DSO (Abb. 5, Abb. 15), es lagen vorwiegend zerebrale

Todesursachen vor. Die Variablen des Spenders (Tab. 7) entsprachen genau den normalen Spenderkriterien der ISHLT bezüglich der Organspende [12]. Die vorliegende Studie erlaubte es aufgrund der Insignifikanzen die Spenderdaten bei der multivariablen Überlebenszeitanalyse zu vernachlässigen.

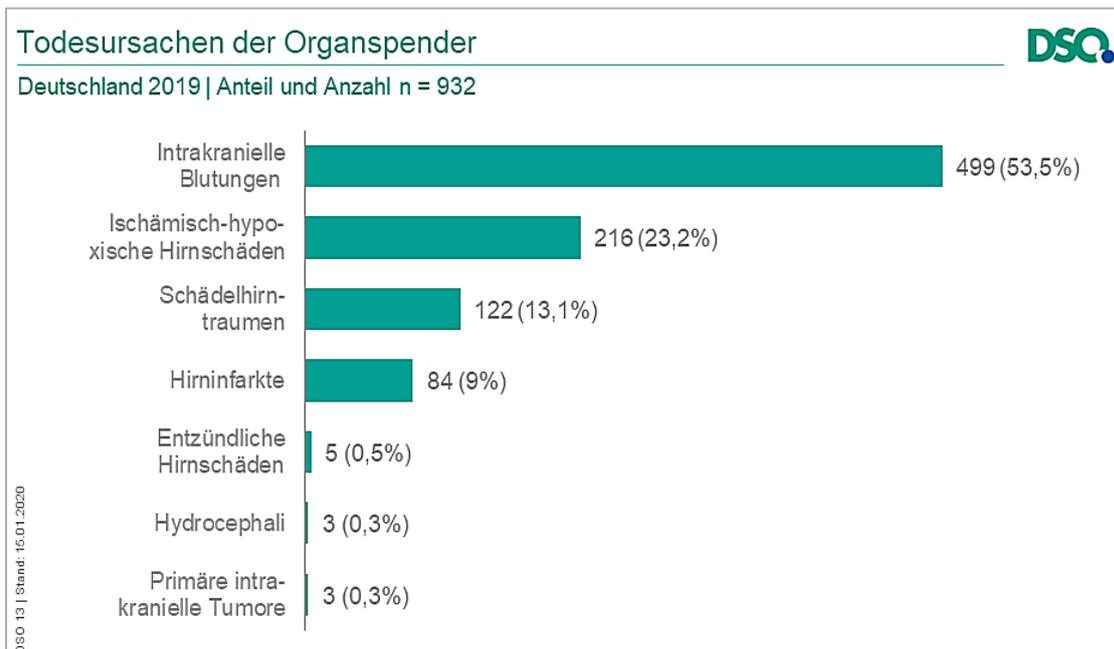


Abb. 15: Todesursachen der Organspender in Deutschland 2019 (DSO: Deutsche Stiftung Organtransplantation, Stand 15.01.2020, https://dso.de/DSO-Infografiken/Todesursachen_2019.png)

5.7.11. CLAD

Eine Indikation für eine Retransplantation ist ein Transplantversagen z.B. aufgrund einer chronischen Abstoßung (Chronic Lung Allograft Dysfunktion [CLAD]) der bereits transplantierten Lunge, die sich durch eine Abnahme der Lungenfunktion zeigt. Die CLAD ist die wichtigste langfristige Komplikation nach LUTX und zeigt sich in zwei Ausprägungen, sie kann sich in Form einer obstruktiven (Bronchiolitis Obliterans Syndrom, BOS) oder restriktiven (Restrictive Allograft Syndrom, RAS) äußern. Der Name Bronchiolitis Obliterans Syndrom wurde vom histopathologischen Korrelat Obliterans Bronchiolitis (OB) abgeleitet. Die CLAD zeigt sich durch eine Verschlechterung der Lungenfunktion durch einen mindestens drei Wochen persistierenden FEV₁-Abfall von < 80% der besten postoperativ erreichten Werten [85].

Die CLAD wird in verschiedenen Stadien unterteilt:

- $FEV_1 > 80\%$ (des besten Wertes) Stadium 0
- $FEV_1 > 66-80\%$ (des besten Wertes) Stadium 1
- $FEV_1 > 51-65\%$ (des besten Wertes) Stadium 2
- $FEV_1 < 51\%$ (des besten Wertes) Stadium 3
- $FEV_1 \leq 35\%$ (des besten Wertes) Stadium 4

Diagnostische Hilfestellungen zur Differenzierung der Phänotypen bieten erweiterte Lungenfunktionsparameter (TLC, FEV_1/FVC), die hochauflösende Computertomographie (HRCT) des Thorax, die TBB und die BAL. Den Lungenfunktionsverlust durch anderweitige Ursachen wie z.B. die ACR (akute zelluläre Abstoßung) und die AMR (Antikörper vermittelte Abstoßungsreaktion) sollten ausgeschlossen werden.

In der Literatur wird angegeben, dass die Inzidenz einer CLAD nach 5 Jahren einer LUTX bei etwa 50% der Patienten liegt. In der vorliegenden Studie wurde das CLAD-freie Überleben (Monate) mitberücksichtigt, da dieser Parameter zur Bestimmung einer erfolgreichen LUTX potentiell angemessen ist [86].

Eine Kolonisation mit *Pseudomonas aeruginosa* stellt ein Risikofaktor für die Entwicklung einer chronischen Abstoßung (CLAD) nach einer Lungentransplantation dar. CLAD-freies Überleben war bei negativ getesteten Patienten (*Pseudomonas aeruginosa*) länger als bei positiv getesteten Patienten [18]. Eine multiresistente Besiedlung wurde in dieser belgischen Studie nicht berücksichtigt. In der vorliegenden Analyse gibt es einen signifikanten Gruppenunterschied (*P. aeruginosa*, ohne und mit 3MRGN/4MRGN), die Patienten mit 3MRGN/4MRGN haben eine deutlich geringeres CLAD-freies Überleben ($P = 0.005$). In der multivariablen Analyse hat das CLAD-freie Überleben bezüglich der Hazard Ratio keine Bedeutung ($HR = 0.984$, $P = 0.009$), s. Tab. 12.

5.7.12. Infektionen

Das multiresistente Bakterium *Pseudomonas aeruginosa* stellt hinsichtlich Morbidität und Mortalität bei Mukoviszidose-Patienten eine hohe klinische Herausforderung dar [78]. Infektionen gehören zu den Haupttodesursachen nach Lungentransplantation, die allgemeine Studienlage bezüglich der LUTX-Prädiktoren ist ungenau. In der vorliegenden Studie ist die bakterielle Infektion eindeutig die Haupttodesursache nach LUTX, in der multivariablen Überlebenszeitanalyse geht allerdings die Todesursache „Infektion“ bei therapieresistenter Kolonisation mit *Pseudomas aeruginosa* (vor LUTX) nicht signifikant ein (s. Tab. 12), wobei hier die doch geringe Fallzahl (n= 24) zu beachten ist.

5.7.13. Limitationen

Die Studie hat Limitationen, die im Folgenden näher dargelegt werden.

Die Hauptlimitationen liegen in der retrospektiven Analyse der Daten über einen Zeitraum von etwa 25 Jahren und der nicht sehr hohen Anzahl der eingeschlossenen Patienten mit Mukoviszidose.

Es wurden für die Studie auch klinikexterne Befunde herangezogen, deshalb ist bezüglich der mikrobiologischen Kolonisationen, vor allem bei den anfänglichen Patientenfällen, eine mögliche Unterdiagnostik denkbar, da Kliniken möglicherweise unterschiedliche Standards anwenden.

Die Daten der Spender wurden im Laufe der Jahre in den Donorreports exakter dokumentiert, deshalb wäre eine Berücksichtigung des Nikotinabusus in PY in der Auswertung zu ungenau gewesen.

Die Auswertung wurde an die beiden Organverteilungsverfahren (wartzeitbasierte System mit Dringlichkeit und das ab Dezember 2011 eingeführte LAS-System) angeglichen. Die Dringlichkeitsstufe „High Urgent“ wurde einem LAS ≥ 75 zugeordnet, eine Sauerstofftitration wurde erst ab 12/2011 zur Ermittlung des LAS eingeführt. Bei dieser Systemanpassung ist eine geringe Datenunschärfe nicht ganz auszuschließen.

Prinzipiell sind gewisse Ungenauigkeiten bei der Erfassung und Dokumentation (von externen Kliniken, Hausärzte) der ursächlichen Todesursachen denkbar, insbesondere bei Infektionen mit mikrobiologisch sehr unterschiedlichem Erregerspektrum.

6. Fazit

Trotz großer Fortschritte der medikamentösen Behandlung bei Mukoviszidose wird die Lungentransplantation als terminale Therapieoption weiterhin eine bedeutende Rolle spielen. Das Alter der Mukoviszidose-Patienten und somit auch die Anzahl an Betroffenen werden in den nächsten Jahren zunehmen.

Therapieresistente Erreger und Infektionen sind mit schwerwiegenden Komplikationen und hohem Risikopotential verbunden, sie stellen eine hohe klinische Herausforderung dar und sind mit erhöhter Mortalität verbunden.

In Anbetracht der sehr begrenzten Anzahl von Spenderorganen in Deutschland ist die Auswahl der Warteliste-Patienten und die adäquate Akzeptierung von Organangeboten entscheidend für die optimale Zuteilung von Organen und für die Erfolgsaussicht nach Lungentransplantation.

Diese Datenanalyse soll dazu dienen, den Erfolg einer Lungentransplantation bei Patienten mit Besiedlung therapieresistenter Krankheitserreger besser einschätzen zu können, insbesondere unter Berücksichtigung relevanter Kovariaten (präoperative Parameter, Spenderlunge, klinischer Verlauf).

Die Berücksichtigung relevanter Prädiktoren (vor Lungentransplantation) sind bei den Patientenregistrierungen bei Eurotransplant und beim LAS für eine optimale Organzuteilung entscheidend. Die therapieresistente Kolonisation mit *Pseudomonas aeruginosa* hat in dieser Studie kumulativ signifikant eine schlechtere Überlebensprognose, eine Ko-Kolonisation mit *Aspergillus fumigatus* stellt ein signifikanter Risikofaktor dar. Das weibliche Geschlecht und eine Retransplantation sind mit einem erhöhten Sterberisiko verbunden. Eine präoperative ECMO/ECCO₂R-Therapie zeigte sich in dieser Studie allerdings als der lebenslimitierendste Faktor nach Lungentransplantation.

Die eingehende Berücksichtigung und Abwägung der relevanten präoperativen Faktoren ist für eine erfolgreiche Lungentransplantation grundlegend entscheidend.

Ausblick:

Die allgemeine Datenlage zu diesem Studienthema ist dürftig. Es müssten sicherlich noch größer angelegte Studien folgen, die insbesondere präoperative Kovariaten einbeziehen.

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie geben indessen zu bedenken, ob die aktuellen Richtlinien zur Organtransplantation der BÄK [27] bezüglich therapieresistenter Erreger erneut und umfassender überdacht werden sollten, um diese zu überarbeiten und gleichzeitig besser zu spezifizieren. Dabei wäre insbesondere eine Berücksichtigung eines problematischen mikrobiologischen Status (MRGN) bei der Berechnung des Lung Allocation Scores mittels LAS-Calculator denkbar, demzufolge wäre eine Verbesserung der Zuteilung von Spenderorganen vorstellbar.

Zudem könnte zumindest bei den Mukoviszidose-Patienten ein verstärktes Einbinden eines klinischen Mikrobiologen oder Infektiologen in die Konferenzentscheidungen sinnvoll sein, z.B. als zusätzliches Mitglied der interdisziplinären Lungentransplantationskonferenz, um die Überlebensprognose der betroffenen Patienten nach LUTX möglicherweise zu verbessern.

Grundsätzlich sollten die biomolekularen Mechanismen der Antibiotikaresistenz von *Pseudomonas aeruginosa* durch Forschungsprojekte besser verstanden werden, um zukünftig eine *Pseudomonas*-Infektion gezielt therapieren zu können.

Es ist unbezweifelbar, dass die Transplantationsmedizin immer eine klinische und außerordentlich ethische Herausforderung sein wird.

7. Literaturverzeichnis

1. Abela IA, Murer C, Schuurmans MM, et al. A cluster of scedosporiosis in lung transplant candidates and recipients: The Zurich experience and review of the literature. *Transpl Infect Dis*. 2018;20(1):10.1111/tid.12792.
2. Acosta N, Heirali A, Somayaji R, et al. Sputum microbiota is predictive of long-term clinical outcomes in young adults with cystic fibrosis. *Thorax*. 2018;73(11):1016-1025.
3. Andersen DH, Cystic fibrosis of the pancreas and its relation to celiac disease. *Am J Dis Child* 1938; 56:344
4. Bailey ES, Zemke JN, Choi JY, Gray GC. A Mini-Review of Adverse Lung Transplant Outcomes Associated With Respiratory Viruses. *Front Immunol*. 2019;10:2861. Published 2019 Dec 19.
5. Beaume M, Köhler T, Greub G, et al. Rapid adaptation drives invasion of airway donor microbiota by *Pseudomonas* after lung transplantation. *Sci Rep*. 2017;7:40309.
6. Becker J, Poroyko V, Bhorade S. The lung microbiome after lung transplantation. *Expert Rev Respir Med*. 2014;8(2):221-231.
7. Bell SC, Mall MA, Gutierrez H, Macek M, Madge S, Davies JC, Burgel PR, Tullis E, Castañós C, Castellani C, Byrnes CA, Cathcart F, Chotirmall SH, Cosgriff R, Eichler I, Fajac I, Goss CH, Drevinek P, Farrell PM, Gravelle AM, Havermans T, Mayer-Hamblett N, Kashirskaya N, Kerem E, Mathew JL, McKone EF, Naehrlich L, Nasr SZ, Oates GR, O'Neill C, Pypops U, Raraigh KS, Rowe SM, Southern KW, Sivam S, Stephenson AL, Zampoli M, Ratjen F. The future of cystic fibrosis care: a global perspective. *Lancet Respir Med*. 2020 Jan;8(1):65-124.
8. Braun AT, Merlo CA. Cystic fibrosis lung transplantation. *Curr Opin Pulm Med*. 2011 Nov;17(6):467-72.
9. Butler SL, Doherty CJ, Hughes JE, Nelson JW, Govan JR. *Burkholderia cepacia* and cystic fibrosis: do natural environments present a potential hazard? *J Clin Microbiol*. 1995;33(4):1001-1004.
10. Castellani C, Assael BM. Cystic fibrosis: a clinical view. *Cell Mol Life Sci*. 2017;74(1):129-140.
11. Clajus C, Blasi F, Welte T, Greer M, Fuehner T, Mantero M. Therapeutic approach to respiratory infections in lung transplantation. *Pulm Pharmacol Ther*. 2015;32:149-154.
12. Copeland H, Hayanga JWA, Neyrinck A, MacDonald P, Dellgren G, Bertolotti A, Khuu T, Burrows F, Copeland JG, Gooch D, Hackmann A, Hormuth D, Kirk C, Linacre V, Lyster H, Marasco S, McGiffin D, Nair P, Rahmel A, Sasevich M, Schweiger M, Siddique A, Snyder TJ, Stansfield W, Tsui S, Orr Y, Uber P, Venkateswaran R, Kukreja J, Mulligan M. Donor heart and lung procurement: A consensus statement. *J*

- Heart Lung Transplant. 2020 Jun;39(6):501-517. doi: 10.1016/j.healun.2020.03.020. Epub 2020 Apr 21. Erratum in: *J Heart Lung Transplant*. 2020 Jul;39(7):734.
13. Corman VM, Lienau J, Witzenth M. Coronaviren als Ursache respiratorischer Infektionen [Coronaviruses as the cause of respiratory infections]. *Internist (Berl)*. 2019 Nov;60(11):1136-1145.
 14. Cox David: Regression models and life tables. *Journal of the Royal Statistical Society B*, 34 (1972), S. 187–220.
 15. Delfino E, Del Puente F, Briano F, Sepulcri C, Giacobbe DR. Respiratory Fungal Diseases in Adult Patients With Cystic Fibrosis. *Clin Med Insights Circ Respir Pulm Med*. 2019 May 22;13:1179548419849939. doi: 10.1177/1179548419849939.
 16. Cribbs SK, Beck JM. Microbiome in the pathogenesis of cystic fibrosis and lung transplant-related disease. *Transl Res*. 2017;179:84-96.
 17. Delden C van, Stampf S, Hirsch HH, et al. Burden and Timeline of Infectious Diseases in the First Year After Solid Organ Transplantation in the Swiss Transplant Cohort Study [published online ahead of print, 2020 Jan 9]. *Clin Infect Dis*. 2020;ciz1113.
 18. De Muynck B, Van Herck A, Sacreas A, Heigl T, Kaes J, Vanstapel A, Verleden SE, Neyrinck AP, Ceulemans LJ, Van Raemdonck DE, Lagrou K, Vanaudenaerde BM, Verleden GM, Vos R; Leuven Lung Transplant Group. Successful *Pseudomonas aeruginosa* eradication improves outcomes after lung transplantation: a retrospective cohort analysis. *Eur Respir J*. 2020 Oct 1;56(4):2001720.
 19. Dobbin C, Maley M, Harkness J, et al. The impact of pan-resistant bacterial pathogens on survival after lung transplantation in cystic fibrosis: results from a single large referral centre. *J Hosp Infect*. 2004;56(4):277-282.
 20. Dubert M, Visseaux B, Birgy A, et al. Late viral or bacterial respiratory infections in lung transplanted patients: impact on respiratory function. *BMC Infect Dis*. 2020;20(1):176.
 21. Dupont L. Lung transplantation in cystic fibrosis patients with difficult to treat lung infections. *Curr Opin Pulm Med*. 2017;23(6):574-579.
 22. Fisher CE, Preiksaitis CM, Lease ED, et al. Symptomatic Respiratory Virus Infection and Chronic Lung Allograft Dysfunction. *Clin Infect Dis*. 2016;62(3):313-319.
 23. Furukawa BS, Flume PA. Nontuberculous Mycobacteria in Cystic Fibrosis. *Semin Respir Crit Care Med*. 2018;39(3):383-391.
 24. Gilljam M, Nyström U, Dellgren G, Skog I, Hansson L. Survival after lung transplantation for cystic fibrosis in Sweden. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2017;51(3):571-576.
 25. Glanville AR. Essentials in Lung Transplantation, Springer 2019.

26. Gottlieb J, Ballmann M, von Mallinckrodt C, et al. Lungentransplantation bei Mukoviszidose-ein Positionspapier. *Pneumologie*. 2009;63(8):451-460.
27. Gottlieb J, Buhl R, Langer F, Otto G, Schramm R, Schulz U, Smits J, Tapp B, Wenker M, Witt C. Richtlinien der BÄK zur Organtransplantation gem. § 16 TPG, Richtlinie gemäß § 16 Abs. 1 Nrn. 2 und 7 TGP für die Wartelistenführung und Organvermittlung zur Lungentransplantation, *Dtsch Ärztebl* 2017:
DOI:10.3238/arztebl.2017.rili_baek_OrgaWIOvLungeTx20171020.
28. Gottlieb J, Smits J, Schramm R, Langer F, Buhl R, Witt C, Strueber M, Reichenspurner H, Lungentransplantation in Deutschland nach Einführung des Lung Allocation Score, *Deutsches Ärzteblatt*. 2017; 114(11): 179-184
29. Gunasekaran M, Bansal S, Ravichandran R, et al. Respiratory viral infection in lung transplantation induces exosomes that trigger chronic rejection. *J Heart Lung Transplant*. 2020;39(4):379-388.
30. Hachem R, Corris P. Extracorporeal Photopheresis for Bronchiolitis Obliterans Syndrome After Lung Transplantation. *Transplantation*. 2018;102(7):1059-1065.
31. Hartert M, Senbaklavaci Ö, Gohrbandt B, Fischer B.M, Buhl R, Vahl C-F, Lungentransplantation – Therapieoption bei Lungenerkrankungen im Endstadium, *Deutsches Ärzteblatt* 2014; 111(7): 107-116
32. Healey N, The gender gap in cystic fibrosis – *Nature* 2020; 583(7818): 10-11
33. Hof H, Schlüter D, Bruder Dunja, Cornely Oliver A, Geginat Gernot, Reischl Udo, Schnitzler Paul, Wendt Constanze, Medizinische Mikrobiologie, 7. Auflage, Thieme 2019
34. Hogardt M, Kahl BC, Besier S, Steinmann J, Abele-Horn M, Richter E, Jäger G, Smaczny C, Sedlak L, Atemwegsinfektionen bei Mukoviszidose, MiQ 24, Qualitätsstandards in der mikrobiologisch-infektiologischen Diagnostik im Auftrag der Deutschen Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie (DGHM), Urban & Fischer, 2019, 2. Auflage
35. Hoppe U.C, et al., Leitlinien zur Therapie der chronischen Herzinsuffizienz, *Z Kardiol*. 2005; 94: 488-509.
36. Horsley A, Jones AM, Lord R. Antibiotic treatment for Burkholderia cepacia complex in people with cystic fibrosis experiencing a pulmonary exacerbation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;2016(1):CD009529. Published 2016 Jan 20.
37. Huang YJ, LiPuma JJ. The Microbiome in Cystic Fibrosis. *Clin Chest Med*. 2016;37(1):59-67.
38. Jaksch Peter, Hoetzenecker Konrad, Lungentransplantation, CME Fortbildung, *Pneumologie*. 2020: 17:285-296.

39. Jardel S, Reynaud Q, Durieu I. Long-term extrapulmonary comorbidities after lung transplantation in cystic fibrosis: Update of specificities. *Clin Transplant*. 2018;32(6):e13269.
40. Joshi M, Goraya H, Joshi A, Bartter T. Climate change and respiratory diseases: a 2020 perspective. *Curr Opin Pulm Med*. 2020;26(2):119-127.
41. Kanj A, Abdallah N, Soubani AO. The spectrum of pulmonary aspergillosis. *Respir Med*. 2018 Aug;141:121-131.
42. Köhler P, Cornely OA, Vehreschild JJ. Pilzinfektionen [Fungal infections]. *Internist (Berl)*. 2019 Jul;60(7):684-689.
43. Koningsbruggen-Rietschel van S, Neue Therapiemodalitäten bei Mukoviszidose, *Pneumologe* 2019; 16:88-97.
44. KRINKO (Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention beim Robert Koch Institut), Anforderungen an die Hygiene bei der medizinischen Versorgung von Patienten mit Cystischer Fibrose (Mukoviszidose) 2012, <http://dx.doi.org/10.25646/155>.
45. Langer F, Aliyev P, Schäfers HJ, et al. Improving Outcomes in Bridge-to-Transplant: Extended Extracorporeal Membrane Oxygenation Support to Obtain Optimal Donor Lungs for Marginal Recipients. *ASAIO J*. 2019;65(5):516-521.
46. Lay C, Law N, Holm AM, Benden C, Aslam S. Outcomes in cystic fibrosis lung transplant recipients infected with organisms labeled as pan-resistant: An ISHLT Registry-based analysis. *J Heart Lung Transplant*. 2019;38(5):545-552.
47. Li SS, Miller R, Tumin D, Stewart WCL, Tobias JD, Hayes D Jr. Lung Allocation Score Thresholds Prioritize Survival After Lung Transplantation. *Chest*. 2019 Jul;156(1):64-70.
48. Lobo LJ, Noone PG. Respiratory infections in patients with cystic fibrosis undergoing lung transplantation. *Lancet Respir Med*. 2014;2(1):73-82.
49. Luong ML, Chaparro C, Stephenson A, Rotstein C, Singer LG, Waters V, Azad S, Keshavjee S, Tullis E, Husain S. Pretransplant *Aspergillus* colonization of cystic fibrosis patients and the incidence of post-lung transplant invasive aspergillosis. *Transplantation*. 2014 Feb 15;97(3):351-7.
50. Lynch JP 3rd, Sayah DM, Belperio JA, Weigt SS. Lung transplantation for cystic fibrosis: results, indications, complications, and controversies. *Semin Respir Crit Care Med*. 2015;36(2):299-320.
51. Mahoney FI, Barthel DW. Functional Evaluation. The Barthel Index. *MD State Med J*. 1965;14:61-65.

52. Marco R de, Accordini S, Cerveri I, et al. An international survey of chronic obstructive pulmonary disease in young adults according to GOLD stages. *Thorax*. 2004;59(2):120-125.
53. Markaki M, Tsamardinos I, Langhammer A, Lagani V, Hveem K, Røe OD. A Validated Clinical Risk Prediction Model for Lung Cancer in Smokers of All Ages and Exposure Types: A HUNT Study. *EBioMedicine*. 2018;31:36-46.
54. Mba IE, Nweze EI. Mechanism of Candida pathogenesis: revisiting the vital drivers. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2020 Oct;39(10):1797-1819.
55. Middleton PG, Mall MA, Dřevínek P, Lands LC, McKone EF, Polineni D, Ramsey BW, Taylor-Cousar JL, Tullis E, Vermeulen F, Marigowda G, McKee CM, Moskowitz SM, Nair N, Savage J, Simard C, Tian S, Waltz D, Xuan F, Rowe SM, Jain R; VX17-445-102 Study Group. Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor for Cystic Fibrosis with a Single Phe508del Allele. *N Engl J Med*. 2019 Nov 7;381(19):1809-1819.
56. Mitchell AB. The lung microbiome and transplantation. *Curr Opin Organ Transplant*. 2019;24(3):305-310.
57. Morrell MR, Kiel SC, Pilewski JM. Organ Transplantation for Cystic Fibrosis. *Semin Respir Crit Care Med*. 2019 Dec;40(6):842-856.
58. Nosotti M, Tarsia P, Morlacchi LC. Infections after lung transplantation. *J Thorac Dis*. 2018;10(6):3849-3868.
59. Parada MT, Alba A, Sepúlveda C. Early and late infections in lung transplantation patients. *Transplant Proc*. 2010;42(1):333-335.
60. Parize P, Boussaud V, Poinsignon V, et al. Clinical outcome of cystic fibrosis patients colonized by *Scenedosporium* species following lung transplantation: A single-center 15-year experience. *Transpl Infect Dis*. 2017;19(5):10.
61. Peghin M, Hirsch HH, Len Ó, et al. Epidemiology and Immediate Indirect Effects of Respiratory Viruses in Lung Transplant Recipients: A 5-Year Prospective Study. *Am J Transplant*. 2017;17(5):1304-1312.
62. Pritchard J, Thakrar MV, Somayaji R, et al. Epidemic *Pseudomonas aeruginosa* infection in patients with cystic fibrosis is not a risk factor for poor clinical Outcomes following lung transplantation. *J Cyst Fibros*. 2016;15(3):392-399.
63. Raats D, Lorent N, Saegeman V, et al. Successful lung transplantation for chronic *Mycobacterium abscessus* infection in advanced cystic fibrosis, a case series. *Transpl Infect Dis*. 2019;21(2):e13046.
64. Ramos KJ, Kapnadak SG, Bradford MC, et al. Underweight Patients With Cystic Fibrosis Have Acceptable Survival Following Lung Transplantation: A United Network for Organ Sharing Registry Study. *Chest*. 2020;157(4):898-906.

65. Reece E, Segurado R, Jackson A, McClean S, Renwick J, Greally P. Co-colonisation with *Aspergillus fumigatus* and *Pseudomonas aeruginosa* is associated with poorer health in cystic fibrosis patients: an Irish registry analysis. *BMC Pulm Med*. 2017 Apr 21;17(1):70.
66. Rockwood K, Song X, MacKnight C, et al. A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. *CMAJ*. 2005;173(5):489-495.
67. Rossi, E., La Rosa, R., Bartell, J.A. et al. *Pseudomonas aeruginosa* adaptation and evolution in patients with cystic fibrosis. *Nat Rev Microbiol* (2020). <https://doi.org/10.1038/s41579-020-00477-5>
68. Russo MJ, Iribarne A, Hong KN, et al. High lung allocation score is associated with increased morbidity and mortality following transplantation. *Chest*. 2010;137(3):651-657.
69. Saint-Criq V, Kim SH, Katzenellenbogen JA, Harvey BJ. Non-genomic estrogen regulation of ion transport and airway surface liquid dynamics in cystic fibrosis bronchial epithelium. *PLoS One*. 2013 Nov 4;8(11):e78593.
70. Savant AP, McColley SA. Cystic fibrosis year in review 2016. *Pediatr Pulmonol*. 2017;52(8):1092-1102.
71. Savant AP, McColley SA. Cystic fibrosis year in review 2018, part 1. *Pediatr Pulmonol*. 2019;54(8):1117-1128.
72. Savant AP, McColley SA. Cystic fibrosis year in review 2018, part 2. *Pediatr Pulmonol*. 2019;54(8):1129-1140.
73. Savi D, Mordenti M, Bonci E, et al. Survival After Lung Transplant for Cystic Fibrosis in Italy: A Single Center Experience With 20 Years of Follow-up. *Transplant Proc*. 2018;50(10):3732-3738.
74. Schott C, Weigt SS, Turturice BA, et al. Bronchiolitis obliterans syndrome susceptibility and the pulmonary microbiome. *J Heart Lung Transplant*. 2018;37(9):1131-1140.
75. Schwarz C, Schulte-Hubbert B, Bend J, et al. S3-Leitlinie: Lungenerkrankung bei Mukoviszidose – Modul 2: Diagnostik und Therapie bei der chronischen Infektion mit *Pseudomonas aeruginosa*. *Pneumologie*. 2018;72(5):347-392.
76. Shoham S, Shah PD. Impact of multidrug-resistant organisms on patients considered for lung transplantation. *Infect Dis Clin North Am*. 2013;27(2):343-358.
77. Souza Carraro D de, Carraro RM, Campos SV, et al. *Burkholderia cepacia*, cystic fibrosis and outcomes following lung transplantation: experiences from a single center in Brazil. *Clinics (Sao Paulo)*. 2018;73:e166.

78. Stefani S, Campana S, Cariani L, et al. Relevance of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* infections in cystic fibrosis. *Int J Med Microbiol.* 2017;307(6):353-362.
79. Suhling H, Gottlieb J, Bara C, et al. Chronische Abstoßung: Unterschiede und Ähnlichkeiten bei verschiedenen soliden Organtransplantationen [Chronic rejection: Differences and similarities in various solid organ transplants]. *Internist (Berl).* 2016;57(1):25-37.
80. Taylor-Robinson D, Schlüter DK, Diggle PJ, Barrett JK. Explaining the Sex Effect on Survival in Cystic Fibrosis: a Joint Modeling Study of UK Registry Data. *Epidemiology.* 2020 Nov;31(6):872-879.
81. Tissot A, Thomas MF, Corris PA, Brodlie M. NonTuberculous Mycobacteria infection and lung transplantation in cystic fibrosis: a worldwide survey of clinical practice. *BMC Pulm Med.* 2018;18(1):86.
82. Turcios NL. Cystic Fibrosis Lung Disease: An Overview. *Respir Care.* 2020;65(2):233-251.
83. Tyrrell J, Harvey BJ. Sexual dimorphism in the microbiology of the CF 'Gender Gap': Estrogen modulation of *Pseudomonas aeruginosa* virulence. *Steroids.* 2020 Apr;156:108575.
84. Vandervest KM, Zamora MR. Respiratory viral infections post-lung transplantation. *Curr Respir Care Rep.* 2012;1(3):162-167.
85. Verleden GM, Glanville AR, Lease ED, Fisher AJ, Calabrese F, Corris PA, Ensor CR, Gottlieb J, Hachem RR, Lama V, Martinu T, Neil DAH, Singer LG, Snell G, Vos R. Chronic lung allograft dysfunction: Definition, diagnostic criteria, and approaches to treatment - A consensus report from the Pulmonary Council of the ISHLT. *J Heart Lung Transplant.* 2019 May;38(5):493-503
86. Verleden GM, Verleden SE, Vos R. Freedom from chronic lung allograft dysfunction (CLAD) or CLAD-free survival: What's in a name? *J Heart Lung Transplant.* 2019 Jan;38(1):1-2.
87. Wang R, Welsh SK, Budev M, et al. Survival after lung transplantation of cystic fibrosis patients infected with *Burkholderia dolosa* (genomovar VI). *Clin Transplant.* 2018;32(5):e13236.
88. Weill D, Benden C, Corris PA, Dark JH, Davis RD, Keshavjee S, Lederer DJ, Mulligan MJ, Patterson GA, Singer LG, Snell GI, Verleden GM, Zamora MR, Glanville AR. A consensus document for the selection of lung transplant candidates: 2014--an update from the Pulmonary Transplantation Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2015 Jan;34(1):1-15.

89. Wendt C, Baum H, Kaase M, Meyer E, Suger-Wiedeck H, Ruscher C, Hygienemaßnahmen bei Infektionen oder Besiedlung mit multiresistenten gramnegativen Stäbchen. Empfehlung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) beim Robert Koch-Institut (RKI), Bundesgesundheitsblatt. 2012; 55:1311-1354.
90. Wilkens H, Weingard B, Lo Mauro A, Schena E, Pedotti A, Sybrecht GW, Aliverti A, Breathing pattern and chest wall volumes during exercise in patients with cystic fibrosis, pulmonary fibrosis and COPD before and after lung transplantation. *Thorax*. 2010;65(9):808-814.
91. Yeung JC, Machuca TN, Chaparro C, Cypel M, Stephenson AL, Solomon M, Saito T, Binnie M, Chow CW, Grasemann H, Pierre AF, Yasufuku K, de Perrot M, Donahoe LL, Tikkanen J, Martinu T, Waddell TK, Tullis E, Singer LG, Keshavjee S. Lung transplantation for cystic fibrosis. *J Heart Lung Transplant*. 2020 Jun;39(6):553-560.
92. Yun JH, Lee SO, Jo KW, et al. Infections after lung transplantation: time of occurrence, sites, and microbiologic etiologies. *Korean J Intern Med*. 2015;30(4):506-514.
93. Ziegler A, Lange S, Bender R. Überlebenszeitanalyse: Die Cox-Regression. *Dtsch Med Wochenschr*. 2007;132 Suppl 1:e42-e44.
94. Zwiener I, Blettner, Hommel G, Überlebenszeitanalyse, *Dtsch Arztebl Int* 2011; 108(10): 163-9.

8. Anhang

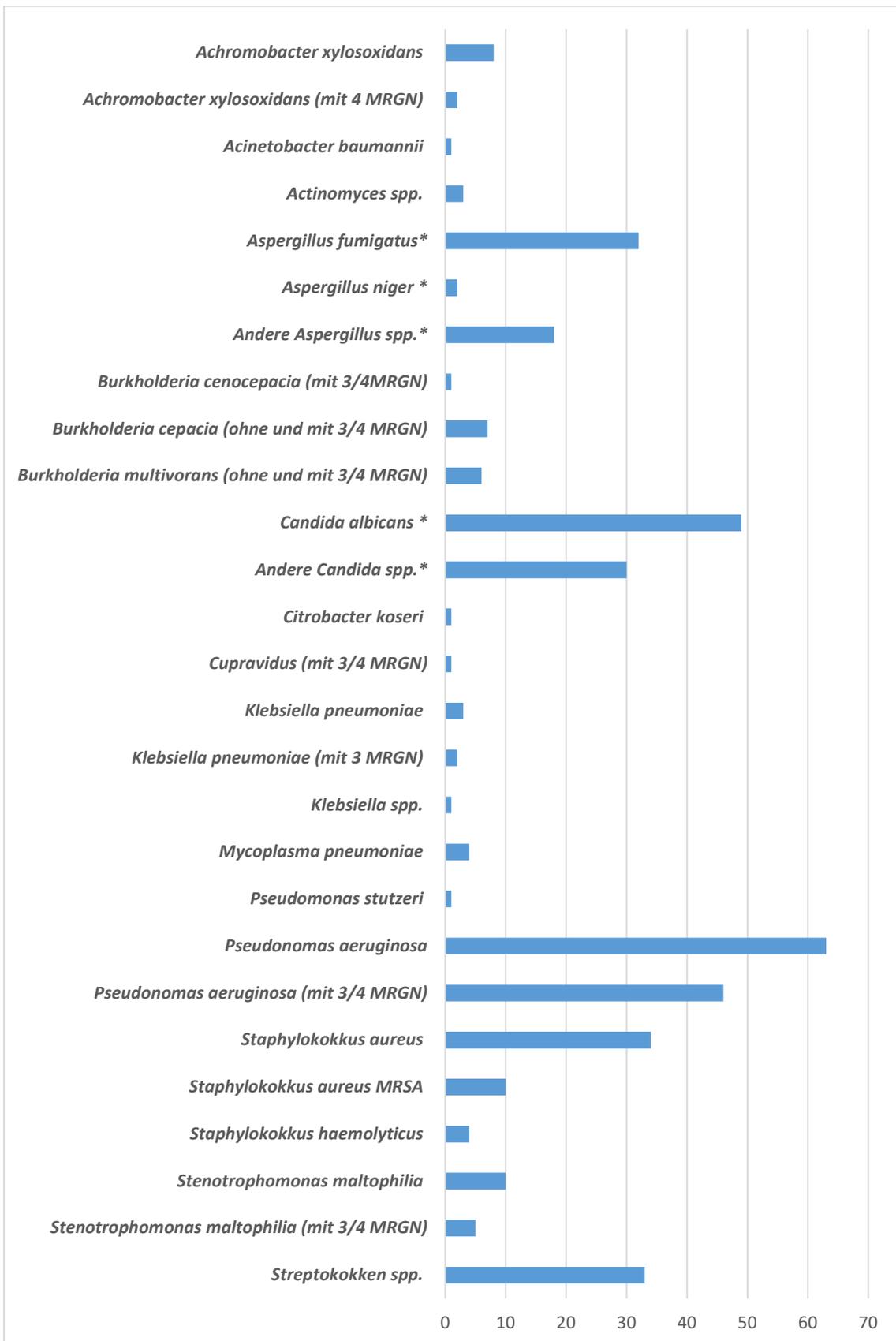


Abb. 16: Bakterielle und fungale Kolonisationen vor LUTX bei CF (n= 74)

* = fungale Erreger

9. Danksagung

Bedanken möchte ich mich insbesondere bei Frau PD Dr. Franziska C. Trudzinski (Oberärztin der Thoraxklinik Heidelberg) für den Anstoß an mich zur Durchführung dieser interessanten Arbeit und die hervorragende Betreuung.

Ein großer Dank an die Leiter des Lungentransplantationsprogrammes des UKS (PD Dr. Frank Langer und Prof. Dr. Heinrike Wilkens). Herr PD Dr. Frank Langer (Oberarzt der Abteilung für Thorax- und Herz-Gefäßchirurgie) war als Doktorvater maßgeblich am Bestehen der Arbeit beteiligt und hat die Arbeit äußerst einbringlich unterstützt. Frau Prof. Dr. Heinrike Wilkens (Oberärztin der Inneren Medizin V) danke ich sehr, da nur durch sie diese Arbeit in der Inneren Medizin V möglich war, für Fragen stand sie direkt zur Seite. Ich danke Herrn Prof. Dr. Dr. Robert Bals (Direktor der Inneren Medizin V) und Herrn Prof. Dr. Hans-Joachim Schäfers (Direktor der Thorax- und Herz-Gefäßchirurgie), dass diese Arbeit umgesetzt werden konnte.

Frau Dr. Sophie Schneitler (Oberärztin im Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene, UKS) bin ich sehr dankbar für die Unterstützung bei der Recherche von sehr alten Befunden aus der mikrobiologischen Datenbank. Herzlichen Dank an Herrn Prof. Dr. Sören L. Becker (Institutsdirektor für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene, UKS), der diese Mitwirkung ermöglichte und sich in der Studie beratend beteiligte. Bedanken möchte ich mich bei Herrn M. Sc. Jakob Schöpe der Abteilung für Medizinische Biometrie des UKS für die Beratung bei der statistischen Auswertung und bei Frau Andrea Wolf und Frau Diana Heintz für ihre Unterstützung.

Insgesamt möchte ich mich für die gute kooperative und sehr kollegiale Arbeitsatmosphäre innerhalb des Lungentransplantationsprogrammes am UKS bedanken. Mein Dank gilt zudem der Familie, Christoph und Freunden, die mich in jeglicher Weise unterstützten, um diese Arbeit neben meiner Tätigkeit in der Klinik durchzuführen.

10. Lebenslauf / Publikationen

„Aus datenschutzrechtlichen Gründen wird der Lebenslauf in der elektronischen Fassung der Dissertation nicht veröffentlicht.“

Publikationen:

Fachzeitschriften:

- Kramm T, Wilkens H, Fuge J, Schäfers HJ, Guth S, Wiedenroth CB, Weingard B, Huscher D, Pittrow D, Cebotari S, Hoeper MM, Mayer E, Olsson KM, Incidence and characteristics of chronic thromboembolic pulmonary hypertension in Germany, *Clinical Research in Cardiology* 2018, 107: 548-553
- Shah PL, Slebos DJ, Cardoso PFG, Cetti E, Voelker K, Levine B, Russel ME, Goldin J, Brown M, Cooper JD, Sybrecht GW on behalf of the EASE trial study group (Gröschel A, Rentz K, Wilkens H, Schaeck I, Sollgan M, Weingard B), Bronchoscopic lung-volume reduction with Exhale airway stents for emphysema (EASE trial): randomised, sham-controlled, multicentre trial, *The Lancet* 2011, 378: 997-1005
- Wilkens H, Weingard B, Lo Mauro A, Schena E, Pedotti A, Sybrecht GW, Aliverti A, Breathing pattern and chest wall volume during exercise in patients with cystic fibrosis, pulmonary fibrosis and COPD before and after lung transplantation, *Thorax* 2010; 65: 808-814

Vorträge und Poster:

- Weingard B, Trudzinski FC, Schneitler S, Becker S, Schäfers HJ, Bals R, Wilkens H, Langer F, The impact of colonization with therapy-resistant pathogens on the survival rate after lung transplantation (LUTX) in cystic fibrosis (CF), ERS-Kongress (European Respiratory Society), Barcelona 2021 (Abstract eingereicht)

- Weingard B, Gawlitza J, Bohle RM, Langer F, Bals R, Schäfers HJ, Wilkens H, Trudzinski F, Wiederauftreten einer desquamativen interstitiellen Pneumonie (DIP) nach unilateraler Lungentransplantation, Poster beim DGP-Kongress (Deutsche Gesellschaft für Pneumologie), 2021 (Abstract akzeptiert)
- Weingard B, Trudzinski FC, Seiler F, Lepper PM, Hetzel M, Schäfers HJ, Bals R, Wilkens H, Langer F, Hermansky-Pudlak syndrome (HPS) and single lung transplantation, Poster beim virtuellen ERS-Kongress (European Respiratory Society), 2020
- Weingard B, Konfliktsituationen mit PH-Patienten meistern, Vortrag beim nationalen pulmonale Hypertonie (PH) Nurse Forum, Köln 2018
- Weingard B, Wilkens H, Bals R, Lung transplantation for pulmonary hypertension in hereditary teleangiectasia (M. Osler), Poster beim internationalen pulmonale Hypertonie (PH) Nurse Forum, Warschau 2017
- Weingard B, Chirurgische Therapieoptionen bei chronisch thromboembolischer pulmonaler Hypertonie (CTEPH): Die pulmonale Thrombendarteriektomie (PEA) und die pulmonale Ballonangioplastie (BPA), Poster beim DGP-Kongress, Leipzig 2016
- Weingard B, Collaborate with peers, Vortrag beim internationalen PH Nurse-Forum (pulmonary hypertension), Berlin 2016
- Weingard B, Evaluation der Auswirkung von endoskopischer Lungenvolumenreduktion (ELVR) bei Patienten mit COPD auf die Thoraxwand-Ausdehnung mittels optoelektronischer Plethysmographie (OEP), Poster beim DGP-Kongress, Berlin 2015
- Weingard B, Herr C, Weinhold V, Bals R, Qualitätsmanagement der Biomaterialbank (BMB) innerhalb der multizentrischen COSYCONET-Studie (German COPD and Systemic Consequences – Comorbidities Network Study): Erfahrungen und Vorgehen, Poster beim Nationalen Biobanken-Symposium, Berlin 2015
- Weingard B, Herr C, Reuter N, Bals R, Etablierung einer Biomaterialbank (BMB) mittels Sammlung von Biomaterialproben von Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) innerhalb der multizentrischen COSYCONET-Studie, Poster beim Nationalen Biobanken-Symposium, Berlin 2014
- Weingard B, Pulmonary Hypertension (PH) in Germany and the national PH nurse network, Vortrag beim internationalen pulmonale Hypertonie (PH) Nurse Forum, Stockholm 2013
- Weingard B, Kaiser R, Franzen K, Bals R, Wilkens H, Evaluation von Asymmetrien und Asynchronien der Thoraxwand-Ausdehnung bei Patienten mit unilateraler Zwerchfellparese und nach Pneumonektomie mittels optoelektronischer Plethysmographie (OEP), Poster beim DGP-Kongress, Hannover 2013
- Weingard B, Wilkens H, A case report of a pulmonary hypertension center, Poster beim internationalen PH-Nurse Forum, Barcelona 2012

- Weingard B, Aerobiologie- Prävention der Symptome bei Pollinosis durch regionale Pollenflugvorhersage, Vortrag bei der Fachtagung Umweltmessnetze – Integration und Anwendungen, Birkenfeld 2011
- Weingard B, Ploner Y, Henschke S, Gröschel A, Sybrecht GW, Die optoelektronische Plethysmographie (OEP) zur diagnostischen Differenzierung von Ventilationsstörungen bei Patienten mit Zwerchfellparese und/oder neuromuskulären Erkrankungen (in Ruhe und unter Belastung), Poster beim SPIG-Kongress (Saarländisch-Pfälzische Internistengesellschaft), Neustadt an der Weinstrasse 2010
- Weingard B, Mack U, Aliverti A, LoMauro A, Sybrecht GW, Darstellung von Asymmetrie und Asynchronie von rechter und linker Thoraxwandseite bei einseitige Zwerchfell-Lähmung mittels optoelektronischer Plethysmography, Poster beim DGP-Kongress, Mannheim 2009
- Weingard B, Mack U, Aliverti A, Lo Mauro A, Sybrecht GW, Right and left chest wall asymmetries and asynchronies in unilateral diaphragmatic paralysis, Poster beim ERS-Kongress (European Respiratory Society), Berlin 2008
- Wilkens H, Aliverti A, Weingard B, Braun H, Lo Mauro A, Sybrecht GW, Breathing pattern during rest and exercise in patients with cystic fibrosis (CF), pulmonary fibrosis (PF), COPD before and after lung transplantation, Poster beim ATS-Kongress (American Thoracic Society), Toronto 2008
- Wilkens H, Mack U, Rentz K, Weingard B, Sybrecht GW, Treatment with Sildenafil for pulmonary hypertension in pulmonary fibrosis, Poster beim ERS-Kongress (European Respiratory Society), Kopenhagen 2005