

Z Herz- Thorax- Gefäßchir 2013 · 27:383–390
 DOI 10.1007/s00398-013-1005-3
 Eingegangen: 22. Januar 2013
 Angenommen: 8. Februar 2013
 Online publiziert: 31. Mai 2013
 © Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2013

M. Kamler · N. Pizanis

Klinik für Thorax und Kardiovaskuläre Chirurgie, Thorakale Transplantation,
 Westdeutsches Herzzentrum Essen, Universitätsklinikum Essen

Aktueller Stand der Lungentransplantation

Pulmonale und nichtpulmonale Komplikationen

Einleitung

Pulmonale und nichtpulmonale Komplikationen beeinflussen Letalität und Morbidität nach einer Lungentransplantation. Dabei sind primäres Organversagen, Non-Zytomegalievirus(Non-CMV)-Infektionen und kardiovaskuläre Ereignisse im 1. Jahr die häufigsten Ursachen [6]. Nach dem 1. Jahr bleiben Non-CMV-Infektionen und Bronchiolitis-obliterans-Syndrom (BOS) hauptverantwortlich. Hierbei entwickelt die Mehrzahl der Patienten innerhalb der ersten 5 Jahre eine mehr oder weniger ausgeprägte Form des BOS. Zudem lässt die älter werdende Population der Transplantatempfänger erwarten, dass medizinische, insbesondere nichtpulmonale Komplikationen zunehmen werden. Entscheidend für die erfolgreiche Therapie ist das frühe Erkennen der Probleme durch ein gewissenhaftes Monitoring der Patienten. Die vorliegende Übersicht behandelt die häufigsten pulmonalen und nichtpulmonalen Komplikationen nach Lungentransplantation.

Primäres Organversagen

Das primäre Organversagen („primary graft dysfunction“, PGD) ist mit einer Inzidenz zwischen 14 und 23% weiterhin eine bedeutsame Komplikation in der perioperativen Phase der Lungentransplantation [7]. Es tritt meist innerhalb von 72 h post transplantationem auf und ist nach

heutiger Auffassung als unabhängiger Risikofaktor für ein BOS zu betrachten.

Die *Schädigung* des Transplantats entsteht u. a. nach Unterbrechung der Blutversorgung bei der Organentnahme, durch die kombiniert warme und kalte Ischämie, durch Manipulation am Organ bei Entnahme und Implantation sowie schließlich in der Reperfusionphase. Die *klinischen Zeichen* des PGD sind Hypoxämie und diffuse Infiltrate im Thoraxröntgenbild, begleitet von einem Kapillarleck. Es zeigen sich alveoläre und interstielle Ödeme, gefolgt von der Entwicklung hyaliner Membranen analog zum „adult respiratory distress syndrome“ (ARDS). Das Erscheinungsbild der PGD ist vielfältig und graduell unterschiedlich. Von milden Infiltraten bis hin zu lebensbedrohlichen Gasaustauschstörungen bietet sich ein breites Bild. Das PGD ist die führende Ursache der perioperativen Letalität bei der Lungentransplantation, interessanterweise scheint es aber auch in mild ausgeprägten Formen mit vermindertem Langzeitüberleben vergesellschaftet zu sein [7]. In einer retrospektiven Studie an 122 Mukoviszidosepatienten nach Lungentransplantation konnte gezeigt werden, dass in diesem speziellen Kollektiv 2 Faktoren mit PGD zusammenhängen: Die Ischämiezeit des 2. implantierten Grafts bei Doppellungentransplantation und ein erhöhter Laktat Spiegel im Serum begleiteten ein verstärktes PGD [10]. Hierbei ist die Hyperlaktatämie sicherlich nicht ursäch-

lich für PGD, sondern eher als sekundärer Effekt bei auftretendem PGD zu sehen.

Pathophysiologisch ist das PGD schwer zu fassen. Es erscheint klinisch ähnlich wie andere Formen der akuten Lungenschädigung. Störungen der Gerinnungskaskade, Hochregulierung von Adhäsionsmolekülen und endotheliale Dysfunktion sind involviert. Christie et al. [8] berichteten im Rahmen einer großen prospektiven Studie mit über 300 Patienten über die Suche nach einem Biomarker für PGD. Sie konnten erhöhte Plasmaspiegel für lösliche Rezeptoren der Endprodukte der Glykosylierung („soluble receptor for advanced glycation end products“, sRAGE) identifizieren. Diese waren mit PGD vergesellschaftet und werden auch durch die Zahl der transfundierten Blutprodukte beeinflusst. „Soluble receptor for advanced glycation end products“ ist ein potenzieller Marker der Schädigung von Typ-1-Epithelzellen in den Lungen. Des Weiteren zeigte sich, dass die Transfusion von Blutprodukten starken Einfluss auf PGD hat. Möglicherweise führen transfundierte „Anti-human-leukocyte-antigen“ (Anti-HLA)-Antikörper und/oder die Gegenwart von Antikörpern in Blutprodukten mit konsekutiver Neutrophilenaktivierung zu einer Lungenschädigung.

Akute Abstoßung

Inzidenz

Bei der Lungentransplantation kommt es zur höchsten Abstoßungsrate im Vergleich zu anderen transplantierten Organen. Zirka 55% der Lungentransplantationsempfänger benötigen eine Therapie für die akute Organabstoßung im 1. Jahr nach der Transplantation [35]. Junge Empfänger haben dabei insgesamt das niedrigste Risiko, eine akute Abstoßung zu erleiden.

Klinische Bedeutung

Akute Abstoßungen stellen einen Hauptrisikofaktor für die Entwicklung einer chronischen Abstoßung dar. Sowohl minimale Einzelepisoden als auch rezidivierende akute Abstoßungsepisoden erhöhen dieses Risiko. Die Therapie von geringgradigen Abstoßungen führt zu positiven Verläufen.

Die *Symptome* sind unspezifisch: subfebrile Temperaturen, Infiltrate im Röntgenbild, Verschlechterung der Lungenfunktion, Dyspnoe, Hypoxämie oder auch Pleuraerguss. Histologisch besteht eine lymphozytäre Infiltration in den terminalen Bronchioli und begleitenden Gefäßen. Die *Klassifikation* wird gemäß einer standardisierten Nomenklatur histologisch nach transbronchialer Biopsie vorgenommen. Um die Diagnose besser zu definieren, werden die Methoden ausgeweitet. In einer experimentellen Arbeit wiesen Jungraithmayr et al. [18] durch den Einsatz des Elektronenmikroskops aktivierte dendritische Zellen sowie Thrombozyten- und Makrophagenakkumulationen am Endothel der großen Gefäße nach; dies sind wichtige neue Detailinformationen zur Pathophysiologie der akuten Abstoßung. Im Rahmen einer laboranalytischen Studie an 10 Lungentransplantierten berichteten Miyoshi et al. [28] ermutigende Ergebnisse, allerdings bei kleiner Fallzahl, über die Evaluation eines Antidonator-IgM-Monitorings zur Frühdiagnose einer Abstoßung.

Die Anfälligkeit der Lungen für Verletzung, Infektion und die konstante Auseinandersetzung mit der Umgebung über die Atemluft sind höchstwahrschein-

Tab. 1 Nichtpulmonale Komplikationen

Komplikation	Auftreten	Besonderheiten	Ursache	Therapie/ Prophylaxe	Literatur
Kardiovaskuläres System	Art. Hypertonie: 52% 1 J, 83% 5 J Hyperlipidämie: 25% 1 J, 58% 5 J Diabetes mellitus: 25% 1 J, 40% 5 J	Todesursache in 5,4%	Immunsuppression (CNI, Steroide, mTOR-Inhibitor)	Blutdruck und Blutfette nach Richtlinien einstellen	[13]
Renale Probleme	23,7% 1 J, 56,1% 5 J – Krea >2,5 mg/dl: 5,4% 1 J, 15,5% 5 J	Häufigste Komplikation im Langzeitverlauf Dialyse führt zu erhöhter Letalität	Nephrotoxizität der Immunsuppressiva Erhöhte Spiegel im Vergleich mit anderen Organ-Tx	– Chronische Dialyse 1,7%/1. Jahr, 3,2% <5. Jahr – Nieren-Tx – Individuelle Immunsuppression, kombinierte Gabe von CNI, mTOR-Inhibitoren und MMF	[8]
Osteoporose	32–54%	Knochenabbau in ersten 3 bis 6 Monaten nach TX führt in 6–18% zu Frakturen	Immunsuppressiva und Steroide verstärken natürliche Prozesse	– Kalzium und Vitamin D sowie Bewegungstraining – Biphosphonate (bereits vor TX)	
Tumoren	3,5% 1 J 14% 5 J 27% 10 J	Malignome: – Haut >2. Jahr – PTLD <2. Jahr	Sonne, Immunsuppression	Screening 1-mal/Jahr Dermatologie Tumorsuche thorakal/abdominal	[8]

Art. arteriell, *CNI* Kalzineurininhibitor, *J* Jahr(e), *Krea* Kreatinin, *MMF* Mycophenolat-Mofetil, *mTOR* „mammalian target of rapamycin“, *PTLD* posttransplantationslymphoproliferative Erkrankung, *Tx* Transplantation.

lich für hohe Zahl der akuten Abstoßungen verantwortlich. Weitere Risikofaktoren sind „HLA mismatch“ [30], virale Infektionen, rezidivierende Abstoßungsperioden und auch genetische Faktoren des Empfängers [22, 38]. In einer retrospektiven Analyse von 481 Patienten konnten Mangi et al. [25] aufzeigen, dass ein HLA-Mismatch am DR-Locus zu vermehrten Frühabstoßungen und ein HLA-Mismatch am B-Locus zu erhöhten akuten Abstoßungen im Langzeitverlauf nach 4 Jahren führen. Bei anderen Organen, so z. B. den Nieren, geht selbst das Vorliegen von bis zu 6 HLA-Mismatches nicht mit einer Beeinträchtigung des Graft-Überlebens einher [24]; dies allerdings unter potenter Immunsuppression der modernen Ära [19]. Aus dem aktuellen Bericht des Registers der International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT)

geht hervor, dass auch bei den Lungen bis zu 6 Mismatches nur in einer moderaten Erhöhung der Zehnjahreletalität resultieren (relatives Risiko 1,06; p-Wert 0,0001, [5]). Ob letztlich ein HLA-Mismatch wirklich zur immunologischen Basis der akuten Abstoßung beiträgt, ist aus den existierenden Studien nicht eindeutig zu erheben.

Trotz der Einführung neuer Immunsuppressiva konnte die Zahl der akuten Abstoßungsepisoden nicht bedeutend reduziert werden. Aktuelle Regime beinhalten die Gaben von Kalzineurininhibitoren, Kortikosteroide, Mycophenolat-Mofetil oder Azathioprin. Wenige Studien untersuchten die direkte Verbindung zwischen Immunsuppressivaspiegel und akuter Abstoßung. Ahya et al. [2] fanden hohe Immunsuppressivaspiegel, vergesellschaftet mit einer niedrigeren Inzi-

denz von akuten Abstoßungen. Daraus lässt sich schließen, dass Patienten mit singulären Abstoßungen mit einem eher aggressiven immunsuppressiven Regime behandelt werden sollten. Auch die Verwendung von Antikörpern hatte bisher keinen durchschlagenden Erfolg auf die Reduktion von akuten Abstoßungen. Die Applikation von Antithymozytenglobulin (ATG) vom Typ „ATG rabbit“ hatte in einer Arbeit von Hartwig et al. bei 44 lungentransplantierten Patienten keine Effekte auf die Zahl der akuten Abstoßungen jeden Grades im Vergleich zu konventioneller Immunsuppression. Ebenso fanden sich keine Effekte auf das Auftreten eines BOS und das Überleben [16]. Dagegen konnten Goldfarb et al. [14] in einer aktuellen Arbeit belegen, dass bei pädiatrischen Patienten durch intraoperative Applikationen durchaus Effekte erzielt werden können: Die Zahl der akuten Abstoßungen war innerhalb der ersten 6 Monate post transplantationem in dieser Patientengruppe niedriger. Die Besonderheit dieser Studie bestand darin, dass die intraoperative ATG-Applikation vor der Implantation der Spenderlunge erfolgte. Eine Schwäche dieser Studie ist jedoch die kleine Fallzahl. Die Applikation von Basiliximab (BAS), einem Interleukin-2(IL-2)-Antikörper, erzielte vergleichbare Ergebnisse wie die Induktionstherapie mit ATG. Die Basiliximabgabe war jedoch mit einem klaren Trend (33 vs. 88%) hin zu mehr CMV-Infektionen verbunden. Bei Pilzinfektionen zeigte sich kein Unterschied [9]. Im internationalen Vergleich hat die Verabreichung von IL-2-Rezeptor-(IL2R)-Antagonisten in der letzten Dekade deutlich zugenommen, dagegen hat die Applikation von ATG deutlich abgenommen [6].

Lange Zeit war unklar, ab welchem Abstoßungsgrad eine Behandlung durchgeführt werden sollte. In Betrachtung der Problematik, dass auch leichte Abstoßungen zu nachfolgenden rezidivierenden akuten Abstoßungen führen könnten, sollten diese nach heutigem Kenntnisstand immer behandelt werden.

Die Initialtherapie besteht in der Applikation einer Steroidstoßtherapie über 3 Tage. Hierüber gibt es jedoch keinen klinischen Therapiekonsens zwischen den Zentren. Für wiederholte Abstoßungen

wird versucht, diese z. B. mithilfe einer erneuten Steroidstoßtherapie einzudämmen. Andere Studien berichten über den Wechsel von Cyclosporin A oder die Applikation eines ATG, IL2R-Antagonisten oder anderer Antikörper. Für Therapieversager werden weitere Antikörper evaluiert z. B. Alemtuzumab (Anti-CD52-Antikörper, [20]). Versuche mit der Inhalation von Immunsuppressiva, z. B. Cyclosporin A, erbrachten zunächst ermutigende Ergebnisse. Es gibt jedoch wenig konklusive Daten.

Bronchiolitis-obliterans-Syndrom

Es entwickeln 40–50% der Lungentransplantierten ein BOS, die klinische Manifestation der chronischen Abstoßung. Sie gilt weiter als eine der Haupttodesursachen. Die Klassifikation richtet sich nach der Einschränkung der Einsekundenkapazität („forciertes expiratorisches Volumen in einer Sekunde“, FEV₁) in Bezug auf den postoperativen Bestwert. Histologisch finden sich Entzündung und Fibrose mit Vermehrung des eosinophilen Bindegewebes in den Bronchiolen bis zur kompletten Okklusion mit konsekutiver Mukostase. Folglich versterben diese Patienten entweder an respiratorischem Versagen oder an Infektionen. Das Erscheinungsbild ist uneinheitlich sowohl bezüglich der Ausprägung als auch des zeitlichen Verlaufs. Therapeutisch werden Immunsuppressiva, Fotopherese und auch Bestrahlungen eingesetzt, ohne dass bisher nachweisliche Erfolge erbracht wurden. Gottlieb et al. [15] konnten durch den Einsatz von Azithromycin eine Erholung der Lungenfunktion erreichen, ebenso Vos et al. [37] in einer kontrollierten Studie. Für Therapieversager ist die Retransplantation eine weitere Therapieoption, die an ausgewählten Patienten mit guten Ergebnissen durchgeführt werden kann.

„Gastroesophageal reflux disease“

Die Rolle der „gastroesophageal reflux disease“ (GERD) bei der Lungentransplantation ist noch nicht abschließend geklärt. In den letzten Jahren gibt es eine zunehmende Zahl an Untersuchungen zu die-

Z Herz- Thorax- Gefäßchir 2013 · 27:383–390
DOI 10.1007/s00398-013-1005-3
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2013

M. Kamler · N. Pizanis

Aktueller Stand der Lungentransplantation. Pulmonale und nichtpulmonale Komplikationen

Zusammenfassung

Die Lungentransplantation ist eine akzeptierte Behandlungsmethode für ausgewählte Patienten mit Lungenerkrankungen im Endstadium. Durch die Transplantation können die Überlebenszeit und die Lebensqualität der Betroffenen verbessert werden. Sowohl pulmonale als auch nichtpulmonale Komplikationen beeinträchtigen die Kurz- und die Langzeitergebnisse. Entscheidend bei der Therapie dieser Komplikationen sind das frühzeitige Erkennen und die schnelle Behandlung zur Verhinderung von sekundären Folgekomplikationen. Dieser Beitrag gibt einen Überblick über die häufigsten Probleme der Lungentransplantation, die im peri- und postoperativen Verlauf auftreten können.

Schlüsselwörter

Primäres Organversagen · Bronchiolitis obliterans · Graft-Abstoßung · „Gastroesophageal reflux disease“ · Übersichtsartikel

Update in lung transplantation. Pulmonary and non-pulmonary complications

Abstract

Lung transplantation is an established therapeutic option for selected patients with various end stage pulmonary diseases which prolongs survival and improves quality of life. A multitude of pulmonary and non-pulmonary complications can lead to significant morbidity thus impairing short and long-term survival. Early recognition and fast treatment of these complications are fundamental measures to prevent secondary destructive incidents. This article reviews the most frequent complications arising after lung transplantation.

Keywords

Primary organ failure · Bronchiolitis obliterans · Graft rejection · Gastroesophageal reflux disease · Review

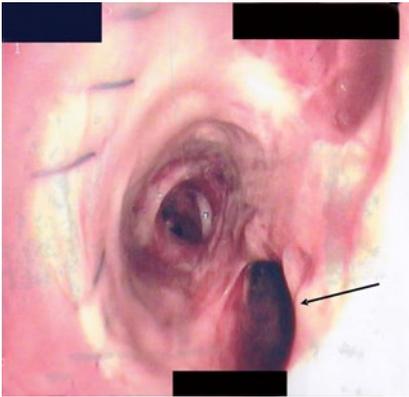


Abb. 1 ▲ Anastomosendehiszenz im rechten Hauptbronchus. (Mit freundlicher Genehmigung von Dr. Darwiche, Ruhrlandklinik Essen)

sem Thema. Insbesondere die Antirefluxchirurgie („laparoscopic antireflux surgery“, LARS) steht neben medikamentösen Therapien im Fokus. Reflux bei Lungentransplantationsempfängern ist mit einer erhöhten Inzidenz an BOS vergesellschaftet. Kontrolle und Therapie von GERD führen dabei wieder zu einer Stabilisierung der Lungenfunktion beim BOS [4]. Betrachtet man die aktuelle Literatur, kommt es zu einem gemeinsamen Auftreten von GERD und BOS, aber nicht zu einer kausal begründeten Vergesellschaftung. Der üblicherweise durchgeführte pH-Test zur Diagnose von GERD ist nur ein indirekter Test, um das Risiko einer Aspiration abzuschätzen. Eine Untersuchung mithilfe der ösophagealen Impedanzmessung zeigte, dass bei 71% der Lungentransplantationsempfänger die Therapie mit Protonenpumpenhemmern die absolute Zahl an Refluxereignissen von nichtsäurehaltigen Magenbestandteilen nicht reduzieren konnte. Dies konnte auch in der bronchoalveolären Lavage (BAL) bestätigt werden [3]. Der Nachweis von Pepsin in der BAL bei Lungentransplantationsempfängern war in einer Untersuchung von Stovolt et al. [33] am höchsten bei Patienten mit akuter Abstoßung. Vermutlich kommt es bei der Aspiration von Mageninhalten, wie Pepsin und Gallensäuren, zu einer Beschleunigung des Allograft-Versagens und Entwicklung von BOS. Hoher Gallensäurespiegel in der BAL ist mit schlechterer Lungenfunktion und schlechterem Überleben assoziiert, wie Mertens et al. [26] in einer retrospektiven Analyse an 37 Lun-

gentransplantierten belegten. In der prospektiven Studie von Fisichella et al. [12] an 64 lungentransplantierten Patienten wurde der Pepsingehalt in der BAL im Langzeitverlauf bestimmt. Gesunde Kontrollpersonen wiesen kein Pepsin in der BAL auf, erhöht war der Gehalt dagegen bei Lungentransplantationspatienten unabhängig von ihrem Refluxstatus. Patienten, die einem LARS unterzogen wurden, hatten niedrige Pepsinspiegel. Bei Patienten, die nachweislich aspiriert hatten, trat auch hier eine schnellere Progredienz des BOS auf. Der Vorteil der LARS gegenüber der medikamentösen Therapie mit Protonenpumpenhemmern besteht darin, dass auch nichtsäurehaltige Refluxanteile gehemmt werden, die zu einer inflammatorischen Reaktion am Bronchialepithel führen können [27]. Zur LARS werden idealerweise Patienten ausgewählt, die einen positiven ösophagealen Säurenachweis oder Pepsin in der BAL aufweisen oder bei denen die Aspiration in der transbronchialen Biopsie nachgewiesen wurde. Trotz eines unklaren biologischen Mechanismus, wie Aspiration die Lungen schädigen kann, steht LARS im Fokus der Therapie von GERD bei Transplantationspatienten, da höchstwahrscheinlich ein kausaler Zusammenhang zwischen GERD-induzierter Aspiration und der Entwicklung einer Lungenschädigung besteht.

Atemwegskomplikationen

Atemwegskomplikationen sind immer noch eine signifikante Ursache der Morbidität und Letalität nach einer Lungentransplantation. Sie treten meist zwischen 2 und 9 Monate nach der Transplantation auf, mit einer Rate von 7–35% und einer Sterblichkeit von 2–4% [31]. Ursächlich ist zum einen eine Minderversorgung mit arteriellem Blut, da Lungen und Bronchialsystem ohne arterielle Blutversorgung über die Bronchialarterien arbeiten müssen. Dies trifft insbesondere für den Bronchus intermedius in der perioperativen Transplantationsphase zu (Abb. 1). Andere Faktoren, wie PGD, Infektionen, Abstoßungsepisoden sowie Nebeneffekte der Immunsuppressiva und Beatmung mit positivem endexpiratorischem Druck („positive end-expiratory

pressure“, PEEP) sind zu berücksichtigen. Klinisch finden sich lokale Infekte, Nekrosen, Dehiszenz und Granulationsgewebe bis hin zur Stenose und Bronchomalazie (Abb. 2).

Die therapeutischen Möglichkeiten sind überwiegend interventioneller Natur im Sinne von medikamentöser Therapie, interventioneller Therapie mithilfe der Laser-Foto-Resektion, Kryotherapie oder Ballondilatation von Stenosen und Platzierung von Stents zum Offenhalten einer Anastomose [1]. In einer aktuellen retrospektiven Analyse von Fernandez-Bussy et al. [11] wurden bei 223 Patienten mit 345 Anastomosen in 20,2% der Fälle Bronchusheilungsstörungen festgestellt, die bei 52 Patienten 631 Interventionen erforderten. Bei 5 Patienten war eine Ballondilatation ausreichend; eine Stent-Implantation benötigten 47 Patienten.

Ebenfalls über gute Ergebnisse nach Stent-Implantationen berichten Sundset et al. [34] mit 44 Atemwegskomplikationen bei 470 Anastomosen nach Lungentransplantation. Hier wurden 35 Patienten mit Lasertherapie und 6 Patienten mit Ballondilatation behandelt. Bei 27 Patienten war die Einlage von 32 Stents erforderlich. Bei allen Patienten verbesserte sich die FEV₁. Ein Patient erlitt eine schwere Komplikation mit Hämorrhagien und konsekutiver Pneumektomie. Innerhalb von 6 Monaten konnten die Stents mit stabilem weiterem Verlauf explantiert werden [34]. Insbesondere die postischämische Stenose des Bronchus intermedius kann mit der temporären Stent-Einlage gut therapiert werden [23]. Der chirurgische Ansatz ist nur bei einer ausgeprägten Dehiszenz mit Mediastinitis erforderlich. Die Interventionsmöglichkeiten sind dann begrenzt und erfordern häufig eine Pneumektomie. Zur Prophylaxe werden verschiedene Nahttechniken eingesetzt, außerdem die Kürzung des Spenderbronchus, soweit wie möglich, im Sinne einer Reduzierung des ischämischen Bronchusgewebes. Eine modifizierte Anastomosentechnik wurde von van Berkel et al. [36] vorgestellt. Dabei wird der Spenderbronchus bis auf die Lappenkarina zurückgeschnitten, d. h. so weit wie überhaupt technisch möglich. Durch diese Technik konnte die Atemwegskomplikationsrate eines Chirurgen von 13 auf 2,1% gesenkt

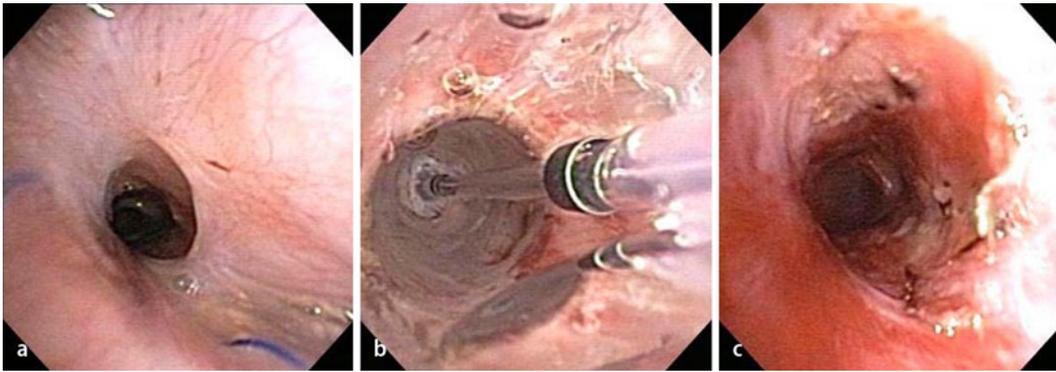


Abb. 2 ◀ **a** Stenosierendes Granulationsgewebe, **b** Ballondilatation, **c** post-interventionelles Ergebnis. (Mit freundlicher Genehmigung von Dr. Darwiche, Ruhrlandklinik Essen)

werden. Eine exzellente Serie an konsekutiven Lungentransplantationen bei Mukoviszidosepatienten präsentierte aktuell die Gruppe aus Zürich. In 100 konsekutiven Patienten kam es im Verlauf von bis zu 3 Jahren nach Transplantation zu keiner einzigen Atemwegskomplikation [17].

Infektion

Da bei der Lungentransplantation mit der Durchführung der bronchialen Anastomosen formal in einem unsterilen Bereich gearbeitet wird, kommt es häufiger zu Infektionen als bei Transplantationen anderer Organe. Im Verlauf konfrontieren ubiquitär vorhandene Organismen, die per inhalationem aufgenommen werden, die transplantierte Lunge. In der Frühphase nach Transplantation kommt es häufig zu bakteriellen Pneumonien. Ursächlich sind eingeschränkter Hustenstoß bei postoperativem Schmerz sowie die Denervierung der Lunge mit auch eingeschränkter lymphatischer Drainage, eingeschränkte mukoziliäre Funktion und im Spenderorgan mitgebrachte Erreger. Neben *Pseudomonas aeruginosa*, der insbesondere bei Mukoviszidosepatienten auftritt, ist die Prävalenz resistenter und nosokomialer Keime wie Staphylokokken und weiterer *Pseudomonas*-Spezies erhöht.

Virale Infektionen

Infektionen stellen eine lebenslange Gefahr bei immunsupprimierten lungen-transplantierten Patienten dar und repräsentieren eine der häufigsten Ursachen früher und später Letalität. Die bestehende Inflammation und die noch vorhandene Immunantwort begünstigen eine akute und/oder eine chronische Abstoßung [13].

Hervorzuheben ist unter den viralen Infektionen der CMV-Befall. Die CMV-Infektion ist mit bis zu 33% im 1. postoperativen Jahr die häufigste virale Infektion bei Lungentransplantierten. Dabei ist der präoperative Status des Empfängers von großer Bedeutung, da CMV-seronegative Empfänger ein größeres Risiko einer Neuinfektion haben, wenn der Spender eine seropositive Konstellation aufweist. Dieses Mismatch (Donor +, Empfänger –) konnte durch das ISHLT-Register als Risikofaktor einer erhöhten Letalität identifiziert werden [5].

Die Diagnose sollte serologisch und durch BAL erfolgen. Die Therapie besteht in der i.v.-Gabe von Ganciclovir und oraler Gabe von Valganciclovir. Bei Therapieversagen können noch Virostatika wie Foscarnet oder Cidofovir in Betracht gezogen werden [13]. Im Fokus bleibt aktuell die CMV-Prophylaxe bzw. die empfohlene Dauer der Prophylaxe. Mehrere Studien zeigen die Überlegenheit einer 12-monatigen gegenüber einer 3-monatigen Prophylaxe; Daten über den Effekt von 6- bis 9-monatigen Prophylaxen sind zurzeit noch nicht eindeutig [21]. Es gilt dabei, zwischen Nebenwirkungen einer Langzeitprophylaxe, aber auch den Kosten dieser Therapie abzuwägen. Da die CMV-Infektion im 1. postoperativen Jahr am häufigsten auftritt, ist zurzeit am ehesten eine einjährige Prophylaxe zu vertreten [29].

Andere ambulant erworbene respiratorische Viren („community-acquired respiratory virus“, CARV) umfassen Adenoviren, Influzaviren sowie einige Paramyxoviren [“respiratory syncytial virus“ (RSV), Parainfluzavirus (PIV) und „human metapneumovirus“ (hMPV)]. Ribavirin, inhalativ oder oral

verabreicht, konnte bei RSV- und PIV-Infektionen erfolgreich eingesetzt werden, geht aber auch bei inhalativer Gabe mit unerwünschten Nebenwirkungen (Bronchokonstriktion, Teratogenität) einher, sodass zurzeit die orale Gabe erfolgversprechender erscheint. Therapiemöglichkeiten bei Influzaviren sind: Amantadin, Rimantadin und Neuraminidaseinhibitoren (Zanamivir, Oseltamivir). Daten über die Wirksamkeit dieser Therapien bei lungen-transplantierten Patienten sind limitiert. Regelmäßige Impfungen sollten nach dem 1. postoperativen Jahr erfolgen, auch wenn ein protektiver Titer der Literatur zufolge nur bei ca. 50% der immunsupprimierten Patienten erreicht werden kann.

Fungale Infektionen

Fungale Infektionen treten mit einer Häufigkeit von ca. 15–35% auf; in 80% der Fälle sind *Aspergillus*- oder *Candida*-Spezies vertreten [32]. Sie zeigen ein biphasisches Auftreten: 1) perioperativ durch chirurgische Wundheilungsverzögerung bei bestehender Kolonisation des Spenders oder Empfängers und 2) im Langzeitverlauf, meist im Rahmen eines BOS oder einer chronischen Niereninsuffizienz. Der devitalisierte Knorpel und das Nahtmaterial der frischen Bronchialanastomose bieten eine empfindliche Fläche für die Infektion. Zur Prophylaxe wird deshalb inhalativ Amphotericin B verabreicht. Trotz häufiger Kolonisation der Atemwege mit *Aspergillus* sind klinische Infektionen glücklicherweise selten. Frühe Diagnose (u. a. mithilfe des *Aspergillus*-Galactomannan-Assay) sowie frühe Therapie sind wichtig. Kommt es doch zu einer invasiven Aspergillose des Lungen-

parenchyms, ist die Prognose trotz maximaler Therapie schlecht. Die Letalität beträgt bis zu 80%.

Nichtpulmonale Komplikationen und Probleme

Die wichtigsten nichtpulmonalen Komplikationen und deren Therapien sind in **Tab. 1** zusammengefasst.

Schlussfolgerungen

Pulmonale und nichtpulmonale Probleme können Lebensqualität und Langzeitergebnisse nach Lungentransplantation beeinträchtigen. Neben der Empfängerenauswahl sind die chirurgische Phase mit Organexplantation, Konservierung und Implantation sowie die perioperative Phase (bis zu 6 Monate) entscheidend für das Ergebnis. Die Erkenntnis, dass sich Komplikationen gegenseitig verstärken können (wie z. B. akute Abstoßungen und BOS, wie virale Infekte und akute Abstoßungen, oder wie GERD und BOS) muss zu maximalen Anstrengungen der Verbesserung des Patienten-Monitorings sowie zu frühestmöglichem Therapiebeginn beim Auftreten einer Komplikation führen.

Fazit für die Praxis

- Die Ergebnisse nach Lungentransplantation wurden im Verlauf der letzten Dekaden immer besser.
- Die Therapie peri- und postoperativer Komplikationen wird ebenfalls kontinuierlich verbessert.
- Da die Probleme weit in nahezu sämtliche medizinische Subspezialitäten hineinreichen, können diese nur durch interdisziplinäre Zusammenarbeit gelöst werden.
- Diese koordinierte Zusammenarbeit der fachspezifischen Expertengruppen, des betreuenden Arztes, des Hausarztes und insbesondere auch der Patientenmitarbeit bildet die Grundlage für eine weitere Verbesserung der Ergebnisse nach Lungentransplantation.

Korrespondenzadresse



Prof. Dr. M. Kamler
Klinik für Thorax- und Kardiovaskuläre Chirurgie,
Thorakale Transplantation,
Westdeutsches Herzzentrum
Essen,
Universitätsklinikum Essen
Hufelandstr. 55, 45133 Essen
markus.kamler@uk-essen.de

Prof. Dr. Markus Kamler studierte Humanmedizin an der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg sowie in Sydney, Australien, und wurde 1992 promoviert. Er absolvierte ein kompetitives Forschungsstipendium der A. von Humboldt Stiftung und ein Forschungsjahr am Institut of Bioengineering, UCSD/USA. Die herz-/thoraxchirurgische Ausbildung erfolgte an den Universitätskliniken (UK) Heidelberg und Essen. Er habilitierte 2005. Von 2006–2010 war Kamler Leitender Oberarzt am UK Essen mit Schwerpunkt minimal-invasive Herzchirurgie und thorakale Transplantation. Seit 2010 ist er Leitender Arzt im Herzzentrum Essen gGmbH und Inhaber der Professur Thorakale Transplantation.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor gibt für sich und seinen Koautor an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Ahmad S, Shlobin OA, Nathan SD (2011) Pulmonary complications of lung transplantation. *Chest* 139:402–411
2. Ahya VN, Douglas LP, Andreadis C et al (2007) Association between elevated whole blood Epstein-Barr virus (EBV)-encoded RNA EBV polymerase chain reaction and reduced incidence of acute lung allograft rejection. *J Heart Lung Transplant* 26:839–844
3. Blondeau K, Mertens V, Vanaudenaerde BA et al (2008) Gastro-oesophageal reflux and gastric aspiration in lung transplant patients with or without chronic rejection. *Eur Respir J* 31:707–713
4. Cantu E 3rd, Appel JZ 3rd, Hartwig MG et al (2004) J. Maxwell Chamberlain Memorial Paper. Early fundoplication prevents chronic allograft dysfunction in patients with gastroesophageal reflux disease. *Ann Thorac Surg* 78:1142–1151
5. Christie JD, Edwards LB, Kucheryavaya AY et al (2012) The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: 29th adult lung and heart-lung transplant report-2012. *J Heart Lung Transplant* 31:1073–1086
6. Christie JD, Edwards LB, Kucheryavaya AY et al (2011) The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-eighth Adult Lung and Heart-Lung Transplant Report-2011. *J Heart Lung Transplant* 30:1104–1122
7. Christie JD, Kotloff RM, Ahya VN et al (2005) The effect of primary graft dysfunction on survival after lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 171:1312–1316

8. Christie JD, Shah CV, Kawut SM et al (2009) Plasma levels of receptor for advanced glycation end products, blood transfusion, and risk of primary graft dysfunction. *Am J Respir Crit Care Med* 180:1010–1015
9. Clinckart F, Bulpa P, Jamart J et al (2009) Basiliximab as an alternative to antithymocyte globulin for early immunosuppression in lung transplantation. *Transplant Proc* 41:607–609
10. Felten ML, Sinaceur M, Treilhaud M et al (2012) Factors associated with early graft dysfunction in cystic fibrosis patients receiving primary bilateral lung transplantation. *Eur J Cardiothorac Surg* 41:686–690
11. Fernandez-Bussy S, Majid A, Caviedes I et al (2011) Treatment of airway complications following lung transplantation. *Arch Bronconeumol* 47:128–133
12. Fisichella PM, Davis CS, Lundberg PW et al (2011) The protective role of laparoscopic antireflux surgery against aspiration of pepsin after lung transplantation. *Surgery* 150:598–606
13. Fuehner T, Greer M, Welte T, Gottlieb J (2012) The lung transplant patient in the ICU. *Curr Opin Crit Care* 18:472–478
14. Goldfarb SB, Gaynor JW, Fuller S et al (2010) Induction therapy with antithymocyte globulin before reperfusion. *Ann Thorac Surg* 90:1110–1114
15. Gottlieb J, Szangolies J, Koehelein T et al (2008) Long-term azithromycin for bronchiolitis obliterans syndrome after lung transplantation. *Transplantation* 85:36–41
16. Hartwig MG, Snyder LD, Appel JZ 3rd et al (2008) Rabbit anti-thymocyte globulin induction therapy does not prolong survival after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 27:547–553
17. Inci I, Stanimirov O, Benden C et al (2012) Lung transplantation for cystic fibrosis: a single center experience of 100 consecutive cases. *Eur J Cardiothorac Surg* 41:435–440
18. Jungraithmayr W, Draener A, Marquardt K, Weder W (2012) Ultrastructural changes in acute lung allograft rejection: novel insights from an animal study. *J Heart Lung Transplant* 31:94–100
19. Karabacak I, Adekile A, Distant DA et al (2011) Impact of human leukocyte antigen-DR mismatch status on kidney graft survival in a predominantly African-American population under the newer immunosuppressive era. *Transplant Proc* 43:1544–1550
20. Kohno M, Perch M, Andersen E et al (2011) Treatment of intractable interstitial lung injury with alemtuzumab after lung transplantation. *Transplant Proc* 43:1868–1870
21. Kotloff RM, Thabut G (2011) Lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 184:159–171
22. Kumar D, Erdman D, Keshavjee S et al (2005) Clinical impact of community-acquired respiratory viruses on bronchiolitis obliterans after lung transplant. *Am J Transplant* 5:2031–2036
23. Lari SM, Gonin F, Colchen A (2012) The management of bronchus intermedius complications after lung transplantation: a retrospective study. *J Cardiothorac Surg* 7:8
24. Lee HS, Kim MS, Kim YS et al (2012) Analysis of transplant outcomes after five or six human leukocyte antigen-mismatched living donor kidney transplantation. *Transplant Proc* 44:273–275
25. Mangi AA, Mason DP, Nowicki ER et al (2011) Predictors of acute rejection after lung transplantation. *Ann Thorac Surg* 91:1754–1762
26. Mertens V, Blondeau K, Van Oudenhoove L et al (2011) Bile acids aspiration reduces survival in lung transplant recipients with BOS despite azithromycin. *Am J Transplant* 11:329–335

27. Mertens V, Blondeau K, Vanaudenaerde B et al (2010) Gastric juice from patients „on“ acid suppressive therapy can still provoke a significant inflammatory reaction by human bronchial epithelial cells. *J Clin Gastroenterol* 44:e230–e235
28. Miyoshi K, Sano Y, Yamane M et al (2011) Elevation of antidonor immunoglobulin M levels precedes acute lung transplant rejection. *Ann Thorac Surg* 92:1233–1238
29. Patel N, Snyder LD, Finlen-Copeland A, Palmer SM (2012) Is prevention the best treatment? CMV after lung transplantation. *Am J Transplant* 12:539–544
30. Quantz MA, Bennett LE, Meyer DM, Novick RJ (2000) Does human leukocyte antigen matching influence the outcome of lung transplantation? An analysis of 3,549 lung transplantations. *J Heart Lung Transplant* 19:473–479
31. Santacruz JF, Mehta AC (2009) Airway complications and management after lung transplantation: ischemia, dehiscence, and stenosis. *Proc Am Thorac Soc* 6:79–93
32. Solé A, Salavert M (2009) Fungal infections after lung transplantation. *Curr Opin Pulm Med* 15:243–253
33. Stovold R, Forrest IA, Corris PA et al (2007) Pepsin, a biomarker of gastric aspiration in lung allografts: a putative association with rejection. *Am J Respir Crit Care Med* 175:1298–1303
34. Sundset A, Lund MB, Hansen G et al (2012) Airway complications after lung transplantation: long-term outcome of silicone stenting. *Respiration* 83:245–252
35. Trulock EP, Christie JD, Edwards LB et al (2007) Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-fourth official adult lung and heart-lung transplantation report-2007. *J Heart Lung Transplant* 26:782–795
36. Berkel V van, Guthrie TJ, Puri V et al (2011) Impact of anastomotic techniques on airway complications after lung transplant. *Ann Thorac Surg* 92:316–320
37. Vos R, Vanaudenaerde BM, Verleden SE et al (2011) A randomised controlled trial of azithromycin to prevent chronic rejection after lung transplantation. *Eur Respir J* 37:164–172
38. Zheng HX, Zeevi A, McCurry K et al (2005) The impact of pharmacogenomic factors on acute persistent rejection in adult lung transplant patients. *Transpl Immunol* 14:37–42

Galenus-Preis und CharityAward:

Die Sieger 2013 stehen fest



In Berlin wurden im Rahmen einer festlichen Gala der diesjährige Galenus-von-Pergamon-Preis und der CharityAward von Springer Medizin verliehen. Überreicht wurden die begehrten Medaillen vom parlamentarischen Staatssekretär Thomas Rachel im Namen der Galenus-Schirmherrin und Bundesforschungsministerin Professor Johanna Wanka.

Primary Care

In der Kategorie Primary Care zeichnete die Jury Rifaximin (Xifaxan®) von Norgine aus. Das darmselektive Breitbandantibiotikum aus der Rifamycin-Klasse soll bei Patienten mit Leberzirrhose Durchbrüche von hepatischen Enzephalopathien (HE) verhindern. Durch die selektive Wirkung von Rifaximin im Darm werden diverse Bakterien in Schach gehalten, die toxische Substanzen wie Ammoniak produzieren. Die Ammoniak-Plasmakonzentrationen sinken, die neuropsychiatrischen Symptome bessern sich und das Risiko für HE-Durchbruch-Episoden sowie für Hospitalisierungen wird reduziert.

Specialist Care

In dieser Kategorie wurden erstmals zwei Preisträger geehrt: Ivacaftor (Kalydeco™) von Vertex und Pertuzumab (Perjeta®) von Roche. Ivacaftor war 2012 das erste zugelassene Medikament, das kausal bei zystischer Fibrose (Mukoviszidose) wirkt. Es ist zugelassen für Patienten ab sechs Jahren mit einer G551D-Mutation im CFTR-Gen. Der Wirkstoff verbessert die Funktion eines Ionenkanals exokriner Drüsen. Dadurch bessert sich innerhalb von zwei Wochen die Lungenfunktion, die behandelten Patienten nehmen an Körpergewicht zu und die Lebensqualität steigt.

Der humanisierte monoklonale Antikörper Pertuzumab ist seit Anfang des Jahres zur Behandlung von Patientinnen mit einem HER2-positiven,

metastasierten oder lokal rezidivierenden, inoperablen Mamma-Ca zugelassen. Es kommt in Kombination mit Trastuzumab und dem Zytostatikum Docetaxel als duale HER2-Blockade zum Einsatz. Der Antikörper hemmt die HER-Dimerisierung.

Grundlagenforschung

Der diesjährige Galenus-Preis für Grundlagenforschung geht an das Team von Prof. Oliver Groß aus Göttingen. Der Nephrologe hat mit Arbeiten über ACE-Hemmer beim Alport-Syndrom dafür gesorgt, dass es erstmals eine Therapieempfehlung für die chronisch progrediente Nierenfibrose gibt. Vielen der jungen Patienten, die an dieser speziellen und seltenen progressiven hereditären Nierenerkrankung leiden, kann mit dieser Therapie womöglich die Dialyse erspart bleiben. Der Preis ist mit 10.000 Euro dotiert.

CharityAward an Netzwerk Gesunde Kinder Brandenburg

Unter den Top-10-Nominierten der Bewerber hatten die Leser der Fachmedien von Springer Medizin das Netzwerk Gesunde Kinder Brandenburg als Sieger gekürt. Der Ehrenamtspreis ist in diesem Jahr mit insgesamt 250.000 Euro dotiert: ein Barscheck in Höhe von 50.000 Euro, ein Medienpaket über 100.000 Euro (beides von Springer Medizin) und erstmals eine weitere mediale Leistung im Wert von 100.000 Euro, gesponsert von TV-Wartezimmer. Das Netzwerk Gesunde Kinder setzt sich seit 2006 dafür ein, dass Familien alle Hilfen für eine gesunde Entwicklung ihrer Kinder erhalten. Rund 1200 Paten sind ehrenamtlich in den 19 regionalen Netzwerken aktiv. Sie begleiten derzeit rund 4200 Familien. Insgesamt haben die Netze bis Herbst 2012 bereits fast 7000 Familien betreut.

Der Mutmacherpreis des CharityAward in Höhe von 5000 Euro ging in diesem Jahr an die Stiftung PhytoKids.

Quelle: Springer Medizin

Hier steht eine Anzeige.

