

Enge Zusammenarbeit von UKE und KH Großhansdorf

# Lungen- und Herz-Lungen-Transplantation

Von Dr. J. Schirmer, Dr. H. Treede, PD Dr. F. M. Wagner, Prof. Dr. A. Costard-Jäckle, Dr. B. Sill, Prof. Dr. C. Detter, Dr. H. Klose, Dr. M. Oldigs, Dr. habil. D. Branscheid, Prof. Dr. H. Magnussen, Prof. Dr. H. Reichenspurner, PhD

**Die Lungentransplantation hat innerhalb des letzten Vierteljahrhunderts eine Entwicklung vom experimentellen Therapieansatz zum etablierten Behandlungsverfahren bei pulmonalen Erkrankungen im Endstadium vollzogen.**

Heutzutage gilt die Lungentransplantation als effiziente Therapiealternative bei Patienten mit lebensbedrohlichen parenchymatösen oder vaskulären Lungenerkrankungen, die sich konventionellen Behandlungsformen refraktär erweisen. Das Indikationsspektrum umfasst im wesentlichen die chronisch obstruktive Lun-

generkrankung und andere Formen des Lungenemphysems, die idiopathische Lungenfibrose, die zystische Fibrose (Mukoviszidose), die pulmonale Hypertonie und das Eisenmenger-Syndrom als Folge eines angeborenen oder erworbenen Herzfehlers mit sekundärer Lungeninsuffizienz. Grundsätzlich werden als Transplantationsformen die unilaterale Lungentransplantation (SLTx), die bilaterale Lungentransplantation (DLTx) und die kombinierte Herz/Lungen-Transplantation (HLTx) unterschieden. Hauptkomplikationen nach Lungentransplantation stellen opportunistische Infektionen, Defekte der Bronchialanastomosen und Abstoßungsreaktionen des Transplantatorgans dar, im

Langzeitverlauf imponiert die chronische Abstoßung der transplantierten Lunge als Bronchiolitis obliterans Syndrom (BOS). Aktuelle 1-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeiten von über 80% rechtfertigen jedoch den Einsatz dieses operativen Therapieverfahrens, insbesondere in Anbetracht einer zumeist erheblich verbesserten postoperativen Lebensqualität der Patienten.

## Erste Lungentransplantation

Die erste klinische Lungentransplantation (LTx) wurde 1963 von Hardy an der University of Mississippi durchgeführt. Der Patient verstarb nach 18 Tagen im Multiorganversagen. Bis zum Beginn der 1980er Jahre waren allen weiteren LTx keine Langzeiterfolge beschieden. Mit der Einführung von Ciclosporin A wurde die Transplantationsmedizin revolutioniert und eine neue Ära der LTx eingeläutet. Reitz konnte 1981 an der Stanford University den ersten längerfristigen Erfolg nach kombinierter Herz/Lungen-Transplantation (HLTx) erzielen. Erste Langzeiterfolge bei der isolierten LTx durch Cooper an der University of Toronto im Jahr 1983 nach Einzellungentransplantation (SLTx) und drei Jahre später nach Doppellungentransplantation (DLTx) wurden insbesondere auch durch technische Verbesserungen zur Vermeidung einer gestörten Heilung der Bronchialanastomosen gewährleistet. In der Folge stieg die Zahl der weltweit durchgeführten LTx/HLTx sprunghaft an. Inzwischen wurden allein durch die International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) weltweit über 20.000 LTx und über 3.000 HLTx registriert. In Deutschland wurden im Jahr 2006 insgesamt 238 LTx und 15 HLTx an 15 Transplantationszentren durchgeführt.

Neben einer optimalen Organpräservierung und immunsuppressiven Therapie gilt

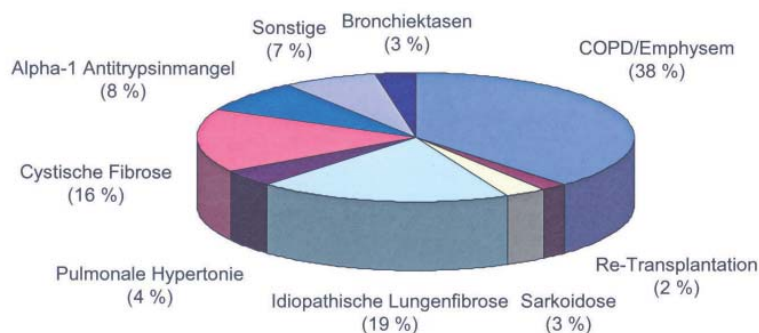


Abb. 1: LTx: Spektrum der Grundkrankheiten bei Lungentransplantation im Erwachsenenalter (Zeitraum 1/1995-6/2005; Quelle: ISHLT)

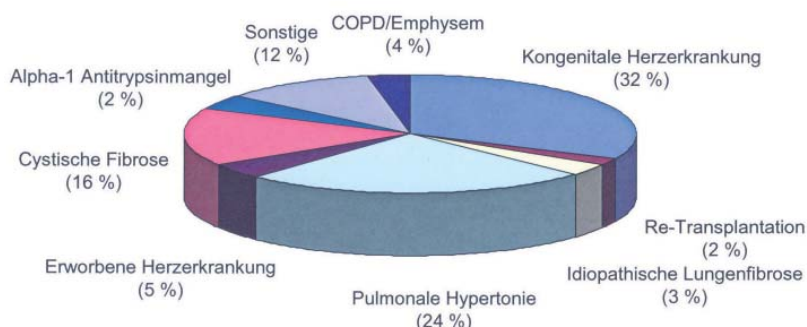


Abb. 2: HLTx: Spektrum der Grundkrankheiten bei Herz-/Lungentransplantationen im Erwachsenenalter (Zeitraum: 1/1982-6/2005; Quelle: ISHLT)

die zielgerichtete Indikationsstellung vor Transplantation als entscheidendes Kriterium für das Langzeitüberleben nach LTx/HLTx. Zur Optimierung der Versorgung potentieller Transplantationskandidaten besteht seit zwei Jahren eine Kooperation des Universitären Herzzentrums Hamburg und der Sektion Pneumologie der Medizinischen Klinik II am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf mit dem Zentrum für Pneumologie und Thoraxchirurgie am Krankenhaus Großhansdorf. Eine enge interdisziplinäre Zusammenarbeit schließt regelmäßige Fallkonferenzen zur Diskussion und Evaluation von Kandidaten zur LTx ein, um eine zeitgerechte Listung und Transplantation zu ermöglichen.

### Indikationen und Patientenselektion

Das Spektrum der Indikationen zur LTx beziehungsweise HLTx wurde in den vergangenen Jahren zunehmend erweitert (Abb. 1 und 2). Grundsätzlich kommt eine Transplantation für Patienten mit Lungenerkrankung im Endstadium in Betracht, wenn die konservativen Therapieoptionen ausgeschöpft und die zu erwartende Lebenserwartung auf weniger als zwei Jahre limitiert ist. Ältere Patienten besitzen nach LTx/HLTx eine signifikant schlechtere Überlebensprognose als jüngere Patienten. Diesem insbesondere perioperativen Risikofaktor Rechnung tragend liegen die gegenwärtig angewandten Altersgrenzen unter Berücksichtigung des Allgemeinzustandes des Patienten für eine SLTx bei 65 Jahren, für eine DLTx bei 60 Jahren und für eine HLTx bei 55 Jahren. Schlechte körperliche Verfassung, schwere sonstige Organfunktionsstörungen und fortgeschrittene Dekonditionierung durch Immobilisation können relevante Kontraindikationen für eine Transplantation darstellen (Tab. 1). Als Notfallmaßnahme bei klinisch instabilen Patienten, insbesondere bei Notwendigkeit einer invasiven mechanischen Be-

atmung, kommt eine LTx/HLTx aufgrund der wesentlich erhöhten postoperativen Mortalität selten in Frage. Hohe Compliance und ausreichend stabile Persönlichkeitsstruktur des Patienten sind unabdingbare Voraussetzungen für einen längerfristigen Erfolg einer Transplantation. Selbstverständlich dürfen Transplantationskandidaten keine Abhängigkeiten gegenüber Drogen, Alkohol oder Nikotinkonsum aufweisen. Therapieresistente Infektionen mit Ausnahme von chronischen bronchopulmonalen Infekten (z. B. bei Mukoviszidose) stellen eine relative Kontraindikation zur LTx/HLTx dar. Patienten mit anamnestisch maligner Erkrankung kommen nur in Betracht, wenn das Malignom rezidivfrei behandelt werden konnte und ein rezidivfreies Intervall von mehreren Jahren vorliegt. Alle genannten Kriterien sollten nur als Richtlinien dienen und können eine individuelle Beurteilung jedes einzelnen Patienten nicht ersetzen.

Der ideale Zeitpunkt für eine LTx/HLTx ist nicht immer leicht festzulegen und wird wesentlich vom individuellen Verlauf der Erkrankung bestimmt. Viele pulmonale Krankheitsbilder zeigen lange Zeit einen relativ langsam progredienten Verlauf mit plötzlicher Beschleunigung und rascher Verschlechterung des Patienten (z. B. idiopathische Lungenfibrose). Wichtige Hinweise für eine erforderliche Transplantation sind zunehmender Sauerstoffbedarf, häufige Exazerbationen und Krankenhausaufenthalte, drohende Bettlägerigkeit sowie zunehmender Gewichtsverlust trotz optimaler Ernährung. Von der ISHLT, der American Society for Transplant Physicians (ASTP), der American Thoracic Society (ATS), der Thoracic Society of Australia and New Zealand (TSANZ) und der European Respiratory Society (ERS) wurden Richtlinien für den Zeitpunkt einer Listung in Abhängigkeit vom Krankheitsbild und der zu erwartenden Wartezeit erarbeitet (Orens et al. 2006) (Tab. 2). Durch die Einführung einer Hochdringlichkeitsliste bei Eurotransplant wurde zudem versucht, das Risiko eines Versterbens auf Warteliste einzudämmen. Eine Hochstufung auf höchste

**Tab. 2: Indikationen zur LTx/HLTx**

#### COPD/Emphysem

BODE-Index  $\geq 7$  oder Vorhandensein mindestens einer der folgenden Kriterien:

- FEV1  $< 20\%$  vom Vorhersagewert nach Bronchodilatation und zusätzlich DLCO  $< 20\%$  vom Vorhersagewert oder homogenes Verteilungsmuster des Emphysems
- Rezidivierende Hospitalisation aufgrund Exazerbation mit akuter Hyperkapnie (PaCO<sub>2</sub>  $> 55$  mmHg)
- Sekundäre pulmonale Hypertonie trotz Sauerstofftherapie

#### Idiopathische Lungenfibrose

Histologischer oder radiologischer Nachweis und zusätzlich Vorhandensein eines der folgenden Kriterien:

- DLCO  $< 40\%$  vom Vorhersagewert
- Abnahme der forcierten Vitalkapazität  $> 10\%$  innerhalb eines Follow-up Intervalls von 6 Monaten
- Sauerstoffsättigungsabfall unter  $88\%$  im 6-Minuten-Gehtest
- Wabenlungenzeichnung im High Resolution-CT

#### Zystische Fibrose (Mukoviszidose)

• FEV1  $< 30\%$  vom Vorhersagewert nach Bronchodilatation oder rasche Abnahme des FEV1 (insbesondere bei jungen weiblichen Patienten)

- Hyperkapnie
- PaO<sub>2</sub>  $< 55$  mmHg in Ruhe
- Sekundäre pulmonale Hypertonie trotz Sauerstofftherapie

#### Pulmonale Hypertonie

- Herzinsuffizienz NYHA III-IV
- Kurze ( $< 350$  m) oder im Verlauf rasch abnehmende Gehstrecke im 6-Minuten-Gehtest
- Rechsatrialer Mitteldruck  $> 15$  mmHg
- Herzindex  $< 2,0$  l/min/m<sup>2</sup>
- Medikamentöses Therapieversagen

Dringlichkeitsstufe „HU“ (High Urgency) kommt für schwerstkranken und hospitalisierte Patienten in Betracht, wenn die klinische Notwendigkeit durch eine externe Gutachterkommission bestätigt wurde. Die chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) und andere Formen des Lungemphysems stellen die häufigste Indikation zur Lungentransplantation dar. Eine Transplantation sollte erst nach Ausschöpfung aller medikamentösen und chirurgischen Therapievorstufen, einschließlich maximaler bronchodilatatorischer Behandlung, dauerhafter Sauerstofftherapie und endoskopischer oder offener Lungenvolumenreduktion, in Erwägung gezogen werden. Die Definition des angemessenen Zeitpunktes einer Transplantation ist dadurch erschwert, dass klinisch hochsymptomatische Patienten oft auch ohne Transplantation eine sehr gute Prognose haben. Häufige Hospitalisierung aufgrund akuter Exazerbationen verbunden mit Hyperkapnie bringt mit einer zu erwartenden Zwei-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit unter  $50\%$  eine schlechte Prognose mit sich. Die Lebenserwartung ohne Transplantation fällt mit steigendem Alter, Ausmaß der Hypoxämie und Hy-

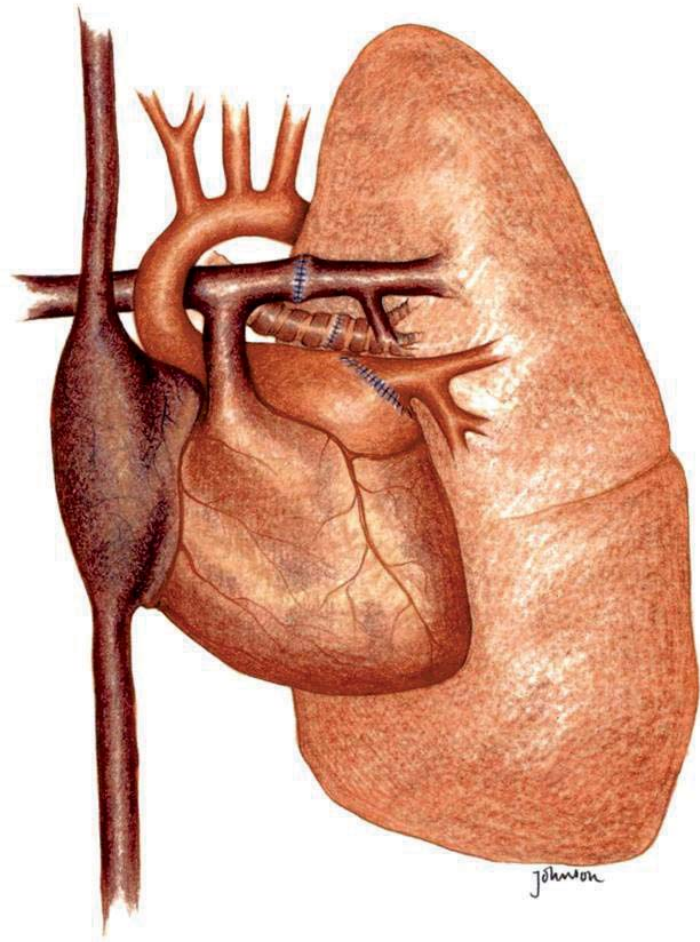
**Tab. 1: Kontraindikationen zur LTx/HLTx**

- Akute Exazerbation bzw. instabiler Zustand
- Therapieresistente Infektionen (relative Kontraindikation)
- Malignom
- Signifikante Funktionsstörung anderer vitaler Organe (Leber, Niere, ZNS)
- Schwere Osteoporose oder muskuloskeletale Erkrankung
- Aktiver Nikotinkonsum
- Alkohol- oder Drogenabusus
- Fehlende Compliance oder psychiatrische Erkrankung

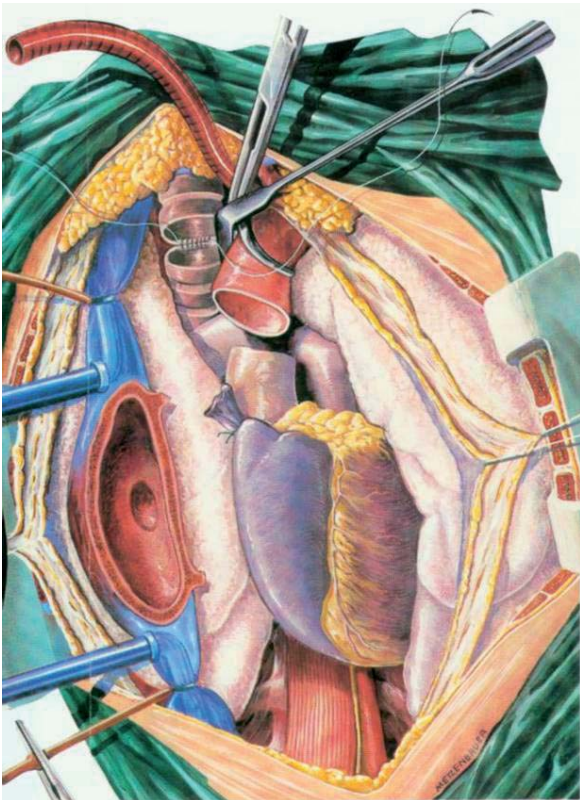
**Tab. 3: Spenderauswahlkriterien**

- Anamnestisch Ausschluss einer pulmonalen Erkrankung
- Alter < 65 Jahre
- Radiologisch unauffälliger Lungenbefund
- Beatmungsdauer < 10 Tage
- Normaler Compliance-/Kollaps-Test
- PaO<sub>2</sub> > 400 mmHg bei FiO<sub>2</sub> = 1,0 und PEEP = 5 cm H<sub>2</sub>O (maximaler Beatmungsdruck 20 cm H<sub>2</sub>O über PEEP)
- Unauffälliger bronchoskopischer Befund
- Unauffällige Inspektion und Palpation der Lungen vor Explantation

perkapnie, pulmonaler arterieller Hypertonie sowie Abnahme der Einsekundenkapazität (FEV<sub>1</sub>), Diffusionskapazität von Kohlenmonoxid (DLCO) und Body-Mass-Index (BMI). Diese Faktoren werden durch den BODE-Index (hinsichtlich Schweregrad aufsteigende Skala von 0 bis 10) erfasst, der den BMI, das Ausmaß der Luftwegsobstruktion, das Ausmaß der Luftnot (MMRC-Luftnot-Skalierung), und die Exercise Kapazität (6-Minuten-Gehtest) als Risikoprädiktoren impliziert (Ong et al. 2005). In einer prospektiven Studie von 625 Patienten mit COPD war ein BODE-Index von 7 bis 10 mit einem durchschnittlichen Patientenüberleben von drei Jahren assoziiert, was geringer ist als es nach Transplantation zu erwarten wäre. Patienten mit einem BODE-Index von 5 bis 6 profitieren nicht in dieser Weise von einer LTx, sind aber als Kandidaten für eine engmaschige Reevaluation zu betrachten. Im Rahmen des National Emphysema Treatment Trial mit Lungenvolumenreduktion konnte eine Hochrisi-



**Abb. 3: Implantation einer Einzelle mit konsekutiver Anastomosierung von linkem Vorhof, Hauptbronchus und Arteria pulmonalis** (Quelle: Reichart B and Jamieson SW, Hrsg.: *Heart and Heart-Lung Transplantation*; R.S. Schulz Verlag, Percha)



**Abb. 4: Implantation eines Herz/Lungen-Blockes mit konsekutiver Anomosierung von Trachea, rechtem Vorhof und Aorta ascendens (Quelle: Reichart B and Jamieson SW; Heart and Heart Transplantation, R.S. Schulz Verlag, Percha)**

kogruppe von Patienten mit einer Überlebenswahrscheinlichkeit von maximal drei Jahren identifiziert werden. Dies sind Patienten mit einer FEV1 <20% des Vorhersagewertes, einer DLCO <20% oder einem homogenen Verteilungsmuster des Emphysems.

Die idiopathische Lungenfibrose (IPF) stellt die häufigste und schwerwiegendste Form der interstitiellen Lungenerkrankungen und damit die zweithäufigste Indikation zur Lungentransplantation dar (Trulock et al. 2006, Grover et al. 2003). Aktuell haben Patienten mit IPF zum Zeitpunkt der Diagnosestellung ohne Lungentransplantation eine Lebenserwartung von lediglich 2,5 bis 3,5 Jahren. Patienten mit IPF auf Warteliste zur Transplantation weisen die höchste Mortalität auf. Das histologische Ausmaß der IPF beeinflusst signifikant die Prognose des Patienten (Flaherty et al. 2002, Monaghan et al. 2004). Wesentliche funktionelle Faktoren zur Beurteilung der Notwendigkeit einer Transplantation sind DLCO, forcierte Vitalkapazität und Sauerstoffsättigungsabfall unter Belastung (Alhamad et al. 2001, Latsi et al. 2003). Eine Verringerung der

Vitalkapazität um mehr als 10% innerhalb eines Follow-up-Intervalls von sechs Monaten identifiziert Patienten mit hohem Mortalitätsrisiko.

Die zystische Fibrose (Mukoviszidose, CF) stellt aufgrund der möglichen Multiorganbeteiligung eine Herausforderung bei der Selektion von Transplantationskandidaten dar. Im Vergleich mit anderen Grundkrankheiten sind die Überlebensraten von Lungentransplantierten mit CF jedoch gleich oder sogar besser (Demeester et al 2001, Charman et al. 2002, Thabut et al. 2003). Patienten mit CF sind häufig mit antibiotikaresistenten Organismen chronisch infiziert, die nach Transplantation in den oberen Atemwegen verbleiben können und unter Immunsuppression ein hohes Risiko für pulmonale Rezidivinfektionen darstellen. Eine Transplantation sollte diskutiert werden, wenn die FEV1 den Vorhersagewert um mehr als 30% unterschreitet oder wenn es

innerhalb eines kurzen Zeitintervalls zu einer drastischen Abnahme der FEV1 kommt. Insbesondere junge Patientinnen sollten aufgrund einer schlechteren Prognose frühzeitig zur LTx gelistet werden. In ihrer Häufigkeit zunehmende Exazerbationen pulmonaler Infektionen stellen ebenfalls eine Indikation zur Listung dar. Therapierefraktäre oder rekurrende Pneumothoraces und Hämoptysen sollten bei der Indikationsstellung berücksichtigt werden.

Der Therapiealgorithmus bei der pulmonalen Hypertonie hat sich in den vergangenen Jahren durch die klinische Etablierung von Prostazyklin-Analoga, Endothelinrezeptor-Antagonisten und Phosphodiesterase-5-Inhibitoren entscheidend gewandelt. Die Notwendigkeit einer Lungentransplantation ist erst nach Ausschöpfung aller medikamentösen Kombinationsmöglichkeiten gegeben. Grundsätzlich scheinen Patienten mit pulmonaler Hypertonie als Folge eines kongenitalen Links-Rechts-Shunts eine bessere Prognose aufzuweisen als Patienten mit primärer pulmonaler Hypertonie (Hopkins et al. 1996). Die Evaluation bezüglich der

Notwendigkeit einer Transplantation wird im wesentlichen durch den NYHA-Status und die Exercise Kapazität im 6-Minuten-Gehtest bestimmt. Innerhalb eines unselektiven Patientenkollektivs mit primärer pulmonaler Hypertonie (medikamentös behandelt oder unbehandelt) war eine Gehstrecke unter 332 m mit einer deutlich schlechteren Überlebenswahrscheinlichkeit behaftet (Miyamoto et al. 2000). Relevante hämodynamische Parameter bei der Indikationsstellung sind Herzindex (<2,0 l/min/m<sup>2</sup>), rechtsatrialer Mitteldruck (>15 mmHg) und gemischtvenöse Sauerstoffsättigung.

### Spenderselektion und Organkonservierung

Generelle Voraussetzung für eine erfolgreiche Transplantation sind eine adäquate Organfunktion und Größe der Spenderlunge beziehungsweise des Herz/Lungen-Blocks. Der eklatante Organmangel in der Transplantationsmedizin wird bei der LTx/HLTx dadurch signifikant verstärkt, daß nur bei etwa 20% aller Multiorganspender die Lungen für eine Transplantation geeignet sind. Ursächlich sind traumatische Schädigungen, Aspirationspneumonien und Folgen einer Langzeitbeatmung. Kontraindikationen zur Lungentnahme stellen zudem thorakale Voroperationen oder chronische pulmonale Erkrankungen dar. Eine bekannte Raucheranamnese ist als relative Kontraindikation zu betrachten. Die Evaluation ist letztendlich von der Organfunktion, Inspektion und Palpation der Organe und dem bronchoskopischen Befund abhängig. Die Kriterien für ein geeignetes Spenderorgan sind in Tab. 3 zusammengefasst.

Ziel der Organkonservierung ist eine zufriedenstellende Protektion des Transplantatorgans während der Ischämiephase und die Vermeidung eines Reperfusionsschadens nach erfolgter Transplantation. In der LTx werden bevorzugt kaliumarme Lösungen mit extrazellulärem Elektrolytmuster zur Lungenpräservierung eingesetzt. Eine endotheliale Schädigung durch hohe Kaliumkonzentrationen kann hierbei bei ausreichender Ödemprophylaxe durch Dextran vermieden werden. Diese Low-Potassium-Dextran-Lösungen ermöglichen auch bei längeren Ischämiezeiten bis zu 12 Stunden eine suffiziente Transplantatfunktion. Bei der kombinierten HLTx wird das Spenderherz separat mit myokardprotektiver Lösung perfundiert.

## Operationstechniken

Grundsätzlich ist bei Patienten mit parenchymatöser oder vaskularer Lungenerkrankung eine SLTx möglich, jedoch gewinnt die DLTx bei vielen Indikationen (z. B. Lungenemphysem) in letzter Zeit mehr an Bedeutung. Chronisch infizierte pulmonale Erkrankungen und die schwere pulmonale Hypertonie stellen klassische Indikationen zur DLTx dar. Indikationen zur HLTx sind weiterhin terminale Lungenerkrankungen mit irreversibler Rechtsherzinsuffizienz und komplexe kongenitale Herzvitien mit Eisenmenger-Syndrom. Die Auswahl des jeweiligen Transplantationsverfahrens variiert häufig jedoch auch zentrumsabhängig und wird durch Organverfügbarkeit und Erfahrungen des Transplantationszentrums mitbeeinflusst.

Bei der SLTx sollte grundsätzlich die Lunge mit der präoperativ schlechteren Funktion beziehungsweise Perfusion ausgetauscht werden. Außerdem beeinflussen mögliche Voroperationen oder Verwachsungen nach Pleurodese die Seitenwahl. Standardzugang für die SLTx ist die anterolaterale Thorakotomie im vierten oder fünften Interkostalraum. Der Einsatz der Herz/Lungen-Maschine (HLM) muss jederzeit möglich sein, da insbesondere Patienten mit pulmonaler Hypertonie das Abklemmen der Arteria pulmonalis hämodynamisch häufig nicht tolerieren. Auch unzureichender Gasaustausch nach unilateraler Hilusabklemmung kann den Einsatz des kardiopulmonalen Bypasses notwendig machen. Bei der chirurgischen Präparation des Lungenhilus muss auf eine Schonung des Nervus phrenicus geachtet werden, da eine Schädigung zur irreversiblen Zwerchfellparese und

damit relevanten Einschränkungen der postoperativen Lungenfunktion führen kann. Nach Pneumektomie der geschädigten Lunge beginnt die Implantation der Spenderlunge mit der Anastomosierung der verbliebenen Vorhofmanschette an den Lungenvenen des Transplantatorgans mit dem inzidierten linken Vorhof des Empfängers. Darauf folgt die End-zu-End-Anastomose der Hauptbronchusstümpfe. Hierbei ist darauf zu achten, dass der Anteil des Spender-Hauptbronchus relativ kurz gehalten und die Anastomose mit viel umgebendem Bindegewebe (z. B. Perikard etc.) ummantelt wird. Zuletzt erfolgt die Anastomosierung der Pulmonalarterien (Abb. 3).

Die sequentielle bilaterale LTx hat inzwischen in nahezu allen Zentren die ursprünglich praktizierte simultane En-bloc-DLTx abgelöst. Die Lungenflügel werden dabei einzeln und nacheinander implantiert. Als Zugang dient eine bilaterale anteriore Thorakotomie oder eine transversale Thorakosternotomie, bei welcher der Thorax über eine quere Sternotomie mit beidseitiger Extension in den vierten bis fünften Interkostalraum eröffnet wird. Die präoperativ funktionell schlechtere Lunge wird zuerst ausgetauscht. Nachteil dieses Verfahrens ist die stets längere Ischämiezeit der kontralateralen zur primär transplantierten Lunge, wobei jedoch Ischämiezeiten von bis zu 6-8 Stunden ohne größere Schwierigkeiten und Funktionseinschränkungen toleriert werden können. Die einzelnen Implantationsschritte und die Indikation zum Einsatz der HLM entsprechen denen einer SLTx. Die HLTx wird üblicherweise über eine mediane Sternotomie durchgeführt, ist grundsätzlich aber auch über eine quere Thorakosternotomie möglich. Für die HLTx ist der Einsatz der HLM obligatorisch. Das Bronchialsystem wird als tracheale Anastomose direkt oberhalb der Carina angeschlossen. Danach wird der rechte Vorhof entweder auf Vorhofebene oder bicaval anastomosiert. Zuletzt wird die Anastomose der Aorta ascendens angelegt (Abb. 4). In den letzten Jahren hat sich eine Modifikation der HLTx etabliert, die einen Verzicht der zuvor üblichen Mobilisation der Nervi phrenici im poste-

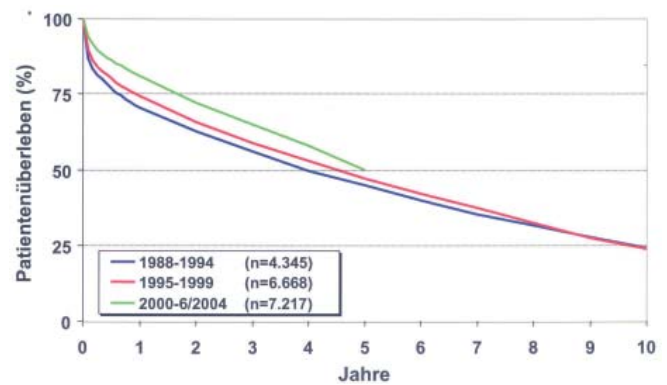


Abb. 5: Kaplan-Meier Überlebenskurven nach Lungentransplantation mit kontinuierlicher Verbesserung der Lebenserwartung über die zeitlichen Transplantationsperioden (Zeitraum 1/1988-6/2004; Quelle: ISHLT)

rioren Verlauf impliziert. Es wird bei der Präparation des Empfängersitus lediglich das Perikard beidseits anterior zum Nervus phrenicus exzidiert und der Herz/Lungen-Block anschließend supraphrenisch implantiert. Diese Technik ermöglicht eine vereinfachte Empfängerorganexplantation mit gleichzeitiger Schonung der intrathorakalen Nerven. Allerdings muss hierbei der rechte Vorhof des Empfängers komplett entfernt und bei der Implantation eine bicavale Anastomosen-technik vorgenommen werden.

## Immunsuppression

Im Vergleich mit anderen soliden Organtransplantationen ist nach LTx/HLTx eine besonders differenzierte immunsuppressive Therapie notwendig. Das immunsuppressive Regime setzt sich in der Regel aus einer Dreifachkombination bestehend aus einem Calcineurininhibitor (Ciclosporin A, Tacrolimus), einem Zellzyklusinhibitor (Mycophenolat Mofetil, Enteric-coated Mycophenolat-Natrium) und Corticosteroiden zusammen. Die klinische Einführung der mTor-Inhibitoren (Sirolimus, Everolimus) hat in den letzten Jahren die Kombinationsmöglichkeiten der unterschiedlichen Substanzklassen erweitert.

Auf der diesjährigen Jahrestagung der ISHLT konnten die aktuellen Vergleichsdaten einer von der Universität Hamburg initiierten großen multizentrischen Studie (The European and Australian Investigators in Lung Transplantation) vorgestellt werden, bei der 274 Patienten nach LTx prospektiv randomisiert in eine Behandlungsgruppe mit den Immunsuppressiva-Ciclosporin A (CsA) + Mycophenolat Mofetil (MMF) + Steroide oder

### Tab. 4: Klassifikation und Graduierung der pulmonalen Transplantatabstoßung (nach ISHLT)

#### A. Akute Abstoßung

- Grad 0 – keine
- Grad 1 – minimal
- Grad 2 – mild
- Grad 3 – moderat
- Grad 4 – schwer

#### B. Inflammation der Atemwege

- Grad 0 – keine
- Grad 1R – leichtgradig
- Grad 2R – schwergradig
- Grad X – nicht graduierbar

#### C. Chronische Abstoßung – Bronchiolitis obliterans

- 0 – keine
- 1 – vorhanden

#### D. Chronisch vaskuläre Abstoßung – akkumulierte Graftvaskulopathie

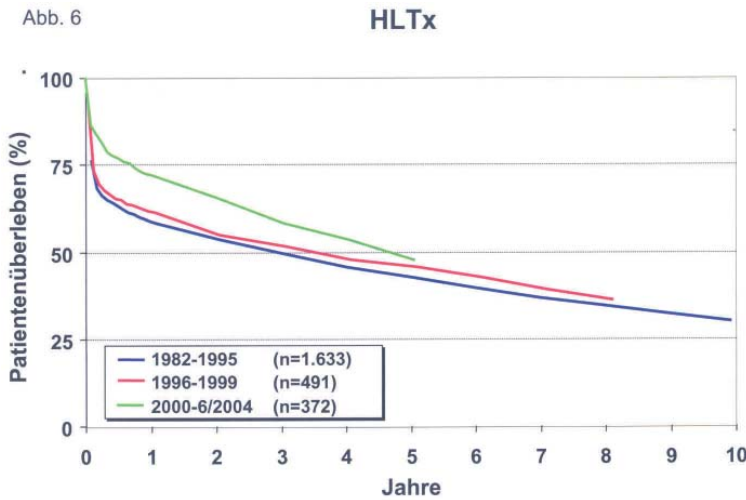


Abb. 6: Kaplan-Meier Überlebenskurven nach Herz/Lungentransplantation mit kontinuierlicher Verbesserung der Lebenserwartung über die zeitlichen Transplantationsperioden (Zeitraum 1/1982-6/2004; Quelle: ISHLT)

Tacrolimus (Tac) + MMF + Steroide eingeschlossen wurden (Reichenspurner et al. 2007). Nach drei Jahren zeigte sich eine signifikant niedrigere Inzidenz akuter Abstoßungsreaktionen in der Tac-Gruppe. Chronische Abstoßungsreaktionen im Sinne eines Bronchiolitis obliterans Syndroms traten ebenfalls seltener auf als in der CsA-Gruppe, ohne das hierfür ein Signifikanzniveau erreicht wurde. Dagegen waren die 1-Jahres- und 3-Jahres-Überlebensraten in beiden Gruppen gleich und lagen bei exzellenten 87 % (CsA) und 84 % (Tac) beziehungsweise 81 % (CsA) und 79 % (Tac). Keine Unterschiede fanden sich außerdem bei den medikamenteninduzierten Nebenwirkungen.

### Ergebnisse nach LTx/HLTx

Die aktuellen Ergebnisse nach LTx/HLTx sind im jüngsten Report der ISHLT zusammengefasst (Taylor et al. 2006). Die inzwischen erreichten 1-Jahres- und 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeiten liegen bei 81 % und 51 % nach LTx beziehungsweise 73 % und 48 % nach HLTx. Dabei kann bei Vergleich der zeitlichen Transplantationsperioden eine kontinuierliche Verbesserung der Lebenserwartung beobachtet werden (Abb. 5 und 6). Perioperative Mortalität und Morbidität nach LTx/HLTx werden im wesentlichen durch das Auftreten einer primären Graftdysfunktion (PGD) in den ersten Stunden bis drei Tagen nach Transplantation bestimmt. Bedingt durch eine vaskuläre Permeabilitätssteigerung in der frisch transplantierten Lunge (Capillary Leakage) mit konsekutivem Lungenödem kann diese in unterschiedlicher Ausprägung vom kli-

nisch irrelevanten Verlauf bis zum Adult Respiratory Distress Syndrome (ARDS) imponieren. Eine wichtige Rolle bei der Entwicklung der PGD spielen Lungenpräservierung und Reperfusionstechnik. Als ursächliche pathophysiologische Prozesse werden eine Aktivierung von Leukozyten und der Komplementkaskade, die Bildung reaktiver Sauerstoffmetabolite und eine Freisetzung von Entzündungsmediatoren diskutiert. Histologisch findet sich häufig ein diffuser Alveolarschaden oder

#### Tab. 5: Klassifikation des Bronchiolitis obliterans Syndroms (nach ISHLT)

- BOS 0: FEV1 >90% des Ausgangswertes  
FEF25-75 >75% des Ausgangswertes
- BOS 0-p („probable“): FEV1 81-90% des Ausgangswertes  
FEF25-75 ≤ 75% des Ausgangswertes
- BOS 1: FEV1 66-80% des Ausgangswertes
- BOS 2: FEV1 51-65% des Ausgangswertes
- BOS 3: FEV1 ≤50% des Ausgangswertes  
(Ausgangswert – Mittelwert der beiden höchsten postoperativ konsekutiv gemessenen Werte)

eine organisierende Pneumonie. Radiologisch zeigen sich vorwiegend perihilar und in den basalen Lungenabschnitten lokalisierte Verdichtungen. Im Falle eines totalen Transplantatversagens oder insuffizienter Oxygenierung trotz intensivster Beatmungstherapie besteht die Möglichkeit einer Unterstützung des Patienten mittels extrakorporaler Membranoxygenierung (ECMO) bis zur Verbesserung der Lungenfunktion oder Retransplantation (Nguyen et al. 2000).

Die Inzidenz akuter Organabstoßungen des Lungentransplantats ist in den ersten drei Monaten nach Transplantation am

höchsten, aber auch Jahre nach LTx/HLTx sind noch akute Abstoßungsperioden möglich. Klinische Zeichen der Abstoßung können Abgeschlagenheit, Anstieg der Körpertemperatur, Dyspnoe, Husten sowie Verschlechterung des Gasaustauschs und der Lungenfunktion sein. Röntgenologische Infiltrate oder Pleuraergüsse können ebenfalls verdächtig sein. In der Bronchiallavage findet sich häufig eine Eosinophilie und Lymphozytenbesiedlung ohne jedoch Beweis für eine Abstoßungsreaktion zu sein. Diagnostischer Goldstandard ist weiterhin die histopathologische Begutachtung. Kriterien einer akuten Abstoßung sind perivaskuläre und interstitielle mononukleäre Infiltrate mit oder ohne lymphozytärer Bronchitis oder Bronchiolitis. Essenziell für die Beurteilung entnommener Biopsien ist der Ausschluss einer Infektion. Auf Basis der Lungenbiopsienergebnisse werden entsprechend der ISHLT-Klassifikation vier Schweregrade unterschieden (Tab. 4). Wenngleich die akute Transplantatabstoßung zumeist medikamentös gut beherrscht werden kann, ist der triggernde Einfluss wiederholter akuter Abstoßungsperioden auf die Entwicklung eines Bronchiolitis obliterans Syndroms ungünstig. Als Folge der dauerhaften immunsuppressiven Therapie sind lungentransplantierte Patienten hochgradig infektanfällig. Permanente Umweltexposition des Transplantatorgans, verminderter Hustenreflex durch Denervation und Unterbrechung des Lymphgefäßsystems begünstigen eine Keimbefallung. Atemwegsstenosen im Anastomosenbereich und Epithelschäden mit gestörter mukoziliärer Clearance durch Ischämie, Reperfusion oder Abstoßung gelten ebenfalls als prädisponierende Faktoren. Annähernd 75 % aller Infektionen nach LTx/HLTx manifestieren sich im Respirationstrakt. In der frühen postoperativen Phase stehen bakterielle Atemwegsinfektionen durch gramnegative Erreger im Vordergrund, während unter den ambulant erworbenen Infektionen Pneumokokken, Hämophilus und atypische Erreger dominieren (Kotloff et al. 2004). Das Cytomegalievirus (CMV) ist hinsichtlich Infektionshäufigkeit der bedeutendste Erreger nach LTx/HLTx. Klinische Bedeutung hat die CMV-Infektion in der Triggerung akuter Abstoßungsperioden und bakterieller Infektionen sowie als Risikofaktor für die spätere Entwicklung eines Bronchiolitis obliterans Syndroms. Unter den fungalen Infektionen zählen Aspergillusinfektionen zu den bedrohlichsten Komplikationen nach LTx/HLTx. Pulmonale Manifestationen reichen von asymptomatischer Kolonisation

über Tracheobronchitis, Aspergillom bis zur invasiven Aspergillose. Aufgrund der erheblichen Morbidität und Mortalität, die mit Aspergillusinfektionen verbunden sind, wird bereits der Nachweis von *Aspergillus* spp. in Lavageflüssigkeit, Bürstenabstrich oder endotrachealer Absaugung als ausreichende Indikation für eine entsprechende Therapie betrachtet. Atemwegsstenosen im Bereich der Bronchialanastomosen und nachgeschalteten Bronchien als Folge einer benignen Gewebeproliferation, Strikturen oder Bronchomalazien stellen weiterhin ein zu beachtendes Problem dar. Während diese Komplikation bei der kombinierten HLTx eher selten auftritt, muss bei der isolierten LTx eine Inzidenz von bis zu 25 % innerhalb der ersten drei Monate nach Transplantation beobachtet werden. Als prädisponierende Faktoren gelten eine Ischämie der zentralen Bronchialschleimhaut sowie eine Kolonisation mit *Aspergillus* spp. (Herrera et al. 2001). Bronchoskopische Ballondilatation, Implantation von Bronchialstents, Laserkoagulation und endobronchiale Brachytherapie stellen bei relevanten Stenosen (>50% des Bronchuslumens) mögliche Behandlungsoptionen dar.

Nach LTx/HLTx muss durch die Immunsuppression ein erhöhtes Auftreten neoplastischer Erkrankungen beobachtet werden. Die Inzidenz maligner Tumore nach fünf und sieben Jahren beträgt 13%/8% (LTx/HLTx) bzw. 19%/11% (LTx/HLTx). Innerhalb des ersten Jahres nach Transplantation dominieren dabei lymphoproliferative Erkrankungen (LTx 48%/ HLTx 72%). Diese unter dem Begriff „Post-Transplantation Lymphoproliferative Disorder“ (PTLD) zusammengefasste heterogene Gruppe variabler Klonalität ist häufig mit einer Epstein-Barr-Virus-Infektion (EBV-Serokonversion) assoziiert und entspringt zumeist aus B-Lymphozyten. Fünf Jahre nach Transplantation stehen Hautneoplasien, im speziellen Plattenepithelkarzinome, im Vordergrund (LTx 52%/ HLTx 56%).

Bedeutendste Komplikation im Langzeitverlauf hinsichtlich Morbidität und Mortalität ist die chronische Abstoßungsreaktion, die als Bronchiolitis obliterans Syndrom (BOS) imponiert. Innerhalb von fünf Jahren nach Transplantation entwickeln 34% der Patienten ein BOS. Das BOS ist eine entzündliche Reaktion im Bereich der Bronchiolen und Bronchien mit konsekutiver Fibrosierung und zunehmender Obliteration, die eine progrediente obstruktive Ventilationsstörung zur Folge hat. Im Bereich der großen Atemwege manifestiert sich das BOS klinisch

durch Bronchiektasen und Superinfektionen mit einem breiten Spektrum pathogener Keime. Die Bronchiolitis ist inhomogen über die transplantierte Lunge verteilt und entgeht nicht selten der histologischen Sicherung. Als klinisch praktikabelster diagnostischer Parameter hat sich die Messung der Atemflusskurve und der FEV1 bewährt. Entsprechend wird das Krankheitsbild des BOS auf Basis der Spirographie klassifiziert (Tab. 5). Als potentielle Risikofaktoren für die Entwicklung des BOS gelten gehäufte akute Abstoßungs-episoden, zytotoxische Antikörper gegen HLA-Antigene des Spenderorgans, CMV-Infektionen und rezidivierende Infektionen mit respiratorischen Viren sowie Spenderfaktoren wie hohes Alter und lange Ischämiezeit. Durch eine verbesserte und individualisierte Immunsuppression wird derzeit versucht, einen Rückgang der Inzidenz des BOS zu erzielen.

## Schlussfolgerung

Verbesserte Überlebensraten und erhöhte Lebensqualität haben dazu beigetragen, dass LTx und HLTx einen wichtigen Platz in der Behandlung terminaler Lungenerkrankungen einnehmen. Eine genaue Indikationsstellung vor Transplantation ist entscheidend, um die Patienten dem für sie optimalen therapeutischen Verfahren zuführen zu können. Aufgrund der Komplexität ist eine LTx/HLTx nur unter Einbeziehung multipler Fachdisziplinen an spezialisierten Zentren möglich. Eine zukünftige Herausforderung stellt die Entwicklung neuer Konzepte zur Erweiterung des Organspenderpools und therapeutischer Strategien zur Verringerung des Auftretens akuter Abstoßungen, Infektionen und des BOS dar.

**Kontakt:** Dr. J. Schirmer  
Klinik für Herz- und Gefäßchirurgie  
Universitäres Herzzentrum Hamburg  
Tel.: (040)-4 28 03-34 71

E-Mail: [j.schirmer@uke.uni-hamburg.de](mailto:j.schirmer@uke.uni-hamburg.de)

### Autorenverzeichnis:

Dr. H. Treede, Prof. Dr. A. Costard-Jäckle, PD Dr. F. M. Wagner, Dr. B. Sill, Prof. Dr. C. Detter, Prof. Dr. H. Reichenspurner, PhD: Universitäres Herzzentrum Hamburg, Norddeutsches Lungentransplantationszentrum  
Dr. H. Klose: Medizinische Klinik II/Pneumologie, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf Norddeutsches Lungentransplantationszentrum,  
Dr. M. Oldigs, Dr. habil. D. Branscheid, Prof. Dr. H. Magnussen: Zentrum für Pneumologie und Thoraxchirurgie, Krankenhaus Großhansdorf, Norddeutsches Lungentransplantationszentrum.