Lungentransplantation bei Mukoviszidose – ein Positionspapier

Lung Transplantation in Cystic Fibrosis – A Position Paper

Autoren J. Gottlieb[1], M. Ballmann[2], C. von Mallinckrodt[3], D. Staab[4], C. Smaczny[3], A. Simon[5], T. Welte[1], T. O. F. Wagner[3]

Institute
[1] Abt. Pneumologie, Medizinische Hochschule Hannover (Direktor: Prof. T. Welte)
[2] Abt. Pädiatrische Pneumologie, Medizinische Hochschule Hannover (Direktor: Fr. Prof. G. Hansen)
[3] Abteilung Pneumologie und Allergologie, Klinikum der Goethe-Universität Frankfurt am Main (Direktor: Prof. TOF Wagner)
[4] Abt. Päd. Pneumologie und Immunologie, Charité Berlin (Direktor: Prof. Dr. U. Wahn)
[5] Abt. Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie, Medizinische Hochschule Hannover (Direktor: Prof. A. Haverich)

Bibliografie
DOI 10.1055/s-0029-1214821
Pneumologie 2009; 63: 451–460 © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York
ISSN 0934-8387

Korrespondenzadresse
Dr. med. Jens Gottlieb
Medizinische Hochschule Hannover
Abt. Pneumologie OE 6870
Carl Neuberg-Str. 1
30625 Hannover
gottlieb.jens@mh-hannover.de

Zusammenfassung

Die Lungentransplantation bei Mukoviszidose ist eine inzwischen etablierte Therapieoption, da die große Mehrzahl der Erwachsenen mit cystischer Fibrose eine respiratorische Insuffizienz entwickelt. Auch Jugendliche und Kinder können erfolgreich transplantiert werden. Allerdings hat die Lungentransplantation bei Mukoviszidose Besonderheiten bei der Kandidatenselektion, Operation und Nachsorge gegenüber anderen Grundkrankheiten. In Anbetracht des Organmangels und langen Wartezeiten in Deutschland sollen mögliche Kandidaten frühzeitig im Transplantationszentrum vorgestellt werden. Bei der Auswahl muss der voraussichtliche Transplantationserfolg gemessen an der Verbesserung der Lebensqualität und der Prognose berücksichtigt und Kontraindikationen beachtet werden. Die zentrumsbasierte Nachsorge nach Transplantation und die enge Kooperation mit heimatnahen Ärzten ist ein entscheidender Faktor für den Langzeiterfolg. Bei Problemen in der Nachsorge und bei Änderungen der Medikation ist eine umgehende Kontaktaufnahme mit dem Transplantationszentrum unabdingbar.

Abstract

Lung transplantation in cystic fibrosis is an established therapy. Due to the fact that vast majority of adult CF patients will develop respiratory failure. Even adolescents and children can be transplanted successfully today. Lung transplantation in cystic fibrosis requires special consideration concerning candidate selection, surgery and postoperative follow-up care. Due to a donor shortage and increasing waiting time, early referral to transplant centres of potential candidates is crucial. In the process of candidate selection, assumed improvements in quality of life and survival benefit should be weighed against contraindications. Centre-based follow-up and close cooperation with local physicians are key factors for success. During follow-up care, the transplantation team should be contacted immediately in the case of any problem or change in medication.

Einleitung

Die Lungentransplantation (LTx) ist inzwischen eine etablierte Therapieoption bei Patienten im Endstadium verschiedener Lungenerkrankungen. Die cystische Fibrose (CF, Mukoviszidose) macht international 17% der Indikationen für eine Lungentransplantation insgesamt und 32% für die Doppel-Lungentransplantation aus [1]. Sie gehört damit neben dem Lungenemphysem und verschiedenen Formen der Lungenfibrose zu den häufigsten Indikationen. Bei Kindern und Jugendlichen (weniger als 5% der Empfänger weltweit) liegt der Anteil sogar bei ⅔ der insgesamt Lungentransplantierten [2]. Bei Mukoviszidose sind gegenüber den anderen Indikationen Besonderheiten bei Indikationsstellung und spezielle Komplikationen im Akut- und Langzeitverlauf zu beachten. Die Lungentransplantation kann bei sorgfältigem Einsatz Patienten mit CF eine Verbesserung der Lebensqualität und eine Verlängerung des Überlebens bieten. Das Durchschnittsalter von Mukoviszidose-Patienten zum Zeitpunkt der Lungentransplantation liegt in Deutschland bei etwa 27 Jahren. Jährlich werden weltweit mehr als 2500 Lungentransplantationen (inkl. kombinierter Verfahren) dem internationalen Register gemeldet [1]; in Deutschland werden ca. 250 Lungen pro Jahr verpflanzt [3].

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

Lungentransplantationsanfrage cystische Fibrose	
Name	
Vorname	
Geburtsdatum	
Geschlecht	☐ weiblich ☐ männlich
anmeldendes Zentrum	
Kontaktperson	
Kontakttelefon	
Körpergröße	cm
Körpergewicht	kg
FEV_1	% Soll
FVC	% Soll
pO_2	mmHg
Sauerstoff-Flussrate	l/min
pCO_2	mmHg
Atemwegskolonisation Keim 1	
Atemwegskolonisation Keim 2	
Atemwegskolonisation Keim 3	
Belastbarkeit (Etagen) bis zur Pause	☐ <1 ☐ 1–2 ☐ >2
Exazerbationen in letzten 12 Monaten	
Cystatin C	mg/l
Langzeitsauerstofftherapie	☐ seit
Non-invasive Beatmung	☐ seit
Intubation und maschinellle Beatmung	☐ seit
Pleurodese/thorakale Voroperation	☐
Leberzirrhose	☐
Ösophagusvarizen	☐
Diabetes mellitus	☐
PEG	☐
Hämoptoe/Embolisation	☐

Abb. 1 Formblatt zur Neu-Anmeldung (Basisinformationen) von CF-Patienten im Transplantationszentrum.

Grundsätzlich muss bei der Lungentransplantation von CF-Patienten eine enge Kooperation zwischen Transplantationsteam und CF-erfahrenen Pneumologen und/oder Pädiatern gefordert werden. Da die CF eine Multi-Organerkrankung ist, bleiben auch nach LTx die übrigen Organmorbiditäten (z. B. Leberzirrhose) im Gegensatz zu anderen Patientengruppen, die ein ausschließliches Lungenproblem hatten, erhalten. Diese führen zu sehr spezifischen postoperativen Komplikationen, die nur bei guter Zusammenarbeit rechtzeitig erkannt und vermieden werden können.

Allgemeine Kandidatenselektion

Ziele der Lungentransplantation sind einerseits Verbesserung der Lebensqualität und andererseits eine Verbesserung der Langzeitprognose. Für viele Patienten ist subjektiv die Aussicht auf eine verbesserte Lebensqualität nach Transplantation das entscheidende Argument, diese Therapieoption zu wählen. Der Überlebensvorteil wird von den Betroffenen dagegen nach unserer Erfahrung als weniger bedeutsam eingestuft. CF-Patienten nehmen unter den transplantationstypischen Grundkrankheiten eine weitere Sonderstellung ein: Die Atemwegskolonisation birgt das Risiko gravierender postoperativer Infektionen unter Immunsuppression, außerdem können extrapulmonale Manifestationen der Multi-Organerkrankung Mukoviszidose transplantationsrelevante Risiken darstellen. Dennoch ist das Langzeitüberleben besser als bei anderen Grunderkrankungen. Mukoviszidosepatienten sind im Mittel zum Zeitpunkt der LTx jünger und sind nicht mit der typischen Komorbidität des COPD-Patienten (Raucherschäden) oder anderer älterer Patientengruppen behaftet. Dies spielt auch eine Rolle bei den durchzuführenden Untersuchungen vor Aufnahme auf die Warteliste. Als Basisinformationen sind die Angaben in **Abb. 1** (Merkblatt zur Anmeldung) zu verstehen, die bei Anmeldung beim Transplantationszentrum vorliegen müssen.

Tab. 1 Evaluationsuntersuchungen.

Untersuchung	Kommentar
aktuelle Sputumkultur	sollte mindestens halbjährlich auf der Warteliste wiederholt werden
Echokardiografie	u. a. mit Beurteilung des rechten Ventrikels (Abschätzung systolischen rechtsventrikulären Drucks)
Sonografie des Abdomens	mit Abschätzung des Pfortaderflusses und Erfassung anderer Zeichen der portalen Hypertension
HNO-ärztliche Vorstellung	mit CT-NNH und Sinusabstrich zum Fokusausschluss
Thorax-CT	nicht älter als 6 Monate, mit Kontrastmittel, Originalbilder müssen im Transplantationszentrum vorliegen
zahnärztliche Vorstellung	zum Fokusausschluss
gynäkologische Vorsorgeuntersuchung	nur Frauen
Duplexsonografie der hirnzuführenden Arterien	nur bei Patienten über 45 Jahren und Rauchern > 10 Packung-Jahre
Linksherzkatheter/Koronarangiografie	nur bei Patienten über 45 Jahren und Rauchern > 10 Packung-Jahre
periphere Verschluss-Drücke der Knöchel-Arterien	nur bei Patienten über 45 Jahren und Rauchern > 10 Packung-Jahre

Spezielle Untersuchungen zur Evaluation, neben den im Zentrum selbst zu bestimmenden transplantationsspezifischen Blutuntersuchungen (HLA-Antikörper, Blutgruppenbestimmung, Virusserologie etc.) sind in **Tab. 1** aufgelistet.

Es existieren verschiedene Leitlinien zur Patienten-Auswahl [4–6]. Die Empfehlungen unterliegen einem steten Wandel, bedingt durch Veränderung der Krankheitsverläufe und neue Therapiemöglichkeiten.

Die Übertragung der aktuellen internationalen Empfehlungen [6] zur Kandidatenselektion auf deutsche Verhältnisse ist nur eingeschränkt möglich, da andere Allokationssysteme (US lung allocation score, zentrumsbasierte Entscheidungsprozesse), höhere Verfügbarkeit von Spenderorganen (Widerspruchslösung z. B. in Belgien) und eine andere Qualität der Grundversorgung vorliegen. Die aktuellen Leitlinien unterscheiden zwei Entscheidungsschritte, nämlich die Vorstellung im Transplantationszentrum und die Aufnahme auf die Warteliste [6]. Mukoviszidose-Patienten sollten zur Lungentransplantation vorgestellt werden, wenn die FEV1 weniger als 30 % vom Soll beträgt, rasch abfällt (besonders bei jungen Frauen), eine intensivmedizinische Behandlung wegen Exazerbation erfolgt ist, ein komplizierter Pneumothorax oder eine wiederholte oder schwere pulmonale Blutung bestanden hat.

Mögliche Kontraindikationen müssen beim Patienten individuell gewichtet werden. Nach den Richtlinien der Bundesärztekammer sind Kriterien des Erfolgs einer Transplantation das Überleben des Empfängers, die längerfristig gesicherte Transplantatfunk-

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

tion sowie die verbesserte Lebensqualität. Bei der Entscheidung über die Aufnahme auf die Warteliste für eine Organtransplantation ist deshalb zu prüfen, ob die individuelle medizinische Gesamtsituation des Patienten einen Transplantationserfolg nach dieser Definition erwarten lässt [7].

Vor Aufnahme auf die Warteliste für eine Transplantation ist der Patient über die Risiken, Erfolgsaussichten und längerfristigen medizinischen, sozialen und psychischen Auswirkungen einer Transplantation zu informieren. Hierzu gehört auch die Aufklärung über die nach der Transplantation notwendige Immunsuppression mit möglichen Nebenwirkungen und der Notwendigkeit von regelmäßigen Kontrolluntersuchungen. Für die Aufnahme auf die Warteliste ist der Wunsch des Patienten und seine Einwilligung in eine Transplantation Voraussetzung. Für Kinder und Jugendliche gilt, dass sie nicht gegen ihren eigenen Wunsch, allein auf elterliches Drängen hin, transplantiert werden. Die Aufklärung muss sich dem Alter und der familiären Situation der Minderjährigen anpassen.

Die Ständige Kommission Organtransplantation der Deutschen Ärztekammer hat ausgeführt, dass zur Vermeidung der Diskriminierung nicht einzelne Faktoren wie z. B. Alter, HIV-Infektion, Zigarettenrauchen, Alkoholgebrauch, schlechte Mitarbeit in der Therapie (Adhärenz) oder mangelnde Fähigkeiten der Verständigung (Sprachbarriere) allein zum Ausschluss von der Transplantation führen dürften. Es ist aber erforderlich, diese Faktoren als Risikofaktoren zu gewichten und dementsprechend in die Abschätzung des Erfolges einer Transplantation einfließen zu lassen. Speziell die bisherige Therapieadhärenz muss bei der Entscheidung über die Aufnahme auf die Warteliste unbedingt mitberücksichtigt werden.

Im Gespräch vor Transplantation bei CF-Patienten, die fast immer im erwerbsfähigen Alter sind, sollten unbedingt soziale Aspekte nach einer Lungenübertragung wie Wünsche zur Berufstätigkeit und Hobbys ergründet werden, um die Lebenssituation nach der Transplantation individuell abzuschätzen. Häufig sind bis zur Entscheidung mehrere Gesprächstermine notwendig. Eine solche Entscheidungsfindung setzt immer einen rechtzeitigen Kontakt und enge Kooperation mit dem Transplantationszentrum voraus. Eine Aufnahme auf die Warteliste sollte nur erfolgen, wenn der Pat zur Transplantation fest entschlossen ist und ein Organangebot aktuell auch annehmen würde.

Bei Kindern und Jugendlichen sind hier immer Gespräche im Familienverbund und Einzelgespräche notwendig. Eine Transplantation gegen den erklärten Willen von Jugendlichen kann nicht stattfinden (s. o.).

Präoperative Beatmung

Weltweit sind nur etwa 3% der Lungentransplantierten präoperativ beatmet [1]. Die häufig unklare neurologische Situation in der Situation der Analgosedierung, keine vollständige Evaluierbarkeit, keine Willensbekundung bei bisher nicht gelisteten Patienten und Komplikationen der Intensivmedizin führen zu erhöhter Sterblichkeit auf der Warteliste und erhöhter postoperativer Sterblichkeit. Ein Patient, der notfallmäßig intubiert und beatmet werden muss und bis dahin nicht auf einer Transplantationswarteliste stand, ist eher kein Kandidat für die Transplantation, da die Evaluation für die Patienten in diesem Zustand nur inkomplett möglich ist. In der Realität werden dennoch häufig CF-Patienten, die bisher nicht auf einer Warteliste stehen, erstmalig zur Transplantation vorgestellt, wenn sie intubiert und beatmet sind. Im Gegensatz zu non-invasiv beatmeten Patienten und mobilisierbaren, wachen Langzeit-Beatmungspatienten haben sedierte, beatmete Patienten mit „aggressiver" Beatmung und ggf. extrakorporaler Unterstützung eine um 50% reduzierte 1-Jahres-Überlebensrate [8]. Auch nur etwa zwei Drittel der vorher beatmeten CF-Patienten erreichen die Transplantation. Gründe für das Versterben auf der Warteliste sind oft Sepsis oder Multiorganversagen, die dann keine Transplantation mehr erlauben. Selbst wenn die Transplantation erreicht wird, sind meist langwierige und komplizierte Verläufe mit mehrwöchiger Beatmung die Regel [9].

Die nicht-invasive Beatmung hat sich als komplikationsarme Überbrückungsmaßnahme bis zur Transplantation auch bei Mukoviszidose-Patienten mit globaler respiratorischer Insuffizienz erwiesen [10]. Im Einzelfall können extrakorporale Verfahren eine „ultima ratio" bei unter konventioneller Beatmung nicht beherrschbarer respiratorischer Situation vor Transplantation sein. Eine Fallserie mit einem extrakorporalen Organersatz zur CO_2-Elimination (interventional lung assist; iLA, Novalung®) zeigte akzeptable Langzeitergebnisse und relativ wenig Komplikationen in einem kleinen Kollektiv schwerkranker LTx-Kandidaten inkl. Mukoviszidose-Patienten [11].

Leberzirrhose

Zirka 25% der Mukoviszidose-Patienten leiden unter einer Leberfunktionsstörung, die bei einem Teil der Patienten so weit fortgeschritten ist, dass daraus entweder eine reduzierte Lebersyntheseleistung (seltener) oder eine isolierte portale Hypertension mit Splenomegalie, Ösophagusvarizen und Aszites (häufiger) resultieren. Patienten mit dekompensierter portaler Hypertension und reduzierter Syntheseleistung sollten einer isolierten Lungentransplantation nicht zugeführt werden [12]. Der MELD-Score, in den Kreatinin, Bilirubin und INR eingehen, korreliert eng mit der 3-Monats-Sterblichkeit bei Leberzirrhose. Ein MELD-Score von 15 lässt eine 3-Monats-Sterblichkeit von 5%, ein MELD-Score von 24 eine 21%-Sterblichkeit und ein MELD-Score von 30 eine 3-Monats-Sterblichkeit von 49% erwarten [13]. Die kombinierte Leber-Lungentransplantation bleibt aufgrund ihrer Komplexizität erfahrenen Zentren vorbehalten [14, 15]. Für die isolierte Lebertransplantation bei Mukoviszidose ist präoperativ eine pneumologische Stellungnahme unerlässlich. Bei ausreichender Lungenfunktion (FEV1 > 50% des Solls) ist die isolierte Lebertransplantation auch bei chronischer Pseudomonas-aeruginosa-Infektion der unteren Atemwege möglich [16]. Bei Patienten mit Leberzirrhose ohne Zeichen der Dekompensation mit normaler Lebersynthese (also isolierte portale Hypertension), MELD-Score unter 15, therapierten Ösophagusvarizen ist eine isolierte Lungentransplantation möglich.

Spezielle Selektionskriterien

▼

Die in der Literatur verbreiteten klinischen CF-Scores sind für die Entscheidung über den richtigen Transplantationszeitpunkt ungeeignet [17]. In früheren Jahren wurden vor allem CF-Patienten mit einer FEV1 unter 30% des Sollwertes für eine Lungentransplantation evaluiert [18]. Das FEV1-Kriterium alleine reicht aber für eine Langzeitprognose nicht aus.

In ▶ **Tab. 2** sind Einzelfaktoren aufgelistet, die verschiedene Arbeitsgruppen als negative Prädiktoren für das Langzeitüberleben von CF-Betroffenen identifiziert haben. Kein einzelner Parameter allein lässt aber eine zuverlässige Prognose-Abschätzung zu.

Verschiedene Autoren haben deswegen versucht, Modelle zu entwickeln, um das Langzeitüberleben in größeren Mukoviszido-

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

Tab. 2 Mit reduzierter Langzeitprognose assoziierte Faktoren bei CF.

respiratorische Insuffizienz (PO2 < 55, pCO2 > 50 Torr) [19, 20]
FEV 1 < 30 % Soll [18, 20]
6 min Walk < 400 m [19]
PAPm > 35 mmHg [21, 22]
Diabetes mellitus [23]
Infektexazerbationen ≥ 3 pro Jahr [23]
Untergewicht [24]
Pneumothorax [25]
Katheter-Embolisation bei Hämoptoe [26]
rascher FEV1-Abfall [27]
Exazerbation mit Intensivaufenthalt [28]
weibliches Geschlecht [29]

se-Kollektiven vorherzusagen [23, 30]. In einem Modell mit Daten der US-CF-foundation wurden neun Parameter (Alter, Geschlecht, FEV1 %, Gewicht, Pankreasfunktion, Diabetes, Infektionsstatus mit Staphylokokkus und Burkholderia cepacia, Zahl der Infektexazerbationen) bestimmt, die eine Beurteilung der 5-Jahres-Überlebensrate ohne LTx ermöglichen sollen [23]. Eine spätere Untersuchung konnte einen Überlebensvorteil für die transplantierten CF-Patienten mit nach diesem Score schlechter Prognose retrospektiv zeigen [31]. Die Anwendung aller solcher Algorithmen zur Risikoabschätzung, die relativ gut das wahrscheinliche Risiko in der untersuchten Gruppe abbilden, müssen bei einer individuellen Beratung bzw. Empfehlung mit Vorsicht gehandhabt werden. Problematisch ist beispielsweise, dass Krankheitsdynamik und Belastungsuntersuchungen nicht in die Analysen eingingen.

In ▶ **Abb. 2** ist ein Ablaufschema vorgeschlagen, wann ein CF-Patient zur Lungentransplantation vorgestellt werden soll, wann er kein geeigneter Kandidat ist und wann eine Aufnahme auf die Warteliste erfolgen sollte. Hierbei ist besonders die Berücksichtigung von relativen Kontraindikationen wichtig, die in der Summe auch zur Nicht-Listung eines Kandidaten führen können. Schlechter Ernährungszustand oder muskulärer Zustand sind dabei Faktoren, die korrigierbar sind. Des Weiteren spielen negative Prognosefaktoren eine entscheidende Rolle für die Aufnahme auf die Warteliste. Von Seiten des Transplantationszentrums sollte die Aufnahme des Patienten auf die Warteliste nicht als unumstößliche Entscheidung („einmal Kandidat – immer Kandidat") interpretiert werden. Im Gegenteil ist es während der Wartezeit erforderlich, den Kandidaten kontinuierlich neu zu evaluieren, ob der Transplantationserfolg weiterhin realistisch ist. Dies gilt es umso engmaschiger zu tun, je kranker der Patient ist.

Eine aktuelle US-Arbeit hinterfragt, ob es für Patienten unter 18 Jahren überhaupt einen Vorteil gebe, eine Lungentransplantation durchzuführen, da nur ganz selten durch das Verfahren die Prognose verbessert würde [32]. Diese Aussage ist kontrovers diskutiert worden [33 – 35] und aufgrund der Schwächen der Datenerhebung und Methodik, wegen des signifikanten Anteils von ausgeschlossenen Patienten, wegen signifikant schlechterer Langzeitergebnisse als in europäischen Zentren (z. B. in Hannover oder Zürich) nicht aufrechtzuerhalten. Letztendlich spiegeln die publizierten Ergebnisse vor allem die Schwäche des rein wartezeitbasierten US-amerikanischen Allokationssystem vor 2005 wider, das inzwischen revidiert worden ist [36].

Allokation und Wartezeit

▼

Die Zuteilung der Organe erfolgt über Eurotransplant (Deutschland, Niederlande, Belgien, Österreich, Slowenien und Luxemburg) neben regionalen Faktoren nach Dringlichkeit, Wartezeit, Blutgruppe und Körpergröße. Im früheren System einer rein wartezeitbasierten Allokation, wie es in Eurotransplant noch Mitte der 90er-Jahre und in den USA noch bis 2005 existierte, lag die Sterblichkeit von CF-Patienten auf der Warteliste bei etwa 30 %

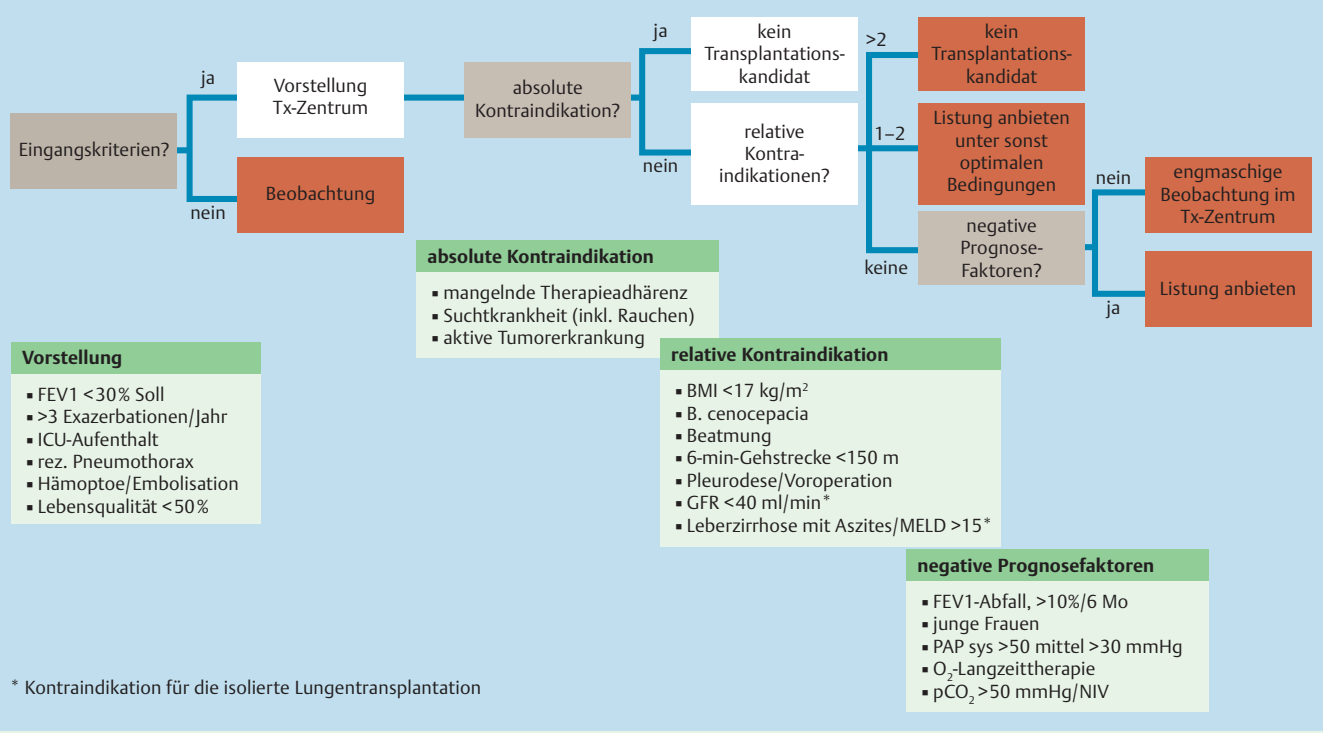

Abb. 2 Entscheidungsalgorithmus zur individuellen Transplantationsentscheidung bei CF-Patienten.

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

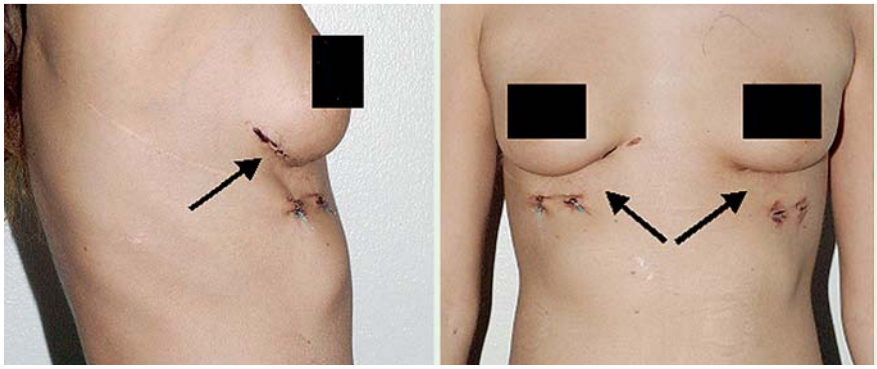

Abb. 3 Kosmetisches Ergebnis 2 Wochen nach Doppel-Lungen-Transplantation mit minimal-invasiver antero-lateraler Thorakotomie bei einer CF-Patientin.

[37]. Deshalb wurde bei Eurotransplant vor Jahren zur Reduktion der Sterblichkeit auf der Warteliste ein dringlicher („U“, urgency) und hochdringlicher („HU“, high urgency) Status eingeführt. CF-Patienten werden zu 60% über dringlichen Status transplantiert. Die mittlere Wartezeit liegt bei 22 Monaten. Aktuell sterben etwa 17% der Patienten vor Verfügbarkeit eines Spenderorgans auf der Warteliste. Bei unter 18-jährigen CF-Patienten werden fast alle Patienten im HU-Status gelistet, das Versterben auf der Warteliste liegt bei den Jugendlichen unter 10%.

Seit Mai 2005 wird in den USA mit dem so genannten lung allocation score (LAS) ein völlig neuartiges Verteilungssystem verfolgt [36]. Hierbei wird anhand von präoperativen Parametern versucht, für den individuellen Patienten die Sterblichkeit auf der Warteliste und nach Transplantation abzuschätzen. Seitdem bekommen Patienten mit ausgesprochen schlechter Prognose auf der Warteliste bevorzugt Organangebote, während Patienten mit relativ guter Prognose (z.B. mit Lungenemphysem) weniger berücksichtigt werden [38]. Der Anteil von CF-Patienten erscheint weitgehend unverändert.

Neben der allgemeinen Erhöhung der Bereitschaft zur Organspende und Liberalisierung von Spenderkriterien ist eine weitere denkbare Strategie zur Erhöhung des Organangebots die Lebendspende. Die Lungen-Lebendspende ist v.a. in den USA und Japan bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen mit Mukoviszidose (CF) eingesetzt worden. Dabei werden der rechte und linke Lungenunterlappen von zwei lebenden Spendern (häufig den Eltern) verpflanzt. Das Verfahren kommt deshalb nur bei Empfängern von kleiner Statur infrage. In den nordamerikanischen Zentren stellen deshalb Mukoviszidose-Patienten die Mehrzahl der Empfänger dar. Das Verfahren der Lebendspende kommt dort dann in Betracht, wenn bei Patienten aufgrund ihres stark reduzierten Gesundheitszustandes die Gefahr besteht, dass sie die übliche Wartezeit nicht überleben. Die bisher vorgelegten Langzeitergebnisse sind mit denen nach Organspende Verstorbener vergleichbar [39]. Die Risiken für die beiden Spender sind die einer Lobektomie mit einer erwarteten Sterblichkeit von 1% und einer Komplikationsrate von etwa 20% sowie eine um etwa 15% reduzierte Lungenfunktion zu veranschlagen [40]. Zu berücksichtigen sind neben ethischen Aspekten auch die emotionalen Aspekte bei Komplikationen des Empfängers für die häufig als Spender fungierenden Eltern. Das Verfahren wird in Deutschland wegen Überlegungen der Risiken einer Lobektomie für die Spender im Rahmen von lokalen Programmen evaluiert.

Die Wartezeit bis zur Transplantation sollte als aktiver Prozess verstanden werden, in dem der Kandidat optimal auf das Verfahren und die Zeit danach vorbereitet wird. Dazu gehören zum Beispiel regelmäßiges körperliches Training, psychologische Unterstützung, Ernährungstherapie, Optimierung des Impfstatus und kontinuierliche Überwachung zur rechtzeitigen Aufdeckung einer Veränderung des Zustandes, die eine dringliche Lungentransplantation erforderlich machen könnte.

Die Bedeutung einer speziellen transplantationsvorbereitenden präoperativen Rehabilitation bei Lungenkrankheiten in Endstadien kann aus den Daten anderer thoraxchirurgischer Verfahren abgeleitet werden [41].

Operationstechnik und frühpostoperative Komplikationen

Die bilaterale Transplantation ist bei Vorhandensein von Bronchiektasen wie bei der Mukoviszidose obligat, da bei einer einseitigen Lungentransplantation ein Infektionsherd durch die native Lunge verbleiben würde. Inzwischen sind minimal invasive Operationsverfahren mit 10–12 cm breiter antero-lateraler Thorakotomie (ohne Sternotomie) im 5. Interkostalraum als Standard (**Abb. 3**, [42]) eingeführt. Die früher regelhaft angewandte ausgedehnte quere Thorako-Sternotomie (sog. Clamshell-Inzision) verursacht neben kosmetischen Nachteilen deutlich mehr postoperative Schmerzen (und damit verzögerte Beatmungsentwöhnung) und vor allem unter immunsuppressiver Therapie mehr Wundheilungsstörungen.

Chirurgisch technische Probleme alleine führen in erfahrenen Zentren kaum zum Ausschluss von CF-Patienten. Pleurale Adhäsionen, die bei Mukoviszidosepatienten u.U. nach rezidivierenden Pneumothoraces, chemischer Pleurodese oder Pleurektomie vorliegen, erschweren aber das chirurgische Vorgehen bei Lungentransplantationen. Die Erfahrung zeigt, dass sich pleurale Probleme und multiresistente Erreger als Risikofaktoren potenzieren und das Risiko von postoperativen Komplikationen und die perioperative Sterblichkeit erhöhen.

Für kleinwüchsige Mukoviszidosepatienten kann aufgrund des Größenmissverhältnisses zwischen Empfänger und Spender gelegentlich eine Größenreduktion (lung-shaving) durchgeführt werden. Bei Kindern ist dies sehr häufig notwendig und auch für dringlich oder hochdringlich Gelistete.

Nachsorge

Die Nachsorge nach Transplantation ist ein komplexer Prozess, der qualitativ und quantitativ hohen personellen und apparativen Aufwand erfordert. Problemlösungen erfordern die unmittelbare Verfügbarkeit zahlreicher und komplexer diagnostischer Methoden und langjährige Erfahrung auf dem Gebiet der Lungentransplantation und der Mukoviszidose. Erfolgreiche Nach-

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

sorge stützt sich auf eine enge Kooperation zwischen Patient (inkl. sozialem Umfeld), dem niedergelassenen Hausarzt (oder Internist/Pädiater), einem heimatnahen Krankenhaus und dem Transplantationszentrum. Dies gilt sowohl für Erwachsene als auch für Kinder und Jugendliche.

Die Ansiedlung der Nachsorge in erfahrenen Transplantationszentren hat nach unserer Auffassung entscheidend zu den im internationalen Vergleich deutlich besseren Langzeitergebnissen (s. unten) beigetragen. Keinesfalls sollte deshalb die Nachsorge an heimatnahe stationäre oder ambulante Einrichtungen womöglich sogar ohne Pneumologen übertragen werden.

Spezielle Aspekte der Nachsorge nach Lungentransplantation bei cystischer Fibrose

▼

Ernährung

Untergewicht bei fortgeschrittener Mukoviszidoseerkrankung kann durch exokrine Pankreasinsuffizienz, Diabetes mellitus, vermehrte Atemarbeit und chronische Infektion bedingt sein. Untersuchungen zeigen, dass ein BMI [43] von weniger als 17 kg/m^2 zu einem dreifach erhöhten Operationsrisiko führt [43]. Auf jeden Fall sollte die Wartezeit zu einer Optimierung der Ernährungstherapie genutzt werden. Strategien zur Korrektur des Untergewichts beinhalten beispielsweise eine optimale Diabetes-Einstellung, Korrektur der exokrinen Pankreasinsuffizienz, Trinkzusatznahrung oder die Sondenernährung über PEG-Sonde. Innerhalb des ersten Jahres nach Transplantation steigt der BMI üblicherweise deutlich an [44]. Wenn präoperativ angelegt, sollte eine PEG-Sonde nach der Operation erst nach Erreichen eines BMI von mehr als 21 kg/m^2 entfernt werden.

Die Diabetes-Prävalenz im Rahmen der Lungentransplantation nahm im Toronto-Kollektiv 1988 – 2002 retrospektiv von 29 % präoperativ auf 49 % postoperativ zu [45], so dass eine engmaschige Stoffwechselüberwachung und ggf. -einstellung erforderlich ist.

Intestinale Komplikationen nach Transplantation

In der frühen postoperativen Phase ist bei CF-Patienten das distale intestinale Obstruktionssyndrom (DIOS) eine relativ häufige Komplikation. In einer retrospektiven Analyse aus dem Lungentransplantationsprogramm in Toronto hatten 20 % der Mukoviszidose-Kranken nach Transplantation ein oder mehrere DIOS-Episoden, die meisten davon frühpostoperativ [46]. Ursachen auf der Intensivstation sind häufig die negative Flüssigkeitsbilanz, Opiatanalgesie und Infektionen. Das Management besteht aus Hydratation, Darmspülung, Acetylcystein, enteraler Gabe von hyperosmolaren Kontrastmittel, endoskopischer Dekompression, Einläufen und der operativen Therapie als ultima ratio.

Vorübergehende Magenentleerungsstörungen in den ersten 6 Monaten nach dem Eingriff sind häufig und beeinträchtigen die postoperative Ernährung und Aufnahme von Immunsuppressiva bei CF-Patienten zusätzlich. Die Therapie besteht neben Allgemeinmaßnahmen und Prokinetika im Extremfall in der Anlage einer perkutanen endoskopischen Gastrostomie mit jejunalem Schenkel (PEG-J).

Symptomatische und auch asymptomatische Refluxepisoden sind bei Mukoviszidose-Patienten vor und nach Lungentransplantation besonders häufig [47]. Reflux mit Mikroaspiration stellt offenbar einen Risikofaktor für das chronische Transplantationsversagen dar [48].

Eine pseudomembranöse Colitis ist ein weiteres typisches postoperatives Problem [49].

Renale Komplikationen nach Transplantation

Eine chronische Niereninsuffizienz (glomeruläre Filtrationsrate unter 40 ml/min) stellt eine Kontraindikation für die isolierte Lungentransplantation dar. Das Cystatin C bietet sich zur Abschätzung der glomerulären Filtrationsrate auch bei CF besonders an [50]. Zwar haben CF-Patienten aufgrund des jüngeren Lebensalters weniger kardiovaskuläre Risiken und Nierenschädigungen, gelegentlich besteht aber eine Nieren-Vorschädigung durch z. B. langwierige Aminoglykosid-Vorbehandlung oder eine Amyloidose. Langfristig ist die Nierenfunktion gegenüber Non-CF-Patienten nach Transplantation nicht unterschiedlich. 5 Jahre nach Transplantation haben 38 % aller LTx-Empfänger eine Nierenfunktionseinschränkung, davon sind 3,4 % dialysepflichtig [1].

Pharmakologische Aspekte nach Transplantation

Die meisten Transplantat-Empfänger werden mit einem immunsuppressiven Dreifach-Regime geführt. Dies schließt einen Calcineurin-Inhibitor (Ciclosporin oder Tacrolimus), einen Purin-Synthese-Antagonisten (Azathioprin bzw. Mycophenolat-Mofetil) und ein Glucokorticoid (Prednison) ein [1]. Bezüglich der Inzidenz der Bronchiolitis-obliterans als Manifestation der chronischen Transplantatabstoßung hat sich weder unter den Calcineurin-Inhibitoren noch für die Purin-Synthese-Antagonisten oder für die mTOR (mamallian target of rapamycin-Inhibitoren; Sirolimus und Everolimus) die Überlegenheit einer Einzelsubstanz in randomisierten kontrollierten Studien gezeigt. Die Dosis für Ciclosporin oder Tacrolimus wird nach Kontrolle des Vollblut-Spiegels gesteuert. Beide Substanzen werden über das hepatische Cytochrom P450-System metabolisiert. Interaktionen mit anderen Medikamenten, die ebenso metabolisiert werden (z. B. Makrolidantibiotika), können die Abbaurate und Blutspiegel dieser Schlüsselsubstanzen gravierend beeinflussen. Die Corticoid-Plasmaspiegel variieren bei CF-Patienten derart, dass eine regelmäßige Überwachung der Predniso(lo)nspiegel von einzelnen Autoren vorgeschlagen wurde [51]. Mycophenolat-Expositionsmessungen sind bei Toxizitäten (Zytopenie, gastrointestinale Symtomen) sinnvoll.

Jegliche Änderungen der Medikation sollten mit dem Transplantationszentrum abgestimmt werden. Gegenüber Gesunden existieren zahlreiche Besonderheiten der Pharmakokinetik bei Patienten mit CF. Die intestinale Absorption ist sehr variabel und insgesamt verlangsamt, der hepatische Metabolismus mancher Medikamente und die renale Elimination sind erhöht [52]. Viele Medikamente u. a. β-Laktam-Antibiotika müssen deswegen auch nach Transplantation gegenüber Nicht-CF-Betroffenen deutlich höher dosiert werden. Ciclosporin nimmt durch seine gallensäureabhängige Resorption und die CF-assoziierte Gallesekretionsstörung eine Sonderstellung ein. Die Mikroemulsion-Darreichungsform des Wirkstoffs ermöglicht höhere und stabile Plasmakonzentrationen. Schwankende Vollblut-Spiegel bei Mukoviszidose-Patienten sind dennoch ein alltägliches Problem. Ausgeschlossen werden müssen dabei Einnahmefehler. Schulungsmaßnahmen kommt hier eine hervorragende Bedeutung zu. Häufig sind Begleit-Medikamente aufgrund ihrer induzierenden Eigenschaften des hepatischen Cytochrom P450-Systems nützlich, um suffiziente Blutspiegel aufzubauen. Schwankende Spiegel stellen ein erhöhtes Risiko für Abstoßungsepisoden und unerwünschte Arzneimittelwirkungen (insbes. Nephro- und Neurotoxizität) dar.

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

Magenentleerungsstörungen (Vagusläsion) in der frühen postoperativen Phase sind häufig und beeinträchtigen die Resorption der Immunsuppressiva. Der Calcineurin-Inhibitor Tacrolimus verfügt über eine gallensäurenunabhängige Resorption und beschleunigt die Magenentleerung. Er ist auch deswegen Teil der Standardimmunsuppression bei Kindern und Jugendlichen.

Skelett-Komplikationen

In der Regel liegt bei CF-Patienten im Endstadium aufgrund von Immobilisierung, Calciummangel durch Resorptionsstörung von Vitamin D, Vitamin-K-Mangel, Hypogonadismus, Untergewicht und Glukokortikoidvorbehandlung eine verminderte Knochendichte vor. Nach Transplantation erhöht der dauerhafte Einsatz von Glukokortikoiden und Calcineurin-Hemmstoffen den Knochenabbau mit erhöhtem Risiko für Fraktur und Knochennekrose. Eine regelmäßige Osteodensitometrie alle 2 Jahre sollte auf der Warteliste und nach der Lungenverpflanzung durchgeführt und die Behandlungsoptionen mit u. a. Bisphosphonaten ausgeschöpft werden. Die Trainingstherapie mit Muskelaufbau stellt eine wichtige zusätzliche Therapieoption dar.

Sinus-Probleme

Vor dem Hintergrund der Lungentransplantation sind chronische Nasennebenhöhleninfektionen als Fokus und Risiko für absteigende Re-Kolonisation des Transplantats relevant. Eine Sanierung des Sinusbereichs sollte deswegen erfolgen. Das Keimspektrum von Sinusabstrichen weist Pseudomonas aeruginosa in 50% der Fälle auf.

Präoperativ sollten eine Computertomografie der Nasennebenhöhlen sowie Sinusabstriche durchgeführt und eine HNO-ärztliche Stellungnahme eingeholt werden. Falls eine operative Sanierung indiziert ist, sollte perioperativ eine Antibiogramm-adaptierte, 14-tägige, intravenöse antibiotische Therapie erfolgen. Bei Zeichen der respiratorischen Insuffizienz und schwer eingeschränkter Einsekundenkapazität ist häufig eine operative Sanierung vor Transplantation mit vertretbarem Risiko nicht mehr möglich. Langzeitergebnisse aus Zürich zeigen, dass auch eine endoskopische operative Sanierung nach Transplantation in Verbindung mit postoperativ konsequenter Nasenpflege in mehr als 50% der Fälle bzgl. einer Keimeradikation effektiv und praktikabel ist [53]. Ein Pseudomonas-aeruginosa-Nachweis in den unteren Atemwegen fand sich im Züricher Kollektiv durchschnittlich 3 Jahre nach Operation nur bei 19% der Untersuchungen und die so Behandelten hatten weniger Atemwegsinfektionen. Pseudomonas aeruginosa-induzierten Entzündungsvorgängen wird eine pathogenetische Rolle beim Bronchiolitis-obliterans-Syndrom zugeschrieben (s. u.).

Atemwegskolonisation

Mehr als 90% der CF-Patienten sind vor Lungentransplantation mit gramnegativen Erregern (Non-Fermenter) kolonisiert [54]. Meist sind diese Erreger gegen ein, mehrere oder zahlreiche Antibiotika resistent. Es ist wichtig, bei Transplantationskandidaten mit Mukoviszidose regelmäßig (mindestens halbjährlich) die Sputumkultur zu wiederholen, um neue Erreger oder Resistenzen zu erfassen, gegen die die obligate postoperative Antibiotikatherapie (üblicherweise 14 Tage) ausgerichtet sein muss.

Burkholderia cepacia Komplex (BCC)

Die natürliche Resistenz von Burkholderia cepacia gegenüber multiplen Antibiotika liegt in der Ausbildung von Beta-Lactamasen und veränderten Penicillin-Bindungsproteinen. Die chronische BCC-Atemwegskolonisation führt zu einer Verschlechterung der Lungenfunktion. Bei einigen Betroffenen entwickelt sich das sog. Cepacia-Syndrom mit häufig therapieresistenten Fieberepisoden und rasch progredientem Krankheitsverlauf. Meist müssen Dreifach- oder Vierfach-Kombinationstherapien von Antibiotika eingesetzt werden. Es wurden verschiedene B. cepacia-Stämme als Genomovare I bis X differenziert. Sie unterscheiden sich durch unterschiedliche Virulenz und klinische Häufigkeit (am häufigsten B. cenocepacia (GM III) und B. multivorans (GM II) [55]. Ein Nachweis von BCC ist mit einem deutlich ungünstigeren Verlauf vergesellschaftet [56], wobei dies in erster Linie für B. cenocepacia (GM III) gilt. Für die Beurteilung des zusätzlichen Risikos bei B.-cepacia-Besiedlung der Lunge ist aber eine Differenzierung der Genomovare des BCC notwendig.

Aufgrund der häufig tödlichen postoperativen Komplikationen bei Nachweis von Genomvar III (B. cenocepacia), werden in vielen Zentren diese Patienten nicht mehr für die LTx akzeptiert. Die 1-Jahres-Überlebensrate der Kandidaten mit B. cenocepacia nach LTx liegt bei 30–40%, wie mehrere Fallserien bestätigen [57–60]. Aufgrund der Genomovare mit unterschiedlicher Virulenz und der o. a. Berichte ist es sinnvoll, dass bei B. cepacia–Nachweis eine Bestimmung des Genomovars durchgeführt wird, Referenz-Labore müssen einbezogen werden. Eine B. cenocepacia-Besiedlung stellt nach Auffassung der Autoren keine absolute Kontraindikation für eine Lungentransplantation dar, allerdings sollte diese unter sonst optimalen Bedingungen durchgeführt werden. Das bedeutet, dass die Patienten in gutem muskulären Zustand sein müssen, einen normalen BMI haben und nicht thorakal voroperiert sein sollen (auch keine Pleurodese). Beatmete CF-Patienten mit B. cenocepacia, unter Umständen mit extrakorporaler Unterstützung, sind keine geeigneten Transplantationskandidaten. Ein Antibiogramm mit Synergismus-Testung, obwohl nicht unumstritten, sollte für die Transplantationsentscheidung präoperativ vorliegen. Es sollten mindestens zwei synergistisch wirksamen Antibiotika für die Therapie in der postoperativen Phase nachgewiesen sein. Postoperativ ist bei Cepacia-Patienten eine mehrwöchige Kombination mit synergistisch wirkenden Antibiotika sinnvoll [61], der Einsatz der Herz-Lungen-Maschine sollte vermieden werden, die postoperative Immunsuppression wird reduziert durchgeführt.

Die Besiedlung mit anderen panresistenten gram-negativen Erregern stellt dagegen keine Kontraindikation für eine Lungentransplantation dar. Allerdings zeigen sich Unterschiede hinsichtlich postoperativer Infektionen und etwas schlechtere Langzeitüberlebensraten [62].

Grundsätzlich stellt der Nachweis von methicillin-resistenten Staphylokokkenstämmen (MRSA), multiresistenten oder sensiblen Pseudomonas aeruginosa, Stenotrophomonas maltophilia und Achromobacter xylosoxidans keine Kontraindikation für eine Lungentransplantation dar.

Atypischen Mykobakterien kommen bei ca. vier Prozent der CF-Patienten vor. Es ist sehr schwierig zu beurteilen, ob es sich um eine unbedeutende Kolonisation der Atemwege handelt oder ob eine klinisch manifeste Infektion vorliegt. Radiologische Veränderungen, Verschlechterung der Lungenfunktion oder Resistenz eines Infiltrats im Verlauf gegenüber Antibiotika können Hinweise für eine aktive Infektion sein und sollten zur Behandlung führen [63]. Häufig findet eine Re-Infektion nach Transplantation statt. Auch hier ist der alleinige Nachweis ohne bildgebendes Korrelat oder klinische Befundverschlechterung oder Symptome keine Behandlungsindikation.

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

Bei bis zu 50% der Mukoviszidose-Patienten lassen sich vorübergehend oder dauerhaft Aspergillus-Spezies im Sputum nachweisen. Die alleinige Kolonisation der Atemwege mit Aspergillus stellt bei CF-Patienten keine Kontraindikation für eine Lungentransplantation dar. Verbesserte therapeutische Möglichkeiten durch moderne Antimykotika haben nach unserem klinischen Eindruck die Behandlungsmöglichkeiten auch komplizierter postoperativer Infektionen verbessert. Da die Lungentransplantation bei Mukoviszidose-Patienten chirurgisch wie eine septische Operation gehandhabt wird, sollte bei Kolonisation eine perioperative Prophylaxe beispielsweise mit einem modernen Azol-Präparat erfolgen. Gefürchtet sind postoperative ZNS-Absiedlungen, die bei neurologischen Auffälligkeiten eines CF-Patienten nach Lungentransplantation immer differenzialdiagnostisch berücksichtigt werden müssen. Als spezifische Komplikation tritt nach Lungentransplantation gelegentlich eine tracheobronchiale Aspergillose unter dem Bild von pilzbesiedelten Schleimhautbelägen auf. Die tracheo-bronchiale Aspergillose stellt einen Risikofaktor für Bronchuskomplikationen (Dehiszenz, Stenosen, Malazie) dar [64].

Die Prävalenz klinisch relevanter Atemwegskomplikationen liegt in der Größenordnung von etwa 20% und scheint bei CF-Empfängern nicht häufiger. Gegenüber anderen präoperativ mit Pseudomonas aeruginosa besiedelten chronischen Lungenerkrankungen tritt bei lungentransplantierten CF-Patienten mit präoperativem Pseudomonas-aeruginosa-Nachweis häufiger (in 88% gegenüber 40%) eine Kolonisation der transplantierten Organe auf [54]. Etwa ein Drittel der Empfänger verlieren diese Kolonisation im Verlauf wieder [65]. Strategien der Behandlung der Wieder-Besiedlung schließen eine perioperative pseudomonas-wirksame 14-tägige intravenöse Antbiotikatherapie, Sanierung des HNO-Bereichs und postoperative Antibiotika-Inhalation (z.B. Polymyxin) ein. Der Pseudomonas-aeruginosa-Nachweis in den unteren Atemwegen nach Transplantation scheint ein Risikofaktor für ein chronisches Transplantatversagen (obliterative Bronchiolitis) zu sein [65–67].

Psychosoziale Aspekte der Transplantation

Patienten mit terminaler Lungenerkrankung bei CF leiden häufig unter Anpassungsstörungen, Depression und Angststörungen. Die Beeinträchtigung des Alltagslebens führt nicht selten zu sozialer Isolation. Die Transplantation stellt aber – auch bei gutem Ausgang – ein einschneidendes Lebensereignis dar. Eine psychologische Vorbereitung und postoperative Begleitung des Patienten und seiner Angehörigen ist unerlässlich. Es sollte frühzeitig auf der Warteliste ein System der postoperativen sozialen Unterstützung organisiert werden. Fehlende soziale Unterstützung oder mangelnde Therapieadhärenz stellen Kontraindikationen für eine Transplantation dar. Bei Transplantationen im Kindesalter sind die Angehörigen besonders wichtig, da die Eltern dem Kind alle Aspekte der Transplantation zusammen mit den behandelnden medizinischen Personen vermitteln müssen. Die Familienkonstellation ändert sich u.U. mit einer erfolgreichen Transplantation erheblich. Zum einen gewinnen Kinder/Jugendliche Unabhängigkeit durch bessere körperliche Möglichkeiten (Spielen mit anderen Kindern wird wieder Alltag, Jugendliche wenden sich ihrer Peergroup zu), zum anderen ist die Notwendigkeit von strikter Therapieeinhaltung extrem hoch. Hier müssen die Rollen von Eltern und Kindern oft neu definiert werden. Schwerpunkt der psychologischen Betreuung sollte die Stärkung individueller und familiärer Ressourcen sein.

Maligne Tumoren

Plattenepithelkarzinome der Haut sind die häufigsten Tumore nach Lungentransplantation. Besonders junge CF-Patienten müssen häufig auf konsequenten UV-Schutz nach Transplantation zur Vorbeugung hingewiesen werden. Lymphome sind die zweithäufigsten Tumoren nach Lungentransplantation. Diese sog. posttransplant lymphoproliferative disorder (PTLD) sind häufig assoziiert mit einer Epstein-Barr-Virus-Infektion (EBV). Das Risiko ist für Lungentransplantierte gegenüber der Normalbevölkerung 58-fach erhöht [68]. Das höchste Risiko tragen EBV-seronegative Empfänger. CF-Patienten und besonders Kinder haben deshalb aufgrund ihres Lebensalters ein besonders hohes Risiko.

Bronchiolitis-obliterans Syndrom

Das Bronchiolitis-obliterans-Syndrom (BOS) ist klinisch Ausdruck der chronischen Transplantatdysfunktion und ist durch eine obstruktive Ventilationsstörung mit progressivem Abfall der Einsekundenkapazität, rezidivierenden unteren Atemwegsinfektionen und Kolonisation z.T. mit Problemkeimen (z.B. Pseudomonas aeruginosa, Staph. aureus, Aspergillus fumigatus) gekennzeichnet. Fünf Jahre nach Transplantation sind etwa 50% der Patienten betroffen, die mediane Zeit bis zur Diagnose beträgt ca. 1½ Jahre. Nach dem ersten Post-Transplantationsjahr ist BOS die häufigste Todesursache [1]. Mukoviszidose-Patienten entwickeln trotz der häufig schwankenden Immunsuppressiva-Spiegel und Kolonisation des Transplantats die chronische Abstoßung nicht häufiger als andere Patientengruppen.

Moderne therapeutische Strategien beinhalten die Refluxtherapie (Prokinetika, Säureblockade, evtl. die Fundoplikatio), Sicherstellung ausreichender Wirkspiegel und Einsatz von Makrolid-Antibiotika [69, 70]. In Einzelfällen ist die Lungen-Re-Transplantation bei jüngeren Patienten eine Behandlungsoption. Weltweit werden weniger als zwei Prozent der Transplantationen mit dieser Indikation durchgeführt [1]. In großen Zentren finden sich unter den retransplantierten Patienten besonders viele CF-Patienten. Die Langzeitergebnisse nach Re-Transplantation wegen BOS sind im Gegensatz zu anderen Indikationen (wie primäres Transplantatversagen) nicht signifikant schlechter als die der primären Lungentransplantationen [71]. Allerdings ist eine langfristige exzellente Therapieadhärenz Grundvoraussetzung, das Verfahren überhaupt zu diskutieren.

Ergebnisse der Transplantation

▼

Die perioperative Letalität hat sich in den letzten Jahren durch Verbesserung der chirurgischen und intensivmedizinischen Methoden sowie bessere medikamentöse Therapie reduziert und liegt bei 10–15%. Die 5-Jahres-Überlebensrate nach Lungentransplantation insgesamt liegt international bei 55% [1]. Bei den am häufigsten zur Transplantation führenden Erkrankungen wie auch der Mukoviszidose lässt sich in retrospektiven Analysen bei einer Auswahl geeigneter Patienten durch die Lungentransplantation eine signifikante Prognoseverbesserung (im Vergleich zu nicht transplantierten Vergleichspersonen) errechnen [20, 31]. Große Zentren erreichen wesentlich bessere Ergebnisse [72, 73]. Unterschiede sind vor allem im Langzeitverlauf nach mehr als 3 Jahren erkennbar, was auf unterschiedliche Effizienz der Nachsorgemodelle schließen lässt [73–75]. Langzeitergebnisse nach 5 und 10 Jahren sind in den meisten Kollektiven für Empfänger mit cystischer Fibrose im Vergleich zu anderen Krankheitsgruppen besonders gut.

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

Eine gesonderte Betrachtung für Kinder ist notwendig. Die beschriebenen Fortschritte der Lungentransplantation haben es möglich gemacht, auch Kindern, allerdings z. Zt. noch mit mehr Problemen als bei Erwachsenen, diese Option zumindest in einzelnen Zentren anzubieten [76]. Die These von Liou, dass die LTx für CF-Patienten unter 18 Jahren nur sehr selten eine Verbesserung der Prognose biete [32], kann so nicht aufrechterhalten werden [33–35]. Die LTx sollte in großen Zentren auch Jugendlichen und Kindern mit Mukoviszidose angeboten werden.
Zusätzlich ist noch häufiger als bei Erwachsenen die anstehende Frage der Re-Transplantation zu beachten. Wer mit 12 Jahren eine neue Lunge erhält, hat rein statistisch im Alter von 22 Jahren bereits mit mehr als 70% Wahrscheinlichkeit erneuten Lungentransplantationsbedarf.

Körperliche Leistungsfähigkeit

Die körperliche Leistungsfähigkeit ist nach Lungentransplantation deutlich gebessert, aber auch 3 Jahre nach Transplantation beträgt die maximale Sauerstoffaufnahme nur etwa 40% des Gesunden [77]. Häufig besteht vor der LTx eine schwere muskuläre Dekonditionierung, die nach Transplantation selbst unter körperlichem Training nur teilweise ausgeglichen werden kann. CF-Patienten haben häufig präoperativ u. a. aufgrund des reduzierten Körpergewichts eine unterdurchschnittliche Muskelmasse. Nicht immer ist diese Einschränkung im Alltag spürbar, muss aber z. B. bei der beruflichen Einschätzung nach Transplantation mitberücksichtigt werden. Während 12 Monate nach der Transplantation ca. 30% erwerbstätig sind, gehen weltweit 10 Jahre nach einer Lungentransplantation immerhin 40% der lebenden Empfänger einer Erwerbstätigkeit nach [1]. In Deutschland sind durchschnittlich noch weniger der Lungentransplantierten erwerbstätig, wobei auch die präoperative Berentung und das deutsche Sozialsystem eine Rolle spielen. Für Mukoviszidose-Patienten sollte aufgrund des meist jüngeren Lebensalters und günstigerer Ergebnisse die Chance, nach Transplantation einem Beruf nachzugehen, durchschnittlich höher sein.

Lebensqualität

Die Abwägung des persönlichen Nutzens angesichts der relativ hohen Morbidität und Mortalität nach einer Lungentransplantation ist für Außenstehende schwer nachzuvollziehen und mit den gängigen Messinstrumenten zu Lebensqualität (QoL) nur schwer erfassbar [78, 79]. Krankheitsspezifische Instrumente wie der CFQ könnten mehr Information bringen [80]. Die bisher publizierten Studien zu Lebensqualität vor und nach Transplantation zeigen vor allem eine konsistente Verbesserung in den Skalen des physischen Wohlbefindens, die emotionalen Aspekte der Lebensqualität bleiben weitgehend unverändert [81].

Interessenkonflikte

▼

Keine angegeben

Literatur

1 *Christie JD, Edwards LB, Aurora P et al.* Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-fifth official adult lung and heart/lung transplantation report – 2008. J Heart Lung Transplant 2008; 27: 957–969
2 *Aurora P, Edwards LB, Christie J et al.* Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: eleventh official pediatric lung and heart/lung transplantation report – 2008. J Heart Lung Transplant 2008; 27: 978–983
3 *DSO.* Jahresbericht 2008. www.dso.de/pdf/DSO_JB2008_deutsch.pdf
4 *Glanville AR, Estenne M.* Indications, patient selection and timing of referral for lung transplantation. Eur Respir J 2003; 22: 845–852
5 *Yankaskas JR, Mallory GB Jr.* Lung transplantation in cystic fibrosis: consensus conference statement. Chest 1998; 113: 217–226
6 *Orens JB, Estenne M, Arcasoy S et al.* International guidelines for the selection of lung transplant candidates: 2006 update–a consensus report from the Pulmonary Scientific Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. J Heart Lung Transplant 2006; 25: 745–755
7 *Bekanntmachungen der Bundesärztekammer.* Richtlinien zur Organtransplantation gem. § 16 TPG. Deutsches Ärzteblatt 2008; 105: 1461–1464
8 *Elizur A, Sweet SC, Huddleston CB et al.* Pre-transplant mechanical ventilation increases short-term morbidity and mortality in pediatric patients with cystic fibrosis. J Heart Lung Transplant 2007; 26: 127–131
9 *Bartz RR, Love RB, Leverson GE et al.* Pre-transplant mechanical ventilation and outcome in patients with cystic fibrosis. J Heart Lung Transplant 2003; 22: 433–438
10 *Madden BP, Kariyawasam H, Siddiqi AJ et al.* Noninvasive ventilation in cystic fibrosis patients with acute or chronic respiratory failure. Eur Respir J 2002; 19: 310–313
11 *Fischer S, Simon AR, Welte T et al.* Bridge to lung transplantation with the novel pumpless interventional lung assist device NovaLung. J Thorac Cardiovasc Surg 2006; 131: 719–723
12 *Nash KL, Collier JD, French J et al.* Cystic fibrosis liver disease: to transplant or not to transplant? Am J Transplant 2008; 8: 162–169
13 *Freeman RB Jr., Wiesner RH, Harper A et al.* The new liver allocation system: moving toward evidence-based transplantation policy. Liver Transpl 2002; 8: 851–858
14 *Grannas G, Neipp M, Hoeper MM et al.* Indications for and outcomes after combined lung and liver transplantation: a single-center experience on 13 consecutive cases. Transplantation 2008; 85: 524–531
15 *Nash KL, Allison ME, McKeon D et al.* A single centre experience of liver disease in adults with cystic fibrosis 1995–2006. J Cyst Fibros 2008; 7: 252–257
16 *Noble-Jamieson G, Barnes N, Jamieson N et al.* Liver transplantation for hepatic cirrhosis in cystic fibrosis. J R Soc Med 1996; 89 Suppl 27: 31–37
17 *Hafen GM, Ranganathan SC, Robertson CF et al.* Clinical scoring systems in cystic fibrosis. Pediatr Pulmonol 2006; 41: 602–617
18 *Kerem E, Reisman J, Corey M et al.* Prediction of mortality in patients with cystic fibrosis. N Engl J Med 1992; 326: 1187–1191
19 *Vizza CD, Yusen RD, Lynch JP et al.* Outcome of patients with cystic fibrosis awaiting lung transplantation. Am J Respir Crit Care Med 2000; 162: 819–825
20 *Belkin RA, Henig NR, Singer LG et al.* Risk factors for death of patients with cystic fibrosis awaiting lung transplantation. Am J Respir Crit Care Med 2006; 173: 659–666
21 *Venuta F, Rendina EA, Rocca GD et al.* Pulmonary hemodynamics contribute to indicate priority for lung transplantation in patients with cystic fibrosis. J Thorac Cardiovasc Surg 2000; 119: 682–689
22 *Fraser KL, Tullis DE, Sasson Z et al.* Pulmonary hypertension and cardiac function in adult cystic fibrosis: role of hypoxemia. Chest 1999; 115: 1321–1328
23 *Liou TG, Adler FR, FitzSimmons SC et al.* Predictive 5-year survivorship model of cystic fibrosis. Am J Epidemiol 2001; 153: 345–352
24 *Huang NN, Schidlow DV, Szatrowski TH et al.* Clinical features, survival rate, and prognostic factors in young adults with cystic fibrosis. Am J Med 1987; 82: 871–879
25 *Flume PA, Strange C, Ye X et al.* Pneumothorax in cystic fibrosis. Chest 2005; 128: 720–728
26 *Vidal V, Therasse E, Berthiaume Y et al.* Bronchial artery embolization in adults with cystic fibrosis: impact on the clinical course and survival. J Vasc Interv Radiol 2006; 17: 953–958
27 *Augarten A, Akons H, Aviram M et al.* Prediction of mortality and timing of referral for lung transplantation in cystic fibrosis patients. Pediatr Transplant 2001; 5: 339–342
28 *Ellaffi M, Vinsonneau C, Coste J et al.* One-year outcome after severe pulmonary exacerbation in adults with cystic fibrosis. Am J Respir Crit Care Med 2005; 171: 158–164
29 *Rosenfeld M, Davis R, FitzSimmons S et al.* Gender gap in cystic fibrosis mortality. Am J Epidemiol 1997; 145: 794–803

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

30 *Mayer-Hamblett N, Rosenfeld M, Emerson J et al.* Developing cystic fibrosis lung transplant referral criteria using predictors of 2-year mortality. Am J Respir Crit Care Med 2002; 166: 1550 – 1555
31 *Liou TG, Adler FR, Cahill BC et al.* Survival effect of lung transplantation among patients with cystic fibrosis. JAMA 2001; 286: 2683 – 2689
32 *Liou TG, Adler FR, Cox DR et al.* Lung transplantation and survival in children with cystic fibrosis. N Engl J Med 2007; 357: 2143 – 2152
33 *Sweet SC, Aurora P, Benden C et al.* Lung transplantation and survival in children with cystic fibrosis: solid statistics–flawed interpretation. Pediatr Transplant 2008; 12: 129 – 136
34 *Aurora P, Spencer H, Moreno-Galdo A.* Lung transplantation in children with cystic fibrosis: a view from Europe. Am J Respir Crit Care Med 2008; 177: 935 – 936
35 *Egan TM.* Solid benefit of lung transplantation for some children with cystic fibrosis. Pediatr Transplant 2008; 12: 125 – 128
36 *Egan TM, Murray S, Bustami RT et al.* Development of the new lung allocation system in the United States. Am J Transplant 2006; 6: 1212 – 1227
37 *De Meester J, Smits JM, Persijn GG et al.* Listing for lung transplantation: life expectancy and transplant effect, stratified by type of end-stage lung disease, the Eurotransplant experience. J Heart Lung Transplant 2001; 20: 518 – 524
38 *Kozower BD, Meyers BF, Smith MA et al.* The impact of the lung allocation score on short-term transplantation outcomes: a multicenter study. J Thorac Cardiovasc Surg 2008; 135: 166 – 171
39 *Bowdish ME, Barr ML, Schenkel FA et al.* A decade of living lobar lung transplantation: perioperative complications after 253 donor lobectomies. Am J Transplant 2004; 4: 1283 – 1288
40 *Patterson GA.* Living lobar lung transplantation: is it a necessary option? Am J Transplant 2004; 4: 1213 – 1214
41 *Takaoka ST, Weinacker AB.* The value of preoperative pulmonary rehabilitation. Thorac Surg Clin 2005; 15: 203 – 211
42 *Fischer S, Struber M, Simon AR et al.* Video-assisted minimally invasive approach in clinical bilateral lung transplantation. J Thorac Cardiovasc Surg 2001; 122: 1196 – 1198
43 *Madill J, Gutierrez C, Grossman J et al.* Nutritional assessment of the lung transplant patient: body mass index as a predictor of 90-day mortality following transplantation. J Heart Lung Transplant 2001; 20: 288 – 296
44 *Dosanjh A.* A review of nutritional problems and the cystic fibrosis lung transplant patient. Pediatr Transplant 2002; 6: 388 – 391
45 *Hadjiliadis D, Madill J, Chaparro C et al.* Incidence and prevalence of diabetes mellitus in patients with cystic fibrosis undergoing lung transplantation before and after lung transplantation. Clin Transplant 2005; 19: 773 – 778
46 *Gilljam M, Chaparro C, Tullis E et al.* GI complications after lung transplantation in patients with cystic fibrosis. Chest 2003; 123: 37 – 41
47 *Button BM, Roberts S, Kotsimbos TC et al.* Gastroesophageal reflux (symptomatic and silent): a potentially significant problem in patients with cystic fibrosis before and after lung transplantation. J Heart Lung Transplant 2005; 24: 1522 – 1529
48 *Palmer SM, Miralles AP, Howell DN et al.* Gastroesophageal reflux as a reversible cause of allograft dysfunction after lung transplantation. Chest 2000; 118: 1214 – 1217
49 *Yates B, Murphy DM, Fisher AJ et al.* Pseudomembranous colitis in four patients with cystic fibrosis following lung transplantation. Thorax 2007; 62: 554 – 556
50 *Beringer PM, Hidayat L, Heed A et al.* GFR estimates using cystatin C are superior to serum creatinine in adult patients with cystic fibrosis. J Cyst Fibros 2009; 8: 19 – 25
51 *Morton JM, Williamson S, Kear LM et al.* Therapeutic drug monitoring of prednisolone after lung transplantation. J Heart Lung Transplant 2006; 25: 557 – 563
52 *Rey E, Treluyer JM, Pons G.* Drug disposition in cystic fibrosis. Clin Pharmacokinet 1998; 35: 313 – 329
53 *Holzmann D, Speich R, Kaufmann T et al.* Effects of sinus surgery in patients with cystic fibrosis after lung transplantation: a 10-year experience. Transplantation 2004; 77: 134 – 136
54 *Nunley DR, Grgurich W, Iacono AT et al.* Allograft colonization and infections with pseudomonas in cystic fibrosis lung transplant recipients. Chest 1998; 113: 1235 – 1243
55 *Reik R, Spilker T, LiPuma JJ.* Distribution of Burkholderia cepacia complex species among isolates recovered from persons with or without cystic fibrosis. J Clin Microbiol 2005; 43: 2926 – 2928
56 *Jones AM, Dodd ME, Govan JR et al.* Burkholderia cenocepacia and Burkholderia multivorans: influence on survival in cystic fibrosis. Thorax 2004; 59: 948 – 951
57 *Alexander BD, Petzold EW, Reller LB et al.* Survival after lung transplantation of cystic fibrosis patients infected with Burkholderia cepacia complex. Am J Transplant 2008; 8: 1025 – 1030
58 *De Soyza A, Corris PA.* Lung transplantation and the Burkholderia cepacia complex. J Heart Lung Transplant 2003; 22: 954 – 958
59 *Aris RM, Routh JC, LiPuma JJ et al.* Lung transplantation for cystic fibrosis patients with Burkholderia cepacia complex. Survival linked to genomovar type. Am J Respir Crit Care Med 2001; 164: 2102 – 2106
60 *Boussaud V, Guillemain R, Grenet D et al.* Clinical outcome following lung transplantation in patients with cystic fibrosis colonised with Burkholderia cepacia complex: results from two French centres. Thorax 2008; 63: 732 – 737
61 *Chaparro C, Maurer J, Gutierrez C et al.* Infection with Burkholderia cepacia in cystic fibrosis: outcome following lung transplantation. Am J Respir Crit Care Med 2001; 163: 43 – 48
62 *Hadjiliadis D, Steele MP, Chaparro C et al.* Survival of lung transplant patients with cystic fibrosis harboring panresistant bacteria other than Burkholderia cepacia, compared with patients harboring sensitive bacteria. J Heart Lung Transplant 2007; 26: 834 – 838
63 *Nick JA.* Nontuberculous mycobacteria in cystic fibrosis. Semin Respir Crit Care Med 2003; 24: 693 – 702
64 *Herrera JM, McNeil KD, Higgins RS et al.* Airway complications after lung transplantation: treatment and long-term outcome. Ann Thorac Surg 2001; 71: 989 – 993
65 *Gottlieb J, Mattner F, Weissbrodt H et al.* Impact of graft colonization with gram-negative bacteria after lung transplantation on the development of bronchiolitis obliterans syndrome in recipients with cystic fibrosis. Respir Med 2008; 103: 743 – 749
66 *Vos R, Vanaudenaerde BM, Geudens N et al.* Pseudomonal airway colonisation: risk factor for bronchiolitis obliterans syndrome after lung transplantation? Eur Respir J 2008; 31: 1037 – 1045
67 *Botha P, Archer L, Anderson RL et al.* Pseudomonas aeruginosa colonization of the allograft after lung transplantation and the risk of bronchiolitis obliterans syndrome. Transplantation 2008; 85: 771 – 774
68 *Opelz G, Dohler B.* Lymphomas after solid organ transplantation: a collaborative transplant study report. Am J Transplant 2004; 4: 222 – 230
69 *Gerhardt SG, McDyer JF, Girgis RE et al.* Maintenance azithromycin therapy for bronchiolitis obliterans syndrome: results of a pilot study. Am J Respir Crit Care Med 2003; 168: 121 – 125
70 *Gottlieb J, Szangolies J, Koehnlein T et al.* Long-term azithromycin for bronchiolitis obliterans syndrome after lung transplantation. Transplantation 2008; 85: 36 – 41
71 *Strueber M, Fischer S, Gottlieb J et al.* Long-term outcome after pulmonary retransplantation. J Thorac Cardiovasc Surg 2006; 132: 407 – 412
72 *Hofer M, Benden C, Inci I et al.* True survival benefit of lung transplantation for cystic fibrosis patients: the zurich experience. J Heart Lung Transplant 2009; 28: 334 – 339
73 *Meachery G, De Soyza A, Nicholson A et al.* Outcomes of lung transplantation for cystic fibrosis in a large UK cohort. Thorax 2008; 63: 725 – 731
74 *Spahr JE, Love RB, Francois M et al.* Lung transplantation for cystic fibrosis: current concepts and one center's experience. J Cyst Fibros 2007; 6: 334 – 350
75 *Gottlieb J.* Update on lung transplantation. Ther Adv Respir Dis 2008; 2: 237 – 247
76 *Gorler H, Struber M, Ballmann M et al.* Lung and heart-lung transplantation in children and adolescents: a long-term single-center experience. J Heart Lung Transplant 2009; 28: 243 – 248
77 *Schwaiblmair M, von Scheidt W, Uberfuhr P et al.* Functional significance of cardiac reinnervation in heart transplant recipients. J Heart Lung Transplant 1999; 18: 838 – 845
78 *Staab D, Wenninger K, Gebert N et al.* Quality of life in patients with cystic fibrosis and their parents: what is important besides disease severity? Thorax 1998; 53: 727 – 731
79 *Kugler C, Fischer S, Gottlieb J et al.* Health-related quality of life in two hundred-eighty lung transplant recipients. J Heart Lung Transplant 2005; 24: 2262 – 2268
80 *Wenninger K, Aussage P, Wahn U et al.* The revised German Cystic Fibrosis Questionnaire: validation of a disease-specific health-related quality of life instrument. Qual Life Res 2003; 12: 77 – 85
81 *Anyanwu AC, McGuire A, Rogers CA et al.* Assessment of quality of life in lung transplantation using a simple generic tool. Thorax 2001; 56: 218 – 222

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.