

H. Gross:

### Inhalatives Ciclosporin unterdrückt chronische Abstoßung nach Lungentransplantation

*Pneumologie* 2006; 60: 274

In der Mai-Ausgabe der *Pneumologie* 2006; 60:274 wird die Studie von Iacono u. Mitarb. [1] aus dem *N Engl J Med* 2006; 354: 141–150 zur inhalativen Therapie mit dem seit 25 Jahren in der Transplantationsmedizin systemisch eingesetzten Ciclosporin A (CsA) zusammengefasst und positiv kommentiert.

Sicher ist der inhalative Therapie-Ansatz von Medikamenten zur Minimierung von systemischen Nebenwirkungen, welche die Dosierung oder gar deren Einsatz limitieren, sehr wünschenswert.

Die ersten Publikationen zur CsA-Inhalation erfolgten bereits Mitte der 90er-Jahre, also vor 10 Jahren, natürlich von Iacono u. Mitarb. Damals wurden positive Ergebnisse sowohl in der Behandlung von akuten wie auch chronischen Abstoßungsreaktionen angegeben. Hiervon stimuliert erprobten wir zu meiner Zeit in Kiel diese Therapie in Heilversuchen.

Unsere Erfahrungen in Kiel Ende der 90er-Jahre [2] sowie nicht-publizierte Erfahrungen im gleichen Zeitraum der Berliner Kollegen [3] haben erhebliche Limitationen in der Durchführbarkeit der CsA-Inhalationen ergeben. Diese ergeben sich aus der erheblichen Lipophilie und der dadurch nur schweren Löslichkeit von CsA. Nach Angabe in den Originalarbeiten von Iacono u. Mitarb., erfolgten vorbereitende Inhalationen mit einem Lokalanästhetikum und anschließend einem Bronchospasmolytikum. Im Anschluss erfolgte die Inhalation von in Glykol gelöstem CsA (Zeitaufwand einschl. Vorinhalationen mindestens 30 Minuten pro Patient pro CsA-Inhalation). Trotz der intensiven Vorinhalationen war es den meisten Patienten aufgrund von Nebenwirkungen, wie starker Hustenreiz, zunehmender pharyngealer Reizung mit progredienter Heiserkeit sowie akute Dyspnoeattacken, nicht möglich die CsA-Inhalation längerfristig durchzuführen.

Insofern wird es dem erfahrenen Transplantationsmediziner erklärlich, warum die Studie von Iacono einen Patienten drop-out von 57% in der Placebo-Gruppe und 54% in der CsA-Gruppe hat, zumal 17% (Placebo) vs 25% (CsA) durch Rücknahme der Studieneinwilligung durch die Patienten selbst ohne Angabe von Gründen erfolgte. Die Studie weist weitere erhebliche Limitatio-

nen auf. Erstens ist die Prävalenz der Bronchiolitis obliterans in der Placebo-Gruppe mit 50% nach zwei und 70% nach drei Jahren nach Transplantation im internationalen Vergleich unerklärt hoch [4], und obwohl die Diagnose eines Bronchiolitis-obliterans-Syndroms [5] (BOS) anhand von spirometrischen Daten (FEV<sub>1</sub> und FEF<sub>25-75</sub>) gestellt wird, ist in der Publikation nicht ein einziger FEV<sub>1</sub>-Wert und schon gar nicht ein BOS-Stadium angegeben. Weiterhin waren in der Placebo-Gruppe 80% der Patienten Einzel-Lungen-transplantiert, während es in der CsA-Gruppe nur 60% waren. Hieraus ergeben sich signifikante Unterschiede in den FEV<sub>1</sub>-Ausgangswerten (aufgrund der halbierten Lungenskapazität von Einzel- vs. bilateral Lungentransplantierten) und daraus eine unterschiedliche pulmonale Reserve und damit unschwer erkennbar auch ein unterschiedliches Signifikanzniveau hinsichtlich der Entwicklung der BOS bzw. der verschiedenen BOS-Stadien.

Aufgrund der oben genannten eigenen Erfahrungen und gravierenden Limitationen innerhalb dieser im *N Engl J Med* publizierten single-center Studie kann ich mich dem positiven Kommentar auf der 2. Seite des Mai-Heftes der *Pneumologie* nicht anschließen. Weiterhin bleibt offen, warum weltweit innerhalb von 10 Jahren nach den ersten Erfahrungsberichten nur ein Transplantationszentrum über die inhalative Therapie mit CsA in peer-reviewed Journals berichtet, wenn sie denn wirklich erfolgversprechend erscheint.

#### Literatur

- 1 Iacono AT et al. A Randomized Trial of Inhaled Cyclosporin A in Lung-Transplant Recipients. *N Engl J Med* 2006; 354: 141 – 150
- 2 Pühler T, Boettcher H, Hirt SW et al.. Inhalatives Cyclosporin A und Methotrexat-Rescue zur Therapie einer Steroid- und OKT-3-resistenten chronischen Abstoßung nach Herz-Lungentransplantation: Ein Fallbeispiel. *Tx-Med.* 1999; 11 (Suppl.): 92
- 3 Bettmann M et al. (persönliche Kommunikation.) Berlin: Deutsches Herzzentrum; 2003
- 4 Verleden G et al. Inhaled Cyclosporine in Lung Transplantation. (Correspondence.) *N Engl J Med* 2006; 354: 1752 – 1753
- 5 Estenne M et al. Bronchiolitis Obliterans Syndrome 2001: An Update of the Diagnostic Criteria. 2002

Dr. med. Heidi Böttcher

Medizinische Klinik, Forschungszentrum Borstel  
Parkallee 35  
23845 Borstel  
boettcher-h@web.de