

Lungentransplantation

Fakten zur Tx (1)

- in letzten 25 a von experimenteller zu etablierten Therapie entwickelt
- zunehmende Erfahrung, verbesserte Techniken von OP, Anästhesie und nachfolgender Intensivbetreuung
- neue Erkenntnisse in der immunsuppressiven Therapie

Fakten zur Tx (2)

- bisher > 14.000 Lungen-Tx durchgeführt
- davon 6 % bei Kinder
- Probleme: - Mangel an gespendeten Organen
 - in 50 % chronische Abstoßung

Patientenselektion (1)

- Indikation zur Lungen - Tx erst im fortgeschrittenem Stadium von Lungenerkrankungen
- alle konservativen Therapiemöglichkeiten müssen ausgeschöpft sein

Patientenselektion (2)

- Patienten leiden unter Dyspnoe bei kleinsten Anstrengungen (NYHA 3-4)
- geschätzte Lebenserwartung < 2 a
- Lebensqualität deutlich eingeschränkt

Ki für Tx (1)

- systemische Begleiterkrankung
- Malignome
- Sepsis
- generalisierte Atherosklerose
- Niereninsuffizienz (Clearance < 50 ml/min)

Ki für Tx (2)

- Leberinsuffizienz (Bilirubin > 35 mmol/l)
- ungünstige psychosozialen Faktoren
- Abhängigkeit von Nikotin, Alkohol oder Drogen
- Alter > 65 a

Indikationen für Tx

- Lungenfibrose
- Cystische Fibrose
- COPD
- alpha -1- Antitrypsinmangel
- Pulmonale Hypertonie
- seltene Lungenerkrankungen

Lungenfibrose (1)

- nach Diagnosestellung oft rascher Abfall der Lungenfunktionswerte
- Einbruch des Allgemeinzustandes
- versterben oft auf Warteliste oder an Folgen der Immunsuppression
- → rasch an erfahrenes Zentrum überweisen

Lungenfibrose (2)

- Vitalkapazität und totale Lungenkap. $< 65\%$
- Ruhehypoxie
- sekundäre pulmonale Hypertonie
- Progression unter medikamentöser Therapie

Cystische Fibrose (1)

- Systemerkrankung → mehrere Organe betroffen
- limitierender Faktor meist Lungenbefall
- oft mit *Pseudomonas aeruginosa* und – in letzter Zeit vermehrt – *Burkholderia cepacia* besiedelt
- sehr gute posttransplantäre Resultate

Cystische Fibrose (2)

- FEV1 <30%
- Ruhehypoxie
- Hyperkapnie (CO₂ – Partialdruck > 45mmHg)
- klinisch erhöhte Frequenz und Schweregrad von Exazerbationen

COPD u A – 1- Antitrypsinmangel (1)

- häufigsten Indikation für eine Lungentransplantation
- wichtig ist die Abgrenzung der Indikation zur Volumenreduktionschirurgie

COPD (2)

- FEV1 < 20-25 %
- Ruhehypoxie
- Hyperkapnie
- sekundäre pulmonale Hypertonie
- erhöhte Frequenz schwerer Exazerbationen

COPD (3)

- Einzel - Tx oder bilaterale Tx möglich
- OP bei Einzellunge kürzer, verbleibend

Pulmonale Hypertonie (1)

- prim. und sek. PH stellen gute Indikation zur Tx
- mit Aufkommen der Prostazyklintherapie und Endothelinrezeptorenantagonisten ist Indkation seltener geworden
- kein ansprechen auf Medikamente → Tx

Pumonale Hypertonie (2)

- Anstrengungsdyspnoe NYHA 3 – 4
- mittlerer rechtsatrialer Druck > 10 mmHg
- mittlerer pulmonalarterieller Druck > 50 mm Hg
- kardialer Index $< 2,5$ Liter/min/m²

Seltene Lungenerkrankungen

- Tx bei vielen seltenen Lungenerkrankungen erfolgreich eingesetzt z.B. Lymphangiomyomatose, Histiocytosis X und Sarkoidose
- Organbefälle außerhalb von Lunge führen zu Problemen → Rezidive der GrundKH im Transplantat

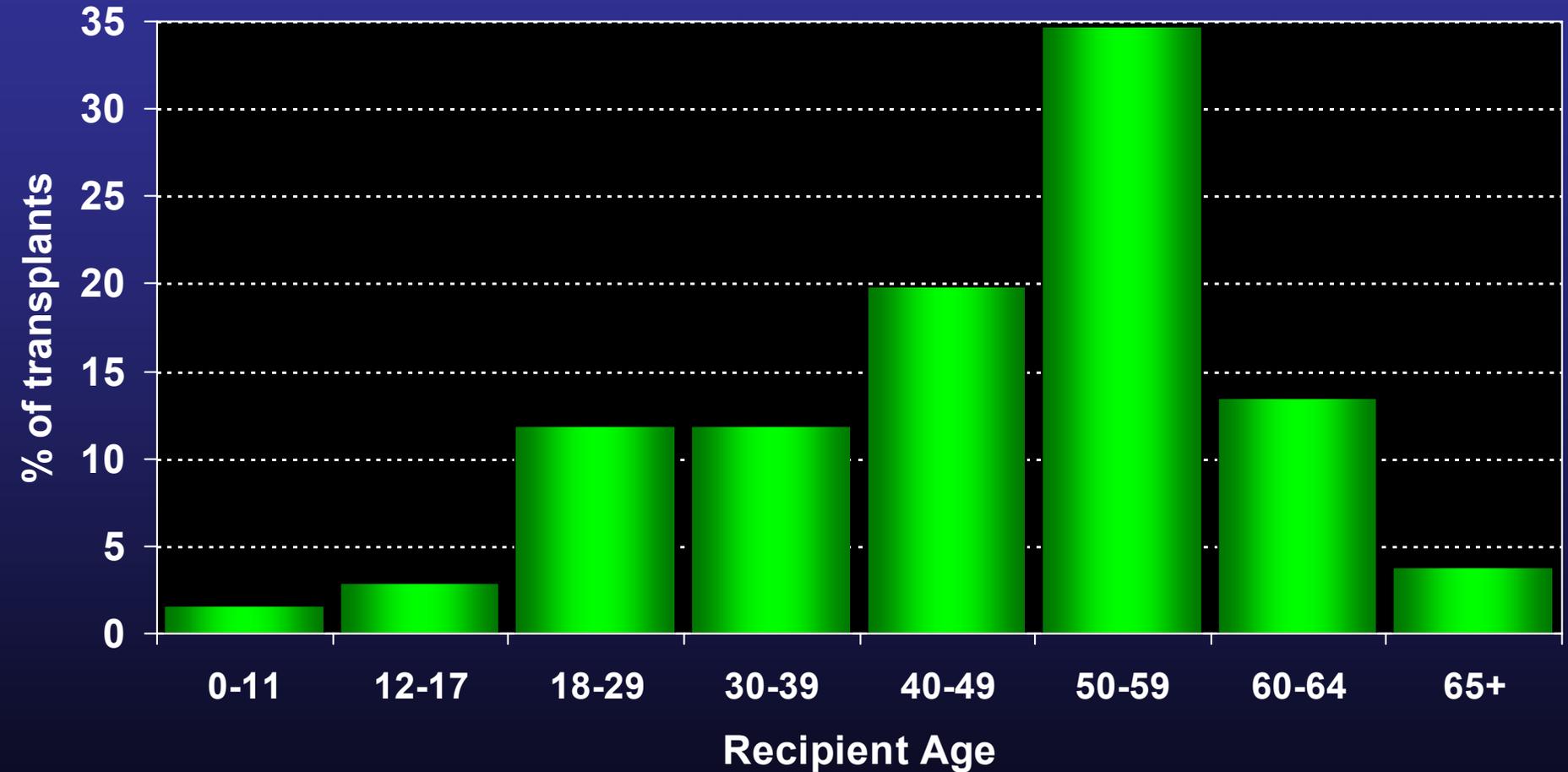
Spenderorgane

- meistens Kadaverspende
- bei Größenunterschied können auch nur Segmente transplantiert werden
- Spender: < 65 a, keine pulmonale Erkrankung, radiologisch unauffällige Lunge

DONOR AGE DISTRIBUTION FOR LUNG TRANSPLANTS (1/1985-6/2006)



AGE DISTRIBUTION OF LUNG TRANSPLANT RECIPIENTS (1/1985-6/2006)



Lebenspende (1)

- aufgrund von Organmangel → Lebenspende eingeführt
- auf weltweit wenige erfahrene Zentren konzentriert
- Resektion je eines Unterlappens mit zugehörigen Gefäßen und Bronchus von zwei verschiedenen Spendern und der Transplantation dieser Lappen → Kinder

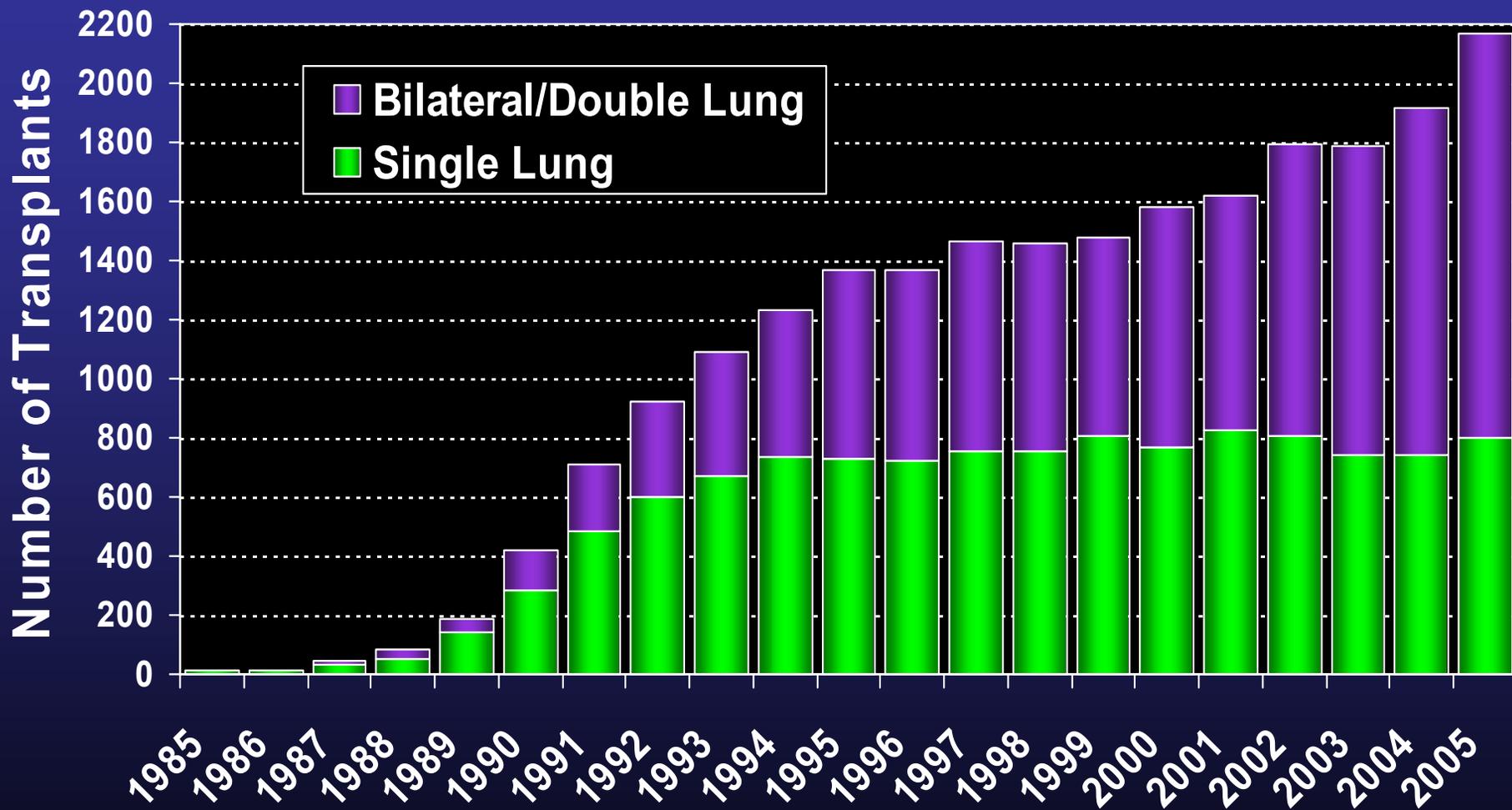
Lebendspende (2)

- kurz- und mittelfristigen Resultate mit denjenigen der Kadaverspende vergleichbar
- operatives Procedere ist riskanter als bei der Lebendnierenspende

Operation

- Art der Tx von GrundKH abhängig
- bei CF und Bronchiektasien → bilaterale Tx
- bei übrigen KH würde Einzel - TX reichen
- gezeigt, dass es zu Problemen mit verbleibender Lunge kommt → Infektionen
- deshalb meist bilaterale LTX

NUMBER OF LUNG TRANSPLANTS REPORTED BY YEAR AND PROCEDURE TYPE



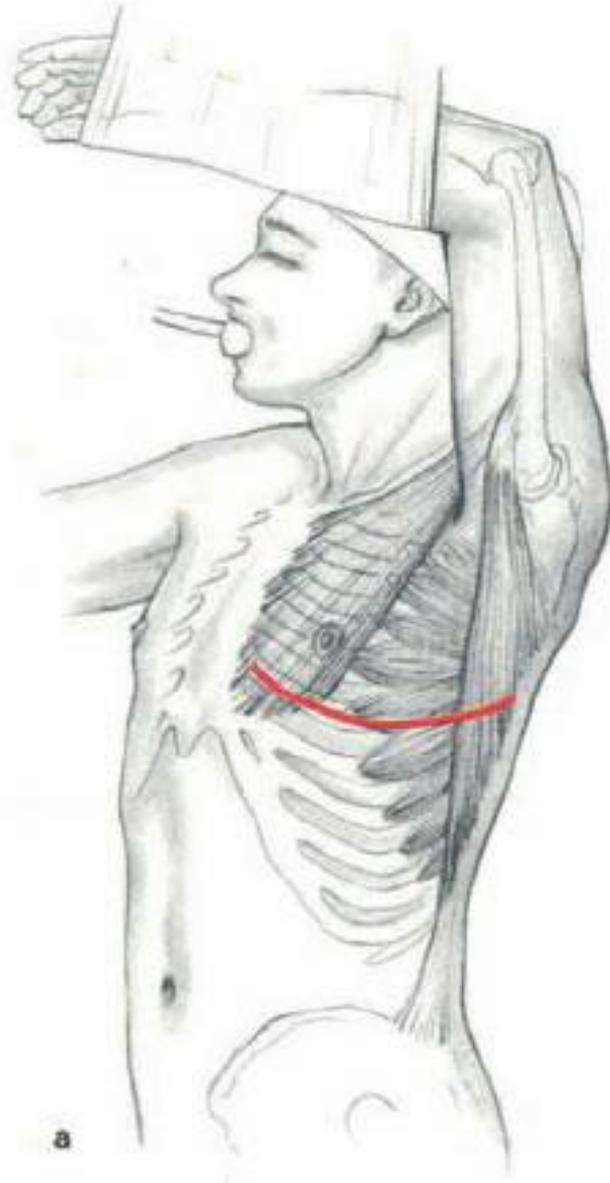
NOTE: This figure includes only the lung transplants that are reported to the ISHLT Transplant Registry. As such, this should not be construed as representing changes in the number of lung transplants performed worldwide.

ADULT LUNG TRANSPLANTATION: Indications (1/1995-6/2006)

DIAGNOSIS	SLT (N = 8,316)	BLT (N = 9,300)	TOTAL (N = 17,616)
COPD/Emphysema	4,305 (52%)	2,225 (24%)	6,530 (37%)
Idiopathic Pulmonary Fibrosis	2,193 (26%)	1,217 (13%)	3,410 (19%)
Cystic Fibrosis	167 (2.0%)	2,722 (29%)	2,889 (16%)
Alpha-1	626 (7.5%)	795 (8.5%)	1,421 (8.1%)
Primary Pulmonary Hypertension	65 (0.8%)	575 (6.2%)	640 (3.6%)
Sarcoidosis	178 (2.1%)	260 (2.8%)	438 (2.5%)
Bronchiectasis	30 (0.4%)	473 (5.1%)	503 (2.9%)
LAM	59 (0.7%)	116 (1.2%)	175 (1.0%)
Congenital Heart Disease	16 (0.2%)	132 (1.4%)	148 (0.8%)
Re-Transplant: Obliterative Bronchiolitis	111 (1.3%)	85 (0.9%)	196 (1.1%)
Obliterative Bronchiolitis (Not Re-Transplant)	46 (0.6%)	103 (1.1%)	149 (0.8%)
Re-Transplant: Not Obliterative Bronchiolitis	76 (0.9%)	70 (0.8%)	146 (0.8%)
Connective Tissue Disease	51 (0.6%)	65 (0.7%)	116 (0.7%)
Interstitial Pneumonitis	24 (0.3%)	13 (0.1%)	37 (0.2%)
Cancer	7 (0.1%)	12 (0.1%)	19 (0.1%)
Other	362 (4.4%)	437 (4.7%)	799 (4.5%)

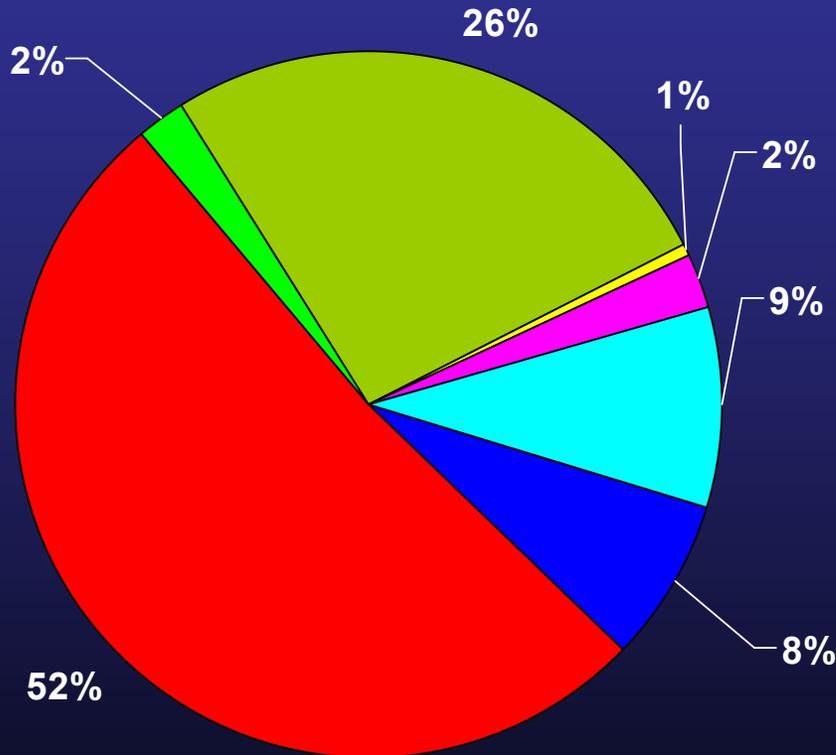
Einzellungentransplantation

- Eröffnung des Brustraumes im 8. ICR → native Lunge mobilisiert → nach Entnahme der kranken Lunge Transplantat angeschlossen
- zuerst die Bronchien, anschließend die Lungenvenen mit einem Stück des Herzvorhofes, und am Schluss die Lungenarterien der Spenderlunge mit den entsprechenden Strukturen beim Empfänger durch eine Naht anastomosiert





ADULT LUNG TRANSPLANTATION: Indications for Single Lung Transplants (Transplants: January 1996 - June 2006)

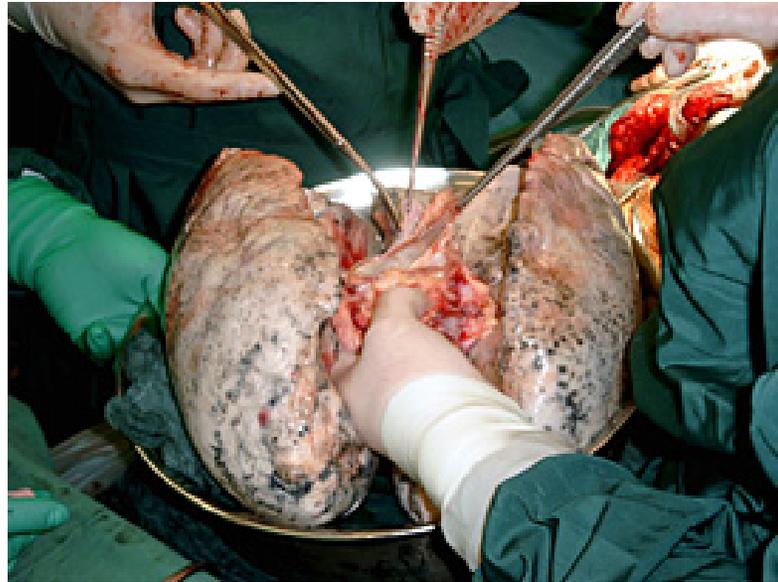


***Other includes:**

Sarcoidosis:	2.1%
Bronchiectasis:	0.4%
Congenital Heart Disease:	0.2%
LAM:	0.7%
OB (non-ReTx):	0.6%
Miscellaneous:	5.4%

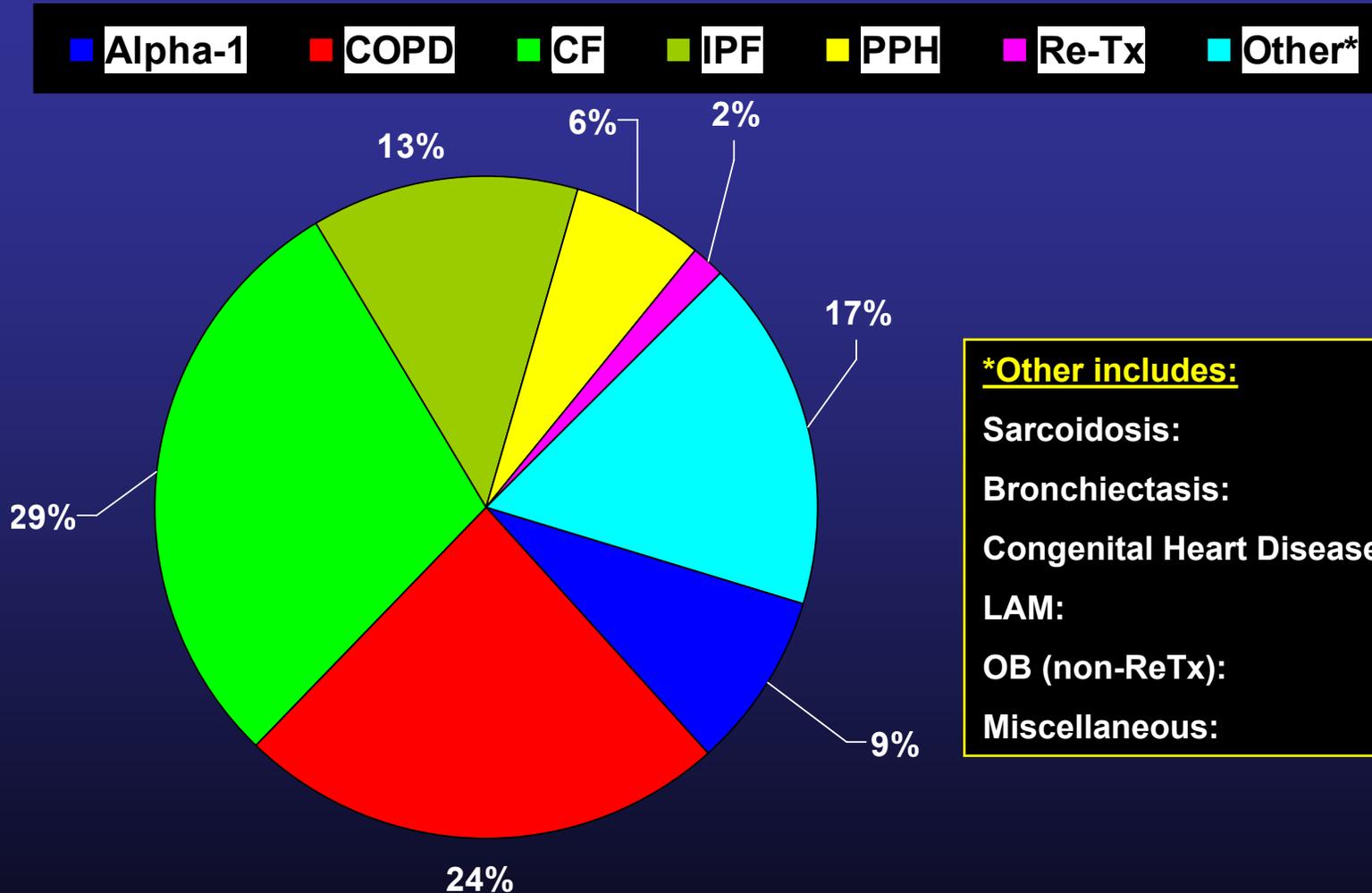
Bilaterale Lungentransplantation

- ident wie einseitige → danach die andere Lunge mit gleicher Technik verpflanzt
- oft ohne ECMO gearbeitet → während Tx der ersten Lunge verbleibende Lunge beatmet; bei Ersetzung der zweiten Lunge bereits verpflanzte Lunge beatmet



ADULT LUNG TRANSPLANTATION: Indications for Bilateral/Double Lung Transplants

(Transplants: January 1996 - June 2006)



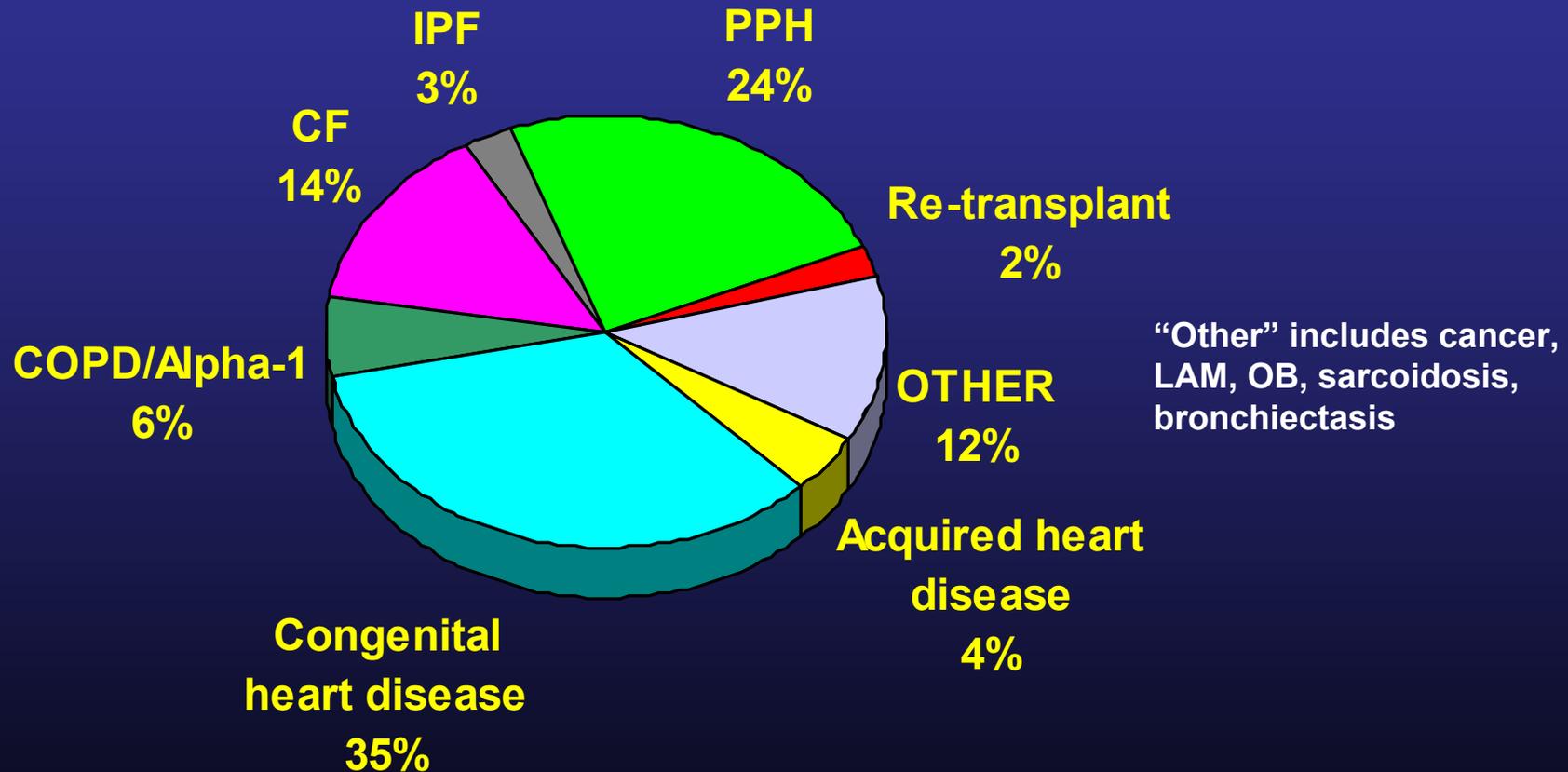
Tx

- Patient kann wenige Stunden nach Tx von Beatmung entwöhnt werden
- 2-3 d Intensivstation
- rasche Mobilisation
- Spitalaufenthalt ca. 3 Wochen

Herzlungen – Tx (1)

- Herzlungen - TX heute nur mehr selten eingesetzt → von bilaterale Lungen - Tx abgelöst
- nur noch bei nicht korrigierbaren Herzfehlern mit Eisenmenger - Reaktion notwendig

DIAGNOSIS IN ADULT HEART-LUNG TRANSPLANTS (January 1982 - June 2006)



Herzlungentransplantation (2)

- Zugang über transversale Thorakosternotomie oder mediane Sternotomie
- technisch ist OP als einfacher einzustufen als isolierte Lungen – Tx
- falls vorangegangene OP → deutlich schwieriger als isolierte Lungen - Tx wegen Verwachsungen

Herzlungen – Tx (3)

- Verbindung der Luftwege wird meist als Tracheaanastomose durchgeführt
- Aorta ascendens des Spenders mit derjenigen des Empfängers anastomosiert
- rechte Vorhof als Vorhofanastomose angeschlossen
- unter Einsatz der Herzlungenmaschine

Postoperativ

- Medikamente: Immunsuppressiva und Medikamenten zur Prophylaxe von bakteriellen, viralen und Pilzinfektionen
- regelmäßige Bronchoskopien mit BAL und transbronchialen Lungenbiopsien zur Erfassung von Infektionen und Abstoßungen im präklinischen Stadium
- intensive Schulung des Patienten → auf Veränderungen achten → Klinik

Frühzeitigen Komplikationen

- Ischämie-Reperfusionsschaden
- Blutungen
- Lähmung des Zwerchfelles
- Infektionen (CMV)
- Auseinanderklaffen oder Verengungen der Nahtstellen
- akutes Herz- oder Lungenversagen

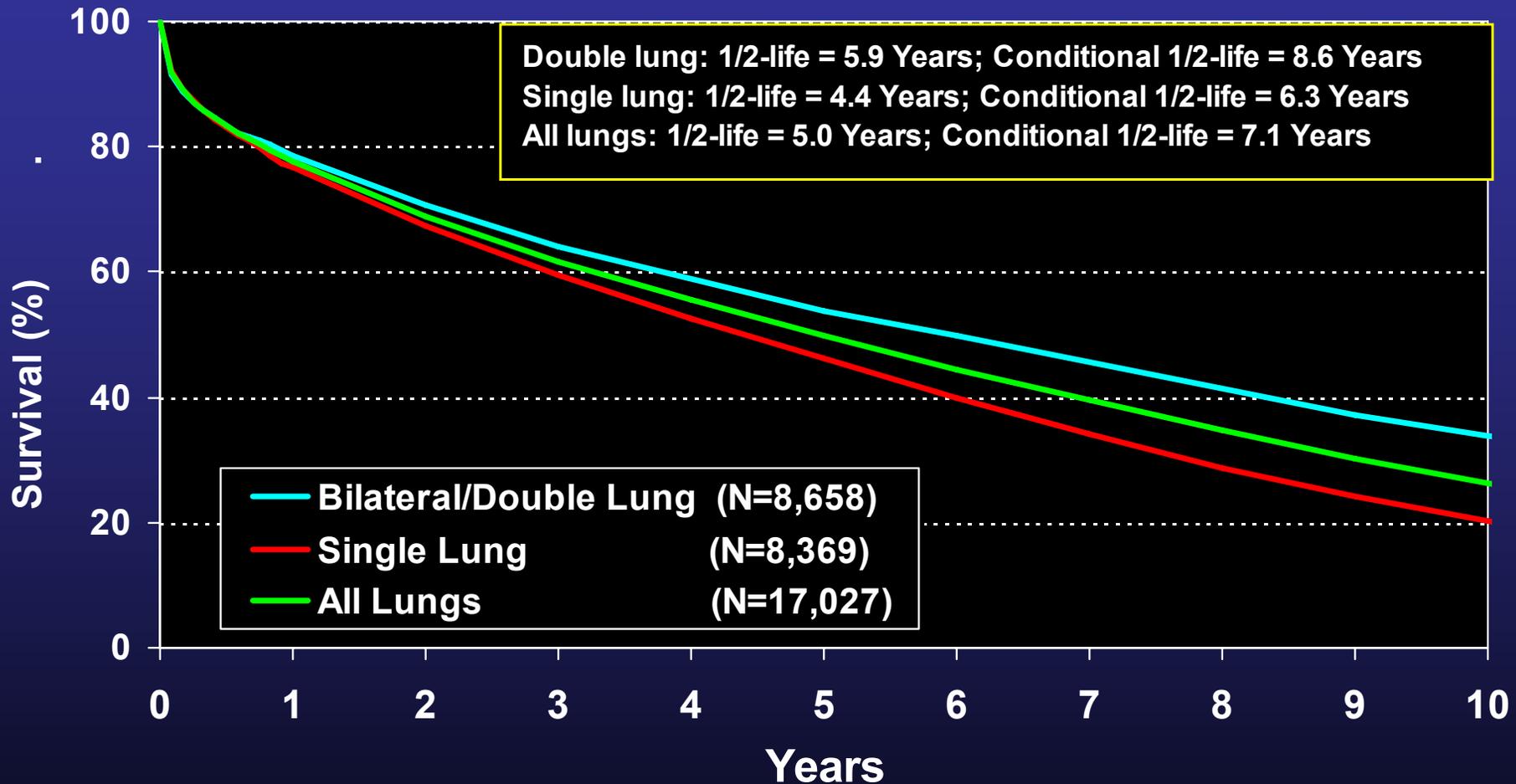
Längerfristige Komplikationen

- akute Abstoßung
- chronische Abstoßung

Prognose

ADULT LUNG TRANSPLANTATION

Kaplan-Meier Survival (Transplants: January 1994 - June 2005)



ADULT LUNG TRANSPLANTATION

Kaplan-Meier Survival By Diagnosis (Transplants: January 1990 – June 2005)

Year	ALPHA-1 (N=1,844)	CF (N=2,947)	COPD (N=7,113)	IPF (N=3,362)	PPH (N=926)	SARCOIDOSIS (N=429)
1	77.4	81.0	81.5	71.6	66.6	68.2
3	63.2	65.2	64.0	56.4	56.4	54.9
5	53.2	54.8	49.0	44.0	47.7	49.0
7	43.3	47.0	36.2	33.3	40.4	42.9
10	31.0	36.6	20.5	19.7	28.8	33.4

Survival comparisons

Alpha-1 vs. CF: $p = 0.0031$

Alpha-1 vs. COPD: $p = 0.0005$

Alpha-1 vs. IPF: $p < 0.0001$

Alpha-1 vs. PPH: $p = 0.0007$

Alpha-1 vs. Sarcoidosis $p = .0492$

CF vs. COPD: $p < 0.0001$

CF vs. IPF: $p < 0.0001$

CF vs. PPH: $p = 0.0001$

CF vs. Sarcoidosis: $p = 0.0002$

COPD vs. IPF: $p < 0.0001$

Note: Other comparisons are not statistically different.

bronchioloalveoläre Karzinom (1)

- Sonderform des Adeno – Ca
- Unterschied: Ausbreitungs- und Metastasierungsmuster
- wächst entlang der Alveolen; kleidet diese aus

bronchioloalveoläre Karzinom (2)

- durch Verschleppung der Tumorzellen über die Atemwege treten häufig Metastasen in der Lunge auf
- andere Adenokarzinome metastasieren dagegen vorwiegend hämatogen

bronchioloalveoläre Karzinom (3)

- Tx als Therapie momentan kontrovers diskutiert
- Orens et al. *International guidelines for the selection of lung transplant candidates*
The Journal of Heart & Lung Transplantation,
July 2006,
Volume 25, Number 7

Immunsuppressive Therapie

Übersicht

- **Einleitung**
- **Abstoßungsreaktionen**
 - Hyperakut
 - Akut
 - Chronisch
- **Medikamentöse Prophylaxe**
 - Interleukin2-Synthese-Hemmer
 - Proliferationshemmer
 - Antikörper
- **Therapieschema**
 - Induktionstherapie
 - Triple therapy
- **CMV Infektionen**

Indikationen

- Autoimmunerkrankungen
- Allergische Reaktionen
- Organtransplantation

ADULT LUNG TRANSPLANT RECIPIENTS: Cause Of Death (Deaths: January 1992- June 2006)

CAUSE OF DEATH	0-30 Days (N = 1,427)	31 Days – 1 Year (N = 2,128)	>1 Year – 3 Years (N = 1,827)	>3 Years – 5 Years (N = 1063)	>5 Years – 10 Years (N = 1,097)	>10 Years (N = 148)
BRONCHIOLITIS	6 (0.4%)	103 (4.8%)	505 (27.6%)	319 (30.0%)	295 (26.9%)	35 (23.6%)
ACUTE REJECTION	67 (4.7%)	43 (2.0%)	34 (1.9%)	9 (0.8%)	8 (0.7%)	0
LYMPHOMA	1 (0.1%)	55 (2.6%)	39 (2.1%)	17 (1.6%)	31 (2.8%)	7 (4.7%)
MALIGNANCY, OTHER	1 (0.1%)	55 (2.6%)	104 (5.7%)	83 (7.8%)	94 (8.6%)	11 (7.4%)
CMV	0	72 (3.4%)	22 (1.2%)	4 (0.4%)	3 (0.3%)	0
INFECTION, NON-CMV	290 (20.3%)	775 (36.4%)	439 (24.0%)	195 (18.3%)	198 (18.0%)	24 (16.2%)
GRAFT FAILURE	404 (28.3%)	409 (19.2%)	335 (18.3%)	200 (18.8%)	197 (18.0%)	34 (23.0%)
CARDIOVASCULAR	154 (10.8%)	89 (4.2%)	57 (3.1%)	51 (4.8%)	57 (5.2%)	9 (6.1%)
TECHNICAL	117 (8.2%)	58 (2.7%)	13 (0.7%)	3 (0.3%)	3 (0.3%)	1 (0.7%)
OTHER	387 (27.1%)	469 (22.0%)	279 (15.3%)	185 (17.1%)	211 (19.2%)	27 (18.2%)



ISHLT

J Heart Lung Transplant 2007;26: 782-795

Nach 3 Jahren leiden über 30 % ,
nach 5 Jahren mehr als 50 % aller
Empfänger an einer obliterativen
Bronchiolitis !!!

Übersicht

- **Einleitung**
- **Abstoßungsreaktionen**
 - Hyperakut
 - Akut
 - Chronisch
- **Medikamentöse Prophylaxe**
 - Interleukin2-Synthese-Hemmer
 - Proliferationshemmer
 - Antikörper
- **Therapieschema**
 - Induktionstherapie
 - Triple therapy
- **CMV Infektionen**

Die hyperakute Abstoßung ...

- ...tritt innerhalb von Minuten bis Stunden nach der Transplantation auf
- ...ist bedingt durch präformierte Antikörper gegen ABO bzw. HLA Antigene des Spenders und...
- ... kaum zu therapieren

Die akute Abstoßung...

- ...beginnt innerhalb von Tagen bis Wochen
- ...ist bedingt durch zytotoxische T-Zellen
- ... kann behandelt werden !

Die chronische Abstoßung...

- ... ist nicht zu verhindern, aber zu verzögern.
- ... führt typischerweise zu Transplantatvaskulopathien, mit Infiltration von CD4 Zellen, Makrophagen usw.
- ... führt zu Fibrosierung, Vernarbung und Funktionsverlust des Organs.

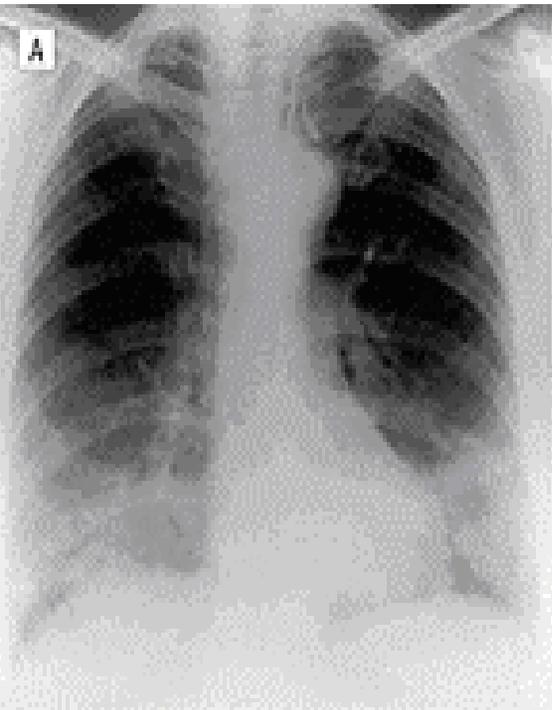
Beispiele für chronische Abstoßung:

- Koronararteriosklerose nach Herz-TPL
- Nephrosklerose nach Nieren-TPL
- Bronchiolitis Obliterans nach Lungentransplantation

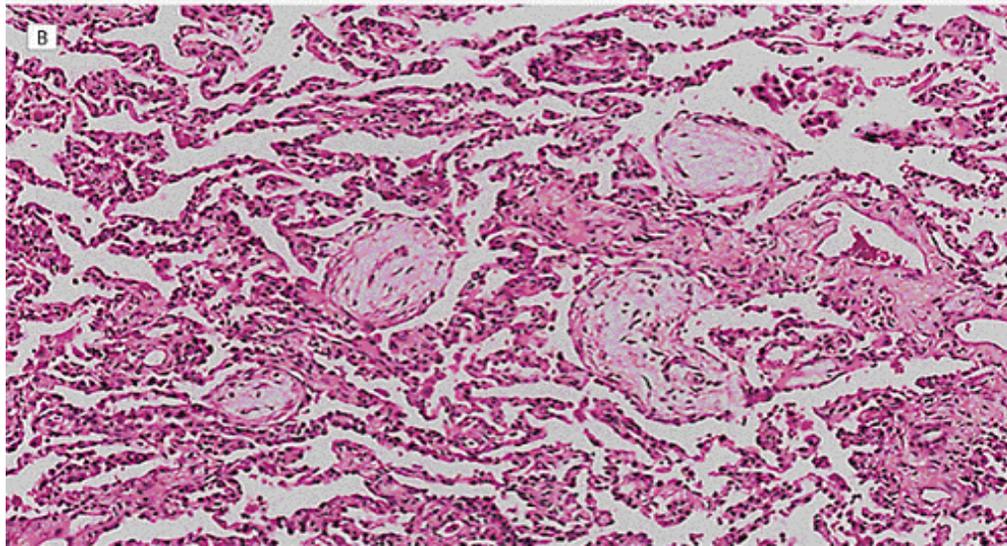
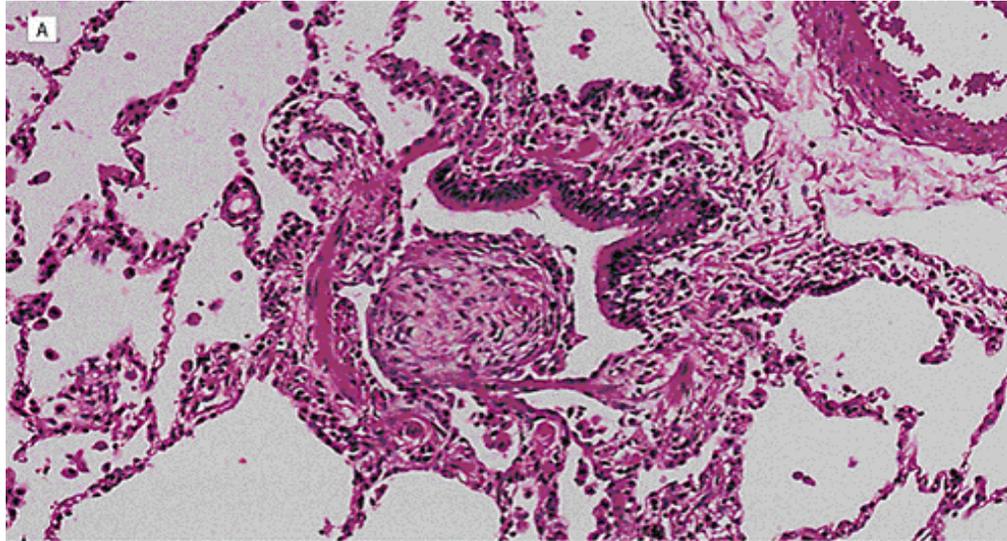
Bronchiolitis obliterans

- langsam beginnend, meist unaufhaltsame Verschlechterung der Lungenfunktion
- Vernarbung und Zerstörung der Bronchiolen
- „Pfröpfe“ in den kleinen Atemwegen und Alveolen
- Einteilung durch Messung des FEV1

Bronchiolitis obliterans (1)



Bronchiolitis obliterans (2)



Übersicht

- **Einleitung**
- **Abstoßungsreaktionen**
 - Hyperakut
 - Akut
 - Chronisch
- **Medikamentöse Prophylaxe**
 - Interleukin2-Synthese-Hemmer
 - Proliferationshemmer
 - Antikörper
- **Therapieschema**
 - Induktionstherapie
 - Triple therapy
- **CMV Infektionen**

Medikamentöse Prophylaxe

- IL2-Synthese-Hemmer
- Hemmer der IL2 induzierten Zellproliferation
- Monoklonale Antikörper

Interleukin 2

- Hauptangriffspunkt für immunsuppressive Therapie
- Von TH Zellen gebildet
- Wachstumsfaktor für T/B/NK – Zellen

IL-2 als Therapeutikum

- Metastasierendes Nierenzellkarzinom
- Melanom (?)
- HIV (?)



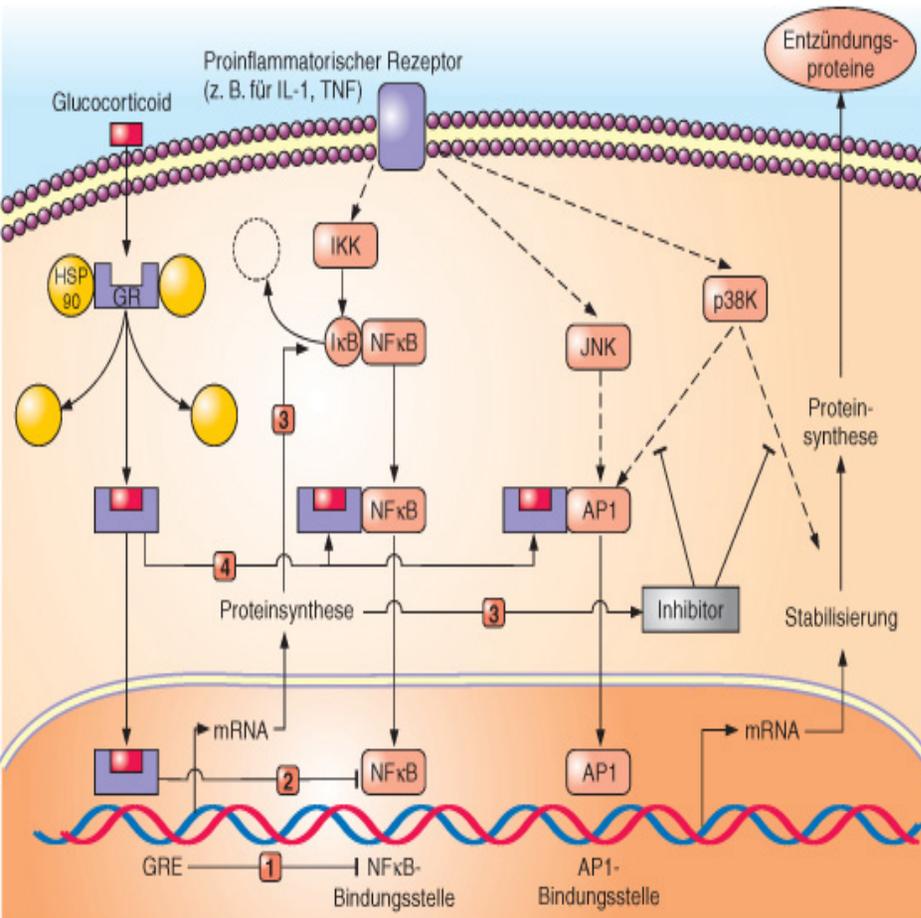
Medikamentöse Prophylaxe

- **IL2-Synthese-Hemmer**
- Hemmer der IL2 induzierten Zellproliferation
- Monoklonale Antikörper

IL2-Synthese-Hemmer

Glucocortikoide, Cyclosporin,
Tacrolimus

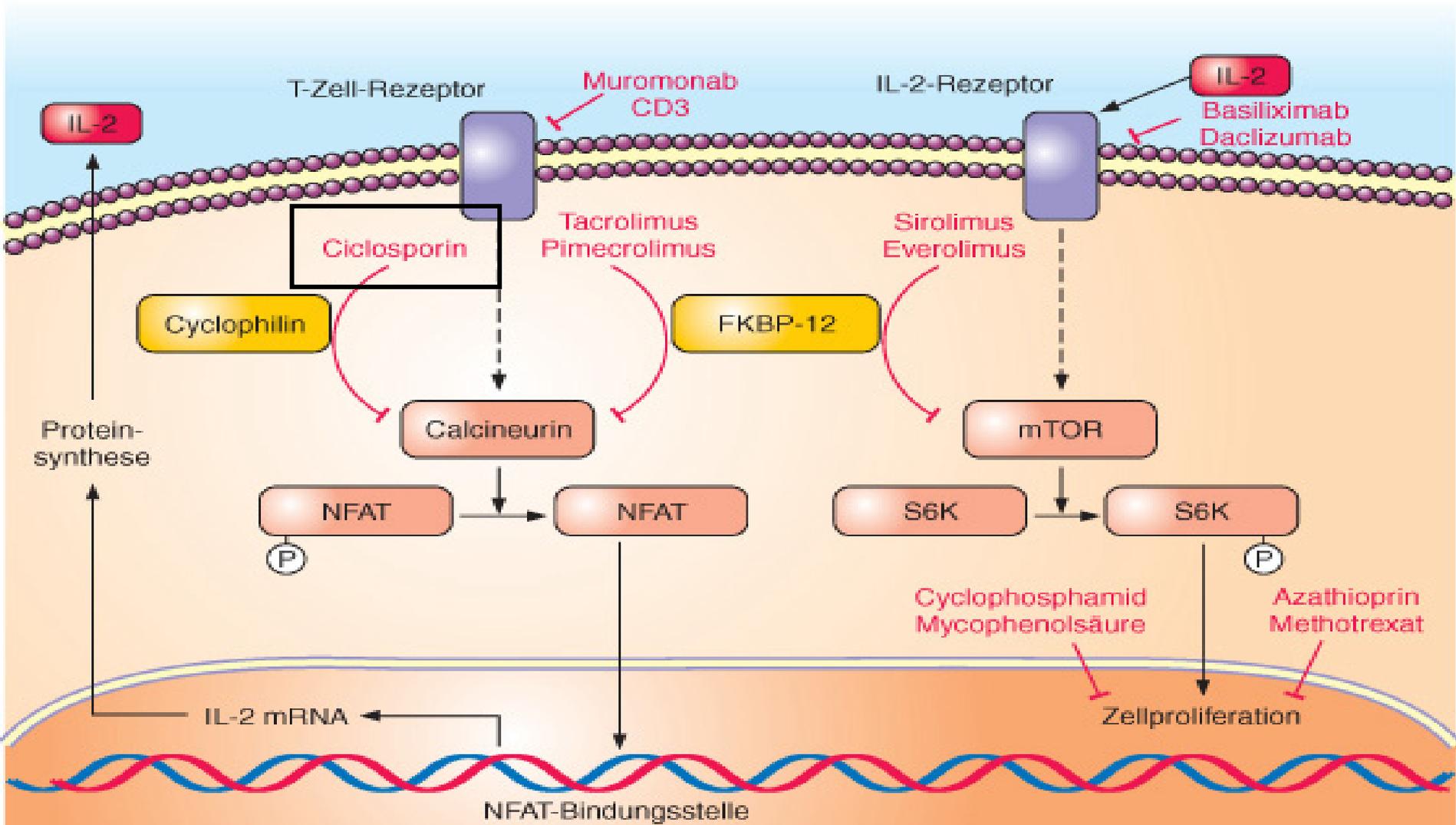
Glucocorticoide



ult.de

- Hemmung der IL-1,2 Synthese
- Breite Anwendung
- CAVE: Cushing-Syndrom

Cyclosporin & Tacrolimus

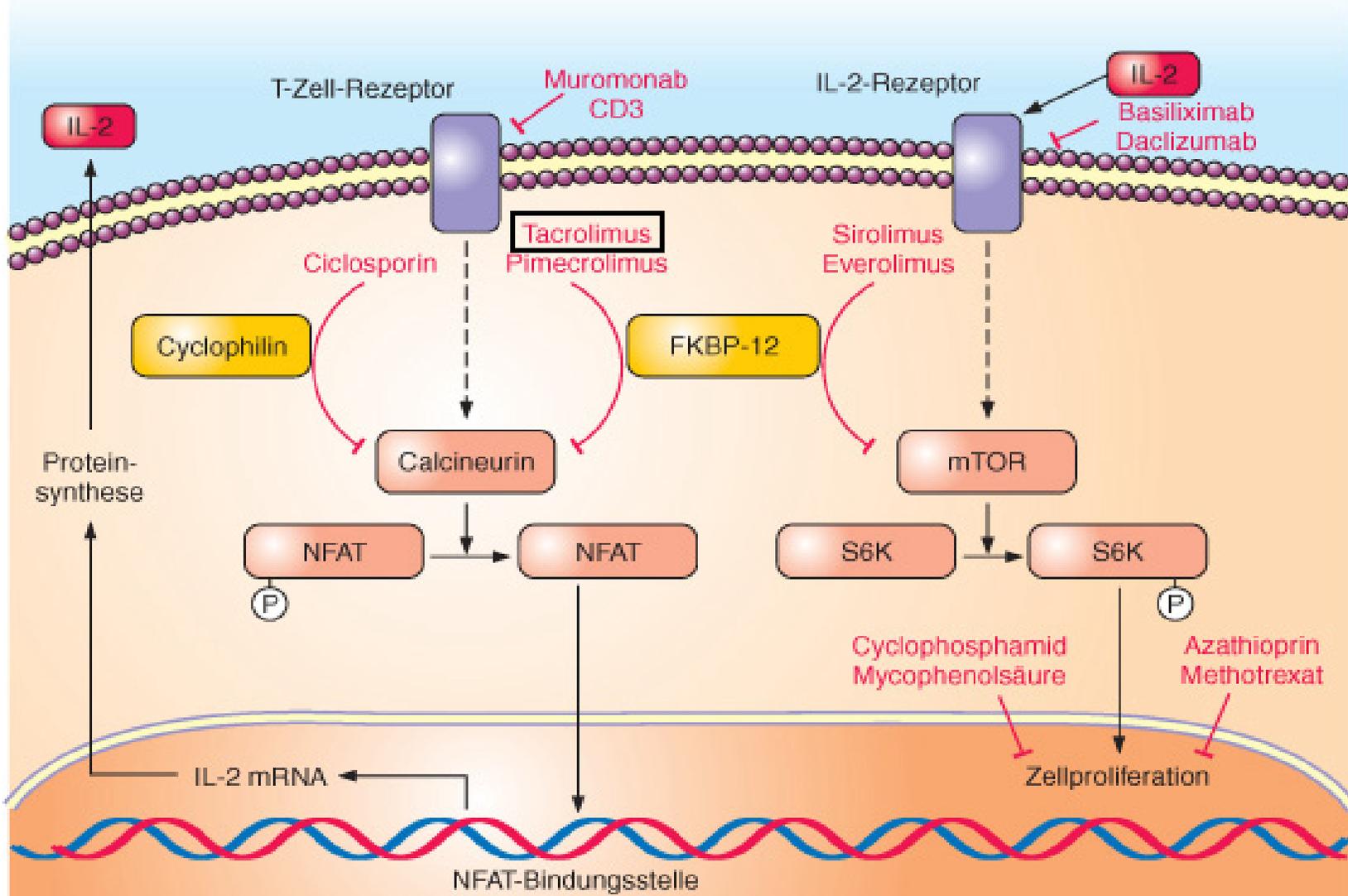


Hemmung der IL-2-Synthese
($\rightarrow G_0 \rightarrow G_1$)

Hemmung der IL-2-induzierten
Zellproliferation ($\rightarrow G_1 \rightarrow S$)

Cyclosporin A

- Goldstandard
- Calcineurin-Inhibitor
- Unterschiedliche Bioverfügbarkeit (P-Glykoprotein, CYP 3A) → Plasmaspiegel messen !
- Nephrotoxisch



Hemmung der IL-2-Synthese
 ($\rightarrow G_0 \rightarrow G_1$)

Hemmung der IL-2-induzierten
 Zellproliferation ($\rightarrow G_1 \rightarrow S$)

Aktories et al.: Pharmakologie, 9.A. © Elsevier GmbH. www.studentconsult.de

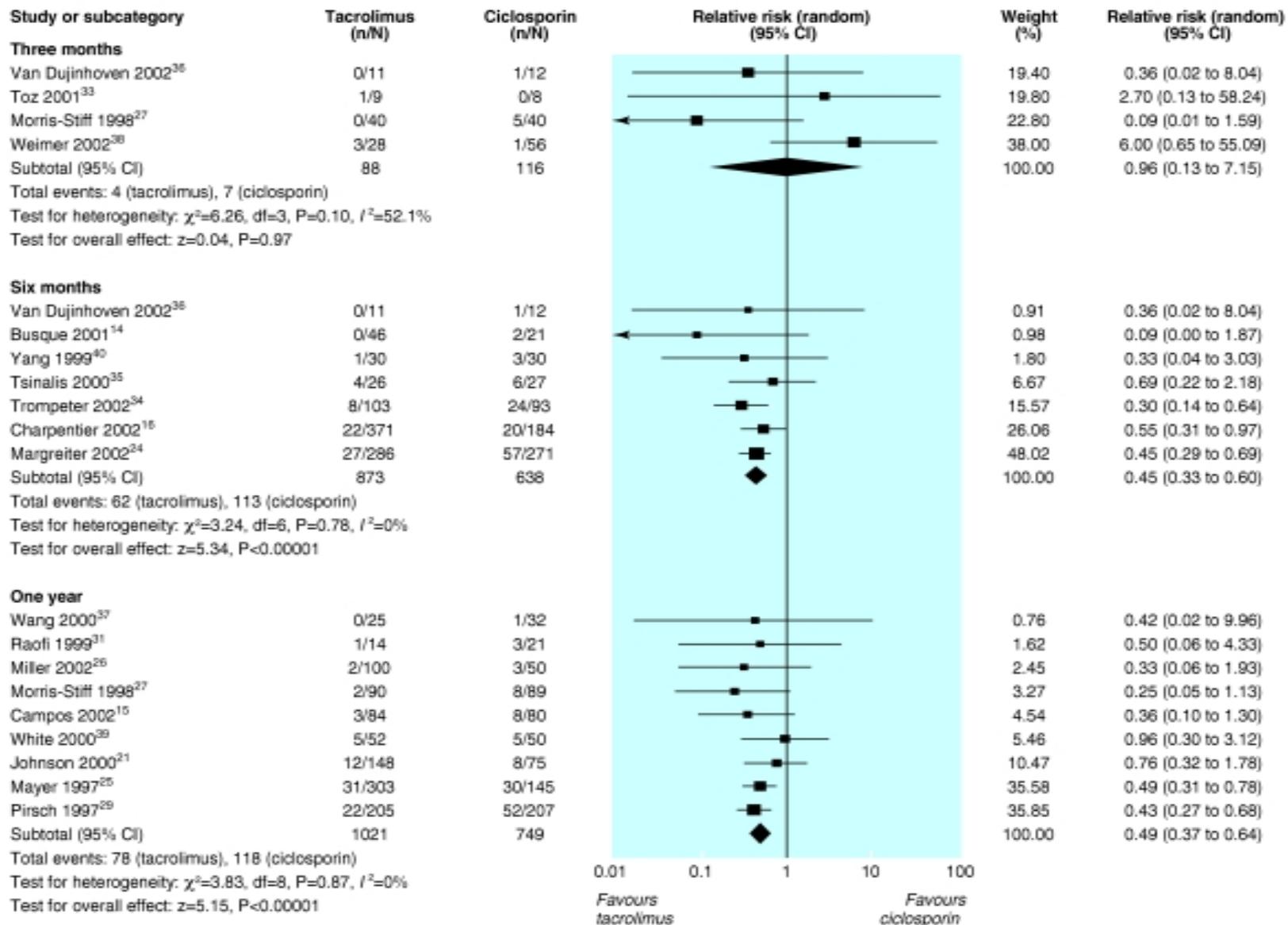
Ciclosporin vs. Tacrolimus

Tacrolimus versus ciclosporin as primary immunosuppression for kidney transplant recipients: meta-analysis and meta-regression of randomised trial data

Angela C Webster, Rebecca C Woodroffe, Rod S Taylor, Jeremy R Chapman, and Jonathan C Craig

BMJ. 2005 October 8; 331(7520): 810. doi: 10.1136/bmj.38569.471007.AE.

PMCID: 1246079



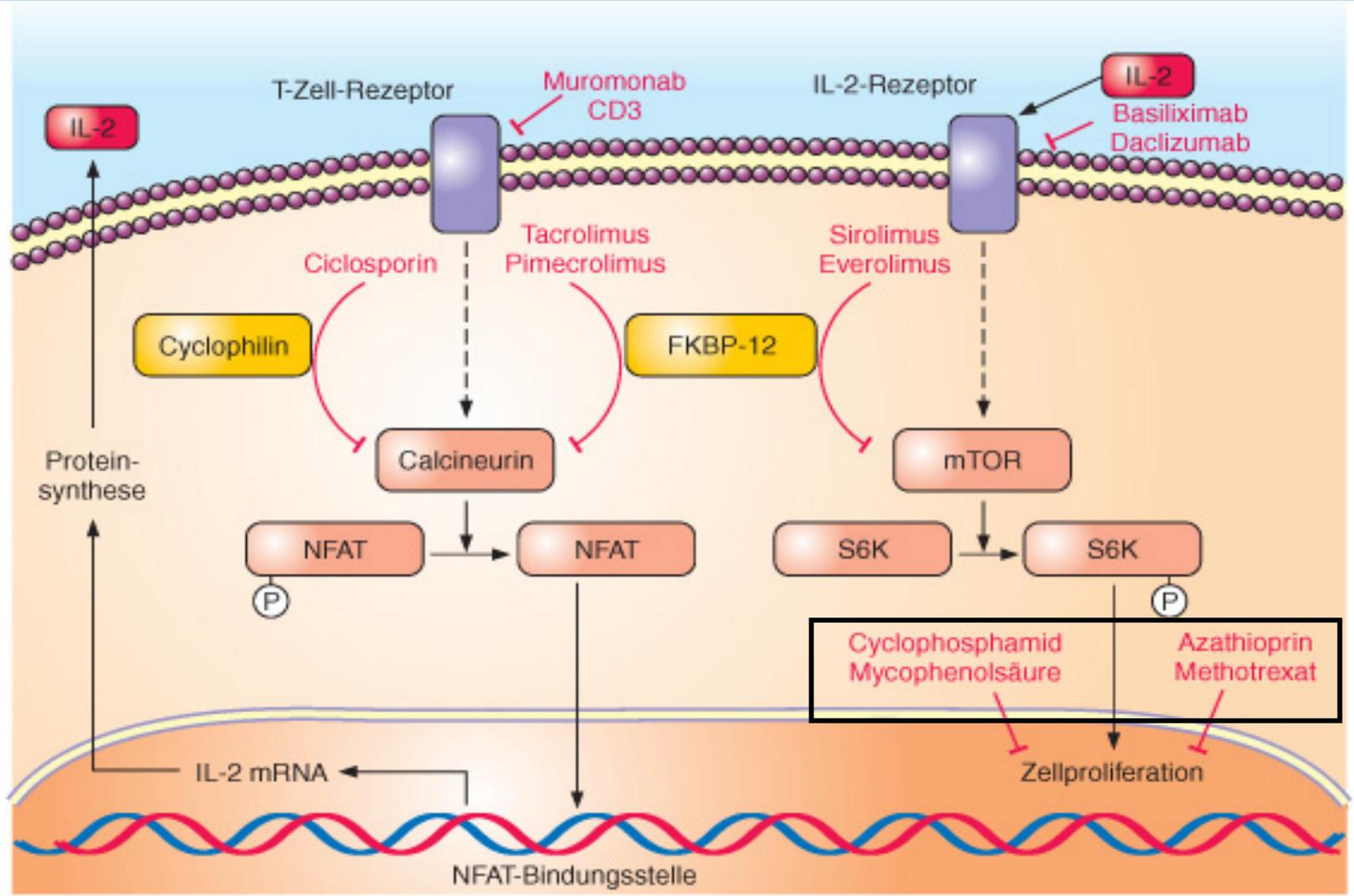
0.01 0.1 1 10 100
 Favours tacrolimus Favours ciclosporin

Substanzen

- ~~IL2-Synthese-Hemmer~~
- **Hemmer der IL2 induzierten Zellproliferation**
- Monoklonale Antikörper

Hemmer der IL2 induzierten Zellproliferation

Cyclophosphamid, Azathioprin,
Methotrexat, Mycophenolsäure



Hemmung der IL-2-Synthese
 ($\rightarrow G_0 \rightarrow G_1$)

Hemmung der IL-2-induzierten
 Zellproliferation ($\rightarrow G_1 \rightarrow S$)

Aktories et al.: Pharmakologie, 9.A. © Elsevier GmbH. www.studentconsult.de

Zytostatika

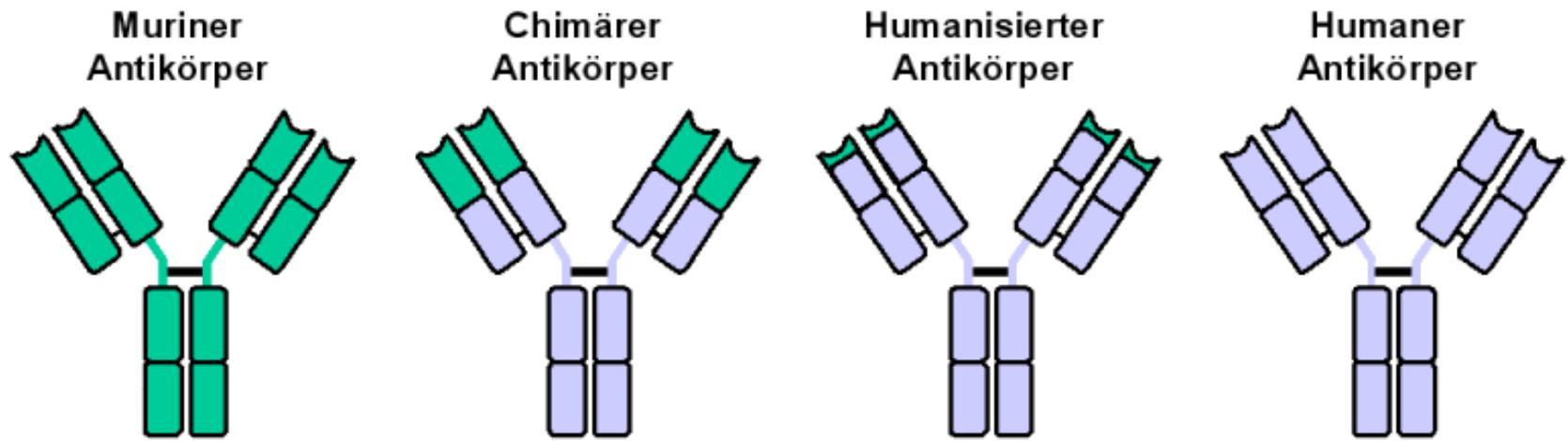
- Cyclophosphamid (alkylierend)
- Azathioprin (Antimetabolit)
- Methotrexat (Hemmung der DHR)
- Mycophenolsäure (Hemmung der Purinsynthese)

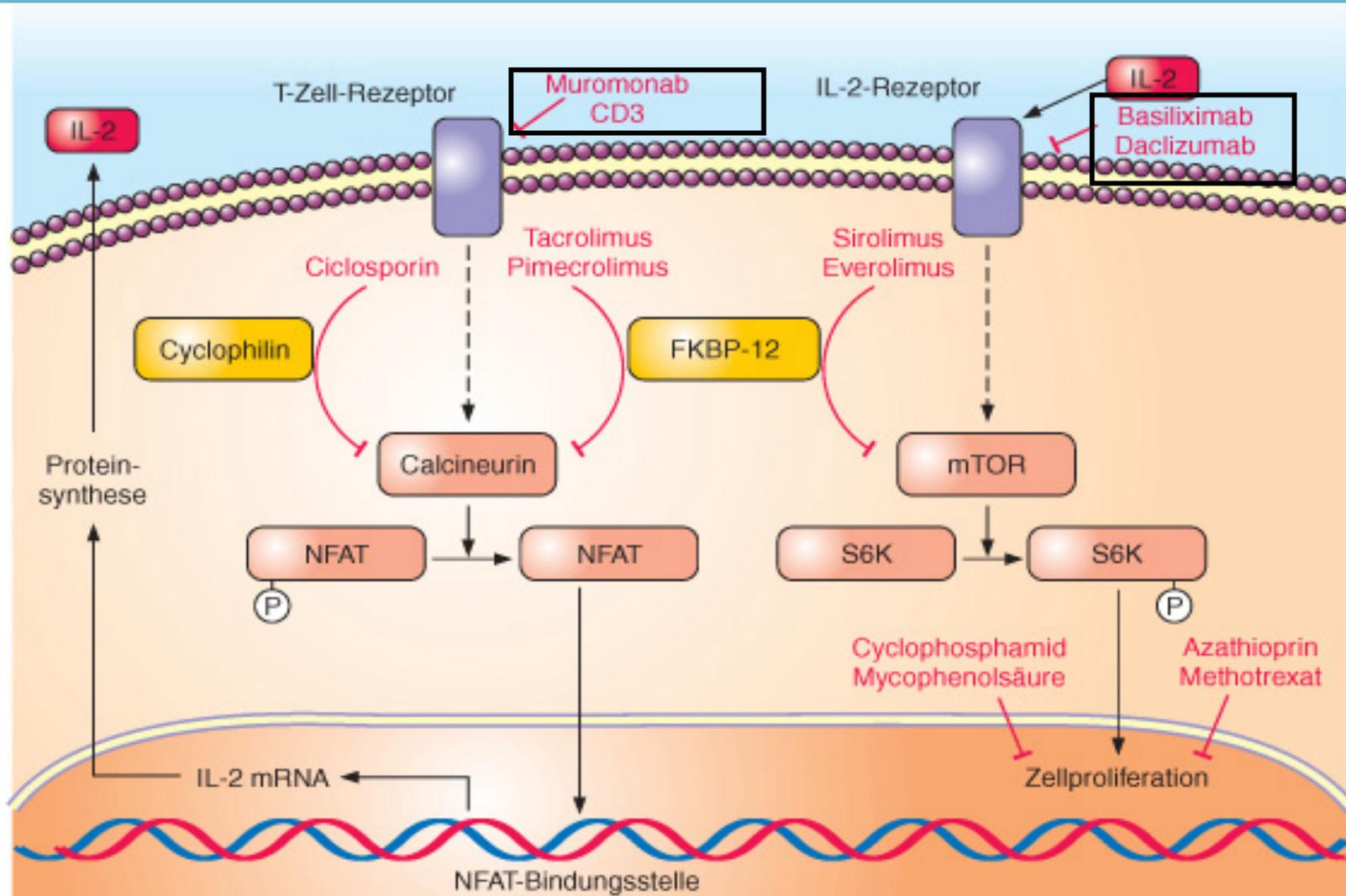
Substanzen

- ~~IL2-Synthese-Hemmer~~
- ~~Hemmer der IL2 induzierten Zellproliferation~~
- Monoklonale Antikörper

Monoklonale Antikörper

Muromonab, Basiliximab und Daclizumab





Hemmung der IL-2-Synthese
 ($\rightarrow G_0 \rightarrow G_1$)

Hemmung der IL-2-induzierten
 Zellproliferation ($\rightarrow G_1 \rightarrow S$)

Aktories et al.: Pharmakologie, 9.A. © Elsevier GmbH. www.studentconsult.de

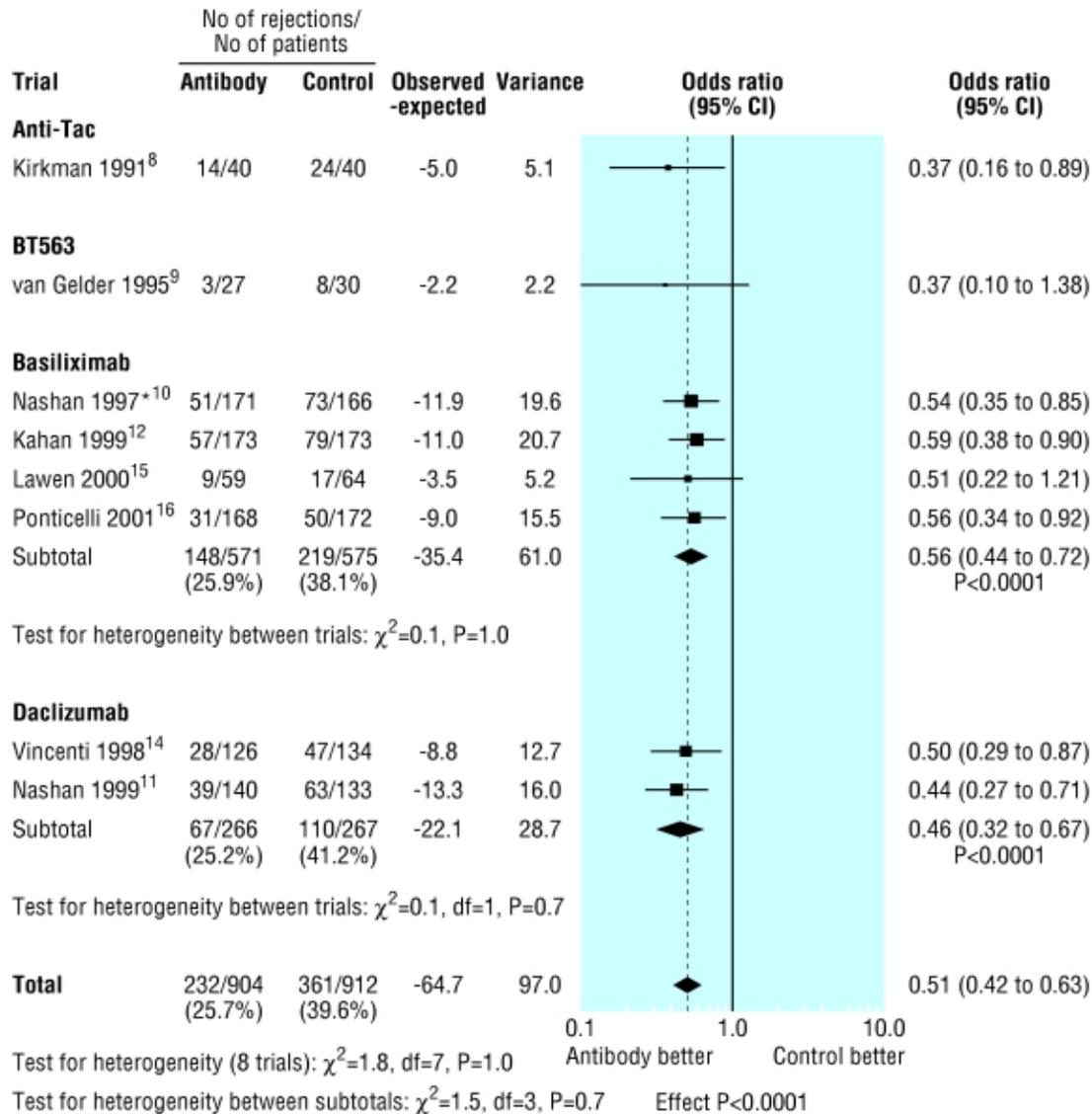
Bringen Antikörper etwas ?

Interleukin-2 receptor monoclonal antibodies in renal transplantation: meta-analysis of randomised trials

Dwomoa Adu, Paul Cockwell, Natalie J Ives, Jonathan Shaw, and Keith
Wheatley

BMJ. 2003 April 12; 326(7393): 789. doi: 10.1136/bmj.326.7393.789.

PMCID: 153097



* One centre was excluded from this analysis because biopsy samples were not taken according to protocol

Übersicht

- **Einleitung**
- **Abstoßungsreaktionen**
 - Hyperakut
 - Akut
 - Chronisch
- **Medikamentöse Prophylaxe**
 - Interleukin2-Synthese-Hemmer
 - Proliferationshemmer
 - Antikörper
- **Therapieschema**
 - Triple therapy
 - Induktionstherapie
- **CMV Infektionen**

Therapieschema

- Klassische 3er Kombination:
 - Cyclosporin A, Azathioprin und Prednison
- Heute immer häufiger:
 - Tacrolimus statt Cyclosporin A
 - Mycophenolsäure statt Azathioprin
- Nebenwirkungen: Infektanfälligkeit, erhöhtes Malignomrisiko

Induktionstherapie (1)

- In den ersten 3 bis 6 Monaten ist das Risiko einer akuten Abstoßung am höchsten
- → Zu Beginn stärkere Immunsuppression
- Cave: PTLD, Virusinfektionen

Induktionstherapie (2)

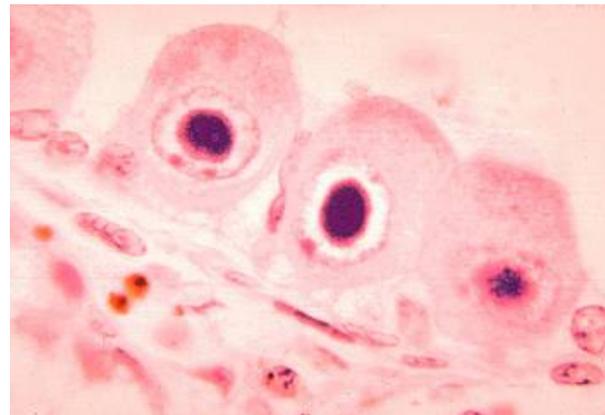
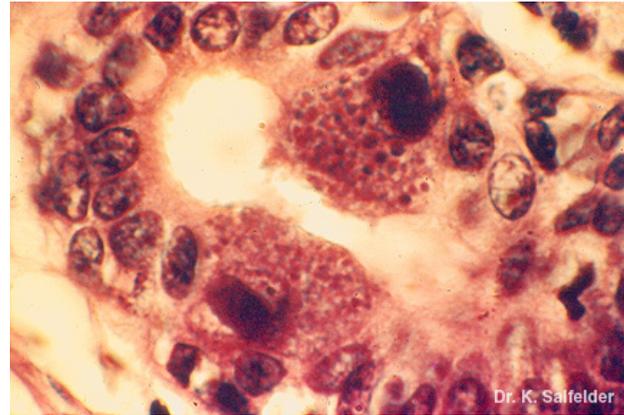
- ALG (Anti-Lymphozyten-Globulin)
- **ATG (Anti-Thymozyten-Globulin)**
- Thymoglobulin
- Daclizumab (Zenapax®)
- Basiliximab (Simulect®)
- Alemtuzumab (Campath®)
- **Muromonab (OKT3)**

Übersicht

- **Einleitung**
- **Abstoßungsreaktionen**
 - Hyperakut
 - Akut
 - Chronisch
- **Medikamentöse Prophylaxe**
 - Interleukin2-Synthese-Hemmer
 - Proliferationshemmer
 - Antikörper
- **Therapieschema**
 - Induktionstherapie
 - Triple therapy
- **CMV Infektionen**

CMV

- DNA-Virus
- Herpesviren
- 60-90 % der Erwachsenen sind CMV-Antikörper (IgG) positiv
- die häufigste Infektion in der Transplantationsmedizin
- Diagnostik: Serologie (PCR, AK)



Risiko:

- *Tabelle 2.3-2: CMV-Erkrankung in soliden Organtransplantatempfängern*

Transplantiertes Organ CMV-Erkrankung (%) Prädisponiertes Organ

Niere	8-32
Leber	22-29
Herz	9-35
Niere-Pankreas	50 Pankreas
Dünndarm	22 Darm
Herz-Lunge	39-41 Lunge

Quelle: nach Sia und Patel 2000

CMV Spezifische Immunglobuline

- Passive Immunisierung
- In Österreich zwei Präparate (Cytoglobulin® und Cytotect®)
- Keine einheitliche Dosierung
- Kosten/Nutzen Abwägung

Immunglobuline vs. Virustatika

Prophylaxe/Therapie Dauer der Behandlung & Preis pro Gesamttherapie [EUR]

CMVIG 5 Monate: 2x/Mo. 13.000 – 14.000
EUR.

Ganciclovir 14 Tage: 2x/d i. v. 1.000 EUR.

Vielen Dank für die
Aufmerksamkeit !

Markus Paulhart und Christian Hörth