

R. Speich^a, A. Boehler^a, A. Spiliopoulos^b,
W. Weder^a, L. P. Nicod^b

^a Lungentransplantationsprogramm Zürich

^b Lungentransplantationsprogramm Genève

Indikation zur Lungentransplantation bei fortgeschrittener zystischer Fibrose

Summary

Indication for lung transplantation in advanced cystic fibrosis

Lung transplantation has become a valid therapeutic option for cystic fibrosis patients with end-stage lung disease. The indication for transplantation does not rely on strict criteria only but must be evaluated case by case. In particular, the dynamics of the clinical course need to be considered with regard to impaired physical performance, recurrent infections, decline

in pulmonary function and weight loss. Important risk factors are a poor nutritional status, osteoporosis, liver involvement, previous pleurodesis and the occurrence of multiresistant bacteria. Management and assessment of cystic fibrosis patients for lung transplantation is complex. Therefore patients should be referred to specialised centres at an early stage.
Keywords: lung transplantation; cystic fibrosis surgery

Zusammenfassung

Die Lungentransplantation ist eine erfolgreiche Therapiemodalität für Patienten und Patientinnen mit fortgeschrittener zystischer Fibrose. Die Indikation stützt sich nicht nur auf absolut fixe Kriterien, sondern muss im Einzelfall gestellt werden. Wichtig ist insbesondere die Dynamik des Krankheitsverlaufes mit abnehmender Leistungsfähigkeit, zunehmenden Infekten, einer Verschlechterung der Lungenfunktionsparameter und fehlender Gewichtszunahme. Weitere zu beachtende Faktoren sind

der Ernährungszustand, Osteoporose, eine Leberbeteiligung, vorangegangene pleurale Eingriffe und das Auftreten multiresistenter Erreger. Nicht nur die Betreuung transplantierte Patienten und Patientinnen, sondern auch die Indikationsstellung zur Transplantation erfordert Spezialwissen und Erfahrung, weshalb sich eine frühzeitige Kontaktaufnahme mit den entsprechenden Zentren empfiehlt.

Keywords: Lungentransplantation; zystische Fibrose

Einleitung

Die zystische Fibrose (CF) ist die häufigste letale autosomal-rezessiv vererbte Krankheit [1] und die häufigste Ursache einer terminalen Lungenkrankheit in den ersten drei Lebensdekaden. Obwohl sich die mittlere Lebenserwartung bei dieser Krankheit in den letzten Jahrzehnten erfreulicherweise auf über 30 Jahre verbessert hat (Abb. 1), kann bei den mei-

sten Patienten und Patientinnen die Entwicklung einer progredienten Zerstörung der Lungen nicht verhindert werden. So kommt es in einem Alter von durchschnittlich 23 bis 25 Jahren [2, 3] zu einer terminalen respiratorischen Insuffizienz mit einer mittleren Lebenserwartung von weniger als zwei Jahren. Seit der ersten erfolgreichen Herz-Lungen-

Korrespondenz:

PD Dr. med. Rudolf Speich

Departement Innere Medizin

Universitätsspital

CH-8091 Zürich

e-mail: klinspr@usz.unizh.ch

Transplantation durch Reitz in Stanford im März 1981 [4] hat sich die Herz-Lungen- bzw. Lungentransplantation dank genauerer Selektionskriterien, verbesserter Operationstechnik und Organpräservierung, eines optimierten peri- und postoperativen Managements, einer verfeinerten Abstimmung der Immunsuppression sowie neuer Möglichkeiten der Infektophylaxe im Laufe der letzten 15 Jahre von einer experimentellen Technik zu einer erfolgreichen Therapiemodalität für Patienten und Patientinnen in einem fortgeschrittenen Stadium einer Lungen- oder Lungenkreislaufkrankung entwickelt [5, 6].

Die erste Herz-Lungen-Transplantation für zystische Fibrose wurde im Oktober 1983 in Pittsburgh durchgeführt [7]. Wichtige Schritte

in der weiteren Entwicklung der Operationstechnik waren die erste Einzellungen-Transplantation 1983 [8] sowie die erste sequentielle bilaterale Lungentransplantation 1989 [9] durch die Gruppe von Cooper. Im März 1988 erhielt erstmals ein CF-Patient in Toronto eine *en bloc* Doppellungen-Transplantation [10]. Diese komplizierte Operation hat sich aber wegen der hohen perioperativen Morbidität und Mortalität nicht durchgesetzt und wurde durch die sequentielle bilaterale Lungentransplantation abgelöst, welche heute als weniger belastender Eingriff die Therapie der Wahl darstellt [3, 11]. Trotzdem werden vor allem in England nach wie vor mit vergleichbarem Erfolg Herz-Lungen-Transplantationen bei Patienten und Patientinnen mit zystischer Fibrose vorgenommen [2]. Obwohl Einzelfälle von Patienten und Patientinnen mit zystischer Fibrose beschrieben sind, bei denen eine Einzellungen-Transplantation mit gleichzeitiger kontralateraler Pneumonektomie erfolgreich durchgeführt wurde [12, 13], gilt diese Option aufgrund des hohen perioperativen Infektionsrisikos und der geringen Reserven im Falle einer Komplikation nicht als sinnvoll. Eine Einzellungen-Transplantation mit Belassen der kontralateralen infizierten Lunge bei zystischer Fibrose wird grundsätzlich als kontraindiziert betrachtet. Vereinzelt haben Patienten und Patientinnen mit respiratorischer Insuffizienz und gleichzei-

Abbildung 1

Das mediane Überleben von Patienten und Patientinnen mit zystischer Fibrose hat sich in den letzten Dekaden dramatisch verbessert. Das mediane Überleben betrug in den USA 1996 31,1 Jahre (mit Erlaubnis der Cystic Fibrosis Foundation, National Cystic Fibrosis Registry, 1996).

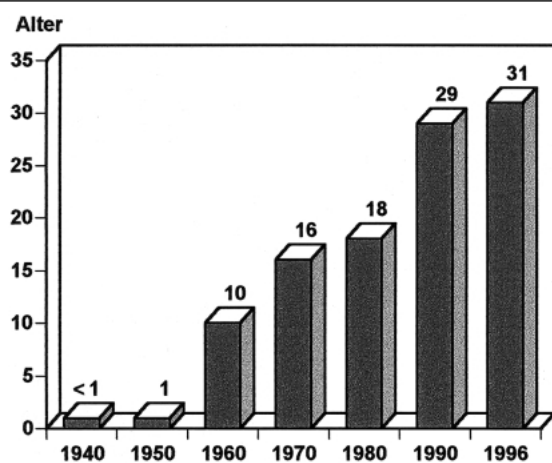


Abbildung 2

Anzahl jährlich durchgeführter Lungentransplantationen (St. Louis International Lung Transplant Registry).

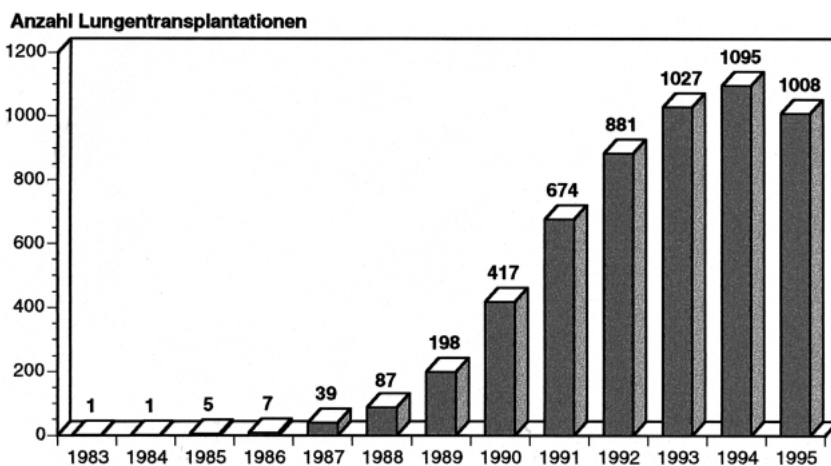


Abbildung 3

Anteil der zur Lungentransplantation führenden Krankheiten (St. Louis International Lung Transplant Registry).

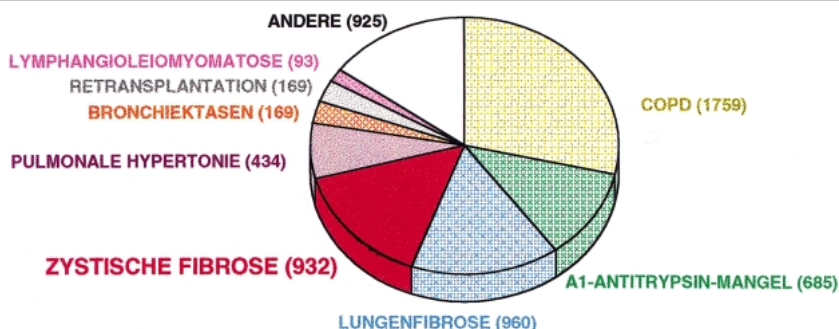
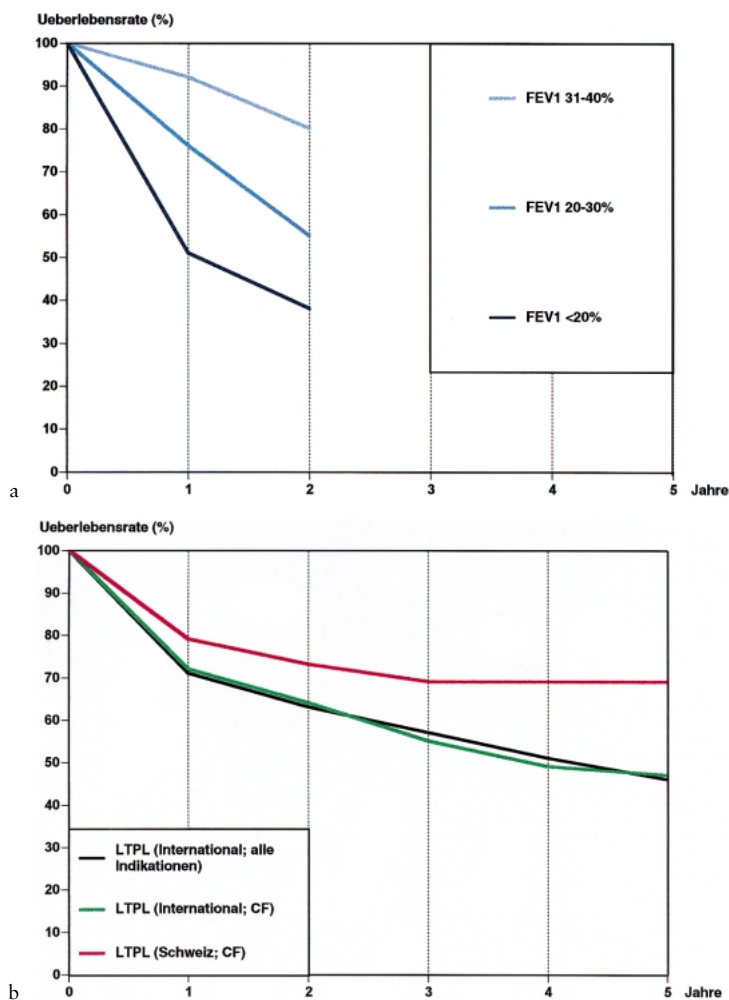


Abbildung 4

a: Natürlicher Verlauf bei zystischer Fibrose gemäss Kerem et al. bei Patienten mit drei Schweregraden bezüglich funktioneller Einschränkung [23].
 b: Überlebensraten nach Lungentransplantation (St. Louis International Lung Transplant Registry) und der bisherigen Schweizer Erfahrungen bei 46 Patienten und Patientinnen (Swiss Lung Transplant Registry; mit Erlaubnis der Swisstransplant Arbeitsgruppe Lungentransplantation).



tiger portaler Hypertonie infolge CF-assoziiertes Leberfibrose kombinierte Leber- und (Herz-) Lungentransplantationen erhalten [14, 15]. Die ersten Resultate sind erfolversprechend. Bei CF-Patienten und -Patientinnen mit Diabetes mellitus kommt auch eine kombinierte Lungen- und Inselzelltransplantation in Frage [16]. Eine neue Hoffnung für Kinder mit zystischer Fibrose stellt die Transplantation von Lungenlappen von Angehörigen dar [17]. Dabei wird zumeist je ein Lungenunterlappen von zwei erwachsenen Personen links und rechts in ein CF-Kind transplantiert. Die Resultate dieser Operation sind vergleichbar mit derjenigen der konventionellen Lungentransplantation. In ethischer Hinsicht ist das Prozedere jedoch nicht unproblematisch; es kommt vor allem in Ländern mit sehr langen Wartezeiten für eine Lungentransplantation in Frage.

In der Schweiz erfolgte die erste Lungentransplantation im November 1992 am Universitätsspital Zürich durch Weder, der im November 1993 auch die erste sequentielle bilate-

rale Lungentransplantation bei einer Patientin mit zystischer Fibrose durchführte [5]. Diese Patientin erfreut sich bester Gesundheit mit normaler Lungenfunktion und ausgezeichneter Lebensqualität.

Bis 1998 wurden weltweit über 10 000 Lungentransplantationen durchgeführt [18]; pro Jahr sind es etwa 1000 Operationen (Abb. 2). Die zystische Fibrose war nach der chronisch-obstruktiven Lungenkrankheit und der Lungenfibrose die dritthäufigste Indikation für eine Lungentransplantation (Abb. 3). Das Ein-, Zwei-, bzw. 5-Jahres-Überleben nach Transplantation ist bei Patienten und Patientinnen mit zystischer Fibrose mit 72, 64 bzw. 47% vergleichbar mit demjenigen von Patienten und Patientinnen, die wegen anderer Lungen- bzw. Lungenkreislaufkrankungen transplantiert wurden (Abb. 4). Durch zunehmende Erfahrung und laufende Fortschritte im postoperativen Management erreichen aber einzelne Zentren mittlerweile bereits 3-Jahres-Überlebensraten von annähernd 80% [19].

Indikation zur Lungentransplantation bei zystischer Fibrose

Die Indikation zur Transplantation (Tab. 1) stützt sich nicht auf absolut fixe Kriterien, sondern muss im Einzelfall gestellt werden [11, 20–22]. Insbesondere ist auch die Dynamik des Krankheitsverlaufes zu beachten. Die folgenden Ausführungen sollen helfen, den richtigen Zeitpunkt zur Vorabklärung nicht zu verpassen, und andererseits Patienten und Patientinnen auch nicht zu früh mit der gesamten Problematik zu belasten – ein Dilemma, das illustriert werden kann durch den Begriff des «Transplantationsfensters» (Abb. 5). Zu berücksichtigen ist immer auch die Wartezeit auf eine Lungentransplantation, die in der Schweiz etwa 6 Monate beträgt, mit Extremwerten von einem Tag bis zu mehr als 2 Jahren. In unklaren Situationen ist es hilfreich, wenn die Patienten und Patientinnen zu einer ambulanten Besprechung und initialen Beurteilung in die Transplantationsprechstunde des entsprechenden Zentrums geschickt werden. Selten kommt es zur Situation, wo trotz noch einigermaßen erhaltener Lungenfunktion eine rezidivierende bzw. therapieresistente Hämoptoe oder ein therapieresistenter Pneumothorax die Evaluation für eine Lungentransplantation notwendig machen. Prinzipiell ist die Indikation zur Transplantation gegeben, wenn die physische Leistungsfähigkeit so abgenommen hat, dass Dyspnoe

bei geringster Anstrengung auftritt und die Lebensqualität erheblich eingeschränkt ist. In der Regel geht dies einher mit einer Zunahme der Hospitalisationsfrequenzen wegen rezidivierender Infekte bzw. dekompensiertem Cor pulmonale. Ein einfacher, aber wichtiger Test für die körperliche Einschränkung ist der 6-beziehungsweise 12-Minuten-Gehtest, bei dem Transplantations-Kandidaten meist deutlich weniger als 300–400 beziehungsweise weniger als 500–600 Meter zurücklegen können.

Eine retrospektive Studie am Hospital for Sick Children in Toronto hat die prädiktiven Parameter für einen fatalen Verlauf bei Patienten und Patientinnen mit zystischer Fibrose innert 1 bis 2 Jahren genauer analysiert [23]. Eine Erstsekundenkapazität (FEV₁) unter 30% des Sollwertes, ein PaO₂ unter 55 mm Hg (7,3 kPa) bzw. ein PaCO₂ über 50 mm Hg (6,7 kPa) sagten eine 50prozentige Letalität innert 2 Jahren voraus. Diese Werte können somit als grobe Leitlinien für die Indikation zur Lungentransplantation gelten. Allerdings ist zu betonen, dass diese Werte sich auf den Zustand *unter optimaler Therapie* nach Abklingen einer Infektexazerbation beziehen. Zudem sind nicht so sehr absolute funktionelle Werte entscheidend, sondern deren *Verlauf*. Eine Untersuchung bei CF-Patienten und -Patientinnen mit einem FEV₁ unter 30% hat gezeigt, dass pro Abnahme des FEV₁ um 1% pro Jahr das relative Risiko für einen fatalen Verlauf um 1,3 zunahm [24].

Wir möchten nachdrücklich bemerken, dass ein Gewinn an *Lebenszeit* allein nie als einziges Kriterium für eine Transplantation gelten darf (Abb. 4). Neben einer dramatischen funktionellen Verbesserung ist das Erreichen einer praktisch normalen *Lebensqualität* nach gelungener Transplantation Hauptziel unserer Bemühungen [2, 25].

Abbildung 5

Das «Transplantationsfenster» (nach Marshall et al. [58]; mit Erlaubnis von «Chest»). Der klinische Verlauf ist entscheidend bei der Festlegung des optimalen Zeitpunktes zur Transplantation.

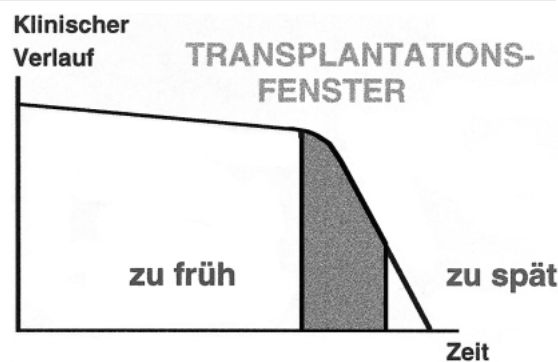


Tabelle 1

Indikation zur Lungentransplantation bei zystischer Fibrose.

massiv eingeschränkte Lebensqualität infolge schwerer respiratorischer Insuffizienz (NYHA III–IV)

Fähigkeit zu Verständnis und Compliance für das komplexe postoperative Regime

geschätztes Überleben unter 18 Monaten

6-/12-Minuten-Gehstrecke unter 300/500 m*

FEV₁ unter 30% des Sollwertes nach Bronchodilatation*

Hypoxämie; PaO₂ unter 55 mm Hg (7,3 kPa) bzw. Langzeitsauerstofftherapie*

Hyperkapnie; PaCO₂ über 50 mm Hg (6,7 kPa) bzw. Cor pulmonale*

rezidivierende bzw. therapieresistente Hämoptoe

therapieresistenter Pneumothorax

* Diese Werte beziehen sich auf den Zustand unter optimaler Therapie beziehungsweise nach Abklingen einer Infektexazerbation.

Risikofaktoren für einen ungünstigen Verlauf bei zystischer Fibrose

Leider werden Patienten und Patientinnen mit zystischer Fibrose auch heute oft noch *zu spät* zur Evaluation für eine Lungentransplantation zugewiesen [26]. Verschiedene prognostisch ungünstige Faktoren beim Verlauf der zystischen Fibrose müssen bei der Indikationsstellung zur Lungentransplantation berücksichtigt werden (Tab. 2). Die betreffenden Patienten und Patientinnen müssen unbedingt früher, das heisst allenfalls sogar vor dem Erreichen oben genannter Kriterien zur Abklärung für eine Transplantation zugewiesen werden.

Der *Ernährungszustand* stellt dabei den wichtigsten Faktor dar [23, 27]. Ein Untergewicht von weniger als 70% der Norm hat unabhängig von funktionellen Werten eine Letalität von 50% innert 2 Jahren [23]. Eine progrediente Gewichtsabnahme bzw. eine fehlende Gewichtszunahme nach Behandlung einer Exazerbation bei zystischer Fibrose sind

Alarmzeichen. Abgesehen von der Evaluation für eine Lungentransplantation ist eine sofortige Verbesserung der Ernährung mit nächtlicher enteraler Zuführung von Sondenkost bzw. perkutaner Gastroenterostomie unerlässlich. Wesentlich ist, dass der Ernährungszustand auch einen der wichtigsten *postoperativen* prognostischen Faktoren nach Lungentransplantation darstellt. So ist die Überlebensrate nach 3 Jahren nur 59% bei Patienten und Patientinnen mit einem Untergewicht von weniger als 80% der Norm im Vergleich zu 75% bei normalgewichtigen Lungentransplantierten [2].

Weitere Risikofaktoren, bei deren Vorliegen Patienten und Patientinnen früher zur Evaluation für eine Lungentransplantation zugewiesen werden sollten, sind weibliches Geschlecht [23], junges Alter [23] sowie Kolonisation mit *B. cepacia* [27].

Tabelle 2

Risikofaktoren für einen ungünstigen Verlauf bei zystischer Fibrose (unabhängig von einer Lungentransplantation).

Untergewicht <80% des Sollwertes
fehlende Gewichtszunahme nach Therapie einer Exazerbation
weibliches Geschlecht
junges Alter
zunehmende Resistenzentwicklung
Kolonisation mit <i>Burkholderia cepacia</i>

Erschwerende Faktoren und Kontraindikationen für eine Lungentransplantation bei zystischer Fibrose

Grundsätzlich gelten für Patienten und Patientinnen mit zystischer Fibrose dieselben Kontraindikationen für eine Lungentransplantation wie bei anderen Indikationen (Tab. 3). Bei gewissen erschwerenden Faktoren (Tab. 4) sollte frühzeitig Rücksprache mit den Transplantationszentren genommen werden.

Wie bereits erwähnt stellt ein schlechter *Ernährungszustand* einen signifikanten Risikofaktor für einen ungünstigen Verlauf nach Lungentransplantation bei zystischer Fibrose dar [2]. Kann das Körpergewicht mit den oben aufgeführten Massnahmen nicht auf etwa 80%

des Idealgewichtes gebracht werden, stellt dies nach der Meinung der meisten Autoren eine Kontraindikation für eine Lungentransplantation dar [20].

Eine klinisch relevante *Osteoporose* entwickelt sich bei den meisten Lungenkrankheiten, vor allem aber bei Patienten und Patientinnen mit zystischer Fibrose [28, 29]. Verminderte körperliche Aktivität, Untergewicht, zirkulierende Zytokine, verminderte Hormonproduktion und Steroidtherapie stellen neben der Pankreasinsuffizienz mit verminderter Vitamin-D- und Kalziumresorption die wichtigsten Risikofak-

Tabelle 3

Kontraindikation zur Lungentransplantation.

systemischer Infekt, Sepsis, Malignom
Leberinsuffizienz (Bilirubin >35 µmol/l, Faktor V <50%)*
Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance <20 ml/min)*
unkorrigierbare Gerinnungsstörung
Seropositivität für HIV oder HbS-Antigen
schwerwiegende psychosoziale Faktoren
Abusus von Nikotin, Alkohol, Drogen

* kombinierte Transplantation nach Rücksprache mit dem Zentrum möglich

Tabelle 4

Erschwerende Faktoren für eine Lungentransplantation.

schwere Malnutrition
symptomatische Osteoporose
Leberfibrose mit portaler Hypertonie
manifeste Diabetes mellitus
Status nach thoraxchirurgischen Eingriffen (Pleurodese, Lobektomie usw.)
invasive mechanische Beatmung (nicht-invasive Beatmung versuchen)
Kolonisation mit <i>A. fumigatus</i>
allergisch-bronchopulmonale Aspergillose, Aspergillom
Kolonisation mit <i>Burkholderia cepacia</i> oder panresistentem <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , Methicilin-resistenter <i>Staphylococcus aureus</i>

toren dar [30, 31]. Nach Lungentransplantation kommt es als Folge von hochdosierter Steroidtherapie häufig zu einer Zunahme der Osteoporose mit symptomatischen Frakturen. Eine rigorose Prophylaxe mit Kalzium, Calcitriol und Bisphosphonaten [32, 33] ist schon prätransplantär vordringlich. Eine symptomatische Osteoporose gilt an den meisten Zentren als Kontraindikation für eine Lungentransplantation [22].

Eine *Lebererkrankung* im Rahmen einer zystischen Fibrose ist ein komplexes Problem. Meistens handelt es sich um eine Leberfibrose mit noch erhaltener Leberfunktion, jedoch ausgeprägter portaler Hypertonie infolge Fibrose der Portalfelder. Die Folgen der portalen Hypertonie können bei einzelnen CF-Patienten und -Patientinnen zu schwerwiegenden Problemen wie rezidivierenden Ösophagusvarizenblutungen, massiver, die Nahrungsaufnahme behindernder Splenomegalie sowie Aszites führen. Oft kann ein transjugulärer portosystemischer Shunt oder ein chirurgischer splenorenal Shunt mit Splenektomie die Probleme beheben oder mindern. Eine kombinierte Leber-Lungentransplantation ist somit nur in seltenen Fällen notwendig. Die bisher mit dieser kombinierten Transplantation erzielten Resultate sind erfolgversprechend [14, 15].

Eine *Niereninsuffizienz*, zumeist medikamentös durch wiederholte Aminoglykosidtherapien bedingt, ist nicht selten bei zystischer Fibrose. Auch hier kann nach Rücksprache mit dem Zentrum eine kombinierte Transplantation erwogen werden.

Ein insulinbedürftiger *Diabetes mellitus* ist in etwa 10% der adulten CF-Patienten und -Patientinnen vorhanden. Viel häufiger besteht eine latente Glukoseintoleranz, welche dann postoperativ als Folge der diabetogenen Medikamente wie Prednison, Ciclosporin oder Tacrolimus im Sinne eines Diabetes mellitus klinisch und laborchemisch manifest wird. Ein manifeste *Diabetes mellitus* stellt keine Kontraindikation für eine Lungentransplantation dar. Mit den zunehmenden Erfolgen der Insel-

zelltransplantation kann ein kombiniertes Prozedere in Betracht gezogen werden [16]. Obwohl bei Patienten und Patientinnen mit bereits bestehendem Diabetes in der postoperativen Phase oft eine Intensivierung der Insulintherapie notwendig ist, gilt ein Diabetes, falls keine wesentlichen Endorganschäden bestehen, nicht als Kontraindikation für eine Lungentransplantation. So fanden Madden et al. keinen Unterschied im 2-Jahres-Überleben zwischen CF-Patienten und -Patientinnen mit bzw. ohne Diabetes [34].

Nicht selten sind bei CF-Patienten und -Patientinnen prätransplantär *thoraxchirurgische Eingriffe* wie Thoraxdrainage, Pleurodese, chirurgische Pleurektomie wegen Pneumothorax oder Lobektomie wegen therapieresistenter Hämoptoe vorgenommen worden. Diese anamnestischen Thoraxeingriffe stellen heute keine Kontraindikation zur Lungentransplantation mehr dar. Der postoperative Verlauf bei diesen Patienten und Patientinnen ist abgesehen von etwas vermehrten Blutungskomplikationen nicht schlechter als bei denjenigen ohne prätransplantäre Thoraxeingriffe [35].

Die meisten CF-Experten haben bisher von einer *mechanischen Beatmung* angesichts der deletären Resultate abgeraten [36]. Obwohl auch das internationale Registry eine präoperative mechanische Beatmung als unabhängigen Risikofaktor für ein schlechteres 1-Jahres-Überleben eruiert hat, konnten einige Zentren bei einer kleinen Anzahl von Fällen einen mit nicht-beatmeten Patienten und Patientinnen vergleichbaren postoperativen Verlauf dokumentieren [37, 38]. Meist werden aber ventilierte Patienten und Patientinnen für eine Lungentransplantation nur akzeptiert, wenn sie sich bereits auf der Transplantationswarteliste befinden. Vor dem Beginn einer künstlichen Beatmung sollte immer das betreffende Lungentransplantationszentrum kontaktiert werden. Wenn immer möglich sollte eine nicht-invasive Beatmungsform gewählt werden [39, 40].

Praktisch alle CF-Patienten und -Patientinnen

haben eine *Sinusitis*. Es ist bis heute nicht klar, ob dies zu häufigeren posttransplantären Infekten führt. Obwohl die Stanford-Gruppe eine präoperative Sanierung der Nasennebenhöhlen empfiehlt [41], halten wir dieses Prozedere bei unseren für eine Lungentransplantation selektionierten Patienten und Patientinnen für zu risikoreich. Zudem ist eine rasche Reinfektion zu erwarten. In Zürich werden etwa 3 Wochen postoperativ die Nasennebenhöhlen routinemässig endoskopisch-chirurgisch saniert. Ob dieses Vorgehen einen signifikanten Vorteil mit sich bringt, ist bisher aber nicht bewiesen.

Eine *Kolonisation mit Aspergillus fumigatus* stellt keine Kontraindikation für eine Lungentransplantation dar. Obwohl eine postoperativ persistierende Kolonisation häufig ist, stellt diese keine grosse Gefahr für eine invasive Aspergillose dar [42, 43]. Die meisten Gruppen führen bei Kolonisation mit *A. fumigatus* postoperativ eine Prophylaxe mit Itraconazol und/oder inhaliertem Amphotericin B durch [44, 45]. Ein Aspergillom wurde früher wegen der Gefahr von Blutungen und Infektion der Thoraxhöhle peritransplantär als Kontraindikation für eine Lungentransplantation betrachtet. Technisch stellt dies heute aber keine Hürde mehr dar. Bei *bronchopulmonaler Aspergillose* kann es postoperativ zu Rezidiven mit peripherer Bluteosinophilie, positivem Hauttest und den typischen radiologischen Manifestationen kommen, die aber gut auf eine Erhöhung der Steroiddosis reagieren [46, 47].

Viele Lungentransplantationskandidaten mit zystischer Fibrose sind mit *multiresistentem Pseudomonas aeruginosa* kolonisiert. Standardisierte Resistenzprüfungen und regelmässige prätransplantäre Kontrollen der Resistenzlage sind deshalb unabdingbar. Für CF-Patienten und -Patientinnen gilt folgende Definition der Multiresistenz [21]: Resistenz gegenüber allen Medikamenten von mindestens 2 Klassen von Anti-Pseudomonas-Antibiotika: Klasse I: β -Laktame einschliesslich Imipenem, Carbapenem und Aztreonam; Klasse II: Aminoglykoside; Klasse III: Quinolone. Eine konsequente antibiotische Synergietestung dieser multiresistenten Keime ist entscheidend [48]. Sogar panresistente Mikroorganismen sind oft gegenüber einer oder mehreren Kombinationen von Antibiotika und/oder inhalierten Aminoglykosiden empfindlich. Präliminäre Daten zeigen, dass eine derart gesteuerte Antibiotikatherapie den posttransplantären Verlauf verbessern kann. Der Gebrauch von inhaliertem Colimycin ist zudem häufig nützlich, kontrollierte Studien gibt es bisher aber keine. Ähnliche Über-

legungen gelten auch für seltenere Keime wie *Stenotrophomonas maltophilia* und *Alcaligenes xylosoxidans*.

Eines der grössten infektiologischen Probleme bei CF-Patienten und -Patientinnen ist die Kolonisation mit *Burkholderia cepacia*, einerseits wegen des deutlich schlechteren posttransplantären Verlaufes in den meisten Studien [42, 49, 50], und andererseits wegen der möglichen Übertragung dieses gefährlichen Keimes von Patient/-in zu Patient/-in [51–54]. In Toronto waren alle 10 prätransplantär mit *B. cepacia* kolonisierten Patienten und Patientinnen postoperativ mit diesem Keim kolonisiert und 3 verstarben in Folge von Infekten mit *B. cepacia* [50]. Weitere 5 Patienten und Patientinnen, die präoperativ kulturnegativ waren, wurden postoperativ mit *B. cepacia* infiziert, 4 von ihnen hatten einen fatalen Verlauf. Insgesamt war *B. cepacia* für 5 der 7 postoperativen Todesfälle verantwortlich. Insgesamt hatten 14 der 15 je mit *B. cepacia* kolonisierten Patienten und Patientinnen mindestens eine schwerwiegende postoperative Infektion mit diesem Organismus. Über eine ähnliche Erfahrung berichtet das Programm aus North Carolina [28]. Die 1-Jahres-Überlebensrate bei Patienten und Patientinnen mit panresistentem *B. cepacia* betrug nur 50% im Vergleich zu 90% bei 21 Patienten und Patientinnen kolonisiert mit panresistentem *P. aeruginosa*. Dieses aggressive Verhalten von *B. cepacia* ist möglicherweise durch eine experimentell nachgewiesene Zell-Invasivität im Gegensatz zu *P. aeruginosa* erklärbar [55].

Ein grosses Problem stellt die *Übertragung von B. cepacia* auf andere CF-Patienten und -Patientinnen dar [51–54]. Die Übertragung geschieht sehr rasch und vorwiegend im Spital, sie ist nicht von der Hospitalisationsdauer abhängig [53]. Die Übertragungsraten können mit bis zu 20% sehr hoch sein [52]. Einzelne Subtypen sind besonders gefährlich und können sich in einzelnen Zentren sehr rasch ausbreiten [56]. Aus diesen Gründen betrachten viele Transplantationszentren eine Kolonisation mit *B. cepacia* als eine absolute Kontraindikation für eine Lungentransplantation [11, 20–22]. Es wird deshalb empfohlen, dass jedes Zentrum diesbezüglich seine eigene Politik entwickelt basierend auf der klinischen Erfahrung, dem Patienten- und Patientinnen-Profil und der Resistenzentwicklung des einzelnen Organismus. In der Schweiz werden zurzeit mit *B. cepacia* kolonisierte Patienten und Patientinnen nur in Genf für eine Lungentransplantation evaluiert. Die Besiedlung mit *nichttuberkulösen Mykobakterien* ist ein zunehmendes Problem bei CF-

Patienten und -Patientinnen [57]. Die Rolle dieser Erreger im Verlauf der zystischen Fibrose ist im Moment unklar. Über den Verlauf nach Lungentransplantation bei solchen Patienten und Patientinnen gibt es bisher keine publizierten Berichte, die Indikation zur Transplantation muss deshalb auf individueller Basis gestellt werden [21].

Der Nachweis von methicillinresistentem *Staphylococcus aureus* (MRSA) kommt gelegent-

lich bei CF-Patienten und -Patientinnen vor und stellt einzig ein epidemiologisches Problem dar. Da es wirksame Antibiotika gegen MRSA gibt und da diese Keime nicht virulenter sind als Methicillin-empfindliche *S. aureus*, gilt die Kolonisation mit MRSA nicht als Kontraindikation für eine Lungentransplantation.

Verdankung: Die Autoren danken Frau Helena Boeschstein-Manner und Herrn Dr. Donatus Dreher für die kritische Durchsicht des Manuskriptes.

Literatur

- Davis PB, Drumm M, Konstan M. Cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:1229–56.
- Dennis C, Caine N, Sharples L, Smyth R, Higenbottam T, Stewart S, et al. Heart-lung transplantation for end-stage respiratory disease in patients with cystic fibrosis at Papworth Hospital. *J Heart Lung Transplant* 1993;12:893–902.
- Egan TM, Detterbeck FC, Mill MR, Paradowski LJ, Lackner RP, Ogden WD, et al. Improved results of lung transplantation for patients with cystic fibrosis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995;109:224–34.
- Reitz BA, Wallwork JL, Sharon CB, Pennock JL, Billingham ME, Oyer PE, et al. Heart-lung transplantation. Successful therapy for patients with pulmonary vascular disease. *N Engl J Med* 1982;306:557–64.
- Speich R, Boehler A, Zollinger A, Stocker R, Vogt P, Carrel T, et al. Die isolierte Lungentransplantation – Evaluation von Patienten und erste Resultate. *Schweiz Med Wochenschr* 1995;125:786–95.
- Weder W, Speich R, Boehler A, Zollinger A, Stocker R, Lang T, et al. Die isolierte Lungentransplantation. *Schweiz Med Wochenschr* 1995;125:475–82.
- Fiel S, Baldwin J, Rosenstein BJ, Beall RJ. Heart-lung transplantation in cystic fibrosis – overview. *Clin Transplant* 1989;3:162–3.
- Toronto Lung Transplant Group. Unilateral lung transplantation for pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 1986;314:1140–5.
- Kaiser LR, Pasque MK, Trulock EP, Low DE, Dresler CM, Cooper JD. Bilateral sequential lung transplantation: the procedure of choice for double-lung replacement. *Ann Thorac Surg* 1991;52:438–45.
- Ramirez JC, Patterson GA, Winton TL, de Hoyos AL, Miller JD, Maurer JR. Bilateral lung transplantation for cystic fibrosis. The Toronto Lung Transplant Group. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992;103:287–93.
- Trulock EP. Lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:789–818.
- Forty J, Hasan A, Gould FK, Corris PA, Dark JH. Single lung transplantation with simultaneous contralateral pneumonectomy for cystic fibrosis. *J Heart Lung Transplant* 1994;13:727–30.
- Shennib H, Massard G, Gauthier R, Colman N, Mulder D. Single lung transplantation for cystic fibrosis: is it an option? Cystic Fibrosis Transplant Study Group. *J Heart Lung Transplant* 1993;12:288–93.
- Couetil JP, Soubrane O, Houssin DP, Doussier BE, Chevalier PG, Guinvarch A, et al. Combined heart-lung-liver, double lung-liver, and isolated liver transplantation for cystic fibrosis in children. *Transpl Int* 1997;10:33–9.
- Dennis CM, McNeil KD, Dunning J, Stewart S, Friend PJ, Alexander G, et al. Heart-lung-liver transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1996;15:536–8.
- Tschopp JM, Brutsche MH, Frey JG, Spiliopoulos A, Nicod L, Rochat T, et al. End-stage cystic fibrosis: improved diabetes control 2 years after successful isolated pancreatic cell and double-lung transplantation. *Chest* 1997;112:1685–7.
- Starnes VA, Barr ML, Cohen RG, Hagen JA, Wells WJ, Horn MV, et al. Living-donor lobar lung transplantation experience: intermediate results. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996;112:1284–90.
- Hosenpud JD, Bennett LE, Keck BM, Fiore B, Boucek MM, Novick RJ. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: sixteenth official report – 1999. *J Heart Lung Transplant* 1999;18:611–26.
- Starnes VA, Lewiston N, Theodore J, Stoehr C, Stinson E, Shumway NE, et al. Cystic fibrosis. Target population for lung transplantation in North America in the 1990s. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992;103:1008–14.
- Kotloff RM, Zuckerman JB. Lung transplantation for cystic fibrosis: special considerations. *Chest* 1996;109:787–98.
- Yankaskas JR, Mallory GB Jr. Lung transplantation in cystic fibrosis: consensus conference statement. *Chest* 1998;113:217–26.
- Zuckerman JB, Kotloff RM. Lung transplantation for cystic fibrosis. *Clin Chest Med* 1998;19:535–54.
- Kerem E, Reisman J, Corey M, Canny GJ, Levison H. Prediction of mortality in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med* 1992;326:1187–91.
- Milla CE, Warwick WJ. Risk of death in cystic fibrosis patients with severely compromised lung function. *Chest* 1998;113:1230–4.
- Yacoub MH, Banner NR, Khaghani A, Fitzgerald M, Madden B, Tsang V, et al. Heart-lung transplantation for cystic fibrosis and subsequent domino heart transplantation. *J Heart Transplant* 1990;9:459–66.
- Ciriaco P, Egan TM, Cairns EL, Thompson JT, Detterbeck FC, Paradowski LJ. Analysis of cystic fibrosis referrals for lung transplantation. *Chest* 1995;107:1323–7.
- Huang NN, Schidlow DV, Szatrowski TH, Palmer J, Laraya-Cuasay LR, Yeung W, et al. Clinical features, survival rate, and prognostic factors in young adults with cystic fibrosis. *Am J Med* 1987;82:871–9.
- Aris RM, Neuringer IP, Weiner MA, Egan TM, Ontjes D. Severe osteoporosis before and after lung transplantation. *Chest* 1996;109:1176–83.
- Shane E, Silverberg SJ, Donovan D, Papadopoulos A, Staron RB, Adesso V, et al. Osteoporosis in lung transplantation candidates with end-stage pulmonary disease. *Am J Med* 1996;101:262–9.
- Bhudsonok GS, Lim J, Marcus R, Harkins A, Moss RB, Bachrach LK. Correlates of osteopenia in patients with cystic fibrosis. *Pediatrics* 1996;97:103–11.
- Bachrach LK, Loutit CW, Moss RB. Osteopenia in adults with cystic fibrosis. *Am J Med* 1994;96:27–34.
- Adachi JD, Bensen WG, Brown J, Hanley D, Hodsman A, Josse R, et al. Intermittent etidronate therapy to prevent corticosteroid-induced osteoporosis. *N Engl J Med* 1997;337:382–7.
- Sambrook P, Birmingham J, Kelly P, Kempler S, Nguyen T, Pocock N, et al. Prevention of corticosteroid osteoporosis. A comparison of calcium, calcitriol, and calcitonin. *N Engl J Med* 1993;328:1747–52.
- Madden BP, Hodson ME, Tsang V, Radley SR, Khaghani A, Yacoub MY. Intermediate-term results of heart-lung transplantation for cystic fibrosis. *Lancet* 1992;339:1583–7.
- Detterbeck FC, Egan TM, Mill MR. Lung transplantation after previous thoracic surgical procedures. *Ann Thorac Surg* 1995;60:139–43.

- 36 Fiel SB. Heart-lung transplantation for patients with cystic fibrosis. A test of clinical wisdom. Arch Intern Med 1991; 151:870-2.
- 37 Flume PA, Egan TM, Westerman JH, Paradowski LJ, Yankaskas JR, Detterbeck FC, et al. Lung transplantation for mechanically ventilated patients. J Heart Lung Transplant 1994;13:15-21.
- 38 Massard G, Shennib H, Metras D, Camboulives J, Viard L, Mulder DS, et al. Double-lung transplantation in mechanically ventilated patients with cystic fibrosis. Ann Thorac Surg 1993;55:1087-91.
- 39 Hodson ME, Madden BP, Steven MH, Tsang VT, Yacoub MH. Non-invasive mechanical ventilation for cystic fibrosis patients – a potential bridge to transplantation. Eur Respir J 1991;4:524-7.
- 40 Piper AJ, Parker S, Torzillo PJ, Sullivan CE, Bye PT. Nocturnal nasal IPPV stabilizes patients with cystic fibrosis and hypercapnic respiratory failure. Chest 1992;102:846-50.
- 41 Lewiston N, King V, Umetsu D, Starnes V, Marshall S, Kramer M, et al. Cystic fibrosis patients who have undergone heart-lung transplantation benefit from maxillary sinus anastomosis and repeated sinus lavage. Transplant Proc 1991; 23:1207-8.
- 42 Flume PA, Egan TM, Paradowski LJ, Detterbeck FC, Thompson JT, Yankaskas JR. Infectious complications of lung transplantation. Impact of cystic fibrosis. Am J Respir Crit Care Med 1994;149:1601-7.
- 43 Paradowski LJ. Saprophytic fungal infections and lung transplantation – revisited. J Heart Lung Transplant 1997;16: 524-31.
- 44 Paradis IL, Williams P. Infection after lung transplantation. Semin Respir Infect 1993;8:207-15.
- 45 Reichenspurner H, Gamberg P, Nitschke M, Valantine H, Hunt S, Oyer PE, et al. Significant reduction in the number of fungal infections after lung-, heart-lung, and heart transplantation using aerosolized amphotericin B prophylaxis. Transplant Proc 1997;29:627-8.
- 46 Egan JJ, Yonan N, Carroll KB, Deiraniya AK, Webb AK, Woodcock AA. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in lung allograft recipients. Eur Respir J 1996;9:169-71.
- 47 Fitzsimons EJ, Aris R, Patterson R. Recurrence of allergic bronchopulmonary aspergillosis in the posttransplant lungs of a cystic fibrosis patient. Chest 1997;112:281-2.
- 48 Saiman L, Mehar F, Niu WW, Neu HC, Shaw KJ, Miller G, et al. Antibiotic susceptibility of multiply resistant *Pseudomonas aeruginosa* isolated from patients with cystic fibrosis, including candidates for transplantation. Clin Infect Dis 1996;23:532-7.
- 49 Noyes BE, Michaels MG, Kurland G, Armitage JM, Orenstein DM. *Pseudomonas cepacia* empyema necessitatis after lung transplantation in two patients with cystic fibrosis. Chest 1994;105:1888-91.
- 50 Snell GI, de Hoyos A, Krajden M, Winton T, Maurer JR. *Pseudomonas cepacia* in lung transplant recipients with cystic fibrosis. Chest 1993;103:466-71.
- 51 Egan JJ, Chadwick P, Lowe L, Woodcock AA. The potential of nosocomial transmission of *Pseudomonas cepacia* exists at cardiopulmonary transplant centers. Chest 1994;105: 1630-1.
- 52 Lipuma JJ, Marks Austin KA, Holsclaw DS Jr, Winnie GB, Gilligan PH, Stull TL. Inapparent transmission of *Pseudomonas* (Burkholderia) *cepacia* among patients with cystic fibrosis. Pediatr Infect Dis J 1994;13:716-9.
- 53 Shreve MR, Johnson SJ, Milla CE, Wielinski CL, Regelman WE. PCR ribotyping and endonuclease subtyping in the epidemiology of *Burkholderia cepacia* infection. Am J Respir Crit Care Med 1997;155:984-9.
- 54 Steinbach S, Sun L, Jiang RZ, Flume P, Gilligan P, Egan TM, et al. Transmissibility of *Pseudomonas cepacia* infection in clinic patients and lung-transplant recipients with cystic fibrosis. N Engl J Med 1994;331:981-7.
- 55 Burns JL, Jonas M, Chi EY, Clark DK, Berger A, Griffith A. Invasion of respiratory epithelial cells by *Burkholderia* (*Pseudomonas*) *cepacia*. Infect Immun 1996;64:4054-9.
- 56 Sun L, Jiang RZ, Steinbach S, Holmes A, Campanelli C, Forstner J, et al. The emergence of a highly transmissible lineage of *cbl+* *Pseudomonas* (*Burkholderia*) *cepacia* causing CF centre epidemics in North America and Britain. Nat Med 1995;1:661-6.
- 57 Olivier KN, Yankaskas JR, Knowles MR. Nontuberculous mycobacterial pulmonary disease in cystic fibrosis. Semin Respir Infect 1996;11:272-84.
- 58 Marshall SE, Kramer MR, Lewiston NJ, Starnes VA, Theodore J. Selection and evaluation of recipients for heart-lung and lung transplantation. Chest 1990;98:1488-94.