

Aus der Abteilung Pneumologie
Zentrum Innere Medizin
der Medizinischen Hochschule Hannover
(Prof. Dr. med. T. Welte)

**Lungentransplantation bei Patienten mit Mukoviszidose an der
Medizinischen Hochschule Hannover /
Einflussfaktoren auf das Versterben während der Wartezeit**

Dissertation

Zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Hochschule Hannover

Vorgelegt von
Christian Macher
aus Kaiserslautern

Hannover, 2004

Angenommen vom Senat der Medizinischen Hochschule Hannover
am: 19.07.2005

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Hochschule Hannover

Präsident: Prof. Dr. Bitter-Suermann

Betreuer/Betreuerin der Arbeit: Prof. Dr. Jens Hohlfeld
Dr. Monika Heilmann

Referent/Referentin: Prof. Dr. Matthias Stoll

Korreferent: Priv.-Doz. Dr. Ernst Kuse

Tag der mündlichen Prüfung: 19.07.2005

Promotionsausschussmitglieder: Priv.- Doz. Dr. Rainer Lück
Prof. Dr. Matthias Karck
Prof. Dr. Benno Ure

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	3
1 Einleitung.....	5
1.1 Definition der Mukoviszidose (Cystische Fibrose, CF).....	5
1.2 Genetik.....	5
1.3 Pathophysiologie und Molekularbiologie.....	6
1.4 Auswirkung auf den Gastrointestinal-Trakt.....	8
1.5 Auswirkung auf die Lunge.....	9
1.6 Infektionen der Lunge.....	10
1.7 Lungentransplantation.....	12
1.8 Kontraindikationen für eine Lungentransplantation.....	14
1.9 Aufnahme auf die Warteliste.....	16
1.10 Aufnahmekriterien.....	17
1.11 Prognose nach einer Transplantation.....	17
1.12 Ziele dieser Arbeit.....	18
2 Material und Methoden.....	19
2.1 Patientenkollektiv.....	19
2.2 Parameter.....	20
2.2.1 Wartezeit.....	20
2.2.2 Allgemeine Parameter.....	20
2.2.3 Genetische Parameter.....	20
2.2.4 Lungenfunktion.....	21
2.2.5 Blutgasanalyse.....	21
2.2.6 Therapie.....	22
2.2.7 Komorbidität.....	23
2.2.7.1 Endokrine Pankreasinsuffizienz.....	23
2.2.7.2 Allergische bronchopulmonale Aspergillose.....	23
2.2.7.3 Hämoptoe / Pneumothoraces.....	24
2.2.7.4 Osteoporose.....	24
2.2.7.5 Leberzirrhose.....	24
2.2.7.6 Nierenfunktion.....	24
2.2.7.7 Pulmonale Hypertonie.....	25
2.2.8 Keimbesiedlung.....	26
2.3 Zeitpunkt der Datenerfassung.....	26
2.4 Statistik.....	27
3 Ergebnisse.....	29
3.1 Patientenkollektiv.....	29
3.1.1 Deskriptive Auswertung des Patientenkollektives.....	29
3.1.2 Überleben des Patientenkollektives.....	30
3.2 Parameter.....	32
3.2.1 Wartezeit.....	32
3.2.2 Allgemeine Parameter.....	34
3.2.2.1 Geschlecht.....	34
3.2.2.2 Körperlänge.....	34
3.2.2.3 Body-Mass-Index.....	34
3.2.2.4 Alter zum Aufnahmezeitpunkt auf die Warteliste.....	36
3.2.3 Genetische Parameter.....	37
3.2.3.1 Genotyp.....	37
3.2.3.2 Blutgruppe.....	38

3.2.3.3	Rhesusfaktor.....	40
3.2.4	Lungenfunktion.....	41
3.2.4.1	Ein-Sekunden-Kapazität in Prozent des Sollwertes (pFEV ₁).....	41
3.2.4.2	Vitalkapazität in Prozent des Sollwertes (%IVC).....	43
3.2.5	Blutgasanalyse.....	44
3.2.5.1	Sauerstoffpartialdruck (pO ₂).....	44
3.2.5.2	Kohlenstoffdioxidpartialdruck (pCO ₂).....	46
3.2.6	Therapie.....	48
3.2.6.1	Antibiotika.....	48
3.2.6.2	Sauerstofftherapie.....	48
3.2.7	Komorbidität.....	49
3.2.7.1	Pulmonale Hypertonie.....	49
3.2.7.2	Allergische bronchopulmonale Aspergillose.....	50
3.2.7.3	Diabetes mellitus.....	51
3.2.7.4	Hämoptoe.....	52
3.2.7.5	Pneumothoraces.....	52
3.2.7.6	Osteoporose.....	52
3.2.7.7	Niereninsuffizienz.....	53
3.2.7.8	Leberzirrhose.....	53
3.2.8	Keimnachweis.....	54
3.2.8.1	Pseudomonas aeruginosa.....	54
3.2.8.2	Burkholderia cepacia.....	55
3.2.8.3	Staphylokokkus aureus.....	56
3.2.8.4	Stenotrophomonas maltophilia.....	56
3.2.8.5	Candida albicans.....	56
3.2.8.6	Aspergillus fumigatus.....	57
4	Diskussion.....	58
5	Zusammenfassung.....	64
6	Anhang.....	65
6.1	Literaturverzeichnis.....	65
6.2	Wissenschaftliche Veröffentlichungen.....	69
6.3	Lebenslauf.....	70
6.4	Erklärung nach §2 Abs. 2, Nr. 6 und 7 der Promotionsordnung.....	71
6.5	Danksagung.....	72

1 Einleitung

1.1 Definition der Mukoviszidose (Cystische Fibrose, CF)

Die Mukoviszidose ist eine autosomal rezessiv vererbte Krankheit, die Auswirkungen auf die exokrinen Drüsen aller Organe des menschlichen Körpers hat. Die Mukoviszidose gilt als häufigste frühletale Stoffwechselerkrankung der Menschen kaukasischer Abstammung. Dabei sind beide Geschlechter gleich betroffen. Das mittlere Überlebensalter der Patienten stieg seit der Erstbeschreibung 1938 (1, 20) von wenigen Monaten bis auf 32 Jahre im Jahr 1999 (12).

1936 wurde die Mukoviszidose erstmals von Fanconi beschrieben, 1989 wurde durch Tsui der Gendefekt auf dem langen Arm des 7. Chromosoms in der Position 7q31-32 definiert. Im Jahr 1991 wurde durch Körtner der Zusammenhang zwischen dem CF-Gen und der Störung der Chloridkanäle (CFTR – Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator-Gen) der exokrinen Drüsen aufgezeigt. Durch diese Störung wird in allen exokrinen Drüsen des Körpers statt des normalviskösen ein hochvisköses Sekret gebildet (14).

1.2 Genetik

Für die Menschen kaukasischer Abstammung beträgt die Heterozygotie dieser autosomal rezessiv vererbten Erkrankung 1:20 bis 1:25, für Menschen der afrikanischen Abstammung beträgt sie ungefähr 1:200. Bei Menschen asiatischer Abstammung kommt eine Heterozygotie nur extrem selten vor. Eine Erkrankungsfrequenz (Homozygotie) für den europäischen Raum lässt sich mit einem CF-kranken Kind auf 2000-2500 Geburten errechnen (14, 41).

Es gibt bisher über 700 bekannte Mutationen des CFTR-Gens, die für die Mukoviszidose verantwortlich sind. Die Verteilung für alle 4084 gentyptisierten Patienten in Deutschland von 1995 bis 1999 ergibt, dass die Mutation $\Delta F508$ des 7. Chromosoms in 67,4% der Fälle in Deutschland gefunden wurde. Andere Mutationen treten mit einer Häufigkeit von weniger als 2% auf. Der Gendefekt G551D ist die zweithäufigste Mutation mit 1,6% (58).

1.3 Pathophysiologie und Molekularbiologie

Bei der Mukoviszidose ist das CFTR-Gen durch eine Mutation des Chromosoms 7 verändert. CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator) ist ein an der apikalen Zellwand gelegenes phosphorylierbares Glykoprotein, das einem cAMP-regulierten Chloridkanal ähnlich ist. Wenn dieses Protein durch die Mutation fehlt, an der falschen Stelle positioniert oder funktionsuntüchtig ist, werden die Chloridionenströme durch die Epithelzellmembranen verändert. Die Folge ist eine intrazelluläre Anreicherung von Chloridionen. Daraus folgt ein erhöhter Natriumionen- und Wassereinstrom in die Zelle, der das elektrochemische Gleichgewicht stört. Dies führt zu einer Wasserreduktion des Sekrets im Lumen der Drüsen, also zu einer Zunahme der Viskosität des Sekrets, dessen Abfluss dadurch behindert wird. Letztlich werden die Drüsenausführungsgänge von dem Sekret verlegt und die betroffenen Organe durch den Sekretstau sekundär zystisch und fibrotisch umgebaut.

Die CF-Mutationen werden in vier Klassen eingeteilt (s.Abb.1) (14):

Klasse-1-Mutation: Die Bildung der mRNA, die das CFTR-Gen codiert, ist gestört. Als Folge kann kein CFTR-Protein gebildet werden.

Klasse-2-Mutation: Das CFTR-Protein ist fehlerhaft strukturiert und kann nicht in die Zellmembran eingebaut werden (Vorkommen bei $\Delta F508$ -Defekt, Phenylalanin fehlt an Position 508).

Klasse-3-Mutation: Die cAMP-gesteuerte Öffnung des Chloridkanals ist durch einen Strukturfehler nicht mehr möglich.

Klasse-4-Mutation: Die Leitungsfähigkeit des Transportmoleküls wird durch eine fehlerhafte Faltung des Proteins beeinträchtigt.

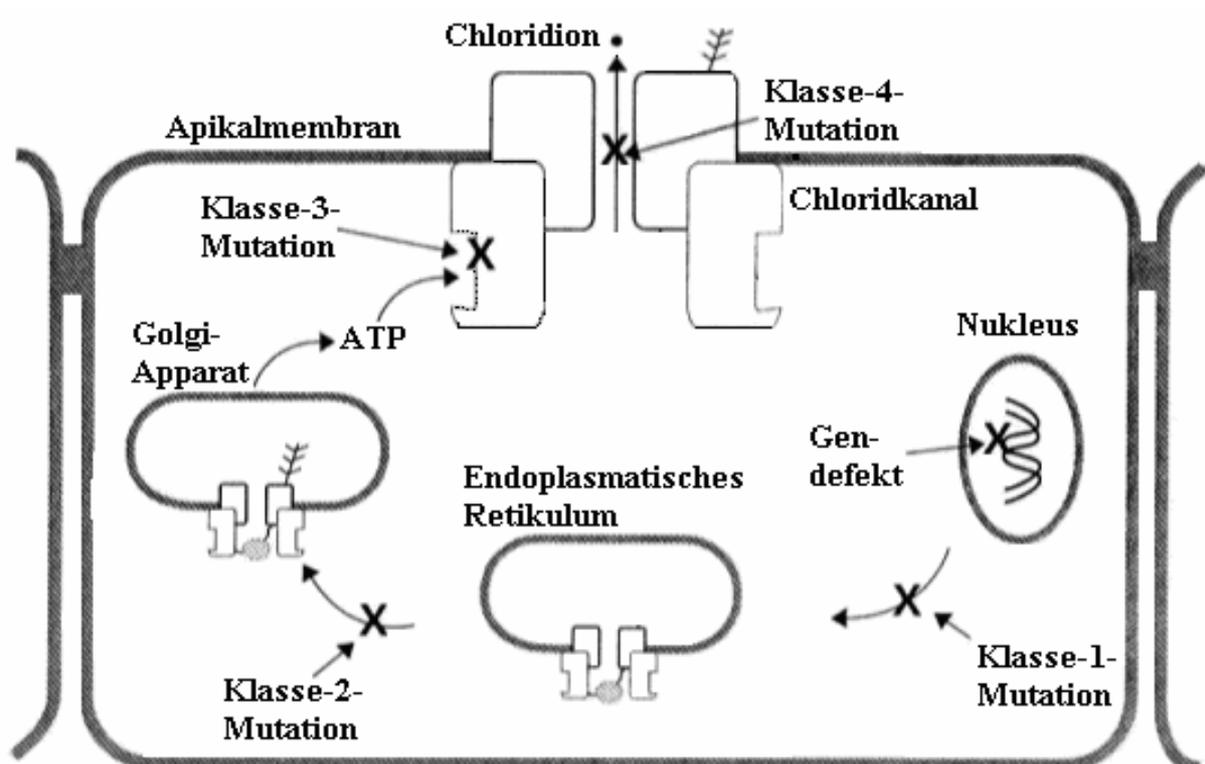


Abbildung 1: Biosynthese und Funktion des CFTR in der epithelialen Zelle nach WELSH (54)

1.4 Auswirkung auf den Gastrointestinal-Trakt

Die Störung des exokrinen Pankreasgewebes ist zu einem großen Teil genetisch festgelegt. Es kommt zu einer Pankreasinsuffizienz, wenn die Patienten auf beiden CF-Chromosomen die gleichen CF-Mutationen der Mutationsklassen 1-3 tragen. Patienten mit einer Klasse 4 - Mutation auf beiden CF-Chromosomen sind oft noch pankreassuffizient.

Die CFTR-Glykoproteine bewirken in den azinären und tubulären Zellen des Pankreas die Bildung eines wasserarmen hochviskösen Sekrets. Infolgedessen bildet sich eine obstruktive Pankreatitis mit einer sich entwickelnden Fibrose und Destruktion der Drüsenazini aus.

Es werden zu geringe Mengen an Bikarbonat und Pankreasenzymen vom Pankreas sezerniert, so dass eine Maldigestion resultiert. Zusätzlich werden die Regulationsmechanismen der Gallensekretion gestört, da diese mit Pankreas und Duodenum gekoppelt sind. Es kommt zu einem Mangel an Gallensäuren mit der Folge, dass die Emulsion und Resorption der Nahrungsfette erschwert wird. Die klinischen Folgen sind Steatorrhö, Meteorismus mit aufgeblähtem Abdomen und Schmerzen. Vor der Ära der Enzymsubstitution führte die Maldigestion durch eine Pankreasinsuffizienz häufig zum Tode der CF-Patienten.

Der fibröse Umbau des Pankreas betrifft auch die Langerhansschen Inseln. Meist ab dem zweiten Jahrzehnt entwickeln die Patienten zuerst eine gestörte Glukosetoleranz, manche später einen insulinpflichtigen Diabetes mellitus. Ein für den CF-Diabetes typisches Phänomen, die Neubildung von Inselzellen (Neosidioblastose) kann diesen Prozess nicht kompensieren (14, 28).

1.5 Auswirkung auf die Lunge

In der Lunge führt ein defektes CFTR-Glykoprotein ebenfalls zu einer Viskositätszunahme und Sekretretention des Bronchialsekrets. Dadurch kommt es zu chronischen Obstruktionen, bakterieller Kolonisation mit rezidivierenden Infektionen, die die Mukosa zerstören. Die Immunantwort des Körpers führt zu einer chronischen Entzündungsreaktion, nicht aber zu einer Elimination der Erreger.

Es entwickeln sich atelektatische, emphysematische und fibrotische Areale in der Lunge mit einer Abnahme des funktionsfähigen Lungengewebes. Daraus resultiert eine respiratorische Insuffizienz mit einer chronischen Hypoxie (14, 28, 41).

Diese Viskositätszunahme der Drüsensekrete wird von der Lunge am wenigsten toleriert, so dass über 90% der Mukoviszidosepatienten an den Folgen eines Lungenversagens versterben (21).

Bei CF-Patienten entwickelt sich je nach Grad des Umbaus der Lunge eine pulmonale Hypertension durch Untergang des Lungengewebes und der Lungengefäße. Diese wird durch die hypoxämiebedingte Vasokonstriktion der Lungengefäße weiter verstärkt. Aufgrund der pulmonalen Hypertension entwickelt sich in fortgeschrittenem Krankheitsstadium oft ein Cor pulmonale mit einer Rechtsherzinsuffizienz (28).

1.6 Infektionen der Lunge

Die meisten chronischen Infektionen der Lunge bei CF-Patienten werden durch wenige bestimmte Bakterien verursacht. Das häufigste Bakterium, das die Atemwege bei CF-Patienten besiedelt, ist *Pseudomonas aeruginosa*. Weitere häufig vorkommende Bakterien sind *Staphylokokkus aureus*, *Burkholderia cepacia*, *Stenotrophomonas maltophilia* und *Haemophilus influenzae* (41). Zusätzlich werden Pilzbesiedlungen mit *Aspergillus fumigatus* und *Candida albicans* beobachtet.

Im frühen Kindesalter wird der untere Respirationstrakt häufig zuerst mit *Staphylokokkus aureus* besiedelt. Bevor für die Behandlung respiratorischer *Staphylokokkus aureus* Besiedelungen suffiziente Antibiotika zur Verfügung standen, waren diese Besiedelungen der Hauptfaktor für die Mortalität der oft jungen Mukoviszidosepatienten. Durch die Entwicklung suffizienter antibiotischer Therapiemöglichkeiten wurde in der Vergangenheit ein Rückgang der Häufigkeit von *Staphylokokkus aureus* Besiedelungen beobachtet.

In der heutigen Zeit ist *Pseudomonas aeruginosa* das am häufigsten zu beobachtende Bakterium bei Mukoviszidosepatienten. Die Besiedelung erfolgt überwiegend bei immungeschwächten Patienten oder bei durch rezidivierende Keimbesiedelungen der Atemwege geschwächten Patienten. Die initiale Besiedelung erfolgt zumeist mit nichtmukoiden (nicht-schleimbildenden) *Pseudomonas aeruginosa* Stämmen. Diese Stämme wechseln nach einer Besiedelung typischerweise ihren Phänotyp und bilden in einer mukoiden Form Mikrokolonien in den Atemwegen. Diese Form der Besiedelung und die intrinsische Antibiotikaresistenz der meisten Stämme erschweren eine antibiotische Therapie erheblich (42).

Ein bakterieller Problemkeim ist *Burkholderia cepacia*. Ende 1999 waren 2,8% aller Mukoviszidose-Patienten in Deutschland *Burkholderia cepacia*-positiv (58).

Eine Kolonisierung mit *Burkholderia cepacia* kann zu einer chronischen Infektion ganz ohne Verschlechterung der Lungenfunktion führen oder zu einer Infektion mit nur langsamer Verschlechterung der Lungenfunktion. In ca. 20 % der Fälle kommt es zu einem rapiden Verfall, dem sogenannten *Burkholderia cepacia*-Syndrom mit tödlichem Verlauf (30). Oft ist die Kolonisierung chronisch und nur schlecht mit einem Antibiotikum zu therapieren (5). Die Multiresistenz dieses Keimes wird hauptsächlich durch eine Herabsetzung der Zellpermeabilität (25), Beta-Lactamase-Bildung (9) und veränderte Penicillin-Bindungsproteine (7) hervorgerufen. In früheren Studien wurde für eine Keimbesiedlung mit *Burkholderia cepacia* eine deutlich erhöhte Mortalität nach einer Lungentransplantation nachgewiesen (49). Später konnten durch weitere Untersuchungen an *Burkholderia cepacia*

verschiedene Species isoliert werden. Hierbei wurde für die Species Genomovar III ein signifikanter Einfluss auf das Versterben nach einer Transplantation aufgezeigt (2). Diese Species ist gleichzeitig auch die am häufigsten vorkommende mit einer Häufigkeit von 50%-80% (5, 52). Eine zusätzliche Gefahr stellen „small-colony“ Varianten dar, die vermehrt Resistenzen bilden und den Verlauf nach einer Transplantation negativ beeinflussen können (27).

1.7 Lungentransplantation

Die erste Lungentransplantation wurde 1963 von Dr. Hardy an der University of Mississippi durchgeführt (4).

Dass die Lungentransplantation zu einer erfolgreichen Therapie wurde, setzte die Lösung verschiedener Probleme voraus. So mussten erst die speziellen chirurgischen Techniken entwickelt werden. Histokompatibilitätsantigene mit ihrem Einfluss auf die Immunantwort und damit einer Abstoßungsreaktion wurden entdeckt. Nach der Einführung von Immunsuppressiva wie Ciclosporin stieg das Überleben nach einer Lungentransplantation von wenigen Monaten auf mehrere Jahre an (51).

Heutzutage ist die Lungentransplantation eine etablierte Therapie zur Behandlung der terminalen Mukoviszidose mit Verbesserung der Lebensqualität von Patienten mit cystischer Fibrose. Sie wird erst in einem späten Stadium der Manifestation der pulmonalen Auswirkungen der Erkrankung durchgeführt (13, 16, 5113).

Der Gendefekt, dem die cystische Fibrose der Lunge zugrunde liegt, tritt nach einer Transplantation in der transplantierten Lunge nicht mehr auf. Nach einer Lungentransplantation kann es aber zu einer Bronchiolitis obliterans, einer chronischen Abstoßungsreaktion kommen. Es tritt eine Rebesiedlung der Lunge mit Bakterien und Pilzen wie etwa *Pseudomonas aeruginosa* aus dem Hals-Nasen-Rachenbereich auf (28).

Als Verfahren der Transplantation hat sich bei Patienten mit Mukoviszidose die bilaterale Lungentransplantation gegenüber einer unilateralen Transplantation durchgesetzt. Die unilaterale Transplantation von nur einem Lungenflügel hat sich wegen der sehr schnellen Rekolonisierung des Transplantats mit Keimen aus dem patienteneigenen Lungenflügel und den resultierenden perioperativen infektiösen Komplikationen nicht etablieren können (16, 32).

Die Transplantation der Lungenflügel wird nicht mehr als Doppellungen- (En-bloc-) Transplantation, sondern als sequentielle bilaterale Lungentransplantation mit zwei bronchialen Anastomosen statt einer Trachealanastomose durchgeführt. Der Vorteil bei dieser Transplantationstechnik ist der mögliche Verzicht auf den Einsatz einer Herz-Lungen-Maschine, da die beiden Lungenflügel nacheinander transplantiert werden (51).

Die Organisation und Verteilung der Organe für eine Transplantation wird zentral durch die Organisation Eurotransplant in den Niederlanden geregelt. So sollen die Transplantationspatienten das an Größe und Gewebeeigenschaften für sie optimale verfügbare Organ nach möglichst kurzer Wartezeit erhalten (19). Die Mukoviszidose ist mittlerweile die zweithäufigste Indikation für eine Lungentransplantation (37).

Ende 1999 lebten in Deutschland 4976 Mukoviszidosepatienten (58).

Insgesamt standen in den Jahren 1999 bis 2002 1212 Patienten in Deutschland für eine Lungentransplantation auf der Warteliste wovon 596 Patienten transplantiert worden sind. Von diesen standen im Jahr 1999 242 bei Eurotransplant auf der Warteliste, wovon 125 Patienten transplantiert worden sind. Die Patientenzahl stieg weiter stetig an, so dass im Jahr 2002 347 Patienten für eine Lungentransplantation bei Eurotransplant registriert waren wovon 199 Patienten transplantiert worden sind. (19). Seit der Etablierung der Lungentransplantation ist die Anzahl der für eine Transplantation angemeldeten Patienten stetig gestiegen.

Die erste Lungentransplantation bei einem CF-Patienten in Hannover wurde als Herz-Lungentransplantation durchgeführt, nachfolgende Transplantationen wurden als sequentielle bilaterale Lungentransplantationen durchgeführt (56).

Einen „High urgency“-Status für Patienten auf der Warteliste von Eurotransplant, die besonders dringlich transplantiert werden müssen, gibt es seit dem 23.08.2000. Diese Patienten befinden sich in einer akut lebensbedrohlichen Situation. Die Meldung eines Patienten für diesen Status muss gesondert begründet werden und ist nur für zwei Wochen gültig. Nach Ablauf dieser Frist muss die „High urgency“-Anmeldung wieder erneut gestellt werden (6, 19).

1.8 Kontraindikationen für eine Lungentransplantation

Ein Grund für die steigende Anzahl an Transplantationen besteht darin, dass immer mehr absolute Kontraindikationen einer Transplantation durch verbesserte Therapiekonzepte zu relativen Kontraindikationen geworden sind.

Vorangegangene chirurgische oder chemische Pleurodesen stellen heutzutage keine absolute Kontraindikation für eine Lungentransplantation mehr dar (32). Die Keimbesiedlung mit *Burkholderia cepacia* oder anderen multiresistenten Keimen ist nicht mehr für alle Zentren eine absolute Kontraindikation (5).

Zur Zeit gelten an der MHH die durch Niedermeyer et al. aufgestellten Kontraindikationen (s.Tab.1)(39).

Absolute Kontraindikationen:
HIV-Infektion oder andere floride Infektion
Maligne Tumorerkrankung <ul style="list-style-type: none"> a) Rezidivfreiheit mind. 2 Jahre außer b) b) Rezidivfrei mind. 5 Jahre für Nierenzell-CA Stadium 2, Mamma-CA Stadium 2, Colon-CA > Stadium Dukes A, Melanom Level 3 Eindringtiefe n. Clark
Suchtverhalten einschließlich Nikotinkonsum während der letzten 6 Monate
Relative Kontraindikationen:
Allgemeinzustand <ul style="list-style-type: none"> ▪ Kachexie (ca. < 70% Idealgewicht), massiv reduzierte Muskelmasse ▪ Adipositas (ca. > 130% Idealgewicht) ▪ Maschinelle Beatmung (Ausnahme: nicht-invasive Beatmung)
Chirurgisch-technische Probleme <ul style="list-style-type: none"> ▪ Schwere Thoraxdeformität, ausgedehnte Pleuraverwachsungen (Voroperationen), nicht korrigierbare Gefäßmalformation, nicht substituierbarer Gerinnungsdefekt
Begleiterkrankungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearence < 50% des Soll) ▪ Lebererkrankungen (chron. aggressive Hepatitis B, Hepatitis C oder Leberzirrhose mit relevanter Funktionseinschränkung) ▪ Nicht korrigierbare koronare Herzkrankheit oder signifikante Einschränkung der linksventrikulären Funktion (für SLTx + BLTx) ▪ Pan-resistente Keimbesiedlung (z.B. Burkholderia cepacia) ▪ Symptomatische Osteoporose ▪ Neurologische, neuromuskuläre und psychiatrische Krankheiten (Myopathien, Krampfleiden, multiple Sklerose, zerebrovaskuläre Erkrankungen, psychiatrische Leiden, etc.)
Systemerkrankungen mit relevanter extrapulmonaler Manifestation <ul style="list-style-type: none"> ▪ Vaskulitis ▪ Kollagenosen
Psychosoziale Probleme <ul style="list-style-type: none"> ▪ Schlechte Mitarbeit bei der bisherigen Therapie

Tabelle 1: Absolute und relative Kontraindikationen für eine Lungentransplantation (39)

1.9 Aufnahme auf die Warteliste

Die Schwierigkeit besteht darin, den richtigen Zeitpunkt der Aufnahme auf die Warteliste zu finden. Die Einschätzung der Progredienz der Verschlechterung der Lungenfunktion und die geschätzte Wartezeit sind die wesentlichen Kriterien, um den richtigen Zeitpunkt festzulegen. Erfolgt die Aufnahme und somit die Transplantation zu früh, wäre die Lebensfähigkeit der eigenen Lunge des Patienten nicht hinreichend ausgeschöpft und der Patient wäre zu früh den Risiken einer Operation ausgesetzt. Je später dagegen die Aufnahme und Transplantation erfolgen, desto höher ist die Wahrscheinlichkeit, dass der Patient auf der Warteliste verstirbt.

Um die Verschlechterung der Lungenfunktion einschätzen zu können, wurden verschiedene Modelle entwickelt. Durchgesetzt hat sich als allgemeine Richtlinie, die Aufnahme auf die Warteliste dann durchzuführen, wenn das 2-Jahres-Überleben des Patienten auf weniger als 50% geschätzt wird. Als signifikantester Parameter hierfür galt nach einer Studie von Kerem et al. (1992) eine prozentuale Ein-Sekunden-Kapazität des Sollwertes $pFEV_1 < 30\%$ (31).

In darauf folgenden Studien wurde gezeigt, dass Patienten, die nur aufgrund des Kriteriums einer $pFEV_1 < 30\%$ auf die Warteliste aufgenommen und transplantiert worden sind, keinen Überlebensvorteil gegenüber denen hatten, die nicht transplantiert worden sind (15, 57).

Daraufhin wurden Modelle entwickelt, die sich mehrerer Parameter bedienen, um das Überleben exakter vorausszusagen. Liou et al. kamen zu dem Ergebnis, dass ein höheres Alter, weibliches Geschlecht, Diabetes mellitus, Keimbörsiedlungen mit *Burkholderia cepacia* und eine erhöhte Anzahl an Infektexazerbationen sich negativ auf das Überleben auswirken (35).

1.10 Aufnahmekriterien

Auf einer Konsensus-Konferenz 1998 wurden Richtlinien für die Auswahl von Patienten für eine Lungentransplantation erarbeitet (57). Sie wurden nach einer Überarbeitung durch Niedermeyer et al. in der MHH angewendet (39).

pFEV ₁ < 30% des Sollwertes
PaO ₂ < 55 mm Hg (7.3 kPa)
PaCO ₂ > 50 mm Hg (6.7 kPa)
Bodymass-Index < 18 kg/m ²
Progressive Gasaustausch- und Lungenfunktionsverschlechterung Rezidivierende, lebensbedrohliche Hämoptoe Therapierefraktäre Pneumothoraces
Relativ: Besiedelung mit multiresistenten Keimen
Junge weibliche Patienten mit raschem Krankheitsprozess haben möglicherweise eine besonders schlechte Prognose: frühe Aufnahme auf die Warteliste

Tabelle 2: Richtlinien für die Aufnahme auf die Lungentransplantationswarteliste (39)

1.11 Prognose nach einer Transplantation

Andere Zentren in Kanada und Frankreich lieferten Anfang der neunziger Jahre in ihren Studien 1-Jahres-Überlebensraten von 58% und 64% (40, 47). Mittlerweile haben sich chirurgische Techniken und postoperatives Management so weit verbessert, dass in den letzten Jahren 1-Jahres-Überlebensraten von 80-90% und 5-Jahres-Überlebensraten von 60-70% nach einer Transplantation erreicht wurden (5, 17).

An der MHH lagen die 1- und 5- Jahres-Überlebensraten von CF-Patienten bei 90% und 78% für diejenigen Patienten, die von Dezember 1987 bis September 1998 transplantiert worden sind (26).

1.12 Ziele dieser Arbeit

Diese Studie sollte zu einer Verbesserung des Überlebens der Mukoviszidosepatienten beitragen, die auf die Warteliste für eine Lungentransplantation an der MHH aufgenommen werden sollen. Es sollte untersucht werden, ob eine Anpassung oder Erweiterung der Kriterien für die Aufnahme auf die Lungentransplantationswarteliste möglich ist. Dazu sollte das Überleben von Patienten, die sich auf der Warteliste befinden, retrospektiv in Abhängigkeit von einzelnen Parametern statistisch analysiert werden und die Ergebnisse mit anderen Studien verglichen werden.

2 Material und Methoden

2.1 Patientenkollektiv

Das Patientenkollektiv bestand aus Patienten, deren Diagnose der Mukoviszidose durch einen wiederholten pathologischen Schweißtest bzw. durch ein genetisches Gutachten gesichert wurde. Die Patienten wurden durch die Mukoviszidose-Ambulanz für Erwachsene der Abteilung Pneumologie im Zentrum für Innere Medizin der MHH betreut. Die Mukoviszidose-Ambulanz ist 1992 gegründet worden. Davor wurden die erwachsenen Patienten durch die pneumologische Ambulanz der Kinderklinik der MHH mitbetreut.

Seit Beginn des Lungentransplantationsprogramms an der Medizinischen Hochschule Hannover im Jahre 1988 bis zum Ende des Beobachtungszeitraumes dieser Arbeit am 1.4.2002 standen 127 erwachsene Mukoviszidose-Patienten auf der Lungentransplantationswarteliste. Diese wurden retrospektiv hinsichtlich ihres Überlebens auf der Lungentransplantationswarteliste statistisch analysiert.

Die ambulante Evaluation der Patienten für die Aufnahme auf die Lungentransplantationswarteliste fand in der Mukoviszidose-Ambulanz statt. Weiterhin wurden die Patienten dem Transplantationsgesetz nach alle sechs Monate in der Mukoviszidose-Ambulanz untersucht.

Insgesamt wurden an der MHH bei 63 erwachsenen Mukoviszidose-Patienten 74 Lungentransplantationen durchgeführt.

2.2 Parameter

2.2.1 Wartezeit

Ab dem Datum der Aufnahme auf die Warteliste begann die Wartezeit eines Patienten. Sie endete für die Studie mit der Transplantation, dem Ende des Beobachtungszeitraumes am 1.4.2002 oder dem Versterben des Patienten.

2.2.2 Allgemeine Parameter

Es wurden für jeden Patienten als anthropometrische Daten das Geschlecht und die Körperlänge zum Zeitpunkt der Aufnahme erfasst. Das Körpergewicht wurde zum Zeitpunkt der Aufnahme, wie auch nach sechs, zwölf und achtzehn Monaten gemessen. Anhand des Körpergewichtes und der Körperlänge konnte zu diesen Zeitpunkten der Body-Mass-Index berechnet werden.

Für jeden Patienten wurde das Geburtsdatum und bei Versterben das Todesdatum als chronographische Daten zugeordnet.

Wurde ein Patient zweimal lungentransplantiert, wurden die Daten für die Aufnahme auf die Warteliste der zweiten Transplantation nicht erfasst.

Mit dem Geburtsdatum und dem Ende der Datenerfassung zum 1.4.2002, oder bei Tod eines Patienten zum Todesdatum, wurde das Alter errechnet. Das Alter zum Zeitpunkt der Aufnahme auf die Warteliste konnte ebenfalls berechnet werden.

2.2.3 Genetische Parameter

Die Blutgruppe nach dem AB0-System und der Rhesusfaktor wurden erfasst. Die Lokalisation des Gendefektes des CFTR-Gens wurde anhand eines humangenetischen Gutachtens festgestellt.

2.2.4 Lungenfunktion

Die Lungenfunktionsuntersuchungen wurden mit einem Ganzkörperplethysmographen („Bodyscope“ der Firma Ganshorn/Niederlauer) durchgeführt. Von den bei der Lungenfunktionsuntersuchung gemessenen Daten gingen der prozentuale Sollwert der inspiratorischen Vitalkapazität (%IVC) und der prozentuale Sollwert der Ein-Sekunden-Kapazität (pFEV₁) in die Auswertung ein.

Die Patienten wurden anhand ihres pFEV₁ (prozentualen Sollwertes der Ein-Sekunden-Kapazität) zum Aufnahmezeitpunkt auf die Warteliste in zwei Gruppen mit einem pFEV₁ ≥ 30% und einem pFEV₁ < 30% eingeteilt. Diese Grenze wurde in den Richtlinien für die Aufnahme auf die Lungentransplantationswarteliste empfohlen (39). Die Überlebensfunktionen beider Gruppen wurden daraufhin verglichen.

2.2.5 Blutgasanalyse

In der kapillären Blutgasanalyse wurden aus hyperämisiertem Kapillarblut des Ohrläppchens die Partialdrücke für Sauerstoff (pO₂) und Kohlendioxid (pCO₂) und die Sauerstoffsättigung bei Raumluft gemessen.

Für den Vergleich von Überlebensfunktionen wurden die Patienten willkürlich in eine Gruppe mit einem pO₂ ≥ 50 mmHg (n=61) zum Aufnahmezeitpunkt und in eine zweite Gruppe mit Patienten mit einem pO₂ < 50 mmHg (n=28) eingeteilt. Eine Blutgasanalyse lag nicht bei allen Patienten zum Aufnahmezeitpunkt vor.

Die Patienten wurden für die Analyse des pCO₂-Wertes zum Zeitpunkt der Aufnahme auf die Warteliste in zwei Gruppen unterteilt. Patienten mit einem pCO₂ ≥ 50 mmHg wurden in einer Gruppe (n=32) und Patienten mit einem pCO₂ < 50 mmHg in einer zweiten Gruppe (n=57) zusammengefasst. Bei sauerstoffpflichtigen Patienten wurde diese Messung während einer Sauerstoffinhalation durchgeführt und der Sauerstoff-Flow dokumentiert.

2.2.6 Therapie

In die Datenbank wurde sowohl die Durchführung einer oralen antibiotischen Dauertherapie (mindestens 3 Monate) als auch die Durchführung einer inhalativen antibiotischen Therapie aufgenommen. Zusätzlich wurde die Anzahl der intravenösen pseudomonaswirksamen antibiotischen Therapien aufgezeichnet. Diese bestanden aus Kombinationstherapien aus einem pseudomonaswirksamen Cephalosporin oder Meropenem mit einem Aminoglykosid und wurden in den meisten Fällen zwei Wochen lang dreimal täglich durchgeführt. Dies geschah entweder unter stationären Bedingungen oder, bei relativ gutem Gesundheitszustand des Patienten, ambulant.

Die Kortisontherapie wurde als orale und / oder inhalative Therapieform dokumentiert.

Wurde eine Sauerstofflangzeittherapie bei einem Patienten durchgeführt, so wurde das Datum des Beginns der Therapie und der benötigte Sauerstoff-Flow erfasst.

2.2.7 Komorbidität

2.2.7.1 Endokrine Pankreasinsuffizienz

Das Datum der Erstmanifestation einer endokrinen Pankreasinsuffizienz in Form eines Diabetes mellitus wurde erfasst. Die Diagnose einer pathologischen Glukoseverwertung wurde anhand eines oralen Glukose-Toleranz-Testes aus kapillärem Vollblut nach WHO-Kriterien gestellt. Damit wurde jeweils ein Normalbefund, eine pathologische Glukosetoleranz oder ein Diabetes mellitus erfasst. Die weitere Einteilung des Diabetes in einen medikamentös behandelten Diabetes oder einen insulinpflichtigen Diabetes wurde je nach dokumentierter Therapie in die Datenbank aufgenommen.

2.2.7.2 Allergische bronchopulmonale Aspergillose

Das Auftreten einer allergischen bronchopulmonalen Aspergillose (ABPA) nach einer Besiedlung mit Aspergillen in der Krankengeschichte wurde ermittelt.

Eine ABPA wurde diagnostiziert, wenn fünf der folgenden acht Kriterien in der Krankengeschichte des Patienten festgestellt worden sind (11, 23):

1. Asthma
2. Hautreaktion vom Soforttyp auf <i>Aspergillus fumigatus</i>
3. Nachweis von IgG-Antikörpern (<i>Aspergillus fumigatus</i>)
4. Erhöhter Gesamt-IgE-Spiegel (>1000 ng/ml oder 417 IU/ml)
5. Erhöhter Serumspiegel von IgE auf <i>Aspergillus fumigatus</i>
6. Proximale Bronchiektasien
7. Infiltrate im Röntgen-Thorax-Bild
8. Periphere Eosinophilie zusammen mit röntgenologischen Infiltraten

Tabelle 3: Feststellung einer allergischen bronchopulmonalen Aspergillose (11, 23)

2.2.7.3 Hämoptoe / Pneumothoraces

Weitere pulmonale Komplikationen wie eine Hämoptoe und Pneumothoraces in der Krankengeschichte wurden erfasst.

2.2.7.4 Osteoporose

Aus den Krankenakten wurde als Form einer Störung des Kalziumstoffwechsels das Vorliegen der gestellten Diagnose einer Osteoporose nach einer Knochendichtemessung ermittelt. Entsprechend den WHO-Kriterien für eine Osteopenie galt der T-Score, als eine Standardabweichung unterhalb des Mittelwertes der Knochendichte gesunder Menschen im Alter von 30 Jahren von -1,0 bis -2,5 Standardabweichung. Eine Osteoporose wurde ab einem T-Score von $< -2,5$ Standardabweichung angenommen. Trat zusätzlich eine Fraktur ohne adäquates Trauma auf, wurde eine Osteoporose mit Komplikation diagnostiziert.

2.2.7.5 Leberzirrhose

Leberveränderungen, die von dem Normalbefund der Leber abweichen, sind erfasst worden. Die Leberveränderungen wurden anhand der sonografischen und klinischen Befunde, die zwischen einem Leberumbau ohne Zirrhose und einer Leberzirrhose unterschieden hatten, aufgezeichnet. Das Vorhandensein von Komplikationen der Leberzirrhose wie Blutungen aus Kollateralkreisläufen bei portaler Hypertension, Aszites oder hepatische Enzephalopathie wurde ebenfalls aufgenommen.

2.2.7.6 Nierenfunktion

Als Laborparameter für die Nierenfunktion diente der Serumkreatininwert.

2.2.7.7 Pulmonale Hypertonie

Die Einteilung der pulmonalen Hypertonie erfolgte nach den Befunden einer Rechtsherzkatheter-Untersuchung oder echokardiographisch. Die ermittelten mittleren Drücke in der Pulmonalarterie wurden in fünf verschiedene Grade eingeteilt. In der weiteren Auswertung wurden die Patienten in eine Gruppe mit normalem und eine zweite mit erhöhtem mittlerem Pulmonalarteriendruck eingeteilt:

Grad	Mittlerer Druck der Pulmonalarterie	Bei Belastung
0	Normal: 9-18 mmHg	< 27 mmHg
1	Normal: 9-18 mmHg	> 27 mmHg
2	Erhöht: 19-35 mmHg	> 27 mmHg
3	Erhöht: 36-50 mmHg	
4	Erhöht: > 50 mmHg	

Tabelle 4: Gradeinteilung der pulmonalen Hypertonie (28)

2.2.8 Keimbesiedlung

Die Proben, die in der Mukoviszidose-Ambulanz aus dem Sputum oder einem tiefen Rachenabstrich entnommen worden sind, wurden im Institut für Medizinische Mikrobiologie der MHH in einem Speziallabor für Mukoviszidose-Patienten auf Bakterien und Pilze hin untersucht.

Die Patienten wurden in eine Pseudomonas-positive und eine Pseudomonas-negative Gruppe eingeteilt. Desweiteren wurden zwei Gruppen für Staphylokokken-positive und -negative Patienten gebildet.

Resistenzen gegen Antibiotika von Pseudomonas aeruginosa und Staphylococcus aureus wurden anhand eines Antibiogramms erfasst. Patienten mit Pseudomonas aeruginosa wurden in die Gruppen „multiresistent“ oder „nicht multiresistent“ eingeteilt. Als multiresistent wurden Keime definiert, wenn nur noch eine Antibiotikagruppe oder keine Gruppe mehr zur Therapie zur Verfügung stand. Zu den Antibiotikagruppen zählen hierbei Penicilline, Cephalosporine, Chinolone und Carbapeneme.

Bei einer Staphylococcus aureus Keimbesiedlung wurden eine zusätzliche Oxacillinresistenz erfasst und entsprechende Gruppen gebildet.

Eine bakterielle Besiedlung mit Problemkeimen wie Burkholderia cepacia und Stenotrophomonas maltophilia wurde ebenfalls erfasst und eine Gruppeneinteilung je nach Besiedlung durchgeführt.

Neben der bakteriellen Besiedlung wurde ein Pilznachweis diagnostiziert und die Patienten entsprechend einer vorhandenen Besiedlung mit Aspergillus fumigatus und Candida albicans in Gruppen eingeteilt.

2.3 Zeitpunkt der Datenerfassung

Der Zeitpunkt für die Erfassung der Daten eines Patienten ist das Datum der Aufnahme auf die Lungentransplantationswarteliste. Nach der Aufnahme auf die Warteliste wurden die Daten der Lungenfunktion und der Blutgasanalyse über einen Zeitraum von 18 Monaten mit einem zeitlichen Abstand von jeweils 6 Monaten erfasst. Anhand dieses Verlaufes wurden Veränderungen im Sinne von Zunahmen oder Abnahmen für die einzelnen Lungenfunktionsparameter ermittelt.

2.4 Statistik

Die statistische Analyse wurde mit Hilfe des Programms „SPSS für Windows“ Version 11.0.1 der Firma SPSS Inc. auf einem PC (Betriebssystem: Windows XP von Microsoft) angefertigt. Sie bezieht deskriptive Häufigkeitsanalysen, univariate Datenanalysen, Kaplan-Meier-Analysen und multivariate COX-Regressions-Statistiken mit ein.

Häufigkeitstabellen wurden für qualitative Variablen erstellt. Für quantitative Variablen wurden der Mittelwert, Median, Minimalwert, Maximalwert und die Standardabweichung ermittelt. Die Angabe des Mittelwertes und der Standardabweichung erfolgte in der Form: Mittelwert \pm Standardabweichung.

Die „Schiefe“ und „Kurtosis“ wurden für jede quantitative Variable berechnet, um die Symmetrie der Datenverteilung festzustellen. Für die Verteilung der Wartezeit betrug die „Schiefe“ +1,2, der häufigste Wert ist somit kleiner als der Mittelwert, die Verteilung ist nur leicht „rechtsschief“.

Die „Kurtosis“ betrug +1,4, die Werte konzentrieren sich im Vergleich zu einer Normalverteilung nur wenig mehr um den Mittelwert.

Insgesamt waren die Wartezeit und alle anderen quantitativen Variablen noch annähernd symmetrisch verteilt.

Für Variablen mit weitgehend symmetrischer Datenverteilung ist die Berechnung der Standardabweichung oder des t-Testes für Mittelwerte legitimiert (18).

Überlebensstatistiken mit Hilfe der Kaplan-Meier-Analyse und Sterbetafeln wurden für qualitative Variablen erstellt. Als entscheidendes Ereignis für die Kaplan-Meier-Analyse wurde der Tod eines nicht transplantierten Patienten auf der Warteliste definiert. Transplantierte Patienten oder Patienten, die am Ende der Datenerfassung auf ein Organ gewartet haben, gingen zensiert in die Überlebensanalyse mit ein.

Quantitative Variablen wurden in Gruppen gesplittet, von diesen Gruppen wurden die Überlebensfunktionen nach Kaplan-Meier auf einen signifikanten Unterschied mit dem Logrank-Test verglichen. Für Werte von $p < 0,05$ wurde der Unterschied als signifikant angesehen und war nicht durch Zufall zu erklären (18).

Bei signifikanten Unterschieden der Überlebensfunktionen zweier Gruppen wurde das Risiko für ein Versterben einer der beiden Gruppen gegenüber der anderen Gruppe berechnet. Dafür diente folgende Formel:

$$\text{Risiko} = [(1 - \text{Überleben Gruppe A}) / \text{Überleben Gruppe A}] / [(1 - \text{Überleben Gruppe B}) / \text{Überleben Gruppe B}].$$

Das Überleben der einzelnen Gruppen wurde anhand der Kaplan-Meier-Analyse nach einem Jahr abgelesen.

Eine vorwärts und rückwärts gerichtete schrittweise multivariate COX-Regressionsanalyse wurde für alle Variablen, die in der Kaplan-Meier-Analyse einen signifikanten Unterschied für das Überleben gezeigt haben, durchgeführt. Dabei wurde getestet, welche Auswirkungen das Vorhandensein eines Risikofaktors auf die Überlebenschance hat und inwiefern mehrere Faktoren interagieren.

3 Ergebnisse

3.1 Patientenkollektiv

3.1.1 Deskriptive Auswertung des Patientenkollektives

Alle 127 Patienten, die in dem Zeitraum vom 31.05.1988 bis zum 01.04.2002 auf der Lungentransplantationswarteliste der MHH gestanden haben, wurden erfasst. Am Ende des Erfassungszeitraumes sind 36 von 127 (28,3%) Patienten auf der Warteliste ohne Transplantation verstorben. Zu diesem Zeitpunkt haben noch 28 (22,0%) auf ein Spenderorgan gewartet. Einer Transplantation wurden in dem Beobachtungszeitraum 63 (49,7%) Patienten zugeführt und 11 (8,7%) Patienten sind zweimal lungentransplantiert worden.

Es ergab sich folgende Anzahl an Transplantationen von erwachsenen Mukoviszidosepatienten pro Jahr:

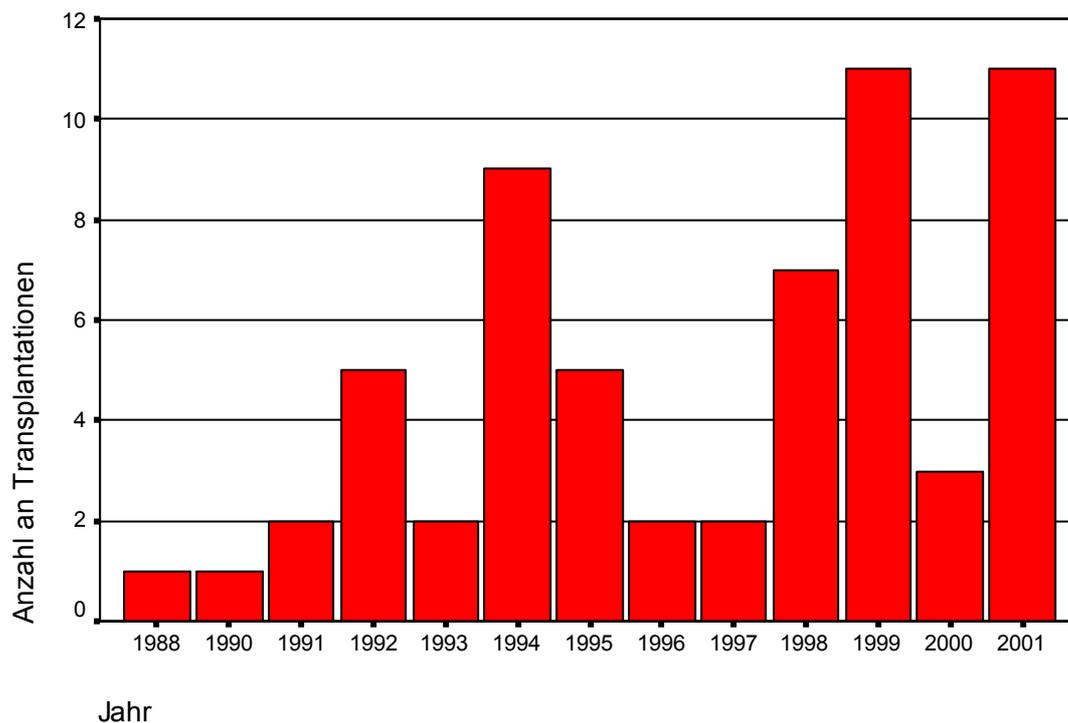


Abbildung 2: Lungentransplantationen von Mukoviszidosepatienten pro Jahr an der MHH von 1988 bis 2001

3.1.2 Überleben des Patientenkollektives

In der Überlebensanalyse der gesamten Patienten auf der Warteliste zeigte sich folgendes:

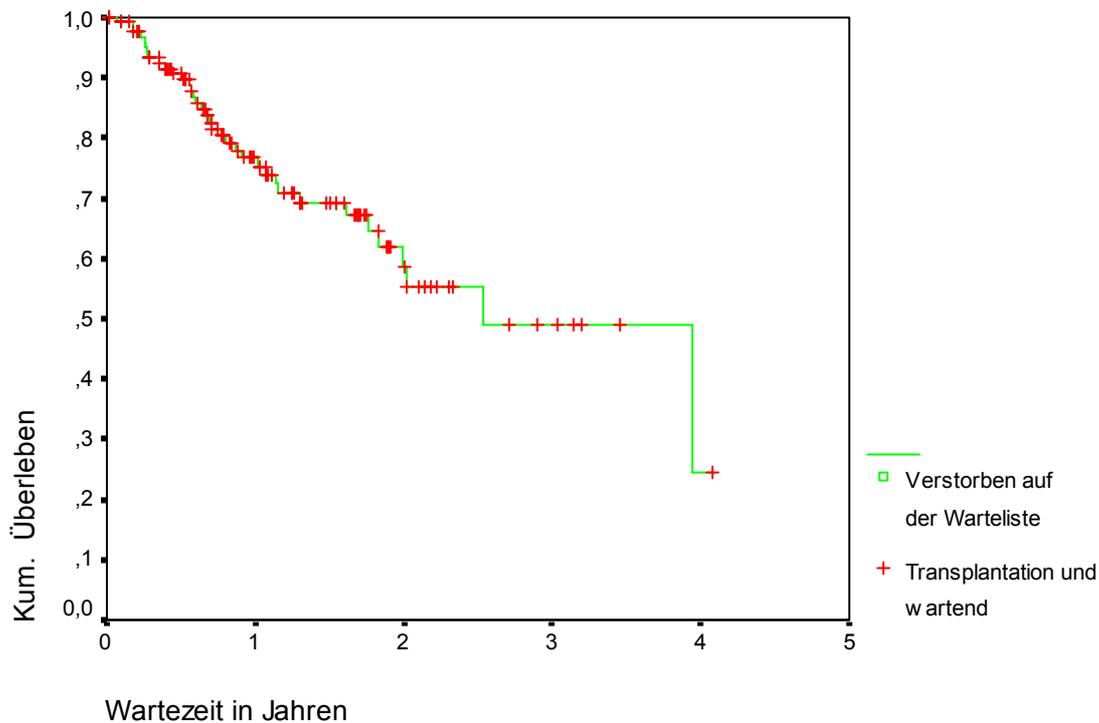


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Analyse aller Mukoviszidosepatienten (n=127) auf der Warteliste für Lungentransplantationen der MHH

Nach einem Jahr Wartezeit lebten noch 77% der Patienten auf der Warteliste. Ein Jahr später, nach zwei Jahren Wartezeit, lebten noch 59% der Patienten auf der Warteliste. Nach einer Wartezeit von 3 Jahren haben noch 49% der Patienten gelebt und auf der Warteliste gestanden.

In Quartilen dargestellt ließ sich ablesen, dass 75% der Patienten nach 1,1 Jahren lebten und 50% der Patienten nach 2,5 Jahren Wartezeit noch lebten.

Um eine Aussage über das Überleben aktueller Patienten zu erhalten, wurde eine Kaplan-Meier-Statistik für Patienten erstellt, die ab dem 1.1.1998 auf der Warteliste gestanden haben (s.Abb.8). 69 Patienten waren bis zum 1.4.2002 auf der Warteliste, 34 (49,3%) Patienten wurden transplantiert, 7 (10,1%) Patienten sind während der Wartezeit verstorben und am Ende des Beobachtungszeitraumes warteten noch 28 (40,6%) Patienten auf eine Transplantation.

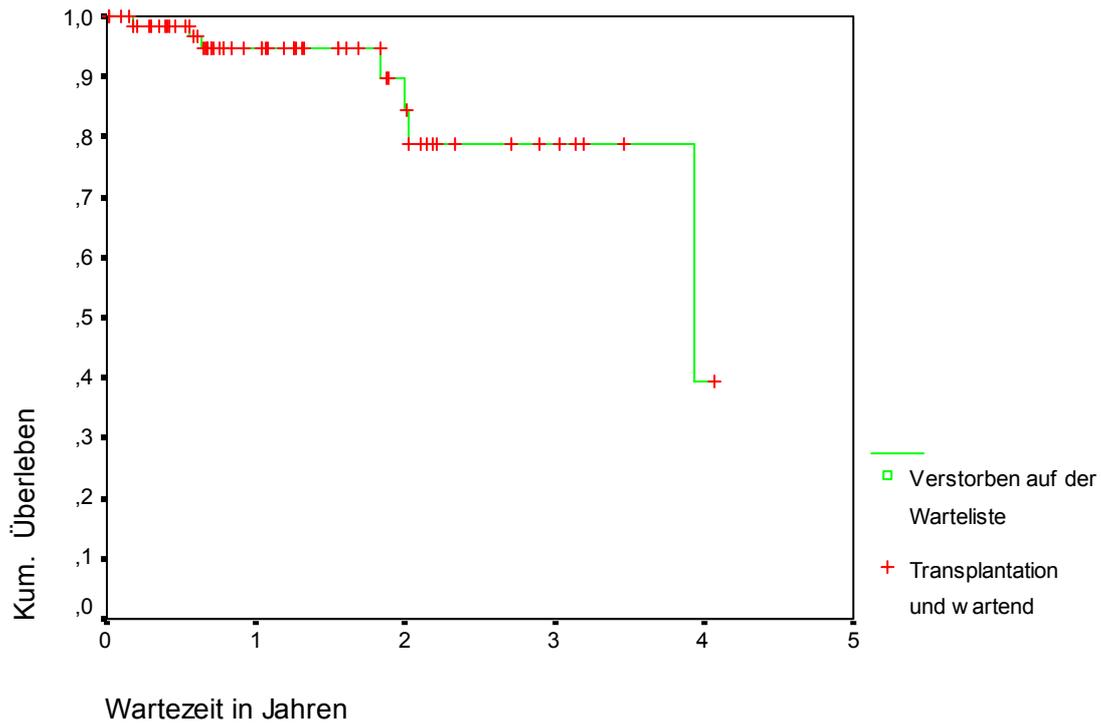


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Analyse der Mukoviszidosepatienten (n=69), die ab 1.1.1998 auf die Warteliste für Lungentransplantationen in der MHH aufgenommen worden sind

Nach einem Jahr auf der Warteliste lebten 94,6% der Patienten, nach zwei Jahren waren es 84,6% und nach drei Jahren warteten noch 78,9% der Patienten auf eine Transplantation.

3.2 Parameter

3.2.1 Wartezeit

Im Gesamtkollektiv betrug die Wartezeit im Mittel $1,11 \pm 0,85$ Jahre, bei einem Median von 0,86 Jahren, einem Minimum von 4 Tagen und einem Maximum von 4,07 Jahren.

Für 75% der Patienten endete die Wartezeit innerhalb von 20 Monaten, für 85% der Patienten innerhalb von 2 Jahren. Und spätestens nach 3,0 Jahren endete die Wartezeit für 95% der Patienten durch eine Transplantation, durch Versterben oder das Ende des Beobachtungszeitraumes.

63 (50%) Patienten wurden transplantiert, sie warteten $1,1 \pm 0,70$ Jahre mit einem Median von 1,0 Jahren, einem Minimum von 7 Tagen und einem Maximum von 3,0 Jahren. 95% dieser Patienten wurden nach 2,3 Jahren einer Transplantation zugeführt (s.Abb.9).

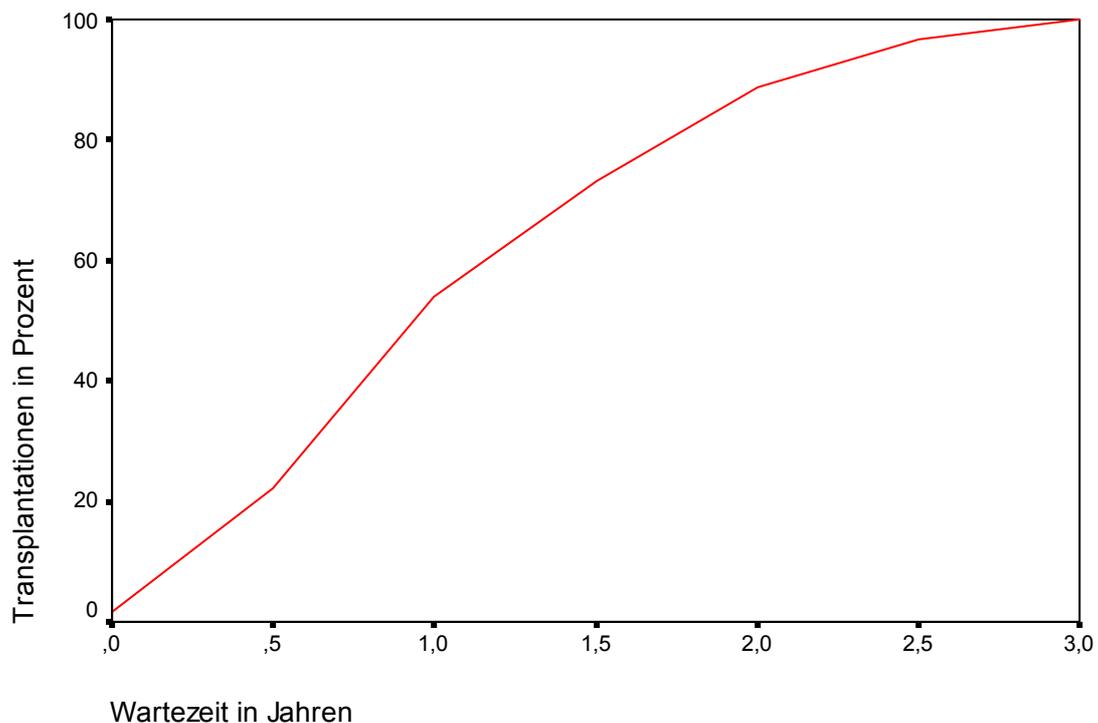


Abbildung 5: Die Rate der transplantierten Patienten in Abhängigkeit von der Wartezeit

Nach 1998 wurde eine erhöhte Anzahl an Patienten, die auf die Warteliste aufgenommen worden sind, festgestellt (s.Abb.10). Die Wartezeit der in den Jahren 1990 bis 1998 auf die Warteliste aufgenommenen Patienten betrug $0,99 \pm 0,66$ Jahre. Für alle Patienten, die von 1998 bis 2001 auf der Warteliste gestanden haben, betrug die Wartezeit $1,27 \pm 0,99$ Jahre.

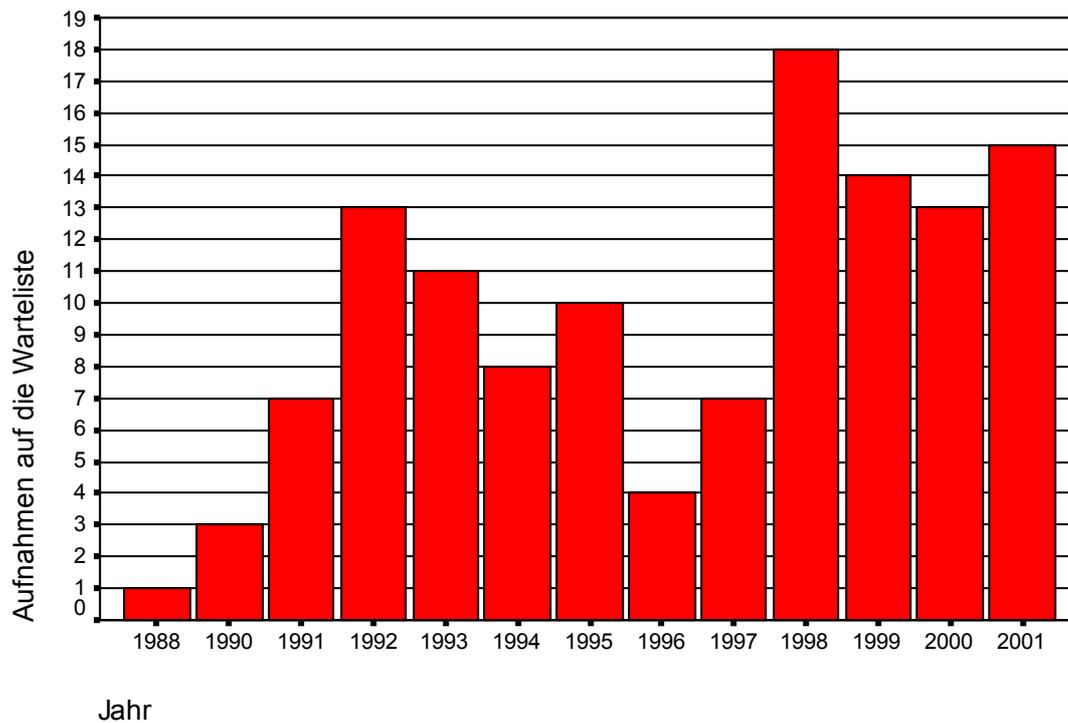


Abbildung 6: Die Aufnahmen auf die Warteliste für Lungentransplantationen an der MHH pro Jahr

3.2.2 Allgemeine Parameter

3.2.2.1 Geschlecht

Zu dem Patientenkollektiv zählten 72 (56,7%) männliche und 55 (43,3%) weibliche Patienten. Die weiblichen Patienten mussten im Mittel $1,3 \pm 0,82$ Jahre auf ein Organ warten, die männlichen warteten $0,98 \pm 0,85$ Jahre ($p=0,034$).

Es wurde kein signifikanter Einfluss des Geschlechtes auf das Überleben auf der Warteliste festgestellt.

3.2.2.2 Körperlänge

Der Mittelwert der Körperlänge des gesamten Patientenkollektives betrug $1,69 \pm 0,09$ m. Nach einer Aufteilung nach Geschlecht ergab sich eine durchschnittliche Körperlänge von $1,64 \pm 0,07$ m für Frauen und $1,73 \pm 0,07$ m für Männer.

Patienten, die unter 1,65 m gross waren, warteten mit $1,4 \pm 0,87$ Jahren signifikant länger auf eine Transplantation als Patienten ab einer Grösse von 1,65m. Diese Patienten warteten im Mittel $0,95 \pm 0,79$ Jahre. Bei den Patienten unter 1,65 m wurden 4,3 mal mehr weibliche als männliche Patienten erfasst.

Dieser Unterschied der Körperlänge war jedoch statistisch nicht signifikant für das Überleben auf der Warteliste.

3.2.2.3 Body-Mass-Index

Zum Aufnahmezeitpunkt lag der Mittelwert des Body-Mass-Index (BMI) der Patienten bei $17,3 \pm 1,82$ kg/m². Der niedrigste Wert für den BMI lag bei 12,8 kg/m², der höchste bei 22,1 kg/m². Als Normalgewicht gelten Werte von 19 – 25 kg/m².

Für weibliche Patienten ergab sich ein BMI zum Aufnahmezeitpunkt von $17,5 \pm 1,68$ kg/m² und für männliche Patienten von $17,2 \pm 1,93$ kg/m² ($p>0,05$).

Für den Vergleich von Überlebensfunktionen nach einer Kaplan-Meier-Analyse wurden die Patienten in zwei Gruppen mit einem geringeren BMI als 18,5 kg/m² und einem grösseren oder gleichen BMI als 18,5 aufgeteilt. Das Überleben dieser beiden Gruppen ergab keinen signifikanten Unterschied. Die COX-Regression mit Bildung des Likelihood-Quotienten zeigte auch keine signifikante Auswirkung des BMI auf das Überleben.

Zusätzlich wurde der Unterschied im Überleben für eine Zunahme oder eine Abnahme des BMI nach 6 und 12 Monaten nach der Aufnahme auf die Warteliste analysiert (s.Abb.11).

Dafür wurden die Patienten je nach Zunahme oder Abnahme des BMI in zwei Gruppen eingeteilt.

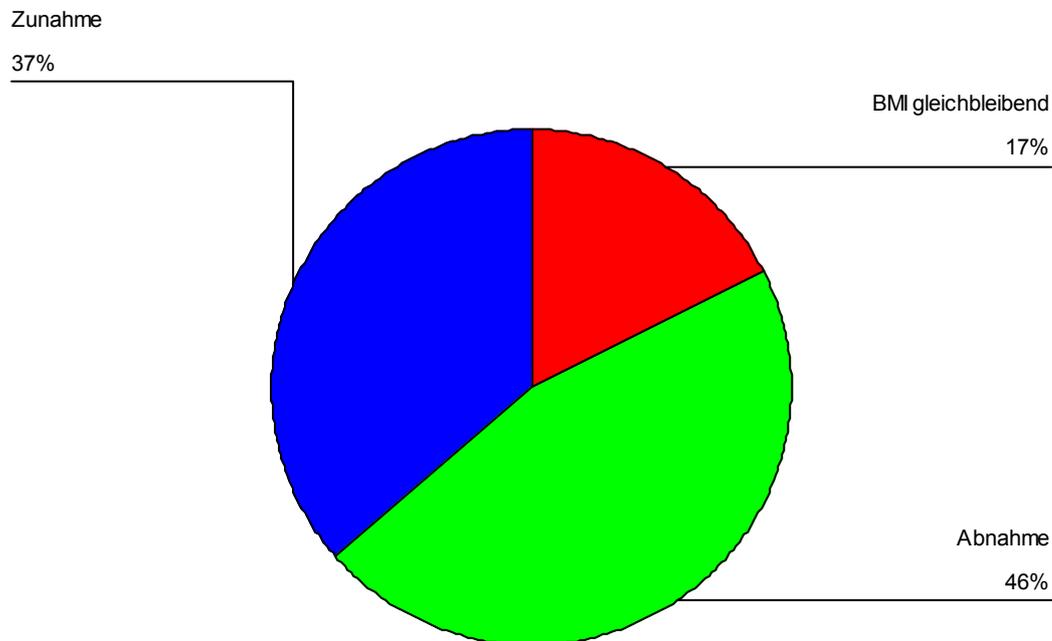


Abbildung 7: Prozentuale Verteilung der BMI-Veränderungen (Abnahme, Gleichbleiben, Zunahme) 6 Monate nach der Aufnahme auf die Warteliste

Bei 23 Patienten konnte in den ersten sechs Monaten nach der Aufnahme auf die Warteliste eine Gewichtszunahme im Durchschnitt um $0,8 \pm 0,47 \text{ kg/m}^2$ BMI-Punkte erreicht werden. 11 Patienten konnten ihr Körpergewicht in diesem Zeitraum halten, während 29 Patienten in dieser Zeit im Durchschnitt $0,9 \pm 0,86 \text{ kg/m}^2$ an Gewicht verloren.

Es konnte kein signifikanter Einfluss einer Zunahme oder Abnahme des BMI auf das Überleben auf der Warteliste festgestellt werden.

3.2.2.4 Alter zum Aufnahmezeitpunkt auf die Warteliste

Für das Alter der Patienten zum Aufnahmezeitpunkt auf die Warteliste ergab sich ein mittleres Alter von $26,9 \pm 5,23$ Jahren. Bei einer Aufteilung nach dem Geschlecht waren weibliche Patienten im Mittel $27,1 \pm 5,50$ Jahre und männliche Patienten $26,7 \pm 5,05$ Jahre alt.

In der statistischen Analyse ergab sich ein signifikanter Unterschied im Überleben für die Gruppe (n=59) im dem Alter von 22 bis 29 Jahren gegenüber der Gruppe (n=68) mit Patienten die jünger als 22 Jahre oder älter als 29 Jahre waren ($p=0,0159$).

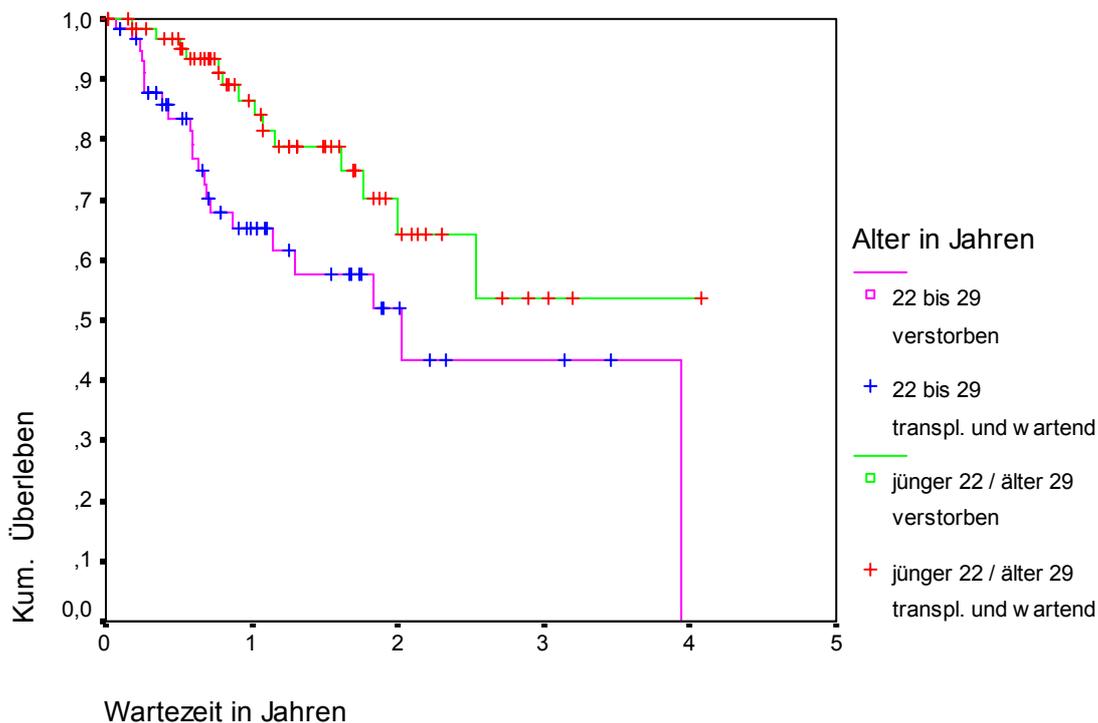


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Analyse mit der Darstellung der Überlebensfunktionen von Patienten unterschiedlicher Altersgruppen

Das Risiko, innerhalb des ersten Jahres auf der Warteliste zu versterben, war für Patienten, die zur Aufnahme zwischen 22 und 29 Jahren alt waren, 3,4-fach erhöht im Vergleich zu den Patienten, die jünger als 22 oder älter als 29 Jahre waren.

Die Mittelwerte der Wartezeit in den beiden Gruppen unterschieden sich nicht signifikant. Die Gruppe mit Patienten, die jünger als 22 Jahre oder älter als 29 Jahre waren, wartete im Mittel $1,2 \pm 0,84$ Jahre. Die Gruppe mit Patienten im Alter zwischen 22 und 29 Jahren wartete im Mittel $1,0 \pm 0,84$ Jahre.

3.2.3 Genetische Parameter

3.2.3.1 Genotyp

Für 84 von 127 Patienten (66,1%) wurde ein humangenetisches Gutachten erstellt. Folgende Lokalisationen einer Mutation des CFTR-Gens wurden erfasst:

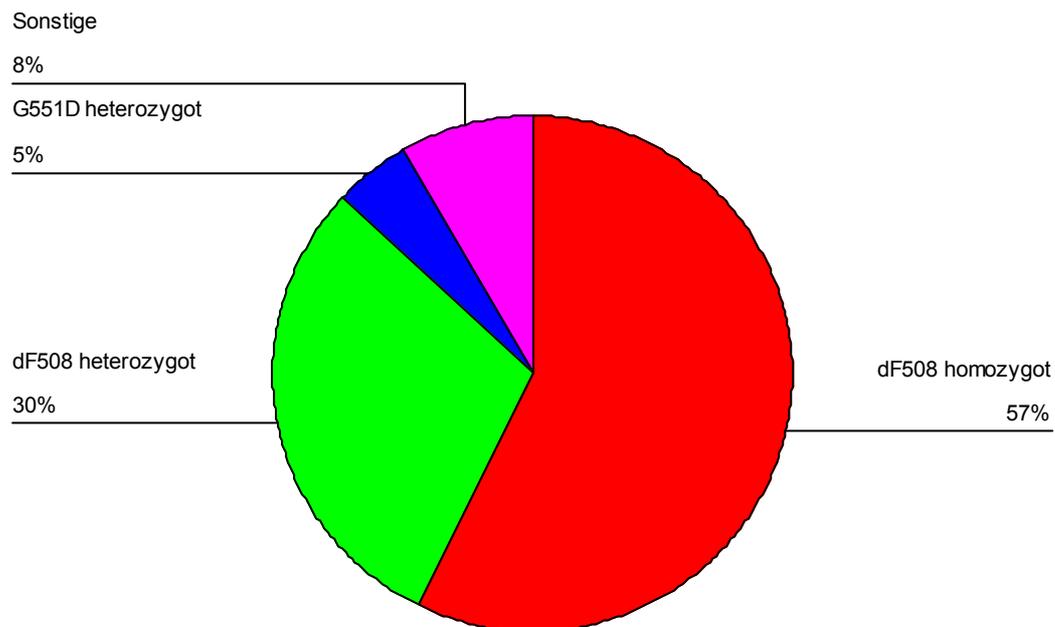


Abbildung 9: Die prozentuale Verteilung der CF-Genotypen der Mukoviszidosepatienten auf der Warteliste an der MHH

Bei 48 Patienten wurde eine homozygote dF508-Mutation festgestellt, bei weiteren 25 trat dieselbe Mutation heterozygot auf. Eine heterozygote G551D-Mutation konnte bei 4 Patienten diagnostiziert werden, die übrigen 7 Patienten mit verschiedenen Mutationen ließen sich nicht in Gruppen zusammenfassen.

Die in der Grafik aufgeführten Gruppen des genetischen Defektes wiesen untereinander keinen signifikanten Unterschied in der Wartezeit auf.

In einer COX-Regressionsanalyse wurde kein signifikanter Einfluss der Lokalisation des genetischen Defektes auf das Überleben festgestellt.

3.2.3.2 Blutgruppe

In der folgenden Tabelle sind die Häufigkeiten der Blutgruppen des Patientenkollektives angegeben:

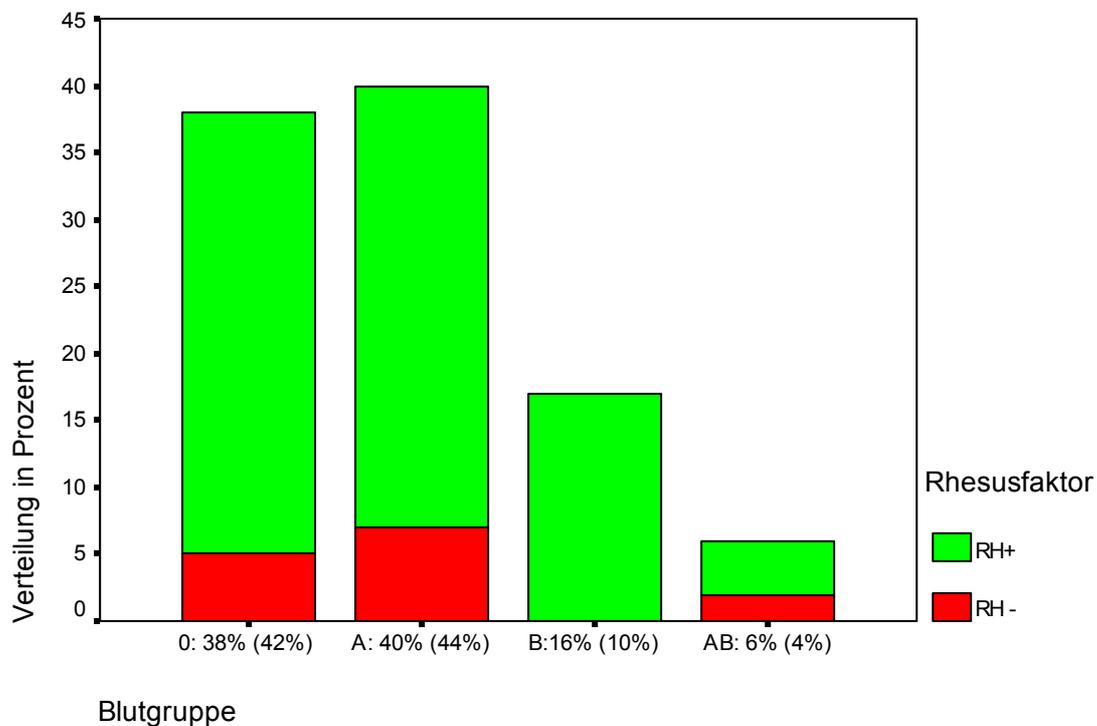


Abbildung 10: Blutgruppenverteilung der Mukoviszidosepatienten auf der Warteliste. Blutgruppe: Häufigkeit in %, in Klammern: Normwerte der europäischen Bevölkerung in %

Die Blutgruppenverteilung entspricht der Normalverteilung der europäischen Bevölkerung (s.Abb.14) (45).

Eine Einteilung nach Blutgruppen nach dem AB0-System ergab keinen signifikanten Unterschied für das Überleben auf der Warteliste.

Patienten mit der Blutgruppe A warteten im Mittel mit $1,4 \pm 0,95$ Jahren am längsten auf der Warteliste und Patienten der Blutgruppe AB $1,0 \pm 0,97$ Jahren am kürzesten (s.Abb.15). Signifikant war dieser Unterschied der Mittelwerte der Wartezeiten der einzelnen Blutgruppen jedoch nicht.

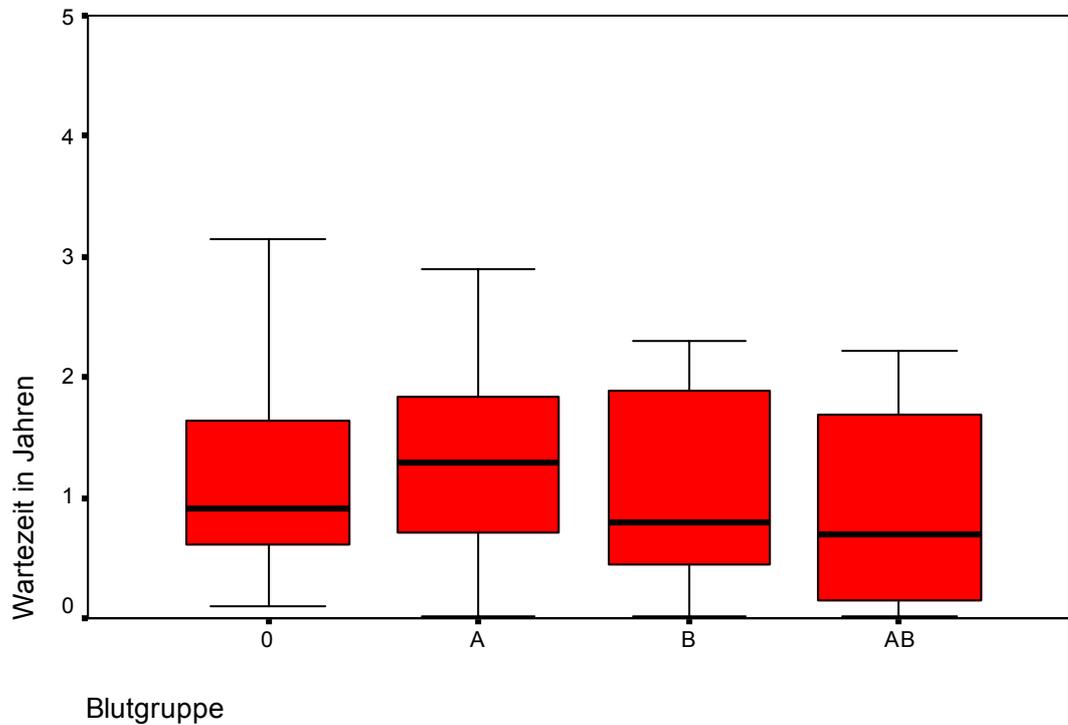


Abbildung 11: Dargestellt sind der Median, die Konfidenzintervalle, Minima und Maxima der Wartezeit in Jahren in Abhängigkeit der AB0-Blutgruppen als Boxplot-Diagramm

3.2.3.3 Rhesusfaktor

Von 85 Patienten konnte der Rhesusfaktor ermittelt werden, wovon 12 (14%) Patienten Rhesus-negativ und 73 (86%) Patienten Rhesus-positiv waren.

Diese Verteilung entspricht in etwa der Normalverteilung in der europäischen Bevölkerung mit 15% Rhesus-negativen und 85% Rhesus-positiven Menschen.

Diese beiden Gruppen unterschieden sich signifikant im Überleben auf der Warteliste.

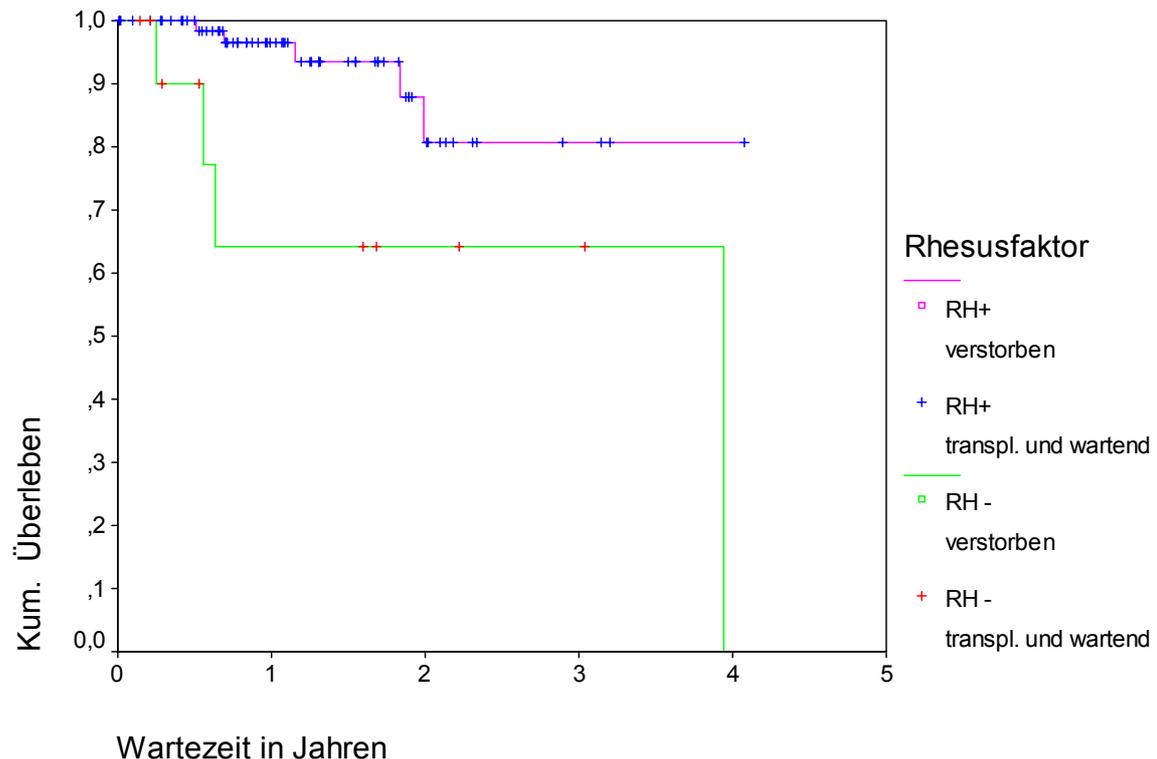


Abbildung 12: Überlebensfunktionen in Abhängigkeit des Rhesusfaktors von Mukoviszidosepatienten der MHH auf der Warteliste

Das Risiko für Rhesus-negative Patienten, auf der Warteliste zu versterben, war 15,3-fach erhöht gegenüber Rhesus-positiven Patienten.

Rhesus-negative Patienten haben eine mittlere Wartezeit von $1,26 \pm 1,25$ Jahren und Rhesus-positive Patienten eine mittlere Wartezeit von $1,21 \pm 0,81$ Jahren. Dieser Unterschied in der Wartezeit war nicht signifikant.

3.2.4 Lungenfunktion

3.2.4.1 Ein-Sekunden-Kapazität in Prozent des Sollwertes (pFEV₁)

Der Mittelwert der pFEV₁ des gesamten Patientenkollektives war zum Aufnahmezeitpunkt $21,6 \pm 7,20\%$. Im weiteren Verlauf von 6 Monaten nach Aufnahme auf die Warteliste ist der pFEV₁-Wert auf $23,1 \pm 8,48\%$ angestiegen ($p > 0,05$).

Nach einer Aufteilung der Patienten nach dem Geschlecht ergab sich ein signifikanter Unterschied zwischen der mittleren pFEV₁ für weibliche Patienten mit $23,5 \pm 7,4\%$ und der mittleren pFEV₁ für männliche Patienten mit $20,3 \pm 6,75\%$

Eine Zusammenfassung der pFEV₁ -Werte in Gruppen in 5%-Schritten ergab folgendes Diagramm, wobei die Gruppe der pFEV₁ - Werte zwischen 15% bis kleiner als 20% mit 36 Patienten am häufigsten vertreten war:

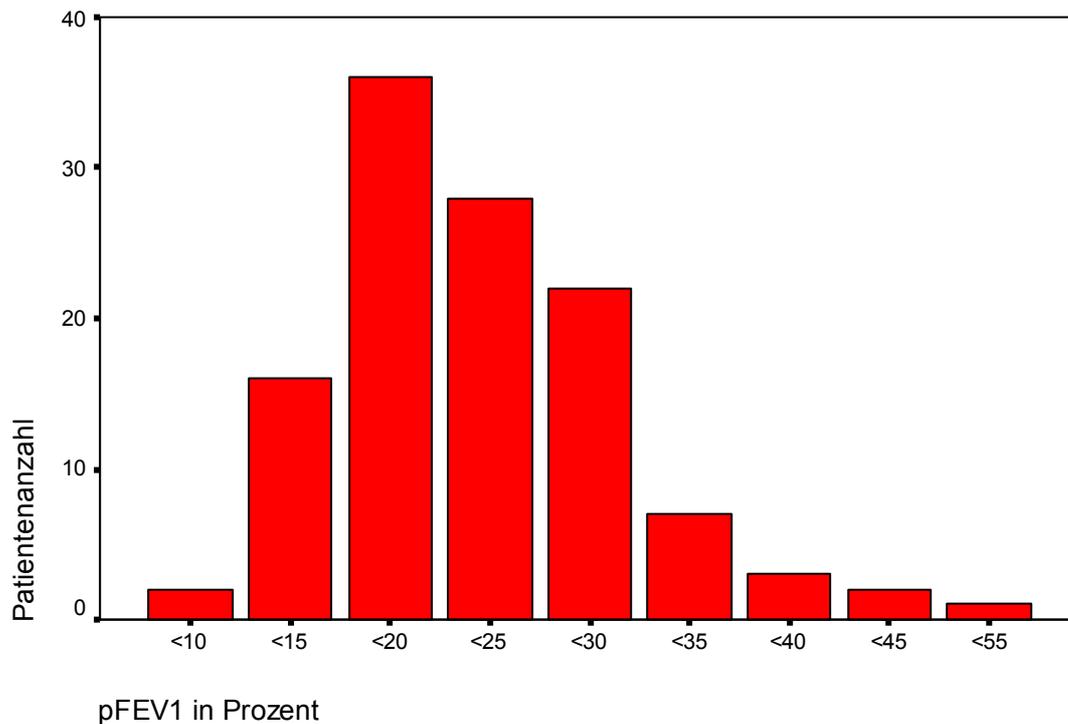


Abbildung 13: Die Patienten wurden anhand ihres pFEV₁ -Wertes in 5%-Schritten in Gruppen eingeteilt und die Patientenanzahl pro Gruppe wurde angegeben. Eine Gruppe mit Patienten mit einer pFEV₁ < 5% war nicht vorhanden. Die erste Gruppe, die dargestellt wurde, umfasst Patienten mit einem pFEV₁ -Wert von $\geq 5\%$ und < 10%. In der Abbildung wurde jeweils der höchste pFEV₁ -Wert der jeweiligen Gruppe angegeben.

Kumulativ betrachtet erreichten 64 Patienten eine pFEV₁ von < 20% und insgesamt 92 Patienten eine pFEV₁ von < 25%.

Insgesamt gab es 13 (10%) Patienten, die einen $pFEV_1 \geq 30\%$ zum Zeitpunkt der Aufnahme auf die Warteliste hatten. Von diesen 13 sind 2 Patienten mit einem $pFEV_1 \geq 30\%$ auf der Warteliste verstorben. 5 Patienten sind zum Ende des Beobachtungszeitraumes noch auf der Warteliste gewesen und 6 wurden transplantiert.

114 Patienten hatten eine $pFEV_1 < 30\%$, wovon 34 (29,8%) vor Erreichen der Transplantation verstorben sind. 23 (20,2%) Patienten standen am Ende des Beobachtungszeitraumes noch auf der Warteliste und 57 (50,0%) Patienten sind ohne eine Transplantation verstorben.

Eine COX-Regressions-Analyse mit der Ein-Sekunden-Kapazität in Prozent des Sollwertes ergab keinen signifikanten Einfluss dieser Variable auf das Überleben auf der Warteliste.

3.2.4.2 Vitalkapazität in Prozent des Sollwertes (%IVC)

Der Mittelwert der %IVC ergab $40,1 \pm 11,69\%$. Für männliche Patienten ergab sich eine signifikant niedrigere %IVC von $37,2 \pm 10,50\%$ als für weibliche Patienten mit $44,0 \pm 12,16\%$.

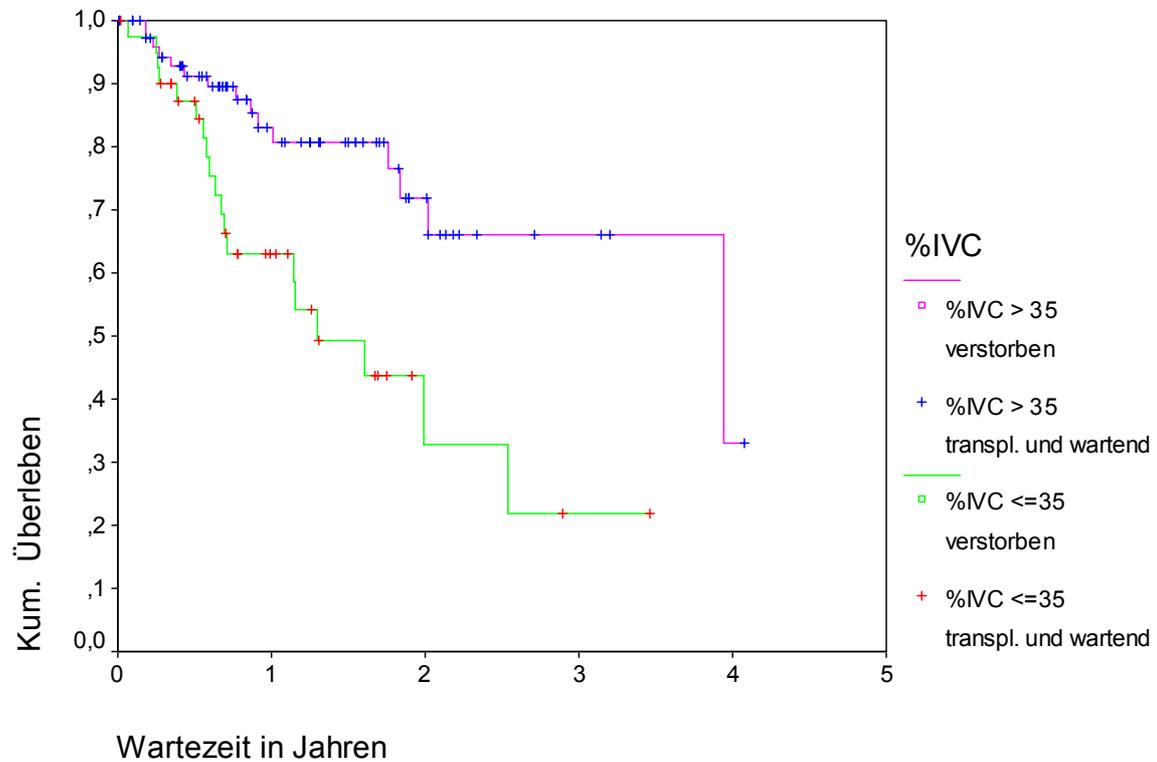


Abbildung 14: Überlebensfunktionen in Abhängigkeit von der %IVC von Mukoviszidosepatienten der MHH auf der Warteliste

Der Unterschied im Überleben war signifikant. Es ergab sich ein 2,9-fach erhöhtes Risiko für die Patienten mit %IVC < 35 %, im ersten Jahr zu versterben.

Für die %IVC-Werte 6 Monate nach der Aufnahme ließ sich feststellen, dass Patienten der Gruppe mit einer %IVC > 35 % (n=45) signifikant länger lebten als Patienten mit einer %IVC ≤ 35 % (n=18).

Die Überlebensfunktionen nach Teilung in eine Abnahme oder Zunahme der %IVC über die ersten 6 Monate auf der Warteliste waren nicht signifikant.

Der mittlere %IVC-Wert ist im Verlauf von 6 Monaten nach Aufnahme auf die Warteliste von $40,1 \pm 11,69\%$ auf $42,25 \pm 11,42\%$ angestiegen.

3.2.5 Blutgasanalyse

3.2.5.1 Sauerstoffpartialdruck (pO₂)

Zum Zeitpunkt der Aufnahme auf die Warteliste betrug der mittlere pO₂ 54,0 ± 9,69 mmHg und sechs Monate nach der Aufnahme 54,0 ± 9,68 mmHg.

Der Mittelwert des pO₂ für weibliche Patienten betrug 55,9 ± 11,03 mmHg und für männliche Patienten 52,6 ± 8,39 mmHg. Dieser Unterschied der Mittelwerte war nicht signifikant.

Der Vergleich der Überlebensfunktionen ergab, dass die Patienten mit einem pO₂ ≥ 50 mmHg (n=61) signifikant länger auf der Warteliste gelebt haben als Patienten mit einem pO₂ < 50 mmHg (n=28) (s.Abb.19).

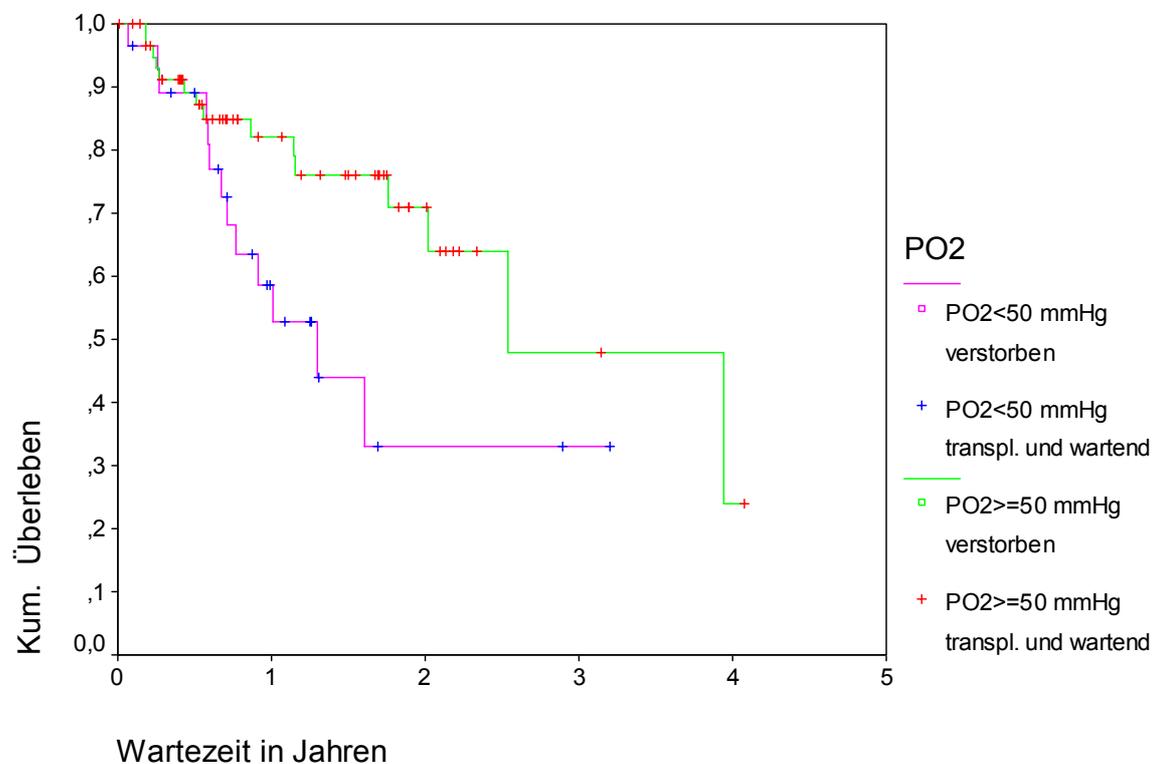


Abbildung 15: Überlebensfunktionen in Abhängigkeit des Sauerstoffpartialdruckes von Mukoviszidosepatienten auf der Warteliste der MHH

Das Risiko für die Patienten mit einem pO₂ < 50 mmHg zum Zeitpunkt der Aufnahme auf die Warteliste im ersten Jahr zu versterben war gegenüber denen mit einem pO₂ ≥ 50 mmHg 3,3-fach erhöht.

6 Monate nach der Aufnahme auf die Warteliste lebten ebenso die Patienten mit einem $pO_2 \geq 50$ mmHg zu diesem Zeitpunkt signifikant länger als diejenigen mit einem $pO_2 < 50$ mmHg.

Zur Beurteilung, inwieweit in den ersten 6 Monaten der Sauerstoffpartialdruck zugenommen oder abgenommen hat, wurde die Differenz des pO_2 -Wertes zum Zeitpunkt der Aufnahme und 6 Monate später gebildet. Die Patienten wurden in zwei Gruppen nach Abnahme oder Zunahme des pO_2 eingeteilt, ein gleichbleibender pO_2 wurde bei keinem Patienten registriert. Bei 19 Patienten hat der pO_2 in den 6 Monaten zugenommen und bei 12 Patienten abgenommen. Der Unterschied dieser beiden Gruppen im Überleben war nicht signifikant.

3.2.5.2 Kohlenstoffdioxidpartialdruck (pCO₂)

Zum Zeitpunkt der Aufnahme auf die Warteliste betrug der mittlere pCO₂ 46,9 ± 8,94 mmHg. Der Mittelwert für weibliche Patienten unterschied sich mit 44,1 ± 7,21 mmHg signifikant von dem Mittelwert für männliche Patienten mit einem pCO₂ von 48,9 ± 9,60 mmHg.

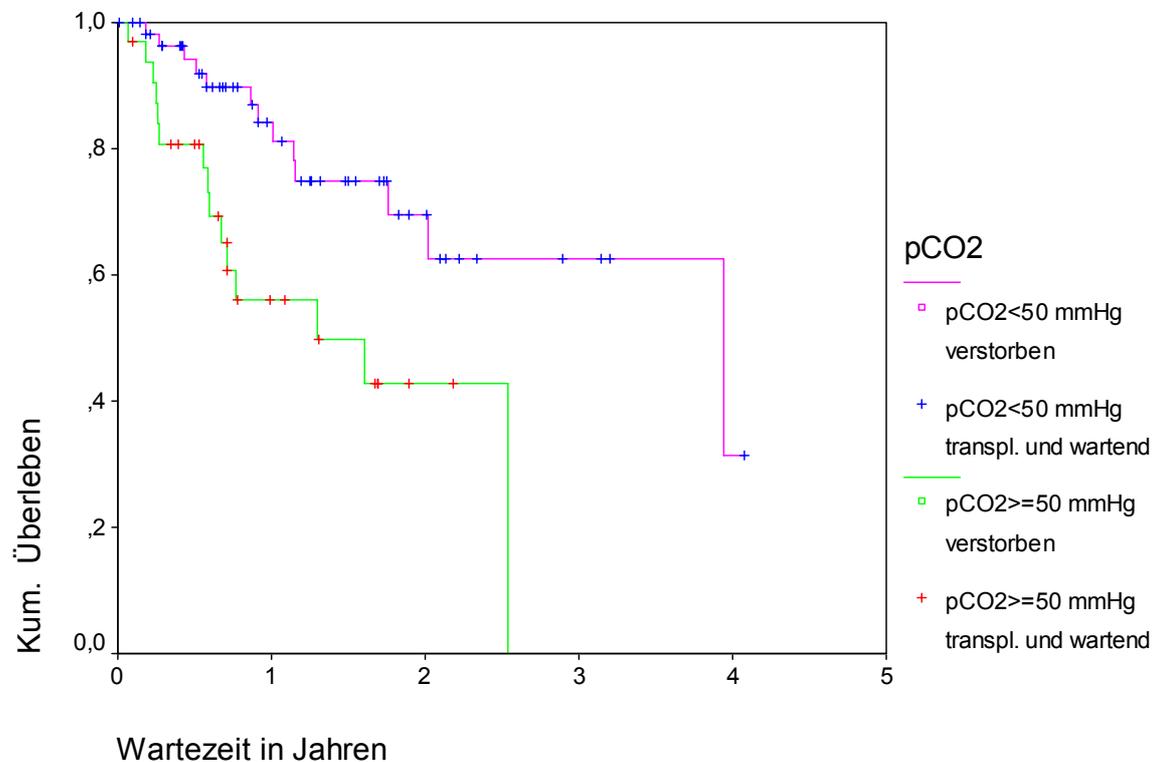


Abbildung 16: Überlebensfunktionen in Abhängigkeit des Kohlendioxidpartialdruckes von Mukoviszidosepatienten der MHH auf der Warteliste

Patienten mit einem pCO₂ < 50 mmHg zum Aufnahmezeitpunkt lebten signifikant länger auf der Warteliste als Patienten mit einem pCO₂ ≥ 50 mmHg.

Das Risiko für ein Versterben auf der Warteliste im ersten Jahr war für Patienten mit einem pCO₂ ≥ 50 mmHg gegenüber der Gruppe mit einem pCO₂ < 50 mmHg um das 4,2 – fache erhöht.

Für das Überleben der Patienten mit einem pCO₂ < 50 mmHg (n=33) 6 Monate nach der Aufnahme ließ sich ebenfalls feststellen, dass diese Patienten signifikant länger lebten als diejenigen mit einem pCO₂ ≥ 50 mmHg (n=7).

Um eine Abnahme oder Zunahme des pCO₂ beurteilen zu können, wurde die Differenz des pCO₂-Wertes zum Zeitpunkt der Aufnahme und 6 Monate später gebildet. Eine Gruppenbildung in Abnahme und Zunahme ergab, dass zwischen diesen beiden Gruppen kein signifikanter Unterschied im Überleben festzustellen war.

Eine multivariate COX-Regressions-Analyse mit den Variablen $p\text{CO}_2$, $p\text{O}_2$ und IVC jeweils zum Aufnahmezeitpunkt wurde durchgeführt. Auf das Überleben auf der Warteliste hatte in dieser Analyse nur die Variable IVC einen signifikanten Einfluß. $p\text{CO}_2$ und $p\text{O}_2$ hatten keinen signifikanten Einfluß.

3.2.6 Therapie

3.2.6.1 Antibiotika

Es wurde bei 108 (90,8%) von 119 (93,7%) Patienten des Patientenkollektives, bei denen über diese Therapie eine Angabe vorhanden war, eine orale Dauerantibiose durchgeführt. 11 (9,2%) dieser 119 Patienten erhielten keine dauerhafte orale Antibiotikagabe.

Über eine inhalative antibiotische Therapie lagen bei 114 (89,8%) Patienten Angaben vor. 98 (86,0%) von diesen 114 Patienten inhalierten Antibiotika und 16 (14,0%) inhalierten ohne antibiotische Zusätze.

Für 69 (54,3%) Patienten fanden sich in der Krankengeschichte Angaben, ob sie regelmäßig eine pseudomonaswirksame intravenöse antibiotischen Therapie durchführten. Weniger als drei Therapien im Jahr wurden für 7 (10,1%) dieser 69 Patienten erfasst. Am häufigsten wurden drei oder vier Therapien im Jahr bei 48 (69,6%) Patienten angesetzt. Mehr als vier Therapien wurden bei 14 (20,4%) Patienten im Jahr durchgeführt.

Ein signifikanter Unterschied im Überleben auf der Warteliste in Abhängigkeit von der Anzahl der Therapien konnte nicht festgestellt werden.

3.2.6.2 Sauerstofftherapie

Eine Langzeitsauerstofftherapie führten 114 (98%) Patienten durch. Zwei Patienten (2%) waren zum Zeitpunkt der Aufnahme auf die Warteliste nicht sauerstoffpflichtig. Bei 11 Patienten der gesamten Patientenzahl fanden sich keine Angaben zu einer Sauerstofftherapie.

3.2.7 Komorbidität

3.2.7.1 Pulmonale Hypertonie

Die Patienten wurden in eine Gruppe mit pulmonaler Hypertonie Grad 0 und 1 und in eine zweite Gruppe mit schwereren Formen der pulmonalen Hypertonie eingeteilt. Insgesamt wurde bei 59 (46,5%) Patienten eine Rechtsherzkatheteruntersuchung oder Echokardiografie durchgeführt.

Davon gab es 13 (22,0%) Patienten, die eine pulmonale Hypertonie des Grades 0 oder 1 hatten. Diese Patienten wiesen keine Erhöhung des mittleren Pulmonalarteriendruckes gegenüber der Norm oder nur eine geringe Erhöhung unter Belastung auf.

32 (54,2%) der 59 Patienten hatten eine pulmonalen Hypertonie Grad 2 und 14 (23,7%) hatten eine höhergradige pulmonale Hypertonie. Im Einzelnen wurde folgende Verteilung festgestellt:

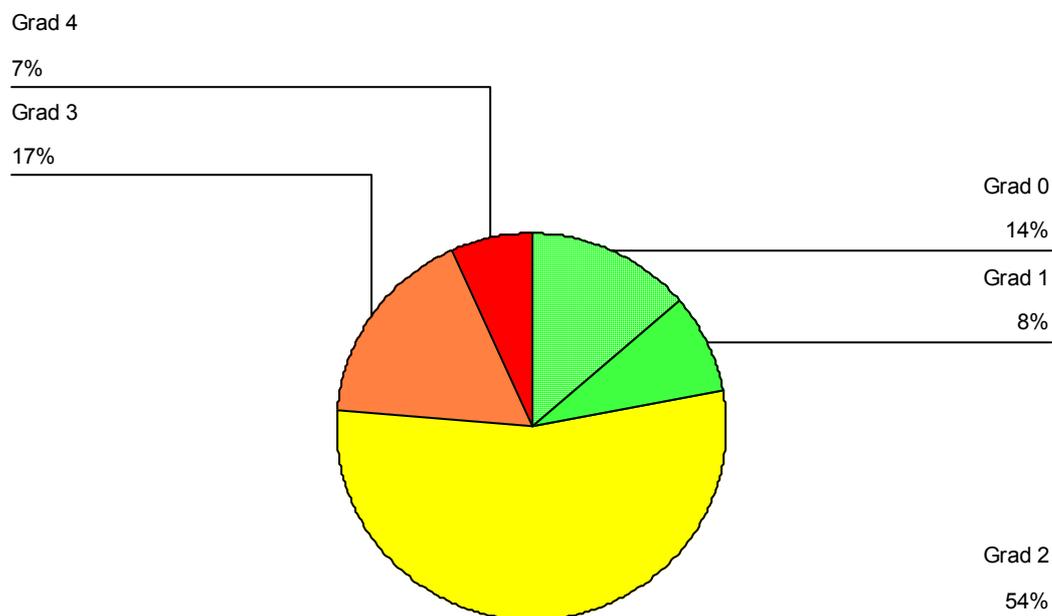


Abbildung 17: Prozentuale Verteilung der pulmonalen Hypertonie der Mukoviszidosepatienten auf der Warteliste der MHH

Kein Patient ist mit einer pulmonalen Hypertonie vom Grad 0 oder 1 auf der Warteliste verstorben.

In dem Vergleich beider Gruppen ließ sich kein signifikanter Einfluss der pulmonalen Hypertonie auf das Überleben feststellen ($p=0,06$) (s.Abb. 22).

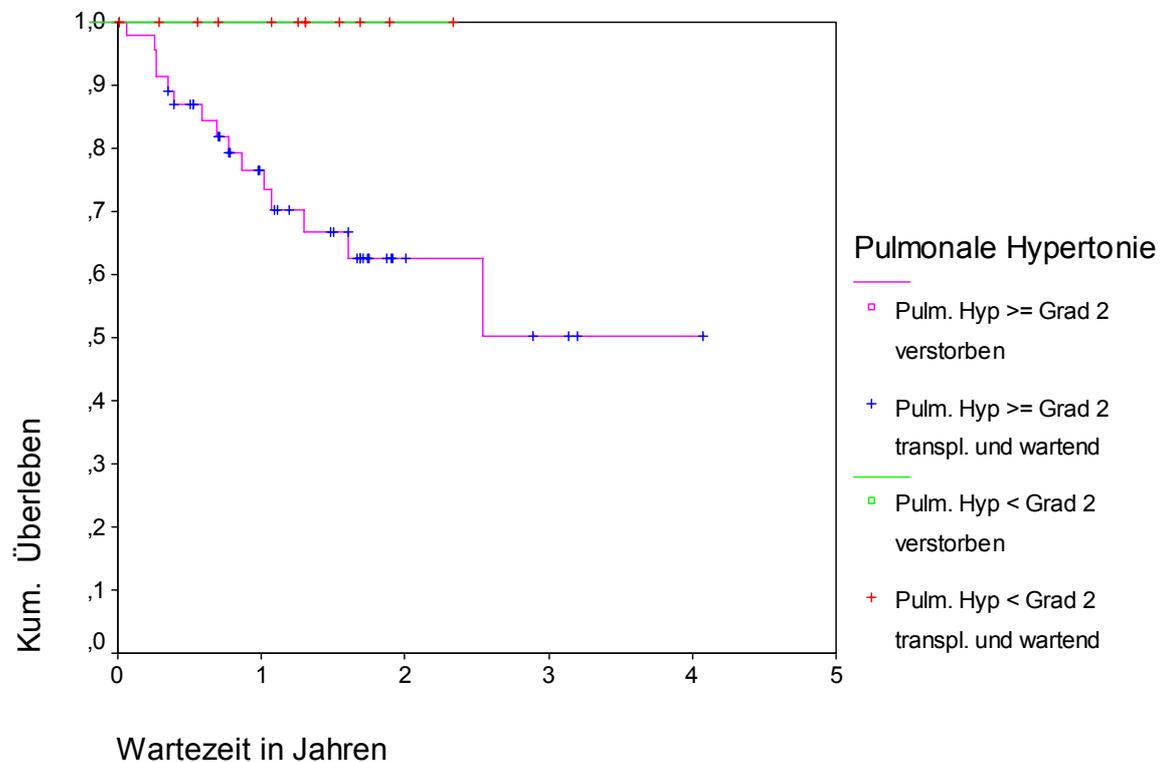


Abbildung 18: Überlebensfunktionen in Abhängigkeit des Grades der pulmonalen Hypertonie von Mukoviszidosepatienten auf der Warteliste der MHH

3.2.7.2 Allergische bronchopulmonale Aspergillose

Gültige Angaben für eine allergische bronchopulmonale Aspergillose (ABPA) lagen bei 117 (97,5%) von 120 Patienten vor. Bei 31 (26,5%) von 117 Patienten trat in der Krankengeschichte eine ABPA auf. 86 (73,5%) dieser Patienten hatten keine ABPA.

Ein signifikanter Einfluss der ABPA auf die Mortalität ließ sich nicht feststellen.

3.2.7.3 Diabetes mellitus

Es ergab sich folgende Verteilung der Häufigkeiten für die Schweregrade einer endokrinen Pankreasinsuffizienz: Keinen Diabetes mellitus wiesen 44 Patienten und eine gestörte Glukosetoleranz wiesen 18 Patienten auf. Bei 13 Patienten wurde ein latenter Diabetes mellitus festgestellt. Eine medikamentöse orale Therapie war bei 9 Patienten indiziert und bei 28 Patienten musste eine Insulintherapie durchgeführt werden.

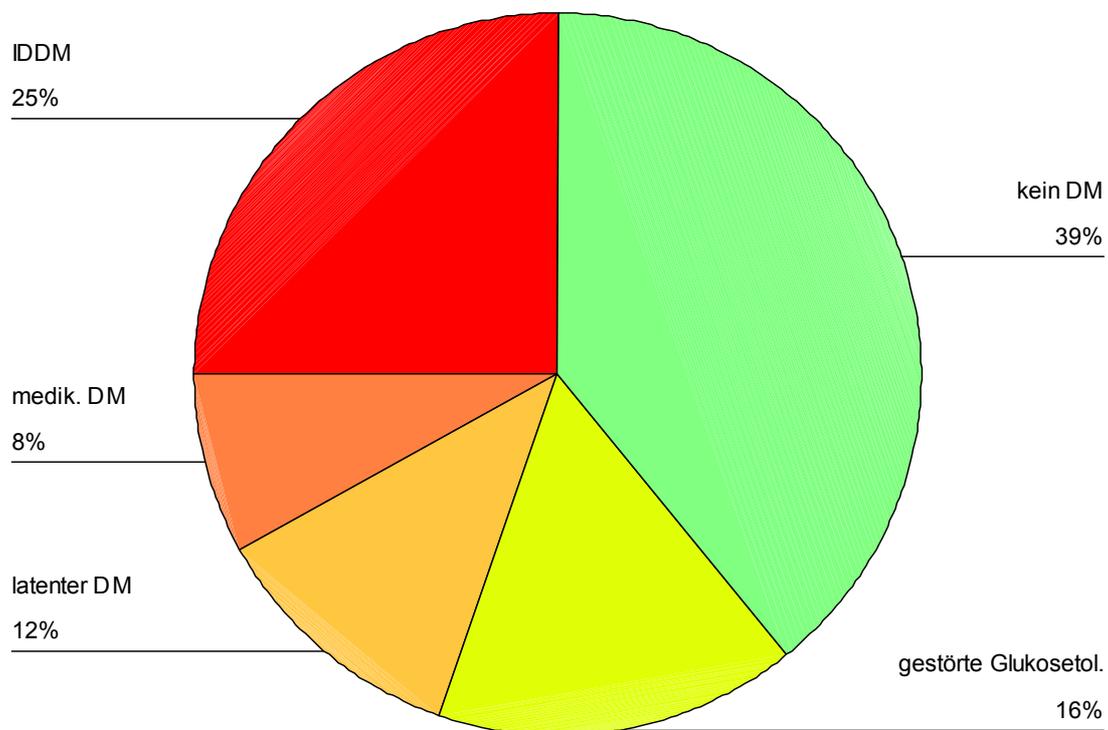


Abbildung 19: Prozentuale Verteilung der Diabetes mellitus-Einteilungen der Mukoviszidosepatienten der MHH auf der Warteliste

Einen signifikanten Einfluss auf das Überleben hatte das Vorkommen eines Diabetes mellitus nicht. Auch eine Gruppenbildung mit einem Vergleich der Gruppe mit insulinpflichtigem Diabetes mellitus und der Gruppe ohne einen Diabetes mellitus ergab keinen signifikanten Unterschied für das Überleben dieser beiden Gruppen. Eine weitere Gruppenbildung der insulinpflichtigen Diabetiker in Abhängigkeit des Geschlechtes ergab ebenfalls keinen signifikanten Unterschied für das Überleben der beiden Geschlechter.

3.2.7.4 Hämoptoe

Eine Hämoptoe war bei 37 von insgesamt 109 (33,9%) Patienten vorhanden. Bei 72 (66,1%) Patienten trat in der Krankengeschichte keine Hämoptoe auf.

Für weibliche Patienten ergab sich eine Häufigkeit der Hämoptoe von 17 von 49 (34,7%) weiblichen Patienten. Bei männlichen Patienten trat in 20 von 60 (33,3%) Fällen eine Hämoptoe auf.

Ein signifikanter Unterschied im Überleben aufgrund einer in der Krankengeschichte aufgetretenen Hämoptoe konnte nicht festgestellt werden. Eine signifikante Verlängerung der Wartezeit trat durch eine Hämoptoe ebenfalls nicht auf.

3.2.7.5 Pneumothoraces

Bei 32 (27,4%) von 117 Patienten trat in der Krankengeschichte ein Pneumothorax auf, bei 85 (72,6%) Patienten nicht. Die Wartezeit der Patienten mit Pneumothorax ($0,96 \pm 0,71$ Jahre) und der Patienten ohne Pneumothorax ($1,23 \pm 0,91$ Jahre) unterschied sich nicht signifikant.

Auch ein signifikanter Unterschied in der Gewichtsabnahme der Patienten mit einem Pneumothorax gegenüber denen ohne Pneumothorax war nicht nachzuweisen.

Ein signifikanter Unterschied im Überleben aufgrund eines in der Krankengeschichte aufgetretenen Pneumothorax konnte nicht festgestellt werden.

Eine signifikante Verlängerung der Wartezeit durch ein Auftreten von Pneumothorax trat nicht auf.

3.2.7.6 Osteoporose

Angaben zu einer Osteoporose waren bei 51 (40,2%) der 127 Patienten vorhanden, davon hatten 5 (9,8%) Patienten eine Osteopenie und 4 (7,8%) Patienten eine Osteoporose. Eine Osteoporose mit einer Fraktur als zusätzliche Komplikation trat bei 2 (3,9%) Patienten auf. Keine Osteoporose hatten 40 (78,4%) der 51 Patienten.

Ein signifikanter Unterschied im Überleben aufgrund einer in der Krankengeschichte aufgetretenen Osteoporose konnte nicht festgestellt werden.

3.2.7.7 Niereninsuffizienz

Der Mittelwert des Kreatinins im Serum für 87 (68,5%) Patienten, für die dieser Wert vorlag, betrug $55 \pm 16 \mu\text{mol/l}$. Für die weiblichen Patienten ergab sich ein Mittelwert von $51 \pm 14 \mu\text{mol/l}$ bei einem Referenzbereich von $44 - 80 \mu\text{mol/l}$ und für männliche Patienten ein Mittelwert von $58 \pm 17 \mu\text{mol/l}$ bei einem Referenzbereich von $44 - 97 \mu\text{mol/l}$.

3.2.7.8 Leberzirrhose

Es standen bei 86 (67,7%) der 127 Patienten Angaben zu dem Zustand der Leber zur Verfügung.

Bei 50 (58%) dieser Patienten konnte kein Leberumbau diagnostiziert werden, wogegen 19 (22%) Patienten einen Leberumbau aufwiesen. Eine Leberzirrhose trat bei 8 (9%) Patienten auf. Zusätzliche Komplikationen (siehe 2.2.7.5.) aufgrund einer Leberzirrhose wurden bei 9 (10%) Patienten festgestellt.

Es konnte kein signifikanter Unterschied im Überleben aufgrund einer in der Krankengeschichte aufgetretenen Leberzirrhose festgestellt werden.

3.2.8 Keimnachweis

3.2.8.1 Pseudomonas aeruginosa

Bei 93,4% der Patienten wurden Pseudomonaden nachgewiesen. Pseudomonas-negativ waren dagegen nur 6,6% der Patienten.

Für 118 (92,9%) der Patienten waren Angaben über die Multiresistenz der Pseudomonaden in der Krankengeschichte dokumentiert. Ein Auftreten multiresistenter Pseudomonaden wurde bei 73 (61,9%) der 118 Patienten festgestellt.

Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede im Überleben der Patienten in Abhängigkeit von einem Keimnachweis von Pseudomonas aeruginosa.

3.2.8.2 Burkholderia cepacia

Für 120 (94,5%) Patienten lagen Angaben über einen Nachweis von Burkholderia cepacia vor. Bei 16 (13,3%) dieser Patienten war der Keimnachweis positiv. Von diesen 16 Patienten wiesen 13 (81,3%) zusätzlich eine Kolonisation der Atemwege mit Pseudomonas aeruginosa auf.

Ein Vergleich der Überlebensfunktionen von Patienten mit und ohne einen Burkholderia cepacia-Keimnachweis ergab ein signifikant längeres Überleben für Burkholderia cepacia-positive Patienten (s.Abb.24).

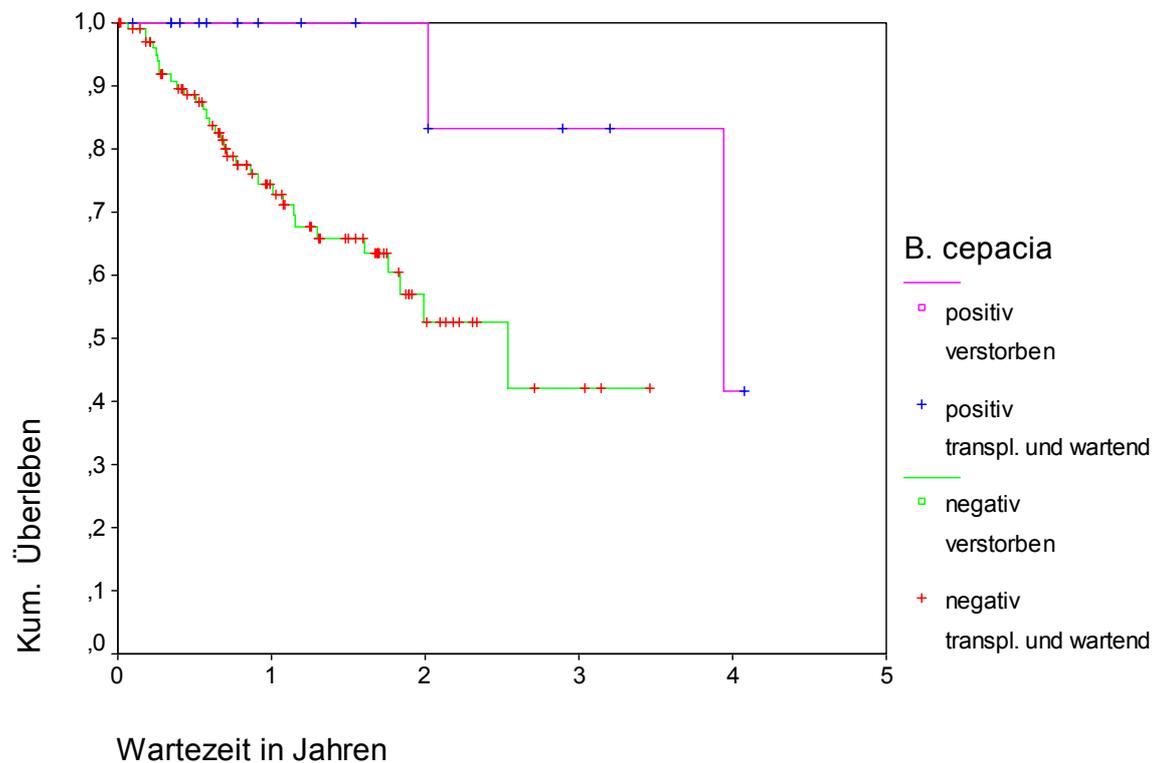


Abbildung 20: Überlebensfunktionen in Abhängigkeit des Keimnachweises für B.cepacia von Mukoviszidosepatienten der MHH auf der Warteliste

Die Patienten mit Burkholderia cepacia-Kolonisation warteten mit $1,6 \pm 1,3$ Jahren signifikant länger als Patienten ohne Keimbesiedlung mit $1,1 \pm 0,8$ Jahren.

Ein signifikanter Unterschied in der Anzahl der i.v.-Therapien oder der Geschlechtszugehörigkeit für Burkholderia cepacia-positive gegenüber Burkholderia cepacia-negative Patienten ließ sich nicht feststellen.

3.2.8.3 Staphylokokkus aureus

Bei 48 (44,9%) Patienten war der Keimnachweis mit Staphylokokkus aureus positiv. Bei 59 (55,1%) Patienten war dieser Nachweis negativ.

Einen signifikanten Einfluss auf das Überleben auf der Warteliste hatte das Vorkommen von Staphylokokkus aureus nicht.

3.2.8.4 Stenotrophomonas maltophilia

Für 119 (93,7%) Patienten lagen Angaben über einen Keimnachweis von Stenotrophomonas maltophilia in der Krankengeschichte vor. Bei 17 (14,3%) dieser Patienten war der Nachweis von Stenotrophomonas maltophilia im Sputum positiv. Bei 102 (85,7%) Patienten fand sich kein Keimnachweis von Stenotrophomonas maltophilia.

Der Nachweis von Stenotrophomonas maltophilia hatte keinen signifikanten Einfluss auf das Überleben auf der Warteliste.

Auf die Anzahl der i.v.-Therapien hatte ein Keimnachweis von Stenotrophomonas maltophilia ebenfalls keinen signifikanten Einfluss.

3.2.8.5 Candida albicans

Es fanden sich Angaben zu einer Kolonisation der Atemwege von Candida albicans bei 106 (83,5%) Patienten des gesamten Patientenkollektives. Bei 68 (64,2%) Patienten ließ sich Candida albicans nachweisen. Für 38 (35,8%) Patienten war der Pilznachweis negativ.

Für den Pilznachweis ergaben sich keine signifikanten Unterschiede im Überleben auf der Warteliste.

3.2.8.6 Aspergillus fumigatus

Der Nachweis von *Aspergillus fumigatus* war bei 50 (39,4%) Patienten positiv und bei 52 (40,9%) Patienten negativ (s.Abb.25).

In Abhängigkeit dieses Pilznachweises ergaben sich keine signifikanten Unterschiede im Überleben auf der Warteliste.

Ein signifikanter Unterschied in der Anzahl der intravenösen antibiotischen Therapien, der Steroidgabe oder der inhalativen Antibiotikagabe in Abhängigkeit eines *Aspergillus fumigatus* Nachweises ließ sich nicht feststellen.

Eine ABPA trat signifikant häufiger bei Patienten auf, die *Aspergillus fumigatus*-positiv waren. Diese Patienten hatten ein 7,1-fach höheres Risiko eine ABPA zu entwickeln gegenüber den Patienten, deren Nachweis negativ war.

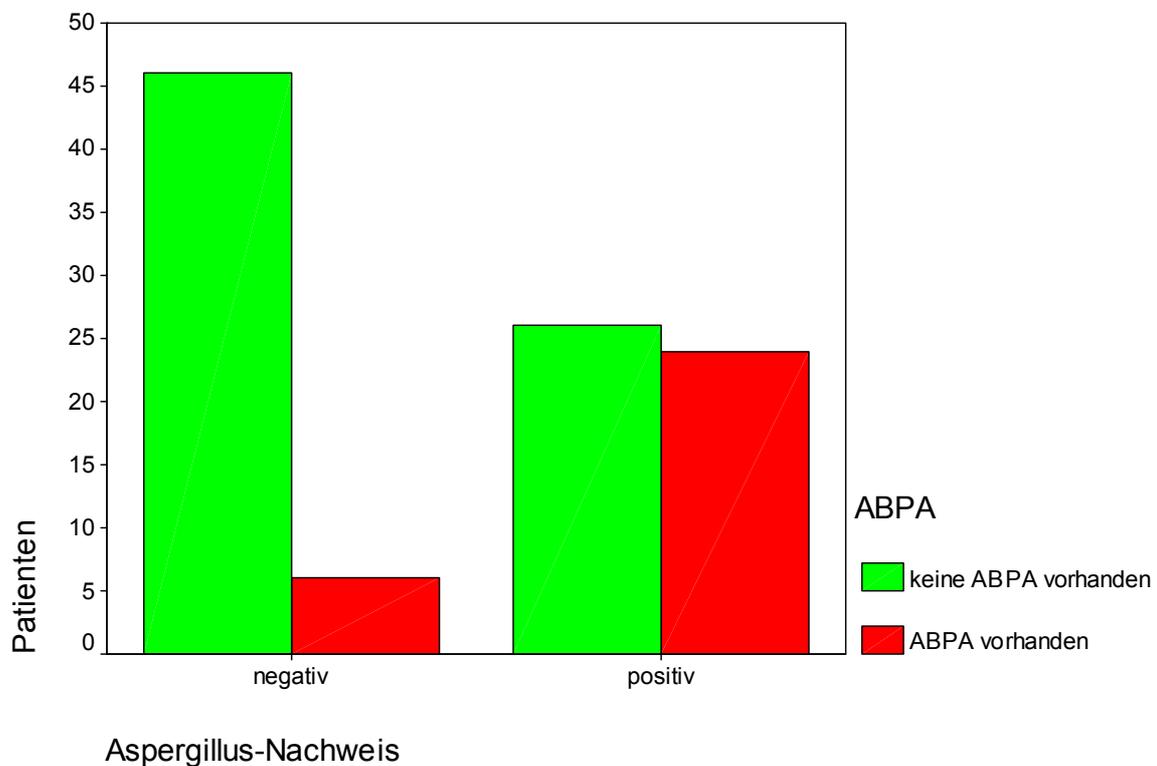


Abbildung 21: Anzahl der Patienten mit positivem oder negativem Aspergillus-Nachweis und Vorhandensein oder Fehlen einer ABPA

4 Diskussion

Mukoviszidose ist die häufigste Indikation für eine Lungentransplantation. Die Anzahl der Transplantationen und damit auch der Lungentransplantationen nahm in den letzten 25 Jahren stetig zu, so dass bis heute alleine in Deutschland ca. 62.500 Organe transplantiert wurden. Darunter wurden seit Ende der 80er Jahre mit dem Beginn der Lungentransplantationsprogramme etwa 1300 Lungentransplantationen durchgeführt. Durch verbesserte prä- und postoperative Therapiekonzepte stiegen die Überlebenschancen der Patienten nach einer Transplantation an. Parallel dazu konnten mehr Patienten auf die Wartelisten aufgenommen werden. Der Therapieerfolg durch eine Lungentransplantation hängt von verschiedenen Faktoren ab. Er beginnt mit der Wahl des Zeitpunktes der Aufnahme auf die Lungentransplantations-Warteliste bis hin zur präoperativen Therapie während der Wartezeit. Danach beeinflusst den Erfolg der Transplantation die operative Durchführung der Transplantation, das postoperative Management sowie die Nachsorge. Mukoviszidosepatienten haben im Vergleich zum Gesamtkollektiv aller lungentransplantierten Patienten eine gute Prognose nach einer Lungentransplantation (26, 56). Es existieren zwei große internationale Register, in denen weltweit die Erfahrungen und Statistiken von Lungentransplantationen bei CF-Patienten aufgeführt sind. In der St. Louis International Registry (1997) wurden 1- und 5-Jahres-Überlebensraten von 72% und 47% angegeben. In dem Report der International Society for Heart and Lung Transplantation (1998) wurde von 1- und 5-Jahres-Überlebensraten von 73% und 64% berichtet (29). Für die MHH konnten 1998 in der Studie von Wiebe et al. 1- und 5-Jahres-Überlebensraten von 91% und 76% festgestellt werden (56).

In der hier vorliegenden Arbeit wurden die Überlebensraten der CF-Patienten auf der Warteliste in der präoperativen Phase vorgestellt. Es wurden Parameter herausgearbeitet, die die Überlebensraten der Patienten auf der Warteliste signifikant beeinflussen.

In der MHH überlebten 72% der gesamten CF-Patienten auf der Warteliste bis zu einer Transplantation oder dem Ende der Studie. In verschiedenen Zentren wurde in Studien mit 59 bis 146 Patienten von einem Überleben von 60% bis 85% für die Zeit auf der Warteliste bis zu einer Transplantation oder dem Ende der Studie berichtet (10, 13, 22, 32, 46, 53).

Durch ein verbessertes Therapieregime und neue erarbeitete Richtlinien für die Aufnahme auf die Warteliste ist ein besseres Überleben in der MHH von 90% für aktuelle Patienten erreicht worden. Diese wurden ab dem 1.1.1998 auf die Warteliste aufgenommen und wurden transplantiert oder warteten zum Ende der Studie weiter auf die Transplantation.

Auffällig ist ein signifikanter Unterschied in der Länge der Wartezeit der Patienten. Die Patienten, die nach 1998 auf der Warteliste gestanden haben, warteten länger gegenüber denen, die früher aufgenommen worden sind. Dieser Unterschied lässt sich durch den unveränderten Spendermangel und eine Zunahme der Patienten auf der Warteliste erklären. Durch Fortschritte in der Transplantationsmedizin können mittlerweile Transplantationen bei Patienten durchgeführt werden, die früher wegen Kontraindikationen wie z.B. Pleurodesen oder Keimbesiedlungen mit *Burkholderia cepacia* nicht transplantiert worden sind (5).

Insgesamt wurden in anderen Zentren zwischen 46% und 56% der Patienten auf der Warteliste einer Transplantation zugeführt (10, 13, 46, 53). In der MHH konnten 50% aller Patienten, die auf der Warteliste standen, transplantiert werden.

In einer amerikanischen Studie mit Daten von 21.047 Patienten der Cystic Fibrosis Foundation, ließ sich zeigen, dass in der Altersgruppe von 1 bis 20 Jahren die Sterblichkeit der weiblichen Patienten signifikant höher war. Bei Patienten, die älter waren als 20 Jahre, fand sich kein signifikanter Unterschied mehr in der Sterblichkeit (44). In einer Untersuchung ohne eine Unterteilung in erwachsene und pädiatrische Patienten war das Überleben für weibliche Patienten ebenfalls signifikant geringer als das für männliche Patienten. Es verstarben 82% der Patienten vor Erreichen des 25. Lebensjahres, wovon zwei Drittel weiblich waren (31).

Für die Patienten der MHH wurde kein Unterschied im Überleben von weiblichen gegenüber männlichen Patienten festgestellt. Ein Grund dafür ist, dass bei der Aufnahme auf die Warteliste dem erhöhten Risiko von weiblichen Patienten, auf der Warteliste zu versterben, Rechnung getragen wurde (36, 39). Die frühere Aufnahme von weiblichen Patienten gegenüber männlichen wird zusätzlich an den signifikant besseren Lungenfunktionswerten der weiblichen Patienten deutlich.

Ein signifikanter Unterschied der Geschlechter ließ sich in dieser Studie für die Wartezeit feststellen. Weibliche Patienten warteten signifikant länger auf ein geeignetes Organ als männliche. Eine Erklärung hierfür ließ sich in der Literatur nicht finden.

In einer anderen Untersuchung wurde ein signifikanter Einfluss des BMI auf das Überleben auf der Lungentransplantationswarteliste ermittelt (31). Besonders gefährdet waren weibliche

Patienten mit einem BMI $< 18 \text{ kg/m}^2$, sie hatten ein 1-Jahres-Überleben von nur 21% ohne Transplantation auf der Warteliste (48).

Der BMI hat sich von den Patienten der MHH im Mittel in 6 bis 12 Monaten nach der Aufnahme nicht signifikant verändert. Eine Zunahme des BMI nach der Aufnahme auf die Warteliste ließ sich nicht zwingend erwarten, denn schon zu Beginn der Therapie von Mukoviszidosepatienten wird intensiv versucht, eine BMI-Abnahme zu verhindern. Eine weitere Optimierung dieser Therapie ist dann schwer möglich.

Der BMI bei der Aufnahme, im Mittel $17,3 \pm 1,8 \text{ kg/m}^2$, hatte keinen Einfluss auf das Überleben, auch eine signifikante Veränderung des BMI im Sinne einer Zu- oder Abnahme auf das Überleben ließ sich nicht feststellen.

In dieser Studie wurde ein signifikanter Unterschied für das Überleben von Patienten, die zur Aufnahme zwischen 22 und 29 Jahren alt waren, gegenüber den Patienten, die älter oder jünger waren, ermittelt. Die Patienten im Alter zwischen 22 und 29 Jahren wiesen eine signifikant schlechtere Überlebensrate auf. Ähnliche Beobachtungen fanden sich in der Literatur nicht, oft wurden aber in vorherigen Studien Patienten aller Altersstufen erfasst, so dass ein Vergleich nicht möglich war (34, 37).

In anderen Zentren zeigte sich, dass jüngere Patienten eine schlechtere Überlebensrate haben (31). Bei einem höheren Lebensalter treten dagegen oft zusätzliche Komplikationen wie ein manifester Diabetes mellitus auf (43).

Der durchschnittliche Wert der pFEV₁ von 21,6% für die Patienten der MHH ist mit den Werten aus anderen Studien vergleichbar (10, 46).

Die pFEV₁ hatte für die Patienten der MHH keinen signifikanten Einfluss auf das Überleben auf der Warteliste. In anderen Arbeiten wurde ebenfalls kein signifikanter Einfluss auf das Überleben festgestellt (15, 38, 53).

In weiteren Untersuchungen wurde jedoch ab einer pFEV₁ $< 30\%$ ein signifikanter Einfluss auf das Überleben beobachtet (10, 31, 46).

In der vorliegenden Studie wiesen lediglich 10% eine pFEV₁ $\geq 30\%$ auf, bei diesen Patienten lag kein anderes gemeinsames Kriterium zu der Indikationsstellung der Aufnahme vor. Es ließ sich kein Beobachtungszeitraum feststellen, in dem diese Patienten gehäuft auf die Warteliste aufgenommen wurden, sondern die Patienten wurden regelmäßig während des gesamten Beobachtungszeitraumes auf die Warteliste aufgenommen.

Eine Abnahme oder Zunahme der pFEV₁ innerhalb der ersten sechs Monate bewirkte keinen signifikanten Einfluss auf das Überleben der in der MHH betreuten Patienten.

Die Abnahme der pFEV₁ innerhalb eines Jahres hatte in drei Studien einen signifikanten Einfluss auf das Überleben gezeigt (3, 31, 38).

Es lässt sich insgesamt feststellen, dass mittlerweile die pFEV₁ nicht mehr als Hauptkriterium für die Aufnahme auf die Lungentransplantationswarteliste anzusehen ist, sondern eines von mehreren Kriterien geworden ist (5).

In dieser Studie wiesen Patienten mit einer %IVC $\leq 35\%$ eine signifikant schlechtere Überlebensrate auf als Patienten mit einer %IVC $> 35\%$.

Andere Autoren berichteten, dass ebenso eine geringe %IVC ein signifikanter Marker für eine schlechtere Überlebensrate war (31, 53).

In einem weiteren Zentrum dagegen konnte kein signifikanter Unterschied anhand der %IVC im Überleben festgestellt werden (10).

Eine Vielzahl anderer Studien, die sich mit dem Thema befassen, hat die %IVC als Lungenfunktionsparameter nicht erfasst (3, 34, 35, 37). Sie geht auch nicht als Kriterium in die internationalen Richtlinien für eine Aufnahme auf die Warteliste mit ein (36).

Wegen des signifikanten Einflusses der %IVC auf das Überleben der Patienten der MHH könnte eine %IVC $\leq 35\%$ als zusätzliches Kriterium neben der pFEV₁ bei der Beurteilung der Lungenfunktion mit in Erwägung gezogen werden.

Der Mittelwerte der pFEV₁ und %IVC stiegen nach sechs Monaten auf der Warteliste an. Dieses lässt sich durch eine intensiviertere Therapie und eine eventuell noch höhere Therapiemotivation seitens des Patienten erklären. Eine weitere Erklärung ist das frühe Versterben oder Transplantieren von Patienten mit sehr niedrigen Lungenfunktionswerten.

Die Patienten mit einem pO₂ < 50 mmHg hatten eine signifikant schlechtere Überlebensrate auf der Warteliste als die Patienten mit einem pO₂ ≥ 50 mmHg.

Die in den Richtlinien (36) vorgegebene Grenze von pO₂ < 55 mmHg ergab in dieser Studie keinen signifikanten Unterschied im Überleben. An anderer Stelle in der Literatur war besonders für einen pO₂ < 60 mmHg ein signifikant schlechteres Überleben der Patienten ermittelt worden (53). Im Gegensatz zu diesen Resultaten konnten Ciriaco et al. bei 95 Patienten keinen signifikanten Unterschied im Überleben anhand der Blutgas-Werte feststellen (10).

Weibliche Patienten hatten einen signifikant niedrigeren $p\text{CO}_2$ als männliche Patienten. Sie wurden in Anbetracht der höheren Mortalität in einem früheren Stadium der Verschlechterung der Lungenfunktion auf die Warteliste aufgenommen (36, 39).

Insgesamt war ein $p\text{CO}_2 > 50$ mmHg signifikant mit einer geringeren Überlebensrate gekoppelt, passend zu den Empfehlungen der Richtlinie (36, 39).

In einer weiteren Studie wiesen in einer COX-Regressionsanalyse Werte über 46,5 mmHg für den $p\text{CO}_2$ signifikante Ergebnisse für eine schlechtere Überlebensrate auf (46). Dagegen wurde in einer anderen Arbeit mit 146 Patienten kein signifikanter Unterschied im Überleben in Abhängigkeit des $p\text{CO}_2$ festgestellt (53).

In einer Studie mit 33 Patienten wurde ein signifikanter Unterschied im Überleben bei erwachsenen Mukoviszidose-Patienten festgestellt, deren Pulmonalarteriendruck mehr als 35 mmHg betrug (größer als Grad 3) gegenüber jenen, deren Druck weniger oder gleich 35 mmHg betrug (Grad 0 bis 2). Dabei korrelierte ein erhöhter pulmonalarterieller Druck signifikant mit der Erniedrigung der $p\text{FEV}_1$ (24). Diese Korrelation ließ sich anhand der Patienten der MHH nicht darlegen.

Konträr zu diesen Ergebnissen ließ sich an anderer Stelle nach Rechtsherz-katheteruntersuchungen kein signifikanter Unterschied im Überleben durch einen erhöhten Pulmonalarteriendruck nachweisen (53).

Deutlich wurde, dass in dem Patientekollektiv der MHH kein Patient mit einer pulmonalen Hypertonie der Grade 0 und 1 verstorben ist.

Das Vorliegen einer pulmonalen Hypertonie ab Grad 2 führte in dem Patientekollektiv der MHH nicht zu einer signifikanten Aussage ($p=0,056$) über eine erhöhte Mortalität.

Die endokrine Pankreasinsuffizienz hatte keinen signifikanten Einfluss in einem anderen Zentrum auf das Überleben von Patienten, die eine $p\text{FEV}_1 < 30\%$ aufwiesen (38).

Gegensätzlich hierzu war das Auftreten von Diabetes mellitus ein signifikanter Hinweis für eine schlechtere Überlebensrate bei Patienten auf der Warteliste (17, 53). Als mögliche Erklärung wurde eine durch den Diabetes begünstigte chronische Infektion der Lunge vorgeschlagen (53).

Ein bei den Patienten vorhandener Diabetes mellitus hatte keinen signifikanten Einfluss auf das Überleben der Patienten der MHH.

Die typischen diabetischen Komplikationen, wie Angio- oder Nephropathien, treten oft erst nach einem länger bestehenden Diabetes mellitus auf. Die Mukoviszidosepatienten sind

vergleichsweise jung, und da sie an komplexe Therapien gewöhnt sind, gibt es seltener Compliance-Probleme bei der Blutzuckereinstellung. Bei den Patienten in der MHH wird ein Diabetes frühzeitig erfasst und mit einer strikten Insulintherapie begonnen. Es gibt daher einen hohen Anteil an insulinpflichtigen Diabetikern mit seltenen Entgleisungen des Blutzuckers.

In anderen Arbeiten wurde für die Blutgruppe kein signifikanter Unterschied im Überleben nachgewiesen (3, 57).

Der Rhesusfaktor dagegen hatte in dieser Studie einen signifikanten Einfluss auf das Überleben der MHH-Patienten. Rhesus-negative Patienten hatten eine signifikant höhere Mortalität auf der Warteliste als Rhesus-positive Patienten.

Es lag keine Studie vor, die den Einfluss des Rhesusfaktors auf das Überleben untersucht hat. Da für das Kollektiv der MHH mit 12 Patienten die Fallzahl an Rhesus-negativen Patienten relativ gering ist, wäre eine Untersuchung dieses Parameters in einer größeren Studie notwendig. Die erforderlichen Daten (Blutgruppe inklusive Rhesusfaktor) liegen bei Eurotransplant für jeden Mukoviszidosepatienten vor, der auf einer Transplantationswarteliste steht.

Eine Aufteilung der Patienten nach den Blutgruppen ergab für das Patientenkollektiv der MHH keine signifikanten Unterschiede im Überleben der einzelnen Gruppen.

Die Kaplan-Meier-Analyse für ein Überleben von Burkholderia cepacia-positiven Patienten gegenüber negativen Patienten konnte hier aufgrund zu geringer Fallzahlen nicht verwertet werden.

In vielen anderen Studien geht mit einem Keimnachweis von Burkholderia cepacia eine erhöhte Mortalität einher (8, 33, 35, 49, 50, 55).

Patienten mit einem Keimnachweis von Pseudomonas aeruginosa und gleichzeitig Burkholderia cepacia hatten eine erhöhte Sterblichkeit gegenüber denen, die nicht mit beiden Keimen gleichzeitig besiedelt waren (37).

Ein Einfluss eines positiven Pilznachweises auf das Überleben konnte in dieser Studie nicht gezeigt werden.

5 Zusammenfassung

In dieser Studie wurden 127 Mukoviszidosepatienten, die in der MHH behandelt worden sind und auf der Lungentransplantationswarteliste standen, retrospektiv statistisch analysiert. Überlebensanalysen, die einen Unterschied im Überleben dieser Patienten anhand einzelner Parameter zeigten, wurden erstellt. Es wurden Anpassungsmöglichkeiten einzelner Parameter der bestehenden Aufnahmekriterien für die Aufnahme auf die Lungentransplantationswarteliste aufgezeigt.

Als Lungenfunktionsparameter mit einem signifikanten Einfluss auf die Mortalität stellte sich eine $\%IVC \leq 35\%$ heraus. Dieser Parameter, der bisher kein Aufnahmekriterium darstellte, könnte bei weiteren Aufnahmen auf die Lungentransplantationswarteliste in der MHH mit berücksichtigt werden.

In den angeführten Richtlinien wurde die Aufnahme auf die Warteliste für Patienten mit einem $pO_2 < 55$ mmHg in der Blutgasanalyse empfohlen. Ein signifikanter Unterschied im Überleben wurde bei diesem Patientenkollektiv erst bei einem $pO_2 < 50$ mmHg festgestellt, so dass für diesen Parameter die Möglichkeit einer engeren Anpassung besteht.

Ein normaler Pulmonalarteriendruck in Ruhe wirkte sich positiv auf das Überleben aus, denn kein Patient mit einem normalen Pulmonalarteriendruck war auf der Warteliste verstorben. Anhand dieses Parameters könnte bei einzelnen Patienten die Möglichkeit in Betracht gezogen werden eine Aufnahme auf die Warteliste zu einem späteren Zeitpunkt durchzuführen.

Von den verschiedenen Lungenfunktionsparametern ließ sich ein Einfluss auf das Überleben anhand des in der Vergangenheit als am wichtigsten angesehenen Parameters, der $pFEV_1 < 30\%$, nicht bestätigen.

Es wurde in dieser Studie kein signifikanter Einfluss auf das Überleben der Patienten durch eine Komorbidität wie z.B. Diabetes mellitus, pulmonale Hypertonie, Leberzirrhose, Osteoporose, Hämoptoe, Pneumothoraces, Niereninsuffizienz, allergische bronchopulmonale Aspergillose oder durch positive Keim- beziehungsweise Pilznachweise festgestellt.

Zusammenfassend zeigen diese Daten, dass eine Anpassung der bestehenden Aufnahmekriterien der Parameter $\%IVC$, pO_2 und des Pulmonalarteriendruckes dazu beitragen könnte die Sterblichkeit auf der Warteliste zu senken.

6 Anhang

6.1 Literaturverzeichnis

1. Anderson DH. Cystic fibrosis of the pancreas and its relation to celiac disease. A clinical and pathologic study. *Am J Dis Child* 1938;56:344-95.
2. Aris RM, Routh JC, KiPuma JJ. Lung transplantation for cystic fibrosis patients with *Burkholderia cepacia* complex: survival linked to genomovar type. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:2102-6.
3. Augarten A, Akons H, Bentur L, Blau H. Prediction of mortality and timing of referral for lung transplantation in cystic fibrosis patients. *Pediatr. Transplantation* 2001; 5:339-42.
4. Blumenstock DA, Lewis C. The first transplantation of the lung in a human revisited. *Ann. Thorac. Surg.* 1993; 56:1423-5.
5. Boehler A. Update on cystic fibrosis: selected aspects related to lung transplantation. Review. *Swiss Med Wkly.* 2003; 133:111-7.
6. Bundesärztekammer. Richtlinien zur Organtransplantation gemäss §16 TPG vom 28.02.2003. www.bundesaerztekammer.de
7. Burns JL. Treatment of cepacia: in search of the magic bullet. *Pediatr Pulmonol* 1997; Suppl 14:90.
8. Chaparro C, Maurer J, Gutierrez C. Infection with *Burkholderia cepacia* in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163:43-8.
9. Chiesa C, Labrozzi PH, Aronoff SC. Decreased baseline betalactamase production and inducibility associated with increased piperacillin susceptibility of *Pseudomonas cepacia* isolated from children with cystic fibrosis. *Pediatr Res* 1986; 20:1174-7.
10. Ciriaco P, Egan TM. Analysis of cystic fibrosis referrals for lung transplantation. *Chest* 1995; 107:1323-7.
11. Cockrill BA, Hales CA. Allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Annu Rev Med* 1999; 50:303-16.
12. Cystic Fibrosis Foundation. Patient Registry 1999 Annual Data Report. Bethesda: Cystic Fibrosis Foundation; 2000.
13. De Meester J, Smits JM, Persijn GG, Haverich A. 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(5):518-24.
14. Dockter G, Lindemann H. Mukoviszidose. 1997, Georg Thieme Verlag, Stuttgart.

15. Doershuk Carl F, Stern Robert C. Timing of referral for lung transplantation for cystic fibrosis. *CHEST* 1999; 115:782-7.
16. Egan TM, Mill MR. Improved results of lung transplantation for patients with cystic fibrosis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 109:224-35.
17. Egan TM, Bennett LE, Garrity ER. Predictors of death on the UNOS lung transplant waiting list: Results of a multivariate analysis. *J Heart Lung Transplant*. 2001 Feb; 20(2):242.
18. Engel J. Signifikante Schule der schlichten Statistik. Fürth, Filander Verlag; 1997.
19. Eurotransplant. <http://www.eurotransplant.nl/statistics/deutschland01.html>
20. Farber S. Some organic digestive disturbances in early life. *J Michigan Med Sci* 1945;44:587-94.
21. FitzSimmons S. The changing epidemiology of cystic fibrosis. *J Pediatr*. 1993; 122:1-9.
22. Flume PA, Egan TM. Infectious complications of lung transplantation: impact of cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149:1601-7.
23. Foster K, Hamilos D, Gronowski AM. Diagnosis of allergic bronchopulmonary aspergillosis (ABPA). *Laboratory Medicine Newsletter* 2002; 8(5):1-4.
24. Fraser KL, Tullins D E. Pulmonary hypertension and cardiac function in adult cystic fibrosis. *Chest* 1999; 115:1321-8.
25. Hancock RE. Resistant mechanisms in *Pseudomonas aeruginosa* and other nonfermentative gram-negative bacteria. *Clin Infect Dis* 1998; 27:93-9.
26. Harringer W, Wiebe K, Strüber M. Lung transplantation – 10-year experience. *European J cardio-thoracic surgery* 1999; 16:546-54.
27. Haussler S, Lehmann C, Breselge C. Fatal outcome of lung transplantation in cystic fibrosis patients due to small-colony variants of the *Burkholderia cepacia* complex. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2003 Apr;22(4):249-53.
28. Hodson ME, Duncan MG. Cystic fibrosis. London, Chapman And Hall Medical; 1995.
29. Hosenpud JD, Bennett LE, Keck BM. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: fourteenth official report--1997. *J Heart Lung Transplant* 1997 Jul;16(7):691-712.
30. Isles A, Maclusky I, Corey M. *Pseudomonas cepacia* infection in cystic fibrosis: an emerging problem. *J Pediatr* 1984; 104(2):206-10.
31. Kerem E, Reisman J. Prediction of mortality in patients with cystic fibrosis. *New Engl J of Med* 1992; 326:1187-91.

32. Kotloff RM, Zuckermann JB. Lungtransplantation for cystic fibrosis: special considerations. *Chest* 1996; 109:787-98.
33. Lewin LO, Byard PJ, Davis PB. Effect of *Pseudomonas cepacia* colonization on survival and pulmonary function of cystic fibrosis patients. *J Clin Epidemiol* 1990;43(2):125-31.
34. Liou TG, Adler FR, FitzSimmons SC. Predictive 5-Year-survivorship model of cystic fibrosis. *Am J Epidemiol* 2001; 153:345-52.
35. Liou TG, Cahill BC, Adler FR. Selection of patients with cystic fibrosis for lung transplantation. *Curr Opin Pulm Med* 2002; 8(6):535-41.
36. Maurer JR, Frost AE, Estenne M, Higenbottam T, Glanville AR. International guidelines for the selection of lung transplant candidates. The International Society for Heart and Lung Transplantation, the American Thoracic Society, the American Society of Transplant Physicians, the European Respiratory Society. *Transplantation* 1998 Oct 15;66(7):951-6.
37. Mayer-Hamblett N, Rosenfeld M., Emerson J. Developing cystic fibrosis lung transplant referral criteria using predictors of 2-year mortality. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166:1550-5.
38. Milla CE, Warwick W J. Risk of death in cystic patients with severely compromised lung function. *CHEST* 1998; 113:1230-4.
39. Niedermeyer J, Bewig B, Bickhardt T. Lung and heart-lung transplantation. Guidelines for indications and preoperative diagnosis. *Pneumologie* 2001; 55(8):396-400.
40. Ramirez J, Patterson G, Winton T. Bilateral lung transplantation for cystic fibrosis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992; 103:287-94.
41. Ratjen F, Döring G. Cystic Fibrosis. *Lancet* 2003; 361:681-9.
42. Reinhardt D, Götz M. Cystische Fibrose. Berlin, Springer-Verlag; 2001.
43. Rodman HM, Doershuk CF, Roland JM. The interaction of 2 diseases: diabetes mellitus and cystic fibrosis. *Medicine* 1986;65:389-97.
44. Rosenfeld M, Davis R, FitzSimmons S. Gender gap in cystic fibrosis mortality. *Am J Epidemiol* 1997;145:794-803.
45. Schmidt F, Thewes G. *Physiologie des Menschen*. Berlin, Springer-Verlag; 1997; 27.Auflage.
46. Sharples L, Hathaway T, Dennis C. Prognosis of patients with cystic fibrosis awaiting heart and lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1993; 12(4):669-74.
47. Shennib H, Noirclere M, Ernst P. Double lung transplantation for cystic fibrosis. *Ann Thorac Surg* 1992; 54:27-32.

48. Snell GI, Bennetts K, Bartolo J. Body mass index as a predictor of survival in adults with cystic fibrosis referred for lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1998; 17(11):1097-103.
49. Snell GI, de Hoyos A, Kraiden M. *Pseudomonas cepacia* in lung transplant recipients with cystic fibrosis. *Chest*. 1993 Feb;103(2):466-71.
50. Thomassen MJ, Demko CA, Klinger JD. *Pseudomonas cepacia* colonization among patients with cystic fibrosis. *Am Rev Respir Dis* 1985;131:791-6.
51. Trulock EP. Lung transplantation. State of the art. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155:789-818.
52. Vandamme P, Holmes B, Vancanneyt M. Occurrence of multiple genomvars of *Burkholderia cepacia* in cystic fibrosis patients and proposal of *Burkholderia multivorans* sp. nov. *Int J Syst Bacteriol* 1997;47(4):1188-200.
53. Vizza CD, Yusen RD. Outcome of patients with cystic fibrosis awaiting lung transplantation *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162:819-25.
54. Welsh MJ, Smith AE. Molecular mechanisms of CFTR chloride channel dysfunction in cystic fibrosis. *Cell* 1993; 73(7):1251-4.
55. Whiteford ML, Wilkinson JD, McColl JH. Outcome of *Burkholderia* (*Pseudomonas*) *cepacia* colonisation in children with cystic fibrosis following a hospital outbreak. *Thorax* 1995;50:1194-8.
56. Wiebe K, Wahlers T, Harringer W. Lung transplantation for cystic fibrosis – a single center experience over 8 years. *Eur J Cardiothorac Surg* 1998; 14:191-6.
57. Yankaskas JR., Mallory GB. Lung transplantation in cystic fibrosis: consensus conference statement. *CHEST* 1998; 113:217-26.
58. Zentrum für Qualitätsmanagement im Gesundheitswesen, Einrichtung der Ärztekammer Niedersachsen, Stern M, Ballmann M. Qualitätssicherung Mukoviszidose: Überblick über den Gesundheitszustand der Patienten in Deutschland 1999.

6.2 Wissenschaftliche Veröffentlichungen

Macher C, Liebing M, Lazovic D, Overhoff HM. **Pilot study of total knee arthroplasty planning by use of 3-D ultrasound image volumes.** Stud Health Technol Inform. 2000;77:1175-9.

6.3 Lebenslauf



Christian Macher
Göbelstr.16
30163 Hannover
Tel.: 0511-3970441
Mobil.: 0160-90714658
E-mail: c.macher@web.de

Geburtsdatum: 26. August 1975
Geburtsort: Kaiserslautern
Familienstand: verheiratet

BILDUNGSWEG

1995	Abitur am Gymnasium Lehrte
8/1995 – 9/1996	Zivildienst in der DRK-Rettungswache Lehrte
9/1996 – 4/2003	Rettungssanitäter in der Rettungswache Lehrte

STUDIUM

10/1996	Medizinstudent an der Medizinischen Hochschule Hannover
9/1998	Physikum
8/1999	1. Staatsexamen
3/2002	2. Staatsexamen
4/2002 – 3/2003	PJ: Innere AKH Celle, Chirurgie AKH Celle, Radiologie MHH
5/2003	3. Staatsexamen

BERUFLICHE TÄTIGKEIT

7/2003 – heute	Assistenzarzt in der Neurochirurgie der MHH
----------------	---

Hannover, den 20.10.2004

6.4 Erklärung nach §2 Abs. 2, Nr. 6 und 7 der Promotionsordnung

Ich erkläre, dass ich die der Medizinischen Hochschule Hannover zur Promotion eingereichte Dissertation mit dem Titel

Mukoviszidose und Lungentransplantation an der MHH /
Kriterien der Aufnahme und des Überlebens auf der Warteliste

in der Abteilung Pneumologie des Zentrums Innere Medizin der Medizinischen Hochschule Hannover, unter der Betreuung von Frau Dr. Heilmann, ohne sonstige Hilfe durchgeführt und bei der Abfassung keine anderen als die dort aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe. Ich habe bisher an keiner in- oder ausländischen medizinischen Fakultät ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht, noch diese oder eine andere Arbeit als Dissertation vorgelegt.

Hannover, den 20.10.2004

6.5 Danksagung

Ganz besonders danke ich Herrn Prof. Dr. Jens Hohlfeld, der mir als Doktorvater die Möglichkeit gegeben hat, diese Studie durchzuführen.

Mein größter Dank gilt Frau Dr. Heilmann für ihre hervorragende Anleitung und die Betreuung meiner Studie. Ihre kompetente Unterstützung bei der Datenerhebung, der Auswertung und schließlich der Beurteilung der Ergebnisse waren eine wertvolle Hilfe für mich.

Für die Unterstützung bei der Datenerhebung bedanke ich mich ganz herzlich bei den Krankenschwestern und medizinisch-technischen Assistentinnen der CF-Ambulanz und der Transplantationsambulanz.

Bei der Weiterverarbeitung und der statistischen Analyse der Daten zeigte sich Prof. Dr. Hartmut Hecker stets hilfsbereit. Seine Fachkompetenz war mir eine große Hilfe. Dafür möchte ich mich sehr herzlich bedanken.

Für das Korrekturlesen meiner Arbeit und die vielfältige Unterstützung möchte ich mich besonders herzlich bei meiner Familie bedanken.

Ein ganz besonderer Dank für ihre vielseitige Unterstützung gilt meiner Frau Anja Macher.