

S₃-Leitlinie

D-A-C-H Leitlinie (S₃): Nachsorge von Erwachsenen nach Lungentransplantation

unter Federführung der Deutschen Gesellschaft für
Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V.



Leitlinienkoordination
und wissenschaftliche Leitung:
Prof. Dr. med. Jens Gottlieb
Prof. Dr. med. Nikolaus Kneidinger



Deutsche Gesellschaft für Pneumologie
und Beatmungsmedizin e.V.



Deutsche
Transplantations-
gesellschaft

bdo
Bundesverband der
Organtransplantierten e.V.



Bundesverband der Pneumologie,
Schlaf- und Beatmungsmedizin e.V.



SCHWEIZERISCHE GESELLSCHAFT
FÜR PNEUMOLOGIE
SOCIÉTÉ SUISSE DE PNEUMOLOGIE
SOCIETÀ SVIZZERA DI PNEUMOLOGIA



ÖGP

Österreichische Gesellschaft
für Pneumologie

DGIM
Deutsche Gesellschaft
für Innere Medizin

Deutsche Gesellschaft
für Nephrologie



dgi
DEUTSCHE
GESELLSCHAFT
FÜR INFEKTOLOGIE e.V.

AUSTROTRANSPLANT

D-A-CH Leitlinie (S3):

Nachsorge von Erwachsenen nach Lungentransplantation

Langversion 1.0 – November 2025

Autoren:

Jens Gottlieb
Alexandra Wald
Brigitte Bucher
Burkhard Tapp
Caroline Hirsch
Christian Schneider
Christian Taube
Hauke Winter
Heinrike Wilkens
Henning Geldmacher
Ina Hettich
Peter Jaksch
Macé Schuurmans
Mario Schiffer
Matthias Hecker
Monika Nothacker
Nicole Skoetz
Nina Kreuzberger
Oliver Witzke
Roland Schmitt
Susana Jörger-Tuti
Vasiliki Besa
Wolfgang Veit
Nikolaus Kneidinger

Inhalt

1	Vorwort	5
2	Informationen zu dieser Leitlinie	6
2.1	Federführende Fachgesellschaft	6
2.2	Finanzierung der Leitlinie.....	6
2.3	Kontakt	6
2.4	Zitierweise	6
2.5	Besondere Hinweise	6
2.6	Verfügbare Dokumente zur Leitlinie und Implementierung.....	7
2.7	Koordination und Redaktion.....	7
2.8	Zusammensetzung der Leitliniengruppe, beteiligte Fachgesellschaften und Autoren.....	7
2.9	Patientenbeteiligung	10
2.10	Methodische Begleitung und Evidenzaufarbeitung	10
2.11	Verwendete Abkürzungen	11
2.12	Geltungsbereich	12
2.13	Zielsetzung und Fragestellung	12
2.14	Adressaten	13
2.15	Gültigkeitsdauer und Aktualität.....	13
2.16	Grundlagen der Methodik.....	14
2.17	Klassifikation der Studientypen.....	14
2.18	Schema der Empfehlungsgraduierung	14
2.19	GRADE System.....	17
2.20	Empfehlungen im Expertenkonsens	18
2.21	Für die Praxis.....	18
2.22	Unabhängigkeit und Darlegung möglicher Interessenkonflikte	19
2.23	Off-Label Gebrauch.....	19
2.24	Redaktionelle Hinweise	21
2.25	Implementierung und Verbreitung.....	21
2.26	Danksagung	23
3	Einführung und Übersicht	24
3.1	Übersicht der Empfehlungen	24
4	Organisation der Nachsorge, Diagnostik, Monitoring.....	25
4.1	Organisation der Nachsorge	25
4.2	Ernährung	28
4.3	Bronchoskopie.....	30
4.4	Lungenfunktion	33
4.5	Heimspirometrie	34

5	Immunsuppression.....	35
5.1	Erhaltungsimmunsuppression nach Lungentransplantation.....	36
5.2	Calcineurin-Inhibitoren	38
5.3	Wahl der dritten immunsuppressiven Substanz	39
5.4	Quadrupel-Immunsuppression.....	41
6	Infektiöse Komplikationen	42
6.1	Bakterielle Infektionen und Erregerübersicht.....	42
6.2	Virusinfektionen inklusive Zytomegalie-Virus (CMV).....	43
6.3	Pilzinfektionen inklusive Pneumocystis jirovecii	46
6.4	Impfungen.....	48
7	Abstoßung und chronisches Transplantatversagen.....	51
7.1	Immunsystem, Induktion und Toleranzentwicklung	51
7.2	Induktion.....	52
7.3	Akute zelluläre Abstoßung	53
7.4	Chronisches Transplantatversagen (CLAD).....	55
8	Andere Komplikationen und Begleiterkrankungen	60
8.1	Wichtige Komorbiditäten	60
8.2	Osteoporose	60
8.3	Non-Adhärenz	63
8.4	Chronische Nierenkrankheit nach Lungentransplantation	66
8.5	Posttransplantationsdiabetes	68
9	Forschungsempfehlungen.....	70
10	Zusammenfassung	71
11	Anlagen	72
12	Stellungnahmen der Fachgesellschaften.....	72
13	Abbildungsverzeichnis	73
14	Tabellenverzeichnis.....	73
15	Literaturverzeichnis.....	73

1 Vorwort

Die Lungentransplantation (LTx) stellt für Menschen mit terminalen Lungenerkrankungen eine lebensrettende Therapieoption dar. Trotz Fortschritten in der chirurgischen Technik, der Immunsuppression und der perioperativen Versorgung bleiben Langzeiterfolge maßgeblich von einer hoch qualitativen Nachsorge abhängig. Das mittelfristige Überleben (3 Jahres-Überlebensrate in Deutschland 73%) nach Lungentransplantation ist schlechter als nach der Verpflanzung von Herz, Niere oder Leber (1).

Die Lungentransplantation ist ein seltenes Verfahren, von dem jährlich im deutschsprachigen Raum zwischen vier und fünf Eingriffe pro Million Einwohner durchgeführt werden. In Deutschland, Österreich und der Schweiz wird das Verfahren in insgesamt 14 Zentren angeboten. In den drei Ländern befinden sich etwa 3.500 Patienten nach der Lungentransplantation in Nachsorge (2).

Diese Leitlinie wurde von einem multidisziplinären Expertengremium erstellt, um einheitliche Empfehlungen für die Nachsorge nach Lungentransplantation aufzustellen. Sie basiert auf der aktuellen wissenschaftlichen Evidenz und klinischer Erfahrung und soll Behandelnden praxisnahe Handlungsempfehlungen bieten.

Es gibt nur eine begrenzte Anzahl von randomisiert kontrollierten Studien und systematische Übersichten zu klinischen Schlüsselfragen der Nachsorge liegen nicht vor. Es gibt bisher keine nationalen oder internationalen evidenzbasierten Empfehlungen für die Nachsorge nach Lungentransplantation. Ein Schwerpunkt des vorliegenden Dokuments liegt auf der frühzeitigen Erkennung und Behandlung von Komplikationen wie dem chronischen Lungentransplantatversagen (CLAD), Infektionen und Toxizitäten der Immunsuppression.

Diese Leitlinie soll regelmäßig aktualisiert werden, um neue wissenschaftliche Erkenntnisse und Entwicklungen in der Transplantationsmedizin zu berücksichtigen. Wir danken allen Beitragenden für ihre wertvolle Arbeit und hoffen, dass diese Leitlinie einen entscheidenden Beitrag zur Verbesserung der Langzeitergebnisse nach Lungentransplantation leisten wird.

Jens Gottlieb und Nikolaus Kneidinger

2 Informationen zu dieser Leitlinie

2.1 Federführende Fachgesellschaft

Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP)

2.2 Finanzierung der Leitlinie

Diese Leitlinie wurde von der Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP) im Rahmen des Leitlinienprogramms gefördert. Die finanzierende Gesellschaft hat keinen direkten Einfluss auf die Leitlinienerstellung genommen.

2.3 Kontakt

Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V.
Robert-Koch-Platz 9
10115 Berlin
Tel: 030-293 62 701
info@pneumologie.de

2.4 Zitierweise

Federführende Fachgesellschaft: Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V.
Titel der Leitlinie: Nachsorge von Erwachsenen nach Lungentransplantation
Version Datum: 1.4; Juli 2025
Verfügbar unter: <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/020-033.html>
Zugriff am: 31.7.2025

2.5 Besondere Hinweise

Die Medizin unterliegt einem andauernden Entwicklungsprozess. Dadurch entsprechen alle Angaben und Empfehlungen dieser Leitlinie grundsätzlich nur dem Wissensstand zurzeit der Drucklegung der Leitlinie. Hinsichtlich der angegebenen Empfehlungen wurde die größtmögliche Sorgfalt beachtet. Eventuelle Unstimmigkeiten bitten die Autoren im

allgemeinen Interesse der Leitlinien Redaktion mitzuteilen. Der Nutzer der Leitlinie selbst bleibt verantwortlich für jede diagnostische und therapeutische Anwendung. In dieser Leitlinie sind eingetragene Warenzeichen (geschützte Warennamen) nicht besonders kenntlich gemacht. Es kann also aus dem Fehlen eines entsprechenden Hinweises nicht geschlossen werden, dass es sich um einen freien Warennamen handelt. Das gesamte Werk ist urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung außerhalb der Bestimmung bedarf der Zustimmung des Leitlinienprogramms der AWMF und der Autoren. Kein Teil des Werkes darf in irgendeiner Form ohne schriftliche Genehmigung vervielfältigt werden. Dies gilt insbesondere für die Nutzung und Verwertung in elektronischen Systemen, des Intranets und des Internets.

2.6 Verfügbare Dokumente zur Leitlinie und Implementierung

Im vorliegenden Dokument handelt es sich um die Langversion der deutsch-österreichisch-schweizerischen (D-A-CH) Leitlinie Nachsorge von Erwachsenen nach Lungentransplantation, welche über die folgenden Seiten zugänglich ist:

- Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (<https://pneumologie.de/publikationen/leitlinien/>)
- AWMF (<https://www.awmf.org/leitlinien/aktuelle-leitlinien.html>)
- Darüber hinaus ist geplant, eine englischsprachige Version dieser Leitlinie, themenbezogene Versionen in deutschen Fachzeitschriften und eine Kurzversion zu veröffentlichen.

Neben der Langversion gibt es folgende ergänzende Dokumente zu dieser Leitlinie:

- Interessenkonflikte
- Evidenzbericht
- Evidenzbewertung der zusätzlichen Schlüsselfragen

Die Dokumente sind auf der AWMF-Webseite abrufbar.

2.7 Koordination und Redaktion

- Jens Gottlieb (Hannover)
- Nikolaus Kneidinger (München/Graz)

2.8 Zusammensetzung der Leitliniengruppe, beteiligte Fachgesellschaften und Autoren

Bei der Anmeldung der Leitlinie waren folgende Fachgesellschaften als beteiligt vorgesehen: Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM), Deutsche Gesellschaft Thoraxchirurgie (DGT), Deutsche Gesellschaft für Infektiologie (DGI), Deutsche Gesellschaft für Nephrologie

(DGfN), Bundesverband der Organtransplantierten (BDO), Deutsche Gesellschaft für Immunologie (DGFI), Bundesverband der Pneumologie, Schlaf- und Beatmungsmedizin e.V. (BDP), Deutsche Transplantationsgesellschaft (DTG), Österreichische Gesellschaft für Pneumologie, Schlaf- und Beatmungsmedizin e.V. (ÖGP) und Schweizerische Gesellschaft Pneumologie (SGP). Aufgrund mangelnder Ressourcen haben die Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin (DEGAM) und Deutsche Gesellschaft für Immunologie (DGFI) keinen Mandatstragende entsandt, alle anderen Fachgesellschaften waren durch Mandatsträger vertreten.

Folgende Fachgesellschaften waren bei der Anmeldung als mögliche Beteiligte für die LL-Erstellung vorgesehen, wurden aber nach Diskussion bei der konstituierenden Sitzung am 20.1.2022 nicht beteiligt:

Deutsche Gesellschaft für Chirurgie e.V. (DGCH): Eine Beteiligung der DGCH erfolgte nicht, da die chirurgische Expertise durch die Deutsche Gesellschaft für Thoraxchirurgie (DGT) bereits adäquat eingebracht wurde.

Deutsche Gesellschaft für Physikalische und Rehabilitative Medizin e.V. (DGPRM): Eine Mitwirkung der DGPRM wurde nicht vorgesehen, da die unmittelbare postoperative Phase – als primärer Tätigkeitsbereich der Gesellschaft – im Rahmen dieser Leitlinie nicht behandelt wird.

Deutsche Gesellschaft für Psychosomatische Medizin und Ärztliche Psychotherapie e.V. (DGPM): Eine Beteiligung der DGPM wurde nicht initiiert, da im Leitlinienprozess keine spezifischen psychosomatischen Fragestellungen definiert wurden.

Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin e.V. (DGP): Eine Einbindung der DGP unterblieb, da palliativmedizinische Aspekte im Geltungsbereich der Leitlinie nicht berücksichtigt wurden.

Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen	Mandatsträger und beteiligte Experten
Bundesverband der Organtransplantierten (BDO)	Wolfgang Veit, Marne
Bundesverband der Organtransplantierten (BDO)	Burkhard Tapp, Sasbach
Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP)	Dr. med. Alexandra Wald, Leipzig
Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP)	Prof. Dr. med. Jens Gottlieb, Hannover
Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP)	Prof. Dr. med. Matthias Hecker, Giessen
Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP)	Dr. med. Ina Hettich, Freiburg
Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP)	Prof. Dr. med. Nikolaus Kneidinger, München/Graz
Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP)	Prof. Dr. med. Heinrike Wilkens, Homburg/Saar
Deutsche Transplantationsgesellschaft (DTG)	Dr. Vasiliki Besa, Essen
Deutsche Gesellschaft Thoraxchirurgie (DGT)	Prof. Dr. med Hauke Winter, Heidelberg
Deutsche Gesellschaft Thoraxchirurgie (DGT)	PD Dr. med. Christian Schneider, München
Deutsche Gesellschaft für Infektiologie (DGI)	Prof. Dr. med. Oliver Witzke, Essen
Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin	Prof. Dr. med. Christian Taube, Essen
Deutsche Gesellschaft für Nephrologie (DGfN)	Prof. Dr. med. Roland Schmitt, Kiel
Deutsche Gesellschaft für Nephrologie (DGfN)	Prof. Dr. med. Mario Schiffer, Erlangen
Bundesverband der Pneumologie, Schlaf- und Beatmungsmedizin e.V. (BdP)	Dr. med. Henning Geldmacher, Hannover
Bundesverband der Pneumologie, Schlaf- und Beatmungsmedizin e.V. (BdP)	Dr. med. Susanna Jörger-Tuti, Siegburg
Österreichische Gesellschaft für Pneumologie (ÖGP)	PD Dr. med. Peter Jaksch, Wien
Österreichische Gesellschaft für Pneumologie (ÖGP)	Dr. med. Brigitte Bucher, Innsbruck
Schweizerische Gesellschaft Pneumologie (SGP)	PD Dr. med. Macé Schuurmans, Zürich

Es werden in der konstituierenden Sitzung 5 Arbeitsgruppen (AG) gebildet.

Arbeitsgruppe 1: Organisation der Nachsorge, Funktionsdiagnostik, Bronchoskopie
Bildgebung

- Peter Jaksch (Leiter), Macé Schuurmans, Susanna Jörger-Tuti, Ina Hettich

Arbeitsgruppe 2: Immunsuppression inklusive Generika

- Henning Geldmacher (Leiter), Nikolaus Kneidinger (Ko-Leiter), Nicole Skoetz, Vasiliki Besa

Arbeitsgruppe 3: infektiöse Komplikationen inklusive Impfungen

- Matthias Hecker (Leiter), Oliver Witzke, Wolfgang Veit, Alexandra Wald

Arbeitsgruppe 4: akute zelluläre oder humorale Abstoßung, chronisches Transplantatversagen

- Brigitte Bucher (Leiterin), Jens Gottlieb (Ko-Leiter), Heinrike Wilkens, Nikolaus Kneidinger

Arbeitsgruppe 5: weitere Komplikationen z. B. gastrointestinal, kardiovaskuläre Begleiterkrankungen, Posttransplant-Diabetes, Niereninsuffizienz, Osteoporose, maligne Erkrankungen und Atemwegskomplikation.

- Christian Taube (Leiter), Mario Schiffer, Roland Schmitt, Christian Schneider Hauke Winter, Burkhard Tapp

Caroline Hirsch, Nina Kreuzberger, Ina Monsef und erstellten den Evidenzbericht. Caroline Hirsch nahm am Treffen zur Konsensbildung der Empfehlungen teil.

2.9 Patientenbeteiligung

Die Leitlinie wurde unter direkter Beteiligung zweier Patientenvertreter erstellt. Wolfgang Veit und Burkhard Tapp vom Bundesverband der Organtransplantierten (BDO e.V.) waren an der Leitlinie beteiligt und nahmen mit eigenem Stimmrecht an den Konsensus-Konferenzen teil.

2.10 Methodische Begleitung und Evidenzaufarbeitung

- Dr. med. Monika Nothacker, MPH (AWMF), Berlin, methodische Begleitung/Moderation
- Prof. Dr. med. Nicole Skoetz (Institut für Öffentliches Gesundheitswesen, Universität zu Köln) und Team: Evidenzaufarbeitung

Bei der Aufarbeitung der Evidenz erfolgte eine unabhängige Recherche nach Leitlinien und Literaturrecherche zu den festgelegten Schlüsselfragen in der zweiten Jahreshälfte 2019. Daraus entstanden der Leitlinienbericht und der unabhängige Evidenzbericht (siehe [Kapitel 11](#)). Bei der Leitlinienrecherche wurden zwei Leitlinien mit hoher methodischer Qualität

identifiziert, die zur Beantwortung von Schlüsselfragen nach Sichtung durch die Autoren geeignet waren. Im unabhängigen Evidenzbericht wurden fünf Schlüsselfragen bezüglich der Evidenz recherchiert und die identifizierte Literatur wurde kritisch bewertet. Weitere Schlüsselfragen wurden durch die klinischen Wissenschaftler der Leitliniengruppe durch eine eigenständige Literaturrecherche und Evidenzbewertung der Empfehlungen bearbeitet. Die letzte Literaturrecherche zu den Empfehlungen erfolgte am 24.5.2024.

2.11 Verwendete Abkürzungen

Abkürzung	Erläuterung
AG	Arbeitsgruppe
ALAD	Acute lung allograft dysfunction
BGA	Blutgasanalyse
BLAD	Baseline allograft dysfunction
BOS	Bronchiolitis obliterans Syndrom
CF	Zystische Fibrose, Mukoviszidose
CKD	Chronic kidney disease
CLAD	Chronic lung allograft dysfunction
CMV	Zytomegalie-Virus
CNI	Calcineurin-Inhibitoren
COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CsA	Ciclosporin
DXA	Dual-Röntgen-Absorptiometrie
E	Empfänger
FEV ₁	Forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde
GLP1	Glucagon-like peptide-1 receptor (GLP1)
HR	Hazard Ratio, Verhältnis des Risikos eines bestimmten Ereignisses zwischen zwei Gruppen für eine bestimmte Beobachtungszeit
ISHLT	International Society for Heart and Lung Transplantation
LTX	Lungentransplantation
MMF	Mycophenolat Mofetil
NTx	Nierentransplantation
PSI	Proliferationssignalinhibitoren
PCR	Polymerasekettenreaktion
PJP	Pneumocystis jirovecii Pneumonie
PTLD	Post-Transplantation lymphoproliferative disease
RCT	randomisierte, kontrollierte Studie
RAS	Restriktives Allograft Syndrom
S	Spender
SGLT2	Sodium-Glukose-Cotransporter-2
SRTR	Scientific Registry of Transplant Recipients
TLC	Totale Lungenkapazität

2.12 Geltungsbereich

Diese Leitlinie soll für die Nachsorge von erwachsenen Patienten nach Lungentransplantation gelten. Die Leitlinie schließt Patienten nach unilateraler, bilateraler und kombinierter Lungentransplantation ein. Ausgeschlossen im Geltungsbereich dieser Leitlinie sind unter 18-jährige Patienten. Die Nachsorge beginnt üblicherweise unmittelbar nach stationärer Behandlung des primären Krankenhausaufenthalts nach Operation und einer geeigneten Reha-Einrichtung mit Schulung im Umgang mit dem neuen Organ, der Lunge. Die Nachsorge schließt im weiteren Verlauf die ambulante und stationäre Behandlung ein.

2.13 Zielsetzung und Fragestellung

Die Mitglieder der Leitliniengruppe legten folgende Ziele der Leitlinie fest:

- Förderung der strukturierten Nachsorge nach Lungentransplantation
- Erarbeitung von möglichst evidenzbasierten Empfehlungen zu den Bereichen Organisation der Nachsorge, Immunsuppression, Behandlung von Infektionen und Begleiterkrankungen sowie zur akuten Abstoßung und zum chronischem Transplantatversagen.
- Praktische Empfehlungen zur Optimierung der Nachsorge nach Lungentransplantation in den Zentren im deutschsprachigen Raum

Die Leitliniengruppe legte bei ihrer konstitutionellen Sitzung im Oktober 2019 fest, dass vor allem zu folgenden Schlüsselfragen im PICO Format auf Basis systematisch gesuchter und kritisch bewerteter Evidenz Stellung beantwortet werden sollten::

1. Ist einer der Calcineurininhibitoren in der Immunsuppression nach Lungentransplantation überlegen in Bezug auf Verlust des Implantats?
2. Ist eine der Sekundärsbstanzten in der Immunsuppression nach Lungentransplantation überlegen in Bezug auf Verlust des Implantats?
3. Welche medikamentösen oder nicht-medikamentösen Maßnahmen können das Auftreten von chronischem Transplantatversagen (CLAD) (bzw. Bronchiolitis obliterans Syndrom (BOS), chronic rejection, restriktives Allograftsyndrom (RAS)) verhindern?
4. Welche therapeutischen Verfahren sind bei Patienten mit CLAD in der Lage das Graft-Überleben zu verbessern bzw. den fortschreitenden Funktionsverlust aufzuhalten?
5. Welche medikamentöse Prophylaxe von Infektionen nach Lungentransplantation ist sinnvoll, um symptomatische Infektionen zu verhindern?

Zu allen Endpunkten und deren Einschätzung ihrer Bedeutung siehe unter 2.20.

Zusätzlich sollten weitere PICO-Fragen in den Arbeitsgruppen erarbeitet werden und durch eigene Evidenzrecherche der Arbeitsgruppenmitglieder beantwortet werden.

2.14 Adressaten

Diese Leitlinie richtet sich an alle an der Nachsorge erwachsener Patienten nach Lungentransplantation Beteiligten entsprechend der bei dieser Leitlinie beteiligten Fachgesellschaften und Organisationen:

- Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP)
- Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e.V. (DGIM)
- Deutsche Gesellschaft Thoraxchirurgie (DGT)
- Deutsche Gesellschaft für Infektiologie (DGI)
- Deutsche Gesellschaft für Nephrologie (DGfN)
- Bundesverband der Pneumologie, Schlaf- und Beatmungsmedizin e.V. (BDP)
- Deutsche Transplantationsgesellschaft (DTG)
- Österreichischen Gesellschaft für Pneumologie (ÖGP)
- Schweizerische Gesellschaft Pneumologie (SGP).
- Die Patienten selbst – in der Leitlinie vertreten durch den Bundesverband der Organtransplantierten (BDO)

Die Leitlinie dient zur Information für Immunologen. Sie dient zudem zur Information für Angehörige und Betreuende von erwachsenen Patienten nach Lungentransplantation.

2.15 Gültigkeitsdauer und Aktualität

Die S3-Leitlinie ist bis zur nächsten Aktualisierung gültig. Die Gültigkeitsdauer der Leitlinie beträgt maximal 5 Jahre bis zum 31.7.2030. Der Bedarf eine Aktualisierung soll von den Koordinatoren nach 2 Jahren jährlich überprüft werden. Vorgesehen sind Aktualisierungen der gesamten Leitlinie, bei dringendem Änderungsbedarf können einzelne Empfehlungen/Themen überarbeitet werden.

Kommentare und Hinweise für den Aktualisierungsprozess sind erwünscht und können an das Leitliniensekretariat adressiert werden:

Prof. Dr. Jens Gottlieb
Klinik für Pneumologie OE 6870
Medizinische Hochschule Hannover
Carl-Neuberg-Str. 1
30625 Hannover
gottlieb.jens@mh-hannover.de
Fax. 0511-532-16-1118

2.16 Grundlagen der Methodik

Das methodische Vorgehen richtete sich nach dem AWMF-Regelwerk (<http://www.awmf-leitlinien.de>).

2.17 Klassifikation der Studientypen

Zur Klassifikation der Studientypen in der eigenständigen Evidenzrecherche der Autoren wurde in dieser Leitlinie das System des Oxford Centre for Evidence-based Medicine (CeBM) in der Version von 2011 verwendet („The Oxford 2011 Levels of Evidence“. Oxford Centre for Evidence-Based Medicine, Tabelle 1). Dieses System sieht die Klassifikation der Studien für verschiedene klinische Fragestellungen (Nutzen von Therapie, prognostische Aussagekraft, diagnostische Wertigkeit) vor.

Tabelle 1: Klassifikation der identifizierten Studien

Studientyp	Evidenzgrad (CebM 2011)
Systematische Übersicht von randomisierten kontrollierten Studien	1
Randomisierte kontrollierte Studie oder Beobachtungsstudie mit dramatischem (sehr großem) Effekt	2
Nicht randomisierte kontrollierte Kohortenstudie oder Follow-up-Studie	3
Fallserien, Fall-Kontroll-Studie oder Studien mit historischen Kontrollen	4
„Mechanism-based-Reasoning“ = Begründung aufgrund zugrundeliegender biologischer, (patho-)physiologischer oder pharmakologischer Mechanismen/Wirkungen	5

2.18 Schema der Empfehlungsgraduierung

Die Methodik des AWMF-Regelwerks sieht eine Vergabe von Empfehlungsgraden durch die Leitlinienautoren im Rahmen einer formalen Konsensbildung vor. Es fanden eine strukturierte Konsensus-Konferenzen nach dem Typ des National Instituts of Health statt unter neutraler Moderation (M. Nothacker, AWMF-Institut für Medizinisches Wissensmanagement) mit folgendem Ablauf:

- Vorstellen der Empfehlung mit Hintergrundtext durch AG-Sprecher/bearbeitenden Experten
- Klärung inhaltlicher Nachfragen
- Einholen von begründeten Änderungsvorschlägen, ggf. Zusammenfassen der Vorschläge

- Abstimmung über die ursprüngliche Version und Änderungen
- Bei Nicht-Erreichen eines Konsenses erneute Diskussion und Abstimmung.

Im Rahmen dieser Prozesse wurden die Empfehlungen von den Mandatsträgern abgestimmt, wobei jeder Mandatsträger eine eigenes Stimmrecht hatte und nicht nur eine Stimme pro Fachgesellschaft abgegeben werden konnte. Im Rahmen der Präsenzveranstaltung am 13.6.2024 fand eine offene Abstimmung nach Einverständnis aller Teilnehmer statt. Die Ergebnisse der jeweiligen Abstimmungen (Konsensstärke) sind entsprechend den Kategorien in der Tabelle 2 den Empfehlungen zugeordnet:

Tabelle 2: Konsensstärke

starker Konsens	Zustimmung von > 95 % der Teilnehmer
Konsens	Zustimmung von 76 - 95 % der Teilnehmer
mehrheitliche Zustimmung	Zustimmung von 50 - 75 % der Teilnehmer
keine mehrheitliche Zustimmung	Zustimmung von < 50 % der Teilnehmer

Nach Abstimmung konnte für alle 26 Empfehlungen (12 evidenzbasiert) ein starker Konsens erreicht werden.

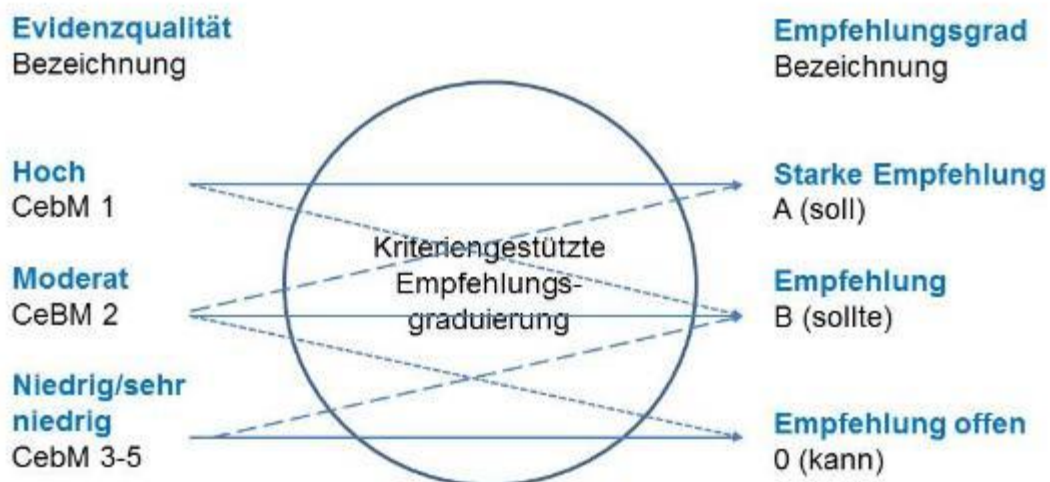
In der Leitlinie werden zu allen Empfehlungen das Evidenzniveau der zugrundeliegenden Studien sowie bei Empfehlungen zusätzlich die Stärke der Empfehlung (Empfehlungsgrad) ausgewiesen. Hinsichtlich der Stärke der Empfehlung werden in dieser Leitlinie drei Empfehlungsgrade unterschieden, die sich einheitlich in der Formulierung der Empfehlungen wiederfinden (Tabelle 3).

Tabelle 3: Empfehlungsgrade

Empfehlungsgrad	Beschreibung	Formulierung
A	Starke Empfehlung	soll/soll nicht
B	Empfehlung	sollte/sollte nicht
0	Empfehlung offen	kann/kann verzichtet werden

Die Empfehlungsgrade ergeben sich aus der Evidenzqualität und der Rationale für die Empfehlungsstärke (s. Abbildung 1, modifiziert nach AWMF). So konnte auch ohne hohe Aussagesicherheit aufgrund klinischer Einschätzung/Erfahrung bei entsprechend eindeutig eingeschätzter Nutzen-Schaden-Abwägung eine starke Empfehlung ausgesprochen werden.

Abbildung 1: AWMF-Empfehlungsgrade basierend auf der Qualität der Evidenz und weiteren Entscheidungskriterien



Empfehlungen mit GRADE Bewertung sind in folgendem Muster dargestellt:

AG Nr.	Empfehlung (Zustimmung/Enthaltungen/Ablehnungen, % Zustimmung*)	Empfehlungsgrad / GRADE	
Emp- fehlung Nr.	Empfehlungstext (soll/sollte/kann)	A, B oder 0	
	Zugrundeliegende randomisierte, randomisiert kontrollierte Studien (RCT), Metaanalysen	Qualität der Evidenz Endpunkt 1 ⊕⊕⊕⊕ bis ⊕⊕⊕⊕	End- punkt 1
		Qualität der Evidenz Endpunkt 2 ⊕⊕⊕⊕ bis ⊕⊕⊕⊕	End- punkt 2

*Prozent Zustimmung errechnet sich aus Zustimmungen in % der Gesamtstimmen abzüglich der Enthaltungen bei Interessenkonflikten

Die Nummerierung in der Empfehlungsübersicht ist so aufgebaut, dass die erste Ziffer die jeweilige Arbeitsgruppe (AG) bezeichnet und die zweite Ziffer die Reihenfolge der innerhalb dieser Gruppe erarbeiteten Empfehlungen angibt (z. B. AG 3, Empfehlung Nr. 3 → Empfehlung 3.3). Die Reihenfolge der Empfehlungen ist daher nicht chronologisch.

2.19 GRADE System

Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation (GRADE) ist ein System, um das Vertrauen der Evidenz in Leitlinien einzuschätzen und um Empfehlungen in Leitlinien abzustufen. Die Leitliniengruppe formulierte acht patientenrelevante Endpunkte in ihrer konstituierenden Sitzung.

Kritische Endpunkte:

- Graftverlust

Wichtige (aber nicht kritische) Endpunkte:

- chronisches Transplantatversagen (3 Jahre)
- Nierenfunktion (3 Jahre)
- Unerwünschte Wirkungen (inkl. Tumore) mit therapeutischer Intervention
- Symptomatische Infektion
- Lungenfunktionsverlust um mindestens 10% (12 Monate)
- Lebensqualität

Bei GRADE wird das Vertrauen der studienübergreifenden Evidenz pro Endpunkt bei Vorliegen von randomisierten kontrollierten Studien (RCTs) zunächst als hoch und diejenige von Beobachtungsstudien zunächst als niedrig eingestuft. Fünf Faktoren (Bias-Risiko, Inkonsistenz, Indirektheit, fehlende Präzision und Publikationsbias) können dazu führen, dass die Qualität der Evidenz herabgestuft wird, und drei Merkmale (großer Effekt, Dosis-Wirkungs-Beziehung, Confounder) können zu einer Heraufstufung führen (Tabelle 4). Nach der Einschätzung der Qualität der Evidenz haben die Leitlinien-Mitglieder alle zusammengetragenen Informationen bewertet, um zu entscheiden, wie die gesamte Qualität der Evidenz eingeschätzt wird. Die Qualität der Evidenz für jeden kritischen oder wichtigen Endpunkt als eine von vier Kategorien von hoch bis sehr niedrig beschrieben. Die Einschätzung der gesamten Qualität der Evidenz aller Endpunkte fand auf der Grundlage der niedrigsten Qualität der kritischen Endpunkte statt.

Tabelle 4: Bewertung des Vertrauens der Evidenz nach GRADE

	Evidenz	Abwertung bei	Aufwertung bei	Vertrauen der Evidenz
Randomisiert kontrollierte Studie	Hoch	• Bias-Risiko • Inkonsistenz • Indirektheit • fehlende Präzision • Publikationsbias	• Effektgröße • Dosis-Wirkungs-Beziehung • geringe Confounder	hoch ⊕⊕⊕⊕
Beobachtungsstudie	Niedrig			moderat ⊕⊕⊕⊖ niedrig ⊕⊕⊖⊖ sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖

Eine vollständige endpunktbezogene Bewertung nach GRADE erfolgte für die Fragestellungen, die durch das Institut für Öffentliches Gesundheitswesen, Universität zu Köln, bearbeitet wurden (siehe Evidenzbericht). Für die Evidenz, die in den Arbeitsgruppen selbst recherchiert wurde, erfolgte die Bewertung anhand des Studiendesigns nach Oxford 2011 und darüber hinaus orientierend nach den GRADE Kriterien.

2.20 Empfehlungen im Expertenkonsens

Empfehlungen wurden im Expertenkonsens formuliert, wenn die systematische Recherche keine geeigneten Studien erbrachte oder eine systematische Recherche als zu aufwändig eingeschätzt wurde. In diesem Fall ist die Empfehlung mit Expertenkonsens gekennzeichnet ohne Evidenzgrad und Empfehlungsgrad. Der Empfehlungsgrad wird dann nur durch die Formulierung „soll“/„sollte“/„kann“ ausgedrückt. In der Regel behandeln diese Empfehlungen Vorgehensweisen der guten klinischen Praxis, zu denen entweder keine wissenschaftlichen Studien mit hoher Evidenz vorliegen oder keine wissenschaftlichen Studien notwendig sind bzw. erwartet werden können.

Empfehlungen mit Expertenmeinung werden nach folgendem Muster dargestellt:

AG Nr.	Empfehlung (Zustimmung/Enthaltungen/Ablehnungen, % Zustimmung*)	Empfehlungsgrad
Empfehlung Nr.	Empfehlungstext (soll/sollte/kann)	Expertenkonsens

*Prozent Zustimmung errechnet sich aus Zustimmungen in % der Gesamtstimmen abzüglich der Enthaltungen bei Interessenkonflikten

2.21 Für die Praxis

Die Rubrik „Für die Praxis“ enthält nach Ansicht der Autoren wichtige, praktische Informationen für die Nachsorge nach Lungentransplantation. Diese sind im Hintergrundtext durch einen farbigen Kasten gekennzeichnet. „Für die Praxis“-Inhalte wurden nicht systematisch recherchiert, aber ebenfalls in einem formalen Konsens abgestimmt.

2.22 Unabhängigkeit und Darlegung möglicher Interessenkonflikte

Die Erstellung der Leitlinie erfolgte in redaktioneller Unabhängigkeit von der finanzierenden Organisation. Alle Mitglieder der Leitliniengruppe legten eine schriftliche Erklärung ihrer Interessen im Online-Portal der AWMF dar. Die Interessenkonflikte wurden durch den einen der Leitlinienkoordinatoren (NK) und die Vertreterin der AWMF bezüglich relevanter Konflikte und Konsequenzen für die Konsensbildung gesichtet und bewertet. Kriterien für Interessenkonflikte und deren Ausprägung (gering/moderat/hoch) wurden von der Steuergruppe in Abstimmung mit der AWMF vor der Konsensuskonferenz festgelegt und zu Beginn der Konsensuskonferenz der gesamten Leitliniengruppe kommuniziert und bestätigt.

Als geringe direkte Interessenkonflikte wurden Vorträge von Firmen oder honorierte Autorenschaft gewertet. Als moderate direkte Interessenkonflikte wurden Tätigkeiten in einem wissenschaftlichen Beirat/Gutachtertätigkeit eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft mit thematischem Bezug gewertet sowie die Durchführung von Studien, die von diesen Unternehmen finanziert werden. Als hohe Interessenkonflikte wurden Patente oder Eigentümerinteressen gewertet. Im Ergebnis wurden bei zwei Leitliniengruppenmitgliedern geringe, bei vier moderate und kein hoher Interessenkonflikt festgestellt. Geringe Interessenkonflikte hatten die Limitierung der Leitungsfunktion zur Folge. Moderate Interessenkonflikte hatten eine Enthaltung bei der Abstimmung bei den betreffenden Themen zur Folge. Die offengelegten Sachverhalte, die auf Interessenkonflikte hinweisen, können im Anhang zur Leitlinie eingesehen werden (Kapitel 12). Für Nikolaus Kneidinger und Jens Gottlieb bestanden Interessenkonflikte zum Thema Immunsuppression, die für beide als moderat bewertet wurden. Beide Koordinatoren wurden lediglich als Ko-Leitungen der AG 2 und 4 eingesetzt (Leitungen Brigitte Bucher bzw. Henning Geldmacher). An den Abstimmungen der Empfehlung AG 2.2 und 2.4 (Gottlieb zusätzlich 2.3) zum Thema Immunsuppression enthielten sich beide.

Die Relevanz von Interessenkonflikten für die Leitlinie wurde bei der konstituierenden Sitzung am 20.10.2022 als Onlineveranstaltung und der Konsensuskonferenzen am 13.6.2024 in Hannover diskutiert.

Die Gefahr der Beeinflussung durch Interessenkonflikte wurde u.a. reduziert, indem für die Recherche, Auswahl und Bewertung der Literatur mit dem Team des Instituts für Öffentliches Gesundheitswesen, Universität zu Köln (Nicole Skoetz, Nina Kreuzberger, Ina Monsef Caroline Hirsch) externe Personen beauftragt wurden. Die formale Konsensbildung und die interdisziplinäre Erstellung waren weitere Instrumente, die Einflussnahme der Industrie zu minimieren. Die formale Konsensbildung unter neutraler Moderation und die interdisziplinäre Erstellung waren weitere Instrumente, die Einflussnahme der Arzneimittel- und Medizin Produkte-Industrie zu minimieren.

2.23 Off-Label Gebrauch

Diese Leitlinie nennt vielfach den Off-Label-Gebrauch von Medikamenten zur Behandlung in der Behandlung von Lungentransplantation als seltenes Verfahren (4.5 Lungentransplantationen pro 1 Million D-A-CH Einwohner im Jahr 2023). Seltene Erkrankungen stellen oft eine besondere Herausforderung dar, da zugelassene Behandlungsoptionen häufig fehlen. Der Off-Label-Einsatz von Medikamenten ist bei seltenen Erkrankungen eine wichtige therapeutische Option. Die meisten Immunsuppressiva (außer Prednisolon, Ciclosporin und Azathioprin) sind laut Fachinformation für Menschen nach Lungentransplantation nicht zugelassen, obwohl für diese Medikamente randomisiert kontrollierte Studien nach LTx vorliegen, die ihre Wirksamkeit und Sicherheit zeigen. Von Kostenträgern wird zunehmend auf die Zulassung aus formalen Gründen verwiesen. Die Beantragung von Off-Label-Gebrauch dieser Medikamente bei seltenen Erkrankungen stellt eine Belastung der Patienten und betreuenden Ärzte nach Auffassung der Autoren dieser Leitlinie dar, und kann im Einzelfall die Gesundheit und das Überleben der Betroffenen gefährden. Die Autoren wünschen sich in der Gesundheitspolitik eine Öffnung dieser Regelung für seltene Erkrankungen und eine Vereinfachung der Verordnungsmöglichkeit.

Unsere Grundsätze zur Anwendung von Off-Label-Medikationen umfassen:

Der Off-Label-Gebrauch von Medikamenten erfolgt stets mit dem Ziel, das bestmögliche Behandlungsergebnis für den Patienten zu erzielen. Die individuelle Situation und die Bedürfnisse des Patienten stehen im Mittelpunkt der Entscheidungsfindung.

Obwohl seltene Erkrankungen oft nicht ausreichend durch klinische Studien abgedeckt sind, wird der Off-Label-Einsatz von Medikamenten auf der bestverfügbaren Evidenz und den aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen basieren. Dies schließt die Berücksichtigung von Fallberichten, kleineren Studien und Expertenmeinungen ein.

Vor der Anwendung eines Off-Label-Medikaments wird der Patient oder seine gesetzlichen Vertreter üblicherweise umfassend über die Gründe für den Off-Label-Gebrauch, die zu erwartenden Vorteile und Risiken sowie alternative Behandlungsmöglichkeiten informiert werden. Eine schriftliche Einverständniserklärung sollte dokumentiert werden.

Die Wirksamkeit und Sicherheit des Off-Label-Medikaments werden regelmäßig überwacht, weil Patienten nach Lungentransplantation fast ausnahmslos lebenslang in der zentrumbasierten Nachsorge sind. Alle Beobachtungen und Erfahrungen werden systematisch dokumentiert, um die Wissensbasis für die Behandlung seltener Erkrankungen zu erweitern.

Der Einsatz von Off-Label-Medikationen erfolgt stets in Übereinstimmung mit den ethischen Grundsätzen der medizinischen Praxis, einschließlich Respekt für die Autonomie des Patienten, Wohltätigkeit, Nichtschädigung und Gerechtigkeit.

Mit dieser Leitlinie möchten wir einen Rahmen bieten, der es ermöglicht, Patienten mit seltenen Erkrankungen eine bestmögliche Versorgung zukommen zu lassen, auch wenn zugelassene Behandlungsoptionen fehlen. Die sorgfältige Abwägung der Risiken und Nutzen des Off-Label-Gebrauchs von Medikamenten soll dabei stets im Vordergrund stehen

2.24 Redaktionelle Hinweise

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird auf die gleichzeitige Verwendung männlicher und weiblicher Sprachformen verzichtet. Die ausschließliche Verwendung der männlichen Form soll auch zur Vereinfachung des Dokuments beitragen. Auch wenn die männliche Form verwendet wird, sind stets alle Geschlechter gemeint. Dies umfasst männliche, weibliche und diverse Geschlechtsidentitäten. Diese Leitlinie soll niemanden ausschließen oder benachteiligen. Unsere Wahl der Sprache ist praktischer Natur und soll eine effiziente und klare Kommunikation sicherstellen.

Alle Empfehlungen der Leitlinie sind als Empfehlungen zu verstehen, die im Sinne einer gemeinsamen Entscheidungsfindung zwischen Arzt und Patient und ggf. der Angehörigen getroffen werden sollen und umzusetzen sind. In Entscheidungen können auch Pflegefachpersonen und Atmungstherapeuten miteinbezogen werden.

2.25 Implementierung und Verbreitung

Es ist für diese Leitlinie eine mehrstufige Implementierung und Verbreitung geplant. Diese Strategie umfasst:

- Evaluation der Ist-Situation vor Implementierung der Leitlinie im Rahmen einer Umfrage in Europäischen inkl. zehn Transplantationszentren aus den drei deutschsprachigen Ländern (2)
- Veröffentlichung der Leitlinie im Internet und in Fachzeitschriften
- Bei der internationalen Veröffentlichung werden die Empfehlungen des International Committee of Medical Journal Editors berücksichtigt (<http://www.icmje.org/recommendations/browse/roles-and-responsibilities/defining-the-role-of-authors-and-contributors.html>)
- Implementierung der Leitlinie durch die nationalen ärztlichen Fachgesellschaften, die Fachgesellschaften der Gesundheits- und Krankenpfleger und die des Rettungspersonals durch Kommentierung, Adaptation oder Adoption
- Entwicklung von Informationsmaterial für medizinisches Personal
- Verbreitung über Fortbildungsprogramme, Lehrprogramme bei medizinischen Tagungen
- Verbreitung durch Interessenvertreter auf europäischer Ebene mittels europäischer Interessenvertreter der nationalen Gesellschaften

Tabelle 5: Zeitleiste der Leitlinienerstellung

Zeitpunkt	Ereignis
4.4.2022	Anmeldung der Leitlinie bei der Arbeitsgemeinschaft wissenschaftlicher Fachgesellschaften (AWMF)
August 2022	Erklärung der Interessenkonflikte aller Mitglieder der Leitliniengruppe
20.10.2022	Konstituierendes Eröffnungstreffen (online): Peter Jaksch, Macé Schuurmans, Ina Hettich Henning Geldmacher, Nikolaus Kneidinger, Matthias Hecker, Oliver Witzke, Wolfgang Veit, Alexandra Wald, Brigitte Bucher, Jens Gottlieb, Heinrike Wilkens, Nikolaus Kneidinger, Christian Taube, Roland Schmitt, Christian Schneider, Hauke Winter, Burkhard Tapp, Nicole Skoetz, Vasiliki Besa, Caroline Hirsch
November 2022 bis Oktober 2023	Literaturrecherche mit Erstellung des Evidenzberichts und des Berichts zur Leitlinienrecherche
22.11.2023	Fertigstellung des Evidenzberichts
November bis Mai 2023	Erarbeitung der Empfehlungen und Hintergrundtexte
13.6.2024	Konsensus-Konferenz in Hannover, Teilnehmer: Peter Jaksch, Macé Schuurmans, Ina Hettich, Henning Geldmacher, Nikolaus Kneidinger, Matthias Hecker, Oliver Witzke, Wolfgang Veit, Alexandra Wald, Brigitte Bucher, Jens Gottlieb, Heinrike Wilkens, Nikolaus Kneidinger, Christian Taube, Mario Schiffer, Roland Schmitt, Christian Schneider, Burkhard Tapp, Monika Nothacker, Caroline Hirsch
Juni bis November 2024	Finalisierung der Hintergrundtexte
Februar bis April 2025	Finalisierung der Leitlinie
April bis Juni 2025	Konsultation der Fachgesellschaften
August bis November 2025	Einreichung der Leitlinie zur formalen Prüfung bei der AWMF, Revision und Veröffentlichung der auf den Internetseiten der AWMF und DGP
N.N.	Veröffentlichung der Leitlinie in internationaler Fachzeitschrift
N.N.	Veröffentlichung der Leitlinie in nationaler Fachzeitschrift

2.26 Danksagung

Für die ehrenamtliche Arbeit der Mandatsträger und Sachverständigen danken die Autoren. Für die unterstützende Arbeit bedanken sich die Autoren außerdem bei Charlotte Sybrecht, Hannover, für fachlichen Rat bei Tobias Welte, Hannover.

3 Einführung und Übersicht

3.1 Übersicht der Empfehlungen

Empfehlung	Thema der Empfehlung	Empfehlungs-grad	Ggf. Level of evidence nach Oxford 2011	Ausweisen Expertenkonsens oder ggf. Evidenzqualität nach GRADE (für den jeweils als prioritär eingeschätzten Endpunkt)
1.2	Organisation	„soll“		Expertenkonsens
1.1	Ernährung	„sollte“		Expertenkonsens
1. 3a	Bronchoskopie	„sollte“		Expertenkonsens
1.3b	Abklärung Organdysfunktion	„soll“		Expertenkonsens
1.4a	Lungenfunktion	„soll“		Expertenkonsens
1.4b	Heimspirometrie	„sollte“		Expertenkonsens
2.1	Immunsuppression	„soll“		Expertenkonsens
2.2	Calcineurininhibitor	„soll“/A		⊕⊕⊕⊖
2.3	Dreifach-Regime	„sollte“/B		⊕⊕⊖⊖
2.4	Quadrupel-Immunsuppression	„kann“/0		⊕⊕⊖⊖
3.1	Risikostratifizierung CMV	„soll“		Expertenkonsens
3.2	CMV-Prophylaxe	„sollte“/B		⊕⊕⊕⊖
3.3	PjP-Prophylaxe	„soll“/A	1	⊕⊕⊕⊖
3.4	Prophylaxe von Pilzinfektionen	„sollte“		Expertenkonsens
3.5	Impfungen	„soll“		Expertenkonsens
4.4	Induktion zur Prophylaxe von Abstoßungen	„kann“/0	1	⊕⊖⊖⊖
4.5	Therapie akute zelluläre Abstoßung	„soll“		Expertenkonsens
4.6	Therapie wiederholte minimale Abstoßung	„sollte“		Expertenkonsens
4.1	CLAD-Prophylaxe mit Azithromycin	„kann“/0		⊕⊖⊖⊖
4.2	CLAD-Therapie mit Montelukast	„kann“/0		⊕⊕⊖⊖
4.3	CLAD-Therapie mit Azithromycin	„soll“/A		⊕⊖⊖⊖
5.1	Osteoporose-Prophylaxe	„sollte“/B	2	⊕⊕⊖⊖
5.2	Behandlung der Osteoporose	„soll“/A	1	⊕⊕⊕⊖
5.3	Non Adhärenz	„soll“/A	2	⊕⊖⊖⊖
5.4	Nephroprotektion	„soll“		Expertenkonsens
5.5	Post-Transplantations-Diabetes	„soll“		Expertenkonsens

4 Organisation der Nachsorge, Diagnostik, Monitoring

4.1 Organisation der Nachsorge

Die Nachsorge im Sinne dieser Leitlinie beginnt unmittelbar nach postoperativer Krankenhausentlassung bzw. nach Beendigung des Aufenthalts in einer geeigneten Rehabilitationseinrichtung. In den 14 Zentren in den drei deutschsprachigen Ländern Deutschland, Österreich und der Schweiz befanden sich 2024 etwa 3.500 Patienten nach der Lungentransplantation in Nachsorge (2). Die Nachsorge ist überwiegend an universitären Zentren angegliedert, aber national und zum Teil regional in Details unterschiedlich.

AG1	Empfehlung (15/0/0, 100 % Zustimmung)	
Nr. 1.2	Die Nachsorge von Erwachsenen nach Lungentransplantation soll im Transplantationszentrum ggf. mit kooperierenden Einrichtungen durchgeführt werden. Die Inhalte sollen sich an einen strukturierten Nachsorgeplan orientieren. Die Intervalle der Kontrollen sollen sich am klinischen Verlauf orientieren und die Nachsorge soll bei medizinischen Problemen intensiviert werden.	Expertenkonsens

Die Leitlinienrecherche und die eigene Literaturrecherche der Autoren konnten keine randomisierten Studien oder systematische Übersichten zu dieser Fragestellung für die Gruppe lungentransplantierte Patienten identifizieren. Die Empfehlung beruht deswegen auf Expertenmeinung und berücksichtigt auch Literatur für Organtransplantierte anderer Organsysteme.

Nach Lungentransplantation ist eine lebenslange intensive Immunsuppression erforderlich, um Abstoßungsprozesse zu vermeiden. Unter dieser hat sich die medikamentöse Prävention von bestimmten Infektionen etabliert. Zudem führt die erforderliche immunsuppressive Kombinationsbehandlung zu unerwünschten akuten und chronischen Wirkungen, welche die Langzeitprognose nachhaltig beeinflussen. Um Risiken und Folgen zu minimieren, sind eine engmaschige Überwachung und Vorsorgeuntersuchen essenziell. Dazu gehören regelmäßige Kontrollen der Medikamentenspiegel, der Organfunktion und des Immunstatus sowie präventive Maßnahmen wie Impfungen und prophylaktische antimikrobielle Therapien. Auch eine Ernährungsberatung und die Anpassung des Lebensstils spielen eine wichtige Rolle. Aus diesem Grund spricht die Leitliniengruppe eine starke Empfehlung für die adressierten Inhalte aus.

Zwischen 4 und 12% (3-5) der Menschen nach Lungentransplantation nehmen nach der Transplantation das Rauchen wieder auf. Rauchen nach Transplantation ist mit einem erhöhten Tumorrisiko und vermehrten kardiovaskulären Ereignissen assoziiert (4). Deswegen ist

systematisches Screening auf Tabak- und E-Zigarettenkonsum in der Nachsorge wichtig und Entwöhnungskonzepte sind im Falle von Rauchen nach Transplantation unabdingbar (6).

Bedeutsam ist außerdem die Schulung des Patienten, da viele Patienten ihre Medikamente nicht zuverlässig einnehmen und durch Verbesserung der Therapietreue und Krankheitsverständnis der Erfolg der Transplantation maximiert werden kann.

Zeitgerechte medikamentöse Anpassungen bei Zeichen von unerwünschten Wirkungen und Komplikationen als sogenannte präemptive Therapie können Folgeschäden verhindern oder den Krankheitsverlauf günstig beeinflussen. Zur Erfassung dieser sind neben dem Selbstmonitoring der Patienten auch regelmäßige Verlaufskontrollen erforderlich. Diese Kontrollen werden üblicherweise in den Lungentransplantationszentren, in der Regel universitären Einrichtungen von Pneumologen durchgeführt. Bezüglich der Zuständigkeiten der Nachsorge bestehen unterschiedliche Regelungen im D-A-CH-Gebiet:

Die Transplantationszentren in Deutschland sind nach Transplantationsgesetz zu Kontrolluntersuchungen nach dem Verfahren zur Dokumentation der Nachsorge inklusive evtl. lebender Spender und zur Datenübermittlung nach § 10 Abs. 6-8, § 8 Abs. 3 Satz 1, § 12 Abs. 1 und § 15e verpflichtet. Außerdem unterliegen die Leistungserbringer der Lungentransplantation nach § 135a SGB V der Verpflichtung zur Qualitätssicherung.

In der Schweiz erfolgt die Nachsorge von Lungentransplantierten durch die Abteilungen der Pneumologie auf universitärem Niveau (A-Kliniken) ggf. in Zusammenarbeit mit niedergelassenen Kollegen (Zwischenkontrollen) und in Österreich sind die universitären Zentren für die Nachsorge verantwortlich.

Es gibt Hinweise aus einer Registeranalyse, dass die Nachsorge nach Lungentransplantation gemessen am Langzeitüberleben des Transplantats mit der Expertise im Zentrum assoziiert ist (7). Für eine optimale Nachsorge ist nach Ansicht der Autoren ein strukturierter Nachsorgeplan (Tabelle 1) hilfreich, welcher auf den Erfahrungen der beteiligten Zentren basiert. Die meisten Zentren statten Menschen nach Lungentransplantation mit einem Notfallausweis aus.

Tabelle 6: Vorschlag eines Nachsorgeplans für Erwachsene nach Lungentransplantation (Konsensstärke 80 %)

Jahr																	2				2-5	>5
Monat	1				2		3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	15	18	21	24	>24	>60
Woche	4	5	6	7	8	10	12	16	20	24												
ambulante Visite (alt. kurzstationäre Kontrolle)	x		x		(x)	(x)	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	× ¹	× ²
Laborwerte inkl. Medikamentenspiegel	x	x	x	× ⁴	× ⁴	× ⁴	× ⁴	× ⁴	× ⁴	× ⁴	× ⁴	× ⁴	× ⁴	× ⁴	× ⁴	× ⁴	× ⁴	× ⁴	× ⁴	× ⁴	× ⁴	× ⁴
Lungenfunktion - Spirometrie	x		x		x		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Lungenfunktion - Bodyplethysmographie	x				(x)		x			x			(x)			x				x	x	x
Blutgasanalyse	x						x			x						x				x	x	x
Röntgen-Thorax	x		x		x	(x)	(x)	(x)	(x)	x	(x)	x	(x)	(x)	(x)	(x)	(x)	x	(x)	x	(x)	(x)
Bronchoskopie mit broncho-alveolärer Lavage	x				x		x			x						x						
transbronchiale Biopsie	(x)						(x)			(x)						(x)						
Thorakales Computertomogramm (ohne Kontrastmittel) mit Aufnahmen in Expiration							x			(x)						x				x	x	× ³
CMV-PCR	x				x		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	(x)	x	(x)	x	(x)	(x)
Donorspezifische Antikörper	(x)				(x)		(x)			(x)						(x)					(x)	
Diabetesscreening							x									x				x	x	x
Patientenschulung (Medikamente)	x		(x)		x		x	(x)	(x)	x			(x)			(x)				(x)	(x)	(x)
Urinanalyse (Protein, Albumin)										x						x				x	x	x
Tumorscreening (Koloskopie >50J (CF>30J), urologisch Männer >45J, gynäkologisch >35J, Mammographie >50J, Abdomen-Sonographie, zahnärztl. Prophylaxe)																x				x	x	x
Überprüfung des Impfstatus mit Impfberatung	x		x				x			x			(x)			x	(x)	(x)	(x)	(x)	x	x
Knochendichtemessung																×				x	x	x
Dermatologische Kontrolle																×				x	x	x
Zahnärztliche Kontrolle mit Prophylaxe										x						×				x	x	x
Screening von Rauchen* (inkl. Vaping) und ggf. Entwöhnungskonzepte																(x)				(x)	(x)	(x)
Erfassung der Lebensqualität	(x)						(x)			(x)						(x)				(x)	(x)	(x)
Berufliche Beratung und Wiedereingliederung										x						x				x	x	x

¹ bei stabilen Patienten halbjährlich, ² bei stabilen Patienten jährlich, ³ bei stabilen Patienten alle 2 Jahre, ⁴ in den ersten 3 Monaten wöchentliche Kontrollen ab Monat 4 ambulante Laborkontrollen nach klinischem Verlauf z.B. alle 2 Wochen Mo 4-6, danach max. alle 3 Monate, * z.B. mit Cotinin-Messung im Serum oder Urin (x) fakultativ, CF – zystische Fibrose, CMV – Zytomegalie-Virus

4.2 Ernährung

Menschen nach Transplantation sind besonders anfällig für über die Nahrung übertragene Infektionen. Nahrungsmittelinfektionen verlaufen bei Transplantierten schwerer und können auch aufgrund des Einflusses auf die medikamentöse Immunsuppression sowohl die Funktion des Transplantats als auch das Überleben gefährden (8). Um das Risiko von Nahrungsmittel-assoziierten Infektionen zu reduzieren, sollten Lungentransplantierte vorbeugende Maßnahmen ergreifen.

AG1	Empfehlung (15/0/0, 100 % Zustimmung)	
Nr. 1.1	Erwachsene nach Lungentransplantation sollten zur Vermeidung von Infektionen eine Ernährung einhalten, die kein rohes Fleisch oder rohen Fisch oder nicht-pasteurisierte Milchprodukte enthält und bei der Nahrungszubereitung Hygienemaßnahmen einhalten.	Expertenkonsens

Die Leitlinienrecherche, der Evidenzbericht und die eigene Literaturrecherche der Autoren konnten keine randomisierten Studien oder systematische Übersichten zu dieser Fragestellung für die Gruppe Erwachsener nach Lungentransplantation identifizieren. Die Empfehlung beruht deswegen auf Expertenkonsens und berücksichtigt auch Literatur für Organtransplantierte anderer Organsysteme.

Viele Transplantationszentren empfehlen im ersten Jahr nach der Operation strenge Ernährungseinschränkungen, um die Gefahr von Infektionen zu minimieren. Während weniger strikte Vorgaben bei Stammzelltransplantierten keine erhöhten Infektionsraten gezeigt haben, bleibt die Übertragbarkeit dieser Ergebnisse auf Lungentransplantierte fraglich. Aufgrund der möglichen zeitlichen Limitierung und der Ergebnisse bei Stammzelltransplantierten spricht die Leitliniengruppe eine schwache Empfehlung aus, die nach LTx erlaubt von einer „strikten Ernährung“ abzuweichen (siehe Tabelle 7).

Die Literaturrecherche erbrachte eine randomisiert kontrollierte Studie an 222 Patienten nach allogener (18%) autologer Stammzelltransplantation und Hochdosischemotherapie, die in Italien durchgeführt wurde (9). In dieser Untersuchung wurde eine restriktive Ernährung gegen eine weniger strikte keimarme Ernährung (s. Tabelle 6) verglichen. Endpunkte waren schwere Infektionen und Tod in der Phase der Neutropenie die im Median sechs Tage dauerte. Unterschiede ergaben sich zwischen den beiden Diäten für die Endpunkte nicht, allerdings war die Patientenzufriedenheit im Arm der weniger strikten Ernährung wesentlich besser. Wesentliche Hygienemaßnahmen im Umgang mit Lebensmitteln umfassen die Händehygiene, regelmäßige Reinigung von Küchenoberflächen und Utensilien sowie die korrekte Lagerung von Lebensmitteln (gekühlt unter 10 °C oder erhitzt über 60 °C). Zudem sollten bestimmte Nahrungsmittel vermieden werden, da sie zu Infektionen führen können oder die Spiegel von

Immunsuppressiva erheblich beeinflussen können z. B. Grapefruit und Granatapfel: nicht erlaubt wegen Wechselwirkungen mit Medikamenten (10, 11).

Tabelle 7: Ernährungsempfehlungen für Transplantierte aus der NEUTRODIET-Studie

Nahrungsmittel	Strikte Ernährung	Weniger strikte Ernährung
Fisch und Fleisch	Nur gut durchgekocht	Nur gut durchgekocht
Gemüse	Nur über 80°C gekocht	Frisches Gemüse erlaubt*
Obst	Gekocht oder dick geschältes Obst waschen und schälen	Frisches Obst erlaubt*
Milch	Nur pasteurisiert	Nur pasteurisiert
Käse	Nur pasteurisiert	Pasteurisierter und gewürzter Käse ohne Schimmel
Joghurt	Nein	Nur pasteurisiert
Eier	Nur gefriergetrocknet	Nur gekocht
Brot	Erlaubt	Erlaubt
Dessert und Eiscreme	Nur industrielle Zubereitung	Nur industrielle Zubereitung
Honig	Nein	Nur pasteurisiert

*Regeln zum sicheren Umgang mit Lebensmitteln (WHO):

- Hände und Oberflächen häufig reinigen
- Händewaschen mindestens 20 Sekunden lang mit warmem Wasser und Seife, vor und nach dem Umgang mit Lebensmitteln, nach dem Toilettengang, dem Windelwechseln und dem Umgang mit Haustieren.
- Schneidebretter (aus Plastik; nicht aus Holz), Geschirr, Utensilien und Arbeitsplatten nach der Zubereitung jedes Lebensmittels mit heißem Seifenwasser reinigen.
- Papiertücher zum Reinigen von Küchenoberflächen verwenden
- Frisches Obst und Gemüse unter fließendem Leitungswasser abspülen, auch solche mit Schalen und Schalen, die nicht gegessen werden. Feste Produkte mit einer sauberen Bürste reinigen.
- Bei Konserven den Deckel vor dem Öffnen reinigen.

4.3 Bronchoskopie

Die Bronchoskopie nach Lungentransplantation bietet den Vorteil eines direkten Zugangs zum Transplantat – ein Vorteil, der mit Ausnahme der Haut bei keinem anderen soliden Organ besteht. Bereits durch die makroskopische Beurteilung lassen sich erste Hinweise auf die Ursache einer Verschlechterung gewinnen. Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass die Bronchoskopie mit broncho-alveolärer Lavage und transbronchialer Biopsie ein sicheres Verfahren darstellt. Sie kann sogar ambulant und aufgrund der Denervierung sogar nur unter Lokalanästhesie sicher durchgeführt werden (12). Die Rate schwerwiegender Komplikationen, wie schwerer Blutungen oder Pneumothorax nach transbronchialer Biopsie, liegt unter 1 % (12-14).

AG1	Empfehlung (15/0/0, 100% Zustimmung)	
Nr. 1.3a	Bei Erwachsenen nach Lungentransplantation sollte eine Bronchoskopie mit broncho-alveolärer Lavage und wenn möglich transbronchialer Biopsie bei einer unklaren Verschlechterung der Organfunktion durchgeführt werden.	Expertenkonsens

Die Leitlinienrecherche und die eigene Literaturrecherche der Autoren konnten keine randomisierten Studien oder systematische Übersichten zu dieser Hauptfragestellung für die Gruppe lungentransplantierte Patienten identifizieren. Die Empfehlung beruht deswegen auf Expertenkonsens. Aufgrund des Fehlens eindeutiger Studien auf patientenrelevante Endpunkte (s.u.) hat sich die Leitliniengruppe bei gesehener Wichtigkeit der Bronchoskopie für eine abgeschwächte Empfehlung entschieden, die ein Abweichen bei entsprechender klinischer Einschätzung des Nutzen-Schaden-Verhältnisses zulässt.

Es gibt keine randomisierten kontrollierten Studien, die die optimale Häufigkeit und Indikation für Bronchoskopien nach Lungentransplantation festlegen. Insbesondere die Frage, ob die in vielen Zentren gehandhabte Praxis der sogenannten Surveillance-Bronchoskopie auch bei asymptomatischen Patienten in der Frühphase Transplantation gegenüber der Bronchoskopie nur bei Indikationen (z. B. Infektionen oder Verschlechterung der Organfunktionen) einen Vorteil bietet ist nicht ausreichend untersucht (15-17). Eine monozentrische Untersuchung an 47 Transplantierten hat keinen Unterschied im Überleben, der Rate an Infektionen, akuter Abstoßung und chronischem Transplantatversagen (CLAD) gezeigt (18). Lediglich die Zahl der Bronchoskopien war knapp doppelt so hoch in der Surveillance-Gruppe. Es besteht unter den Autoren ein Konsensus bezüglich der Notwendigkeit einer Bronchoskopie bei Verschlechterung der Organfunktion zur Klärung der Ursache (sogenannte Indikations-Bronchoskopie) (19). Transbronchiale Biopsien sind der Goldstandard für die histologische Diagnose einer akuten zellulären Abstoßung. Leider ist die Übereinstimmung gemessen am Kappa-Wert (0,30-0,67) zwischen verschiedenen Pathologen nur mäßig bis moderat (20-23).

Bei humoralen Abstoßungen ist die pathologische Differenzialdiagnose ebenfalls schwierig (24).

Atemwegskomplikationen nach einer Lungentransplantation sind mit erheblicher Morbidität und Mortalität verbunden. Die Definition in der Literatur ist uneinheitlich und die Inzidenz nach der Operation variiert je nach Zentrum zwischen 3 und 25%. Bei der Durchführung der Operation durch Thoraxchirurgen scheint eine geringere Inzidenz zu bestehen (25). Zu den Risikofaktoren zählen unter anderem Merkmale von Spender und Empfänger, verlängerte Hypoperfusion und Infektionen. In dieser komplexen Situation spielt die bronchoskopische Evaluation eine entscheidende Rolle bei der Diagnose und Behandlung dieser Komplikationen.

Kryobiopsien gegenüber konventioneller transbronchialer Zangenbiopsie ist eine Alternative allerdings mit erhöhtem logistischem Aufwand. (26). Bei einseitiger Lungentransplantation war das Blutungsrisiko (moderate oder schwere Blutung in 7.5% der untersuchten Patienten) signifikant erhöht, was möglicherweise auf zu proximale Biopsien, aus Sorge vor Pneumothorax zurückzuführen ist.

Folgende Empfehlungen können für die Praxis gegeben werden

Für die Praxis: (Konsensstärke 100 %)

- Unter den **Atemwegskomplikationen** werden obstruktive und nekrotische Komplikationen unterschieden, wobei letztere früher auftreten (ca. 4-8 Wochen nach Operation)
- Atemwegskomplikationen können durch chirurgische Techniken und das postoperative Management vermieden werden. Hauptrisikofaktoren sind Ischämie und Infektionen (z. B. Pilze)
- Bei den nekrotischen Komplikationen (auch bei Dehiszenzen ohne Instabilität) wird ein abwartendes Vorgehen empfohlen, eine Prophylaxe von Pilzinfektionen sollte erfolgen
- Bei den obstruktiven Komplikationen richtet sich die Behandlung nach der Primärläsion (Abtragung von Granulationsgewebe durch thermische Verfahren, Ballondilatation von Strikturen und non-permanentes „Stenting“ bei Patienten mit Malazie oder rezidivierenden Strikturen).
- In Einzelfällen wird ein chirurgisches Vorgehen angewendet (z. B. Manschettenresektion).

AG1	Empfehlung (15/0/0, 100 % Zustimmung)	
Nr. 1.3b	Zur Abklärung einer Verschlechterung der Organfunktion oder bei Symptomen einer Atemwegsinfektion sollen neben der Bronchoskopie nach Lungentransplantation weitere Untersuchungen (s. für die Praxis) durchgeführt werden.	Expertenkonsens

Die Leitlinienrecherche und die eigene Literaturrecherche der Autoren konnten keine randomisierten Studien oder systematische Übersichten zu dieser Fragestellung für die Gruppe lungentransplanterter Patienten identifizieren. Die Empfehlung beruht deswegen auf Expertenmeinung. Die Leitliniengruppe hat sich für eine starke Empfehlung entschieden, da weitere Untersuchungen differentialdiagnostisch wichtige klinische Informationen liefern.

Nach einer Lungentransplantation können verschiedene Komplikationen auftreten, die oft sowohl klinisch als auch bildgebend ähnliche Merkmale aufweisen. Gerade in der Frühphase der Transplantation sind neben Atemwegskomplikationen alloimmune oder infektiöse Komplikationen häufig. Lungentransplantierte haben insbesondere in den ersten Monaten ein erhöhtes Infektionsrisiko.

Für die Praxis: Abklärung **Transplantatdysfunktion:** (Konsensstärke 100%)

- Lungentransplantierte mit einem Abfall der Einsekundenkapazität von mindestens 10 % vom Vorwert oder respiratorischer Insuffizienz ohne andere Erklärung sollen zur Früherkennung des chronischen Transplantatversagens intensiv abgeklärt und nachverfolgt werden. Empfohlene Untersuchung zur Initialdiagnostik:
 - Bronchoskopie mit broncho-alveolärer Lavage und ggf. transbronchialer Biopsie
 - BAL auf multiplex PCR resp. Viren, Mikrobiologie inkl. Direktpräparat, ggf. Differentialzytologie
 - Bildgebung des Thorax: Röntgen Thorax, CT-Thorax ohne KM ggf. mit Expirationsaufnahmen
 - Laboruntersuchungen inkl. CRP, NT-BNP o. BNP und CMV-PCR im Plasma (ggf. cf-ddDNA)
 - Bestimmung donor-spezifischer HLA-Antikörper
 - Bodyplethysmographie ggf. mit Diffusionsmessung

Für die Praxis: Vorgehen bei **Atemwegsinfektion:** (Konsensstärke 100%)

- Kontaktaufnahme mit dem Transplantationszentrum
- Bei V.a. Infektion Bildgebung anstreben (Röntgen-Thorax oder CT-Thorax)
- Versuch der Erregerdiagnostik (Blutkulturen, Urinantigen, insbesondere bei Verschattungen in der thorakalen Bildgebung)
- Indikation zur Bronchoskopie mit broncho-alveolärer Lavage großzügig stellen (inkl. Diagnostik auf Pilze, Mykobakterien, Viren und Nokardien)
- Falls verfügbar: point-of-care Testung auf Atemwegserreger (PCR)
- Keine Verzögerung der ersten Antibiotikagabe (initial ohne Dosisreduktion)
- Kalkulierte Antibiotikagabe nach Vorbefunden, ansonsten Start mit Breitspektrumantibiotika (Aminopenicillin/Betalaktamaseinhibitor, falls keine Allergien) bei V.a. bakterielle Atemwegsinfektion
- Antiinfektive Therapie gegen Pilze und Viren nur gezielt
- Passagere Anpassung der Immunsuppression bei schweren oder länger andauernden Infektionen erwägen (üblicherweise vorübergehende Reduktion der Zellzyklus-Inhibitoren bei Fortführung der weiteren Immunsuppression)

4.4 Lungenfunktion

Techniken der Lungenfunktionsmessung sind nicht-invasiv und etabliert in der Überwachung nach Lungentransplantation, insbesondere der Diagnostik, Stadieneinteilung und Früherkennung von verschiedenen Formen der Organdysfunktion. Sowohl das chronische Transplantatversagen (chronic lung allograft dysfunction CLAD), das akute Transplantatversagen (acute lung allograft dysfunction ALAD) und die sogenannte baseline lung allograft dysfunction (BLAD) basieren auf spirometrischen Kriterien. Die erweiterte Lungenfunktion mit Messung der totalen Lungenskapazität, Diffusionsmessung und Blutgasbestimmung werden indikationsbezogen, z. B. zur Phänotypisierung des chronischen Transplantatversagen, ergänzt. Neue Techniken wie die forcierte Oszillometrie und Multiple breath washout-Verfahren werden in klinischen Studien für die Früherkennung von obstruktiven Ventilationsstörung wie z. B. CLAD untersucht. Die Lungenfunktion ist damit entscheidend, um die Nachsorge zu optimieren und Komplikationen frühzeitig zu erkennen und zu behandeln.

Eine Umfrage im Jahr 2025 unter 58 Lungentransplantationszentren weltweit hat gezeigt, dass die neuen Verfahren wie die Oszillometrie und Multiple breath washout in 49 bzw. 63 % der Zentren zur Forschungsfragen genutzt werden, aber nur in unter 5 % in der Routine der Nachsorge eingesetzt werden (27).

AG1	Empfehlung (15/0/0, 100 % Zustimmung)	
Nr. 1.4a	Bei Erwachsenen nach Lungentransplantation soll eine regelmäßige Überwachung der Lungenfunktion durchgeführt werden. Die Lungenfunktionsmessung soll regelhaft die Spirometrie enthalten. Zusätzlich können Blutgase gemessen, und Bodyplethysmographie und Diffusionskapazität durchgeführt werden.	Expertenkonsens

Die Leitlinienrecherche konnte keine randomisierten Studien oder systematische Übersichten zu dieser Fragestellung für die Gruppe lungentransplantierte Patienten identifizieren. Die Empfehlung beruht deswegen auf Expertenmeinung. Die Leitliniengruppe schätzt den klinischen Nutzen der Lungenfunktionsmessung mit Spirometrie als hoch ein und hat deshalb eine starke Empfehlung dafür ausgesprochen. Im Einzelfall werden weitere Bestimmungen als zielführend eingeschätzt, weshalb eine offene Empfehlung für Blutgase, Bodyplethysmographie und das Messen der Diffusionskapazität ausgesprochen wurde.

Die Häufigkeit der Lungenfunktionsmessung nach einer Lungentransplantation hängt stark vom Zeitpunkt nach der Transplantation ab:

Die Häufigkeit der Lungenfunktionsmessungen nach einer Lungentransplantation sollte in den ersten Monaten alle zwei bis vier Wochen und später alle zwei bis drei Monate erfolgen (s. Tabelle 1). Selbstmonitoring ist wichtig, wobei der Erfolg von der Adhärenz der Patienten abhängt. Telemedizinische Überwachung kann diesen Nutzen erhöhen und die Früherkennung von Komplikationen unterstützen.

4.5 Heimspirometrie

Heimspirometrie ermöglicht die regelmäßige Überwachung der Lungenfunktion durch den Patienten selbst, wodurch Verschlechterungen frühzeitig erkannt werden können. Patienten können so rechtzeitig ärztliche Hilfe in Anspruch nehmen.

AG1	Empfehlung (15/0/0, 100 % Zustimmung)	
Nr. 1.4b	Ein Selbstmonitoring der Lungenfunktion mittels Heimspirometer sollte Patienten angeboten werden.	Expertenkonsens

Die Leitlinienrecherche und die eigene Literaturrecherche der Autoren konnten keine randomisierten Studien oder systematischen Übersichten zu dieser Hauptfragestellung für die Gruppe lungentransplantierte Patienten identifizieren. Die Empfehlung beruht deswegen auf Expertenmeinung.

Die Literaturrecherche hat zwei randomisierte Studien (28, 29) identifiziert, die aber nur verschiedene Verfahren gegeneinander verglichen haben und nicht die Heimspirometrie gegen eine Nachsorge ohne das Verfahren. Aus diesem Grund hat die Leitliniengruppe lediglich eine abgeschwächte Empfehlung ausgesprochen.

Ein Selbstmonitoring der Patienten mittels Heimspirometrie wird von den Autoren grundsätzlich empfohlen und ist von Patienten akzeptiert (30). Die mindestens einmal tägliche Messung im ersten Jahr wird allgemein in den Zentren praktiziert. Nicht regelhaft aber medizinisch sinnvoll ist, dass die Aufzeichnungen der Heimspirometrie bei jeder Visite im Transplantationszentrum ausgelesen werden. In Deutschland sind verschiedene Geräte auf der Hilfsmittelverzeichnis (<https://hilfsmittel.gkv-spitzenverband.de/home>) verzeichnet und werden von den Kostenträgern übernommen. Bedauerlicherweise sind moderne Smartphone-gekoppelte Geräte mit Datenübertragung an das Zentrum darin gar nicht verzeichnet. Die Autoren plädieren an die Entscheidungsträger, dass solche Geräte, die eine weitere Verkürzung bis zur Therapie erlauben, für die Lungentransplantation zukünftig von den Kostenträgern übernommen werden und in das Hilfsmittelverzeichnis aufgenommen werden. Die Zentren sind aufgefordert, den Vorteil dieser Techniken durch klinische Untersuchung wissenschaftlich zu bestätigen. Die Effektivität dieses Selbstmonitorings ist jedoch stark von der Adhärenz der Patienten abhängig. In einer Auswertung von 45 lungentransplantierten Patienten wurden durch Selbstmonitoring Verschlechterungen der Atemflusswerte mehrere Monate früher erkannt als durch Messungen in der Klinik, was Diagnose und Therapie von CLAD frühzeitig ermöglichte(31).

5 Immunsuppression

Immunsuppression nach Lungentransplantation ist unverzichtbar, um das transplantierte Organ vor einer Abstoßungsreaktion durch das Immunsystem des Empfängers zu schützen. Immunsuppressive Medikamente unterdrücken diese Abwehrreaktion und ermöglichen so eine langfristige Funktion des transplantierten Organs. Ziele der Immunsuppression bestehen darin, die Abstoßung des Organs zu verhindern, Nebenwirkungen zu minimieren und die langfristige Akzeptanz des Organs durch den Körper zu fördern.

Die eingesetzten Medikamente lassen sich in verschiedene Klassen unterteilen, die oft in Kombination angewendet werden, um unterschiedliche Angriffspunkte des Immunsystems zu blockieren. Dazu gehören Kortikosteroide wie Prednisolon, die Entzündungen und die Immunantwort hemmen, sowie Calcineurin-Inhibitoren wie Ciclosporin oder Tacrolimus, die die Aktivierung von T-Lymphozyten verhindern und eine Grundlage der Langzeittherapie bilden. Antiproliferative Mittel wie Mycophenolat-Mofetil oder Azathioprin hemmen die

Vermehrung von Immunzellen, während Proliferationssignal –Inhibitoren (PSI) wie Sirolimus oder Everolimus Signalwege blockieren, die für das Wachstum und die Aktivierung von Immunzellen erforderlich sind. Eine individuell angepasste Therapie ist entscheidend, um die Balance zwischen einer wirksamen Abstoßungsprävention und minimalen Nebenwirkungen zu gewährleisten.

Trotz ihrer lebensrettenden Wirkung birgt die Immunsuppression auch Risiken. Zu den häufigsten Nebenwirkungen zählen ein erhöhtes Infektionsrisiko durch Bakterien, Viren und Pilze sowie eine höhere Wahrscheinlichkeit für bestimmte Krebsarten, insbesondere Hautkrebs und lymphoproliferative Erkrankungen. Metabolische Nebenwirkungen wie Diabetes, Bluthochdruck oder Hyperlipidämie sind ebenfalls häufig, ebenso wie organbezogene Komplikationen, beispielsweise die nephrotoxische Wirkung von Calcineurin-Inhibitoren.

5.1 Erhaltungsimmunsuppression nach Lungentransplantation

Bis zur Entdeckung des Calcineurininhibitors Ciclosporin (CsA) in den 1970er Jahren, wurde zur Immunsuppression nach Organtransplantation eine Kombination aus Kortikosteroiden und Azathioprin eingesetzt. Unter dieser kam es aber gehäuft zu Wundheilungsstörungen und Abstoßungsreaktionen. Die Einführung von CsA ab 1983 revolutionierte die Transplantationsmedizin und machte ein Langzeitüberleben nach einer Transplantation überhaupt erst möglich. Durch die signifikanten Verbesserungen der Überlebensraten war ab diesem Zeitpunkt CsA Standard in der Immunsuppression nach Transplantation. In den späten 1980er wurde Tacrolimus als zweiter Calcineurininhibitor (CNI) eingeführt.

AG2	Empfehlung (15/0/0, 100 % Zustimmung)	
Nr. 2.1	Erwachsene nach Lungentransplantation sollen mit einem immunsuppressiven Dreifachregime, aus einem Calcineurininhibitor, einem Glukokortikoid und einer dritten Substanz behandelt werden.	Expertenkonsens

Die Leitlinienrecherche und die eigene Literaturrecherche der Autoren konnten keine randomisierten Studien oder systematischen Übersichten zur Fragestellung Calcineurininhibitor basierte 3-fach Immunsuppression im Vergleich zu anderen Regimen für die Gruppe lungentransplantierte Patienten identifizieren. Die Empfehlung beruht deswegen auf Expertenmeinung. Die Leitliniengruppe schätzt eine immunsuppressives Dreifachregime als am wirksamsten in Bezug auf Graftverlust ein und hat deshalb eine starke Empfehlung ausgesprochen.

Auf kontrollierte Studien zur Überlegenheit eines auf Calcineurininhibitoren basierendes Regime wurde aufgrund der beobachteten Verbesserung des Transplantationsergebnisses anderer Organe verzichtet. Um eine umfassendere Hemmung der Immunantwort zu gewährleisten und verschiedene Mechanismen der Abstoßung gleichzeitig anzusprechen, ist

seitdem eine Kombination aus einem Calcineurininhibitor, einem Glukokortikoid und einer dritten Substanz etablierter Standard. Daten der Internationalen Gesellschaft für Herz und Lungentransplantation (ISHLT) und der US-amerikanischen Qualitätssicherung (SRTR) zeigen, dass zwischen 2011 und 2022 über 85 % der Patienten mit einer solchen CNI-basierten Dreifach-Kombination behandelt werden (32). Aus dem Register der ISHLT wird berichtet, dass im ersten Jahr nach Lungentransplantation zwischen 2005 und 2018 85% der Patienten auf einem CNI-basierte 3-fach Regime geführt wurden (33).

5.2 Calcineurin-Inhibitoren

Calcineurin-Inhibitoren sind eine Gruppe von Medikamenten, die das Enzym Calcineurin hemmen. Calcineurin spielt eine wichtige Rolle im Immunsystem, insbesondere bei der Aktivierung von T-Lymphozyten, die bei adaptiven Immunantworten eine zentrale Rolle spielen. Ciclosporin und Tacrolimus werden verwendet, um Abstoßungsreaktionen nach Organtransplantationen zu verhindern. Die Überlegenheit einer der beiden Substanzen steht seit längerem zur Debatte.

AG2	Empfehlung (15/0/0, 100 % Zustimmung)	Empfehlungsgrad /Evidenzgrad nach GRADE	
Nr. 2.2	Erwachsene Patienten nach Lungentransplantation sollen primär mit Tacrolimus als Calcineurininhibitor behandelt werden. Dellgren 2024(34), Treede 2012(35), Hachem 2007(36), Zuckermann 2003(37)	A	
		moderate Evidenzqualität ⊕⊕⊕⊖	CLAD
		sehr niedrige Evidenzqualität ⊕⊖⊖⊖	Re-transplantation

Die Überlegenheit von Tacrolimus gegenüber CsA hinsichtlich des Risikos, CLAD zu entwickeln, ist auf mehrere multizentrische, prospektive, randomisierte (1:1) open-label-Studien zurückzuführen (34, 35). Die beiden größten Studien verwendeten Mycophenolat-Mofetil und Glukokortikoide als Begleittherapie. Der primäre Endpunkt der Studien war die Inzidenz von BOS/CLAD drei Jahre nach Transplantation und wurde von beiden Studien erreicht. Treede et al. zeigte ein signifikant reduziertes Risiko (RR 0,52; 0,29-0,95) für BOS drei Jahre nach Transplantation unter *de novo* Tacrolimus, trotz einer ähnlichen Rate an akuten Abstoßungen. Es wurde jedoch kein Überlebensunterschied festgestellt. Bei den sekundären Endpunkten zeigte sich lediglich ein Trend zu neu aufgetretenem Nierenversagen bei Tacrolimus (35). In der zweiten Studie von Dellgren et al., bekannt unter dem Akronym ScanCLAD, wurde im Unterschied zu der ersten Studie *de novo* Tacrolimus in der retardierten Formulierung verwendet und die Patienten erhielten eine Induktionstherapie. In der ITT-Population trat CLAD bei 48 Patienten in der CsA-Gruppe und bei 16 Patienten in der Tacrolimus-Gruppe drei Jahre nach der Transplantation auf (RR 0,34; 0,20-0,56). Das Gesamtüberleben unterschied sich nur in der PP-Analyse zu Gunsten der Tacrolimus-Gruppe (RR 0,49; 0,26-0,91). Es gab insgesamt vergleichbar viele unerwünschte Ereignisse (34). Auch in der Dellgren-Studie war Nierenversagen unter Tacrolimus signifikant häufiger, allerdings

beruht diese Beobachtung überwiegend auf die anfangs praktizierte Dosisfindung für Tacrolimus mit der retardierten Dosierung, die dann im Rahmen einer Protokollumstellung revidiert wurde. Eine weitere kleine Studie bestätigte den Trend zu zur Vorbeugung von CLAD zugunsten von Tacrolimus (37).

Zusammenfassend ist die Überlegenheit von Tacrolimus gegenüber CsA hinsichtlich des Auftretens von CLAD gut belegt und die Leitliniengruppe hat deshalb eine starke Empfehlung ausgesprochen. Das Fehlen des sicheren Effekts auf das Gesamtüberleben ist am ehesten auf die kurze Beobachtungszeit von nur drei Jahren zurückzuführen. Es zeigte sich kein sicherer Hinweis auf Unterschiede bei unerwünschten Ereignissen.

5.3 Wahl der dritten immunsuppressiven Substanz

Azathioprin wird bereits seit der Frühphase der Transplantationsmedizin zur Hemmung der Differenzierung und Proliferation von Lymphozyten eingesetzt. Nach der Einführung von Mycophenolat Mofetil (MMF) und später der Proliferationsinhibitoren Sirolimus und Everolimus wurden vergleichende Untersuchungen *de novo* nach Lungentransplantation in randomisierten kontrollierten Studien untersucht.

AG2	Empfehlung (14/0/1, 93 % Zustimmung)	Empfehlungsgrad / Evidenzgrad nach GRADE	
Nr. 2.3	Als dritte immunsuppressive Substanz sollten Erwachsene nach Lungentransplantation mit einem Antimetaboliten oder Proliferationshemmer behandelt werden.	B	
		niedrige Evidenzqualität ⊕⊕⊕⊖	Graftverlust
		niedrige Evidenzqualität ⊕⊕⊕⊖	CMV-Infektionen
		niedrige Evidenzqualität ⊕⊕⊕⊖	CLAD
	Palmer 2001 (38), McNeil 2006 (39), Strüber 2016 (40), Snell 2005 (41), Bhorade 2011 (42) , Glanville 2015 (43)		

Die Leitliniengruppe hat sich aufgrund nicht eindeutiger Vorteile für eine bestimmte Substanz und bei niedriger Evidenzqualität der durchgeführten Vergleiche für eine abgeschwächte Empfehlung in Bezug auf die beiden Substanzklassen Antimetabolit und Proliferationshemmer entschieden. Zu den einzelnen Vergleichen siehe nachfolgend:

Azathioprin vs. Mycophenolat Mofetil (MMF)

Azathioprin wurde gegen MMF hinsichtlich ihrer Überlegenheit untersucht. Sowohl die Studie von Palmer et al (38) als auch die Studie von McNeil et al. (39) konnten keinen eindeutigen Unterschied hinsichtlich Effektivität und Toxizität zeigen. Ein Trend zu einem besseren 1-Jahresüberleben darf in Anbetracht des ähnlichen 3-Jahresüberleben nicht überbewertet werden. Therapieabbrüche wurden unter MMF weniger häufig beobachtet (39).

Mycophenolat Mofetil/Mycophenolat-Natrium vs. Everolimus

Ebenfalls zwei Forscher-initiierte, kontrollierte Studien beschäftigten sich mit dem Vergleich von Mycophenolat und Everolimus als sekundäre Substanz und dem Einfluss auf die Entstehung von BOS. Strüber et al. verglichen monozentrisch Everolimus mit MMF (40). Glanville et al. verglichen multizentrisch Everolimus mit magensaftresistentem Mycophenolat-Natrium (43). Beiden Studien konnte in der Intention-to-Treat (ITT)-Analyse keinen Unterschied hinsichtlich der Freiheit von BOS/CLAD zwei bzw. drei Jahre nach Studieneinschluss erkennen. In beiden Studien gab es häufiger einen Wechsel von Everolimus in die Vergleichsgruppe. Patienten, die jedoch durchgehend mit Everolimus (Per-Protokoll-Analyse) behandelt wurden, zeigten eine Überlegenheit hinsichtlich des Auftretens von BOS. Auch ein günstiger Effekt auf das Auftreten von biopsiegesicherten akuten Abstoßungen, Infektionen (insbesondere CMV) und Leukopenien konnte beobachtet werden. Venenthromboembolien waren allerdings unter Everolimus häufiger. Aufgrund der hohen Ausstiegsrate war die Stichprobe der Studie zu klein. Die Kreatinin-Werte unterschieden sich in beiden Studien nicht.

Everolimus/Sirolimus vs Azathioprin

Bhorade et al. untersuchte den Einfluss von Sirolimus vs. Azathioprin als sekundäre Substanz zu Tacrolimus auf die Inzidenz akuter Abstoßungen im ersten Jahr nach der Transplantation. Der primäre Endpunkt sowie das Auftreten von chronischer Abstoßung und Graftüberleben unterschied sich nicht zwischen den Gruppen. CMV-Infektionen waren unter Sirolimus seltener, dafür kam es häufiger zu einem frühzeitigen Absetzen aufgrund von unerwünschten Ereignissen (42). Snell et al. verglich in einer verblindeten Studie eine fixe Dosis Everolimus (3mg/d) vs. Azathioprin als sekundäre Substanz zu Ciclosporin auf einen zusammengesetzten Endpunkt zur Graftfunktion (44). Die Inzidenz dieses zeigte sich nach 12 Monaten Behandlungszeit niedriger. Nach 24 Monaten war allerdings kein Unterschied mehr festzustellen. Therapieabbrüche, unerwünschte Ereignisse und ein erhöhter Kreatininwert im Serum waren häufiger unter Everolimus.

Zusammengefasst zeigt sich keine Sekundärsubstanz überlegen. MMF hat sich a.e. wegen der besseren Verträglichkeit in den meisten Transplantationszentren als Therapie der Wahl etabliert. Angedeutete Vorteile von Everolimus anderen Substanzen gegenüber muss der hohen Abbruchrate gegenübergestellt werden.

5.4 Quadrupel-Immunsuppression

In der thorakalen Organtransplantation wurde auch das Konzept der Calcineurininhibitor (CNI)-Reduktion durch Ergänzung eines 4. Immunsuppressivum in Form eines Proliferationshemmers untersucht.

AG2	Empfehlung (13/0/2, 100 % Zustimmung)	Empfehlungsgrad / Evidenzgrad nach GRADE	
Nr. 2.4	Erwachsene Patienten nach Lungentransplantation können zur Reduktion des Calcineurininhibitor-Zielspiegels frühestens nach 3 Monaten bis zu 18 Monaten nach Transplantation zusätzlich zum immunsuppressiven Dreifachregime mit Everolimus (sog. Quadrupel Therapie) behandelt werden. Gullestad 2010 (45), Gullestad 2016 (46), Gottlieb 2019(47), Kneidinger 2022 (48)	0	
		niedrige Evidenz-qualität ⊕⊕⊖⊖	Nierenfunktion
		niedrige Evidenz-qualität ⊕⊕⊖⊖	Unerwünschte Wirkungen mit Therapieabbruch

Zwei randomisierte kontrollierte multizentrische Open-Label Studien untersuchten das Konzept, CNI-Exposition durch den Einsatz des mTOR-Inhibitors Everolimus zu reduzieren, um Toxizitäten, insbesondere die Nierenfunktionsstörung, zu reduzieren. Verglichen wurde jeweils zu einer Standard-Dreifachtherapie. In beiden Studien konnte gezeigt werden, dass der frühe Einsatz einer Vierfachtherapie mit reduzierter CNI-Exposition mit einer besseren Nierenfunktion, gemessen an der errechneten GFR, nach 12 Monaten Therapiedauer assoziiert ist. In beiden Studien ergaben sich keine Unterschiede hinsichtlich des immunsuppressiven Potentials (45, 47). Gullestad et al. berichtete über mehr unerwünschte Ereignisse unter Everolimus (45).

Basierend auf beiden Studien wurden jeweils eine Langzeitanalyse veröffentlicht. Während Gullestad et al. nach 24 Monaten Behandlungsdauer einen anhaltenden Effekt auf die Nierenfunktion beobachten konnten (46), konnte dieser fünf Jahre nach Therapiebeginn in der 4EVERLUNG-Studie nicht mehr nachgewiesen werden (48). Während in beiden Studien das immunsuppressive Potential und das Auftreten von unerwünschten Ereignissen vergleichbar war, kam es in der 4EVERLUNG-Studie häufig zu einem Therapieabbruch unter Everolimus und Wechsel zu einem Standard-Regime.

Zusammenfassend können zur Reduktion des Calcineurininhibitor-Zielspiegels erwachsene Patienten in den ersten 18 Monaten nach Lungentransplantation zur immunsuppressiven Dreifachregime zusätzlich mit Everolimus (sog. Quadrupel Therapie) behandelt werden. Ein günstiger Effekt ist insbesondere in der Frühphase nach der Transplantation zu erwarten, da es danach ohnehin zu einer natürlichen Reduktion der Calcineurininhibitor-Zielspiegel kommt und der sparende Effekt in den Hintergrund rückt. Unerwünschte Ereignisse oder Unverträglichkeiten unter Everolimus bleiben jedoch häufig. Die Leitliniengruppe hat sich deshalb für eine offene Empfehlung entschieden, auch aufgrund der niedrigen Evidenzqualität.

6 Infektiöse Komplikationen

Infektiöse Komplikationen nach einer Lungentransplantation folgen typischerweise einem zeitlichen Verlauf, der sich in drei Phasen unterteilen lässt. In der Frühphase, die die ersten vier Wochen nach der Transplantation umfasst, stehen postoperative Infektionen und nosokomiale Erreger im Vordergrund. Häufig treten bakterielle Infektionen durch gramnegative Erreger wie *Pseudomonas aeruginosa* oder grampositive Bakterien wie *Staphylococcus aureus* auf. Zusätzlich können Pilzinfektionen, insbesondere durch Schimmelpilz-Arten, auftreten, begünstigt durch Beatmung, Wundinfektionen und eine initial hohe Immunsuppression.

In der Zwischenphase, die sich etwa über den Zeitraum von einem bis sechs Monaten nach der Transplantation erstreckt, nehmen opportunistische Infektionen zu. Hier spielen vor allem virale Erreger wie das Zytomegalievirus (CMV), eine Rolle. Zudem können Pilzinfektionen durch *Aspergillus*-Arten zu einer invasiven Aspergillose am häufigsten tracheobronchiale Manifestation führen, und auch atypische bakterielle Infektionen wie durch *Nocardia* spp. sind nicht selten.

Die Spätphase beginnt etwa sechs Monate nach der Transplantation und ist durch die Langzeitwirkungen der Immunsuppression geprägt. Chronische Infektionen der Atemwege durch bakterielle Erreger und ambulante erworbene respiratorische Viren stehen hier im Vordergrund. Langfristig können auch virale Infektionen wie mit dem Epstein-Barr Virus eine Rolle spielen und in seltenen Fällen zu schweren Komplikationen wie dem posttransplantations lymphoproliferativen Erkrankung (PTLD) führen. Zudem sind in dieser Phase das chronische Transplantatversagen (CLAD), dessen Auftreten mit chronischen Infektionen mit *Pseudomonas* und respiratorischen Virus-Infektionen assoziiert sein kann.

6.1 Bakterielle Infektionen und Erregerübersicht

Atemwegsinfektionen sind nach einer Lungentransplantation häufig, nicht immer haben die Patienten Verschattungen im Sinne einer Pneumonie. Letztere sind häufiger bei bakteriellen als bei viralen Infektionen und die Schnittbildgebung (Computertomographie) ist empfindlicher

als ein konventionelles Röntgenbild. Ein Teil der Transplantatpatienten sind chronisch bakteriell infiziert. Zu den häufigsten Erregern zählen gramnegative Bakterien wie *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* und *Enterobacter*-Arten sowie grampositive Bakterien wie *Staphylococcus aureus* – einschließlich Methicillin-resistenter Varianten. Die Diagnostik bakterieller Atemwegsinfektionen erfolgt durch mikrobiologische Analysen wie Direktpräparate, PCR-Analysen und Sputumkulturen aus broncho-alveolärer Lavage (BAL). Die Therapie richtet sich nach den nachgewiesenen Erregern und ihrer Antibiotikaempfindlichkeit, initial ist diese häufig empirisch. Monitoring durch Surveillance und frühzeitige sogenannte präemptive Therapie sind wichtig, um schwerwiegende Komplikationen wie Sepsis und eine Verschlechterung der Transplantatfunktion zu verhindern.

6.2 Virusinfektionen inklusive Zytomegalie-Virus (CMV)

Das Zytomegalievirus (CMV) stellt eine der häufigsten und klinisch bedeutsamsten Infektionen nach einer Transplantation dar, insbesondere bei Patienten unter immunsuppressiver Therapie. CMV gehört zur Familie der Herpesviren und bleibt nach einer Erstinfektion lebenslang latent im Körper. Nach einer Organtransplantation kann es durch die notwendige Immunsuppression entweder zu einer Reaktivierung des Virus oder zu einer Primärinfektion kommen, wenn das transplantierte Organ CMV-positiv ist und der Empfänger keine vorherige Immunität besitzt.

AG3	Empfehlung (15/0/0, 100 % Zustimmung)	
Nr. 3.1	Alle Transplantatempfänger und deren Spender sollen vor Lungentransplantation auf CMV-spezifische Immunglobulin-G getestet werden, um das Risiko für die Entwicklung einer CMV-Erkrankung nach Transplantation individuell beurteilen zu können.	Expertenkonsens

Die Leitlinienrecherche, der Evidenzbericht und die eigene Literaturrecherche der Autoren konnten keine randomisierten Studien oder systematische Übersichten zu dieser Fragestellung für die Gruppe lungentransplantierte Patienten identifizieren. Die Empfehlung beruht deswegen auf Expertenmeinung und berücksichtigt auch Literatur für Organtransplantierte anderer Organsysteme.

Das Risiko, eine CMV Infektion oder Erkrankung nach Organtransplantation zu entwickeln, ist abhängig vom CMV-Serostatus von Spender (S) und Empfänger (E) sowie dem Nachweis von CMV-spezifischen IgG (+) oder keinem Nachweis von CMV-spezifischen IgG (-). Als Hochrisikokonstellation gilt die Kombination S+/E-; ein mittleres Risiko besteht bei seropositiven Empfängern (S+/E+ und S-/E+). Aus diesem Grund empfehlen verschiedene Leitlinien eine serologische Testung mittels CMV-spezifischer IgG von Spender und

Empfänger vor der Transplantation zur Risikostratifizierung (49, 50). Dieser internationalen Übereinkunft schließt sich die Leitliniengruppe in einer starken Empfehlung an.

Prinzipiell können zur Prävention einer CMV-Infektion nach Organtransplantation Virostatika präemptiv, also erst bei nachgewiesener Virusreplikation, oder prophylaktisch, d.h. direkt nach Transplantation beginnend, eingesetzt werden. Da es außer auf dem Gebiet der Nierentransplantation (NTx) keine veröffentlichten randomisierten Studien zum direkten Vergleich beider Strategien gibt, wird in den meisten Lungentransplantationszentren bei Risikopatienten aufgrund der potenziell schweren CMV-Erkrankungen eine CMV-Prophylaxe gegenüber einem präemptiven Ansatz favorisiert (51-55).

Als antivirale Medikamente zur CMV-Prophylaxe nach Lungentransplantation stehen intravenöses Ganciclovir und orales Valganciclovir zur Verfügung, deren Effizienz in verschiedenen Studien untersucht wurde (56, 57). Ferner liegen erste positive Daten zur CMV-Prophylaxe mit Letemovir bei Hochrisiko-NTx-Patienten vor, sodass in der Prophylaxe prinzipiell eine Alternative bei ausgeprägten Neutropenien unter Valganciclovir vorliegt (58). Kleinere, nicht-randomisierte Studien legen nahe, dass die Kombination aus CMV-Immunglobulin und Ganciclovir nach Lungentransplantation wirksam und mit begrenztem Profil an unerwünschten Wirkungen ist, sodass ein initialer Einsatz bei Hochrisikopatienten erwogen werden kann (59-61). Für die alleinige Gabe von CMV-Immunglobulin zur CMV-Prophylaxe nach Lungentransplantation gibt es keine ausreichende Datengrundlage (62).

AG3	Empfehlung (15/0/0, 100 % Zustimmung)	Empfehlungsgrad / Evidenzgrad nach GRADE	
Nr. 3.2	Lungentransplantatempfänger mit erhöhtem Risiko (Spender positiv / Empfänger negativ bzw. Empfänger positiv) für eine CMV-Infektion sollten unter Abwägung der Nebenwirkungen eine verlängerte CMV-Prophylaxe (z.B. mit Valganciclovir) über 3 Monaten hinaus erhalten. Palmer 2010 (57)	B	
		moderate Evidenz- qualität ⊕⊕⊕⊖	Infektion

Zur Schlüsselfrage 5 hat die unabhängige Literaturrecherche eine randomisiert-kontrollierte Studie identifiziert. In dieser Arbeit von Palmer et al. wurde nach Lungentransplantation eine 3-monatige CMV-Prophylaxe mit Valganciclovir mit einer 12-monatigen verglichen (57). Die Transplantatempfänger gehörten gemäß des Spender (S)/Empfänger (E) CMV-Serostatus der Gruppe mit mittlerem und hohem Risiko an. Es zeigte sich in der 12-Monats-Kohorte im Vergleich zur Gruppe von Patienten mit 3-monatiger Prophylaxe eine signifikant geringere Anzahl an CMV-Erkrankungen (4% versus 32%) und CMV-Infektionen (10% versus 64%) (57). Ein signifikanter Einfluss auf die Mortalität, ebenso wie die Nebenwirkungshäufigkeit, eine retrospektive Studie von Jaksch et al., in der Hochrisikotransplantatempfänger (S+/E-) entweder für drei oder zwölf Monate eine Valganciclovir Prophylaxe erhielten (63). Die Kohorte mit der längeren Dauer der Prophylaxe hatte eine signifikant niedrigere Inzidenz symptomatischer CMV-Erkrankungen im Vergleich zur 3-Monats-Gruppe (13% versus 44%) (63). Die Bedeutung der CMV-Risikokonstellation aufgrund des Spender- und Empfänger-Serostatus wurde von Schoeppler et al. retrospektiv untersucht (64). Hier konnte gezeigt werden, dass trotz 6-monatiger CMV-Prophylaxe eine hohe Anzahl von CMV-Infektionen und Erkrankungen bei Risikopatienten (S+/R-: 49%; S+/R+: 34%) zu verzeichnen war (64). Schwere CMV Erkrankungen mit Organbeteiligung insbesondere der Lunge scheinen mit einem erhöhten Risiko von chronischen Transplantatversagen assoziiert zu sein (53).

Trotz erhöhter Knochenmark-Toxizität einer Dauerprophylaxe mit Valganciclovir (65) war in einer mono-zentrischen retrospektiven Analyse aus der Palmer-Studie mit Nachbeobachtung von fast 4 Jahren unter 12-Monats-Prophylaxe eine niedrigere Inzidenz von CMV-Infektionen assoziiert (66). Deswegen hat sich die Leitliniengruppe zu einer abgeschwächten Empfehlung entschlossen.

6.3 Pilzinfektionen inklusive Pneumocystis jirovecii

Pilzinfektionen nach einer Lungentransplantation stellen eine bedeutende Komplikation dar und können die Prognose von Patienten erheblich beeinflussen. Die Immunsuppression und die permanente Exposition des Transplantats gegenüber der Umwelt erhöhen das Risiko von Pilzinfektionen nach Lungentransplantation.

AG3	Empfehlung (15/0/0, 100 % Zustimmung)	Empfehlungsgrad / Evidenzgrad nach Oxford/ Orientierender Evidenzgrad nach GRADE	
Nr. 3.3	Lungentransplantierte sollen eine Pneumocystis jiroveci Prophylaxe (z.B. mit Trimethoprim/Sulfamethoxazol (TMP-SMX)) erhalten. Stern 2014(67), Olsen 1993(68), Fox 1990(69)	A	
		Oxford Level of Evidence: 1	
		moderate Evidenz-qualität ⊕⊕⊕⊖	Infektion

Die unabhängige Literaturrecherche hat hierzu keine verwertbaren Studien geliefert. Die Autoren haben durch eigene Recherche ein Systematisches Review der Cochrane Database identifiziert (67). Die Cochrane Analyse beinhaltet randomisiert-kontrollierte Studien zu Nieren- und Herztransplantatempfängern. Die Leitliniengruppe sieht eine hohe Übertragbarkeit dieser Resultate auf Patienten nach Lungentransplantation.

In der Cochrane Analyse von Stern et al. wurden zwei placebo-kontrollierte Studien mit Organtransplantierten hinsichtlich des Effekts einer TMP/SMX Prophylaxe auf die Anzahl dokumentierter Pneumocystis jirovecii Pneumonien (PJP) untersucht (67), welche eine deutliche Wirksamkeit in der Verhinderung von PJP zeigte. In den zwei analysierten Einzelstudien konnten zum einen Fox et al. an Nierentransplantierten (n=66) durch tägliche TMP/SMX Gaben einen protektiven Effekt hinsichtlich PJP aufzeigen (69). In der zweiten Studie untersuchen Olsen et al. drei Interventionsarme in einer Kohorte Herztransplantierte (n=39). Neben einer Placebogruppe erhielt eine Kohorte täglich TMP/SMX, die andere dreimal pro Woche. In beiden Interventionsgruppen traten im Beobachtungszeitraum keine PJP-Fälle auf, wohingegen in der Placebogruppe die PJP-Inzidenz bei 41% lag (68).

Lungentransplantierte haben im Vergleich zu anderen Organtransplantierten ein deutlich erhöhtes Risiko einer PJP, so dass die überwiegende Mehrzahl der Transplantationszentren eine lebenslange Prophylaxe, vorzugsweise mit TMP-SMX favorisiert, ein Vorgehen, dem sich die Autoren mit einer starken Empfehlung anschließen (70-73). Als Alternativen bei Unverträglichkeit sind Pentamidin oder Atovaquon verfügbar.

AG3	Empfehlung (14/1/0, 93 % Zustimmung)	
Nr. 3.4	Eine Prophylaxe gegen Pilzinfektionen sollte nach Lungentransplantation insbesondere beim Vorliegen von Risikofaktoren für mindestens 6 Monate durchgeführt werden.	Expertenkonsens

Die Leitlinienrecherche und die eigene Literaturrecherche der Autoren konnten keine randomisierten Studien oder systematische Übersichten zu dieser Fragestellung für die Gruppe lungentransplantierte Patienten identifizieren. Zu diesem Ergebnis kam auch eine Netzwerk-Metaanalyse von 13 Beobachtungsstudien (74). Die Empfehlung beruht deswegen auf Expertenmeinung und berücksichtigt auch Literatur für Organtransplantierte anderer Organsysteme. Die Leitliniengruppe hat sich aufgrund der Evidenz für eine abgeschwächte Empfehlung entschieden.

Die kumulative Inzidenz invasiver Pilzinfektionen nach Lungentransplantation ist hoch und wird in der Literatur zwischen 4% und 24 % angegeben (75-77), wobei *Aspergillus* spp. für die Mehrzahl der Erkrankungen verantwortlich sind. Als Hauptrisikofaktoren für eine Pilzinfektion nach Lungentransplantation gelten u.a. eine Einzellungentransplantation, Zeichen einer frühen Atemwegsischämie, *Aspergillus*-Kolonisation prä- und früh post-Transplantation, Abstoßungsepisoden und eine starke Immunsuppression (78). Obwohl es keine randomisiert-kontrollierten Studien zur Pilzprophylaxe nach Lungentransplantation gibt, wird weltweit eine Prophylaxe aufgrund der Häufigkeit und hohen Mortalität invasiver Pilzinfektionen in der überwiegenden Mehrheit der Transplantationszentren durchgeführt (79, 80). Diese wird am häufigsten initial als universelle Prophylaxe, d.h. für alle Patienten, aus inhalativem Amphotericin B und/oder einem systemischen Azol (siehe Tabelle 8), etabliert (80).

Nach Ansicht der Leitliniengruppen sollte eine Pilzprophylaxe vor dem Hintergrund positiver Beobachtungsstudien (81) nach Lungentransplantation durchgeführt werden. Da das größte Risiko einer invasiven Pilzinfektion in den ersten Monaten nach Transplantation zu beobachten ist, empfehlen wir eine Prophylaxedauer von mindestens sechs Monaten, welche je nach Risikokonstellation verlängert werden kann. Eine Kombination von inhalativem Amphotericin B (bessere Verträglichkeit bei liposomalem Amphotericin B (82) und einem systemischen Azol (siehe Für die Praxis) kann hierzu erwogen werden, wobei Nebenwirkungen und Interaktionen beachtet werden müssen. Keines der verwendeten Regime ist für Lungentransplantierte zugelassen.

Für die Praxis: Pilzprophylaxe (Konsensstärke 100%)

- Amphotericin B und Azole zur Pilzprophylaxe nach Lungentransplantation formal nicht zugelassen („Off-Label use“)!
- Einsatz von inhalativem Amphotericin B bis zum Abheilen der Anastomosen (z.B. 20-50 mg/d, verteilt auf 2-3 Einzeldosen oder liposomales Amphotericin B 3x25 mg/Woche)
- Beachte beim Einsatz von Azolen die ausgeprägten Interaktionen (v.a. mit Calcineurininhibitoren), Wechselwirkungen (PPI, H2-Blocker) und nahrungsabhängige Resorption.
- Insbesondere bei Voriconazol und Posaconazol kann ein TDM mittels Talspiegelbestimmung (5-7 Tage nach Beginn) sinnvoll sein.
- Vorsicht ist beim Einsatz von oralem Voriconazol wegen der unsicheren Pharmakokinetik, sehr hohem Interaktionspotenzial und erhöhtem Hautkrebsrisiko (bei Einnahme > 3 Monaten) geboten.

Tabelle 8: Übersicht oraler Azole, welche zur Prophylaxe nach Lungentransplantation eingesetzt werden

	Voriconazol	Itraconazol	Posaconazol (Tablette)	Isavuconazol
Therapeutische Dosierung *	Initialdosis: 400 mg 2 x täglich.	100 mg 2 x täglich.	Initialdosis: 300mg 2 x täglich.	Initialdosis: 200mg 3x täglich
Prophylaxe	Erhaltungsdosis: 200 mg 2 x täglich.		Erhaltungsdosis: 300mg 1 x täglich	Erhaltungsdosis: 200mg 1 x täglich
Bioverfügbarkeit	95%	55%	83 %	98 %
Halbwertszeit	6-8h	30h	30h	>100h
Zielspiegel (Tal)	1 – 5,5 mg/l	0,5-1 mg/l	> 0,7 mg/l	> 1 mg/l

Legende: h = Stunde; * für Patienten mit Körpergewicht > 40 kg

6.4 Impfungen

Nach einer Lungentransplantation sind Impfungen ein zentraler Bestandteil des Infektionsschutzes, da Patienten durch die notwendige immunsuppressive Therapie ein stark erhöhtes Risiko für Infektionen haben. Idealerweise sollten alle routinemäßigen Impfungen bereits vor der Transplantation abgeschlossen werden, da die Immunantwort nach der Operation durch die Immunsuppression reduziert ist. Lebendimpfstoffe, wie die gegen Masern, Mumps,

Röteln oder Gelbfieber sind bei transplantierten Patienten kontraindiziert, da sie schwere Infektionen auslösen können. Tot- und inaktivierte Impfstoffe sind dagegen sicher und werden bevorzugt eingesetzt, auch wenn die Immunantwort möglicherweise schwächer ausfällt.

Ein wichtiger zusätzlicher Aspekt ist der sogenannte Herdenschutz: Enge Kontaktpersonen, wie Familienmitglieder, sollten ebenfalls gegen relevante Erkrankungen geimpft sein, insbesondere gegen Influenza und COVID-19, um das Risiko einer Übertragung auf den Patienten zu minimieren. Impfungen sollten jedoch nicht bei akuten Infekten oder während einer Abstoßungsbehandlung durchgeführt werden.

AG3	Empfehlung (15/0/0, 100 % Zustimmung)	
Nr. 3.5	Für lungentransplantierte Patienten <u>sollen</u> Impfungen gemäß den nationalen Empfehlungen, mit unten genannten Zusätzen und Abweichungen, durchgeführt werden.	Expertenkonsens

Randomisierte Studien nach Lungentransplantation zur Verhinderung von Infektionen durch von Impfungen konnte die Leitliniengruppe nach Recherche nicht identifizieren, hat sich aber aufgrund der klinisch offensichtlichen Vorteile und insgesamt guter Verträglichkeit von inaktivierten, adjuvantierten oder Totimpfstoffen für eine starke Empfehlung entschieden.

Die randomisierte Studie zeigte, dass die hochdosierte Influenzaimpfung bei soliden Organtransplantierten (15% Lungentransplantierte) insgesamt immunogener ist als die Standarddosis (83).

Die randomisierte TRANSGRIPE-Studie mit Einschluss von nur wenigen Lungentransplantierten (20 von 499 Patienten) zeigte, dass eine zweite Influenzaimpfung nach fünf Wochen kurzfristig die Antikörperantwort verbessert, ohne zusätzliche Sicherheitsrisiken. Die humorale Langzeitantwort nach 1 Jahr war aber nicht unterschiedlich und auch die Anzahl von Influenzainfektionen im Beobachtungszeitraum von 6 Monaten (1 %) und die Aussagekraft damit begrenzt (84).

Tabelle 9: Impfempfehlungen nach Lungentransplantation

Impfung gegen	Intervall	Kommentar
Influenza*	jährlich	adjuvantierter oder Hochdosis-Impfstoff (< 60 Jahre off-label), Influenza Impfung auch für Haushaltsangehörige (keine nasale Lebendimpfung, siehe unten)
SARS-CoV2*	Grundimmunisierung + 1x/Jahr	inkl. Haushaltsangehörige
Pneumokokken	6 Jahre nach letzter Pneumokokken-Impfung	20 polyvalenter Impfstoff
Tetanus	alle 10 Jahre	
Diphtherie	alle 10 Jahre	
Polio	alle 10 Jahre	inaktivierte Vakzine
Pertussis	alle 10 Jahre	
Hepatitis B	je nach HBs-AK Titer	Impfung bei HBs-AK < 100 U/l
Varizella-Zoster Virus	Grundimmunisierung mit 2 Impfdosen	Adjuvantierter Zoster-subunit Impfstoff (Shingrix®) für Seropositive
Respiratorisches Synzytial-Virus	Einzeldosis	< 60 Jahre off-label, von Fachgesellschaften empfohlen
Meningokokken B/C		fakultativ
Humane Papillomaviren		fakultativ

* Influenza-Impfung und SARS-CoV2 ggf. zweimal pro Jahr

Für die Praxis: (Konsensstärke 100%)

Keine Lebendimpfungen nach Lungentransplantation (aber ggf. vor geplanter Transplantation Impfplan komplettieren)

Bei Lebendimpfungen von Kontaktpersonen beachten:

- Vermeiden von Stuhlkontakt bei Rotavirus-Impfung für vier Wochen
- Vermeiden des Kontakts bei Impfausschlag nach Varizellen-Impfung (bis Abheilung)
- keine nasale Influenzaimpfung für Haushaltsangehörige

Kindliche Kontaktpersonen Immunsupprimierter sollten nicht mit dem Nasen-Lebendimpfstoff gegen Influenza geimpft werden

Keine Bedenken bei Masern-Mumps-Röteln-Impfung von Kontaktpersonen

Beachte stark abgeschwächte Immunantwort auf Impfung bei vorheriger Gabe von intravenösem Immunglobulin G (für drei Wochen) oder Rituximab (für ca. sechs Monate)

7 Abstoßung und chronisches Transplantatversagen

7.1 Immunsystem, Induktion und Toleranzentwicklung

Das Immunsystem ist ein komplexes Netzwerk aus Zellen, Molekülen und Geweben, dessen Hauptaufgabe darin besteht, den Körper vor schädlichen Eindringlingen wie Viren, Bakterien und anderen Krankheitserregern zu schützen. Es erkennt und eliminiert fremde Strukturen durch eine abgestimmte Immunantwort. Diese Schutzfunktion bewirkt jedoch, wenn ein Organ transplantiert wird, dass das Immunsystem das neue Organ als fremd identifiziert und versucht, es abzustößen überwiegend unter Vermittlung von T-Lymphozyten. Die Abstoßung selbst kann in verschiedenen Formen (u.a. auch als antikörpervermittelte Abstoßung) auftreten, von einer akuten, plötzlich einsetzenden Immunreaktion bis hin zum chronischen Transplantatversagen.

Für eine erfolgreiche Transplantation wird das Immunsystem so reguliert, dass es das neue Organ toleriert, ohne es zu schädigen. Eine vollständige immunologische Toleranz ist kaum zu erreichen. Stattdessen wird mit Immunsuppressiva eine künstliche Unterdrückung des Immunsystems erzeugt, um die Wahrscheinlichkeit einer Abstoßungsreaktion zu verringern.

Unter Induktionstherapie versteht man in der Zeit unmittelbar nach der Transplantation den kurzzeitigen Einsatz einer stark immunsuppressiven Substanz, um eine Depletion von T-Zellen und/oder die Unterbrechung der T-Zellaktivierung und -proliferation zu erreichen und somit die Immunantwort der T-Zellen auf das transplantierte Organ zu reduzieren. Medikamente zur Induktionstherapie können monoklonale und polyklonale Antikörper (z. B. Anti-Lymphozyten-Globuline) sein. Die Induktionstherapie ist darauf ausgelegt, das Immunsystem durch den

Einsatz starker immunsuppressiver Medikamente gezielt intensiv vorübergehend zu unterdrücken, um danach eine niedrigdosierte Erhaltungstherapie fortzuführen.

7.2 Induktion

AG4	Empfehlung (14/0/1, 93 % Zustimmung)	Empfehlungsgrad /Evidenzgrad nach Oxford/Orientierender Evidenzgrad nach GRADE	
Nr. 4.4	Patienten können bei LTx eine Induktionstherapie erhalten, allerdings auf Kosten einer erhöhten Tumorrates und Infektionsrate (vor allem CMV) bei den Langzeitergebnissen. Snell 2014 (85), Hartwig 2008 (86), Chaparro 1999 (87), Strüber 2007 (88)	0	
		Oxford Level of evidence: 1	
		niedrige Evidenzqualität ⊕⊕⊖⊖	Akute Abstoßung
		sehr niedrig Evidenzqualität ⊕⊖⊖⊖	Graftverlust
		sehr niedrige Evidenzqualität ⊕⊖⊖⊖	CLAD
		niedrige Evidenzqualität ⊕⊕⊖⊖	CMV-Infektionen
		niedrige Evidenzqualität ⊕⊕⊖⊖	Maligne Tumoren

Zur Induktionstherapie nach Lungentransplantation liegen keine nationalen und internationalen Leitlinien auf S3 Niveau vor. Es wurden eine Cochrane Analyse aus dem Jahr 2013 sowie vier randomisierte kontrollierte Studien durch die unabhängige Literaturrecherche identifiziert, die den Einsatz der Induktionstherapie (Anti-Thymozyten Globulin, Anti-Lymphozyten Globulin und Daclizumab als Interleukin 2 Antagonist) gegen Placebo bzw. Standard Behandlung ohne Induktion verglichen haben.

Der Einsatz der Induktionstherapie bei der Lungentransplantation ist international heterogen, die Mehrzahl der Transplantationsprogramme verabreicht diese in Form von IL 2 Rezeptorantagonisten (32, 33). Zum Vergleich der unterschiedlichen Substanzen untereinander gibt es weiter randomisiert kontrollierte Studien.

Im Vergleich zu Kontrollen ohne Induktion ist mit Induktionstherapie die Zahl akuter Abstoßungen etwas seltener. Es wurden dazu vier RCT identifiziert, eine mit IL2-Rezeptorantagonist gegen Kontrolle und 3 Studien mit Antilymphozyten-Globulinen gegen Kontrollen innerhalb des ersten Jahres (86, 88, 89) untersuchten. Insgesamt traten akute Abstoßungen unter Induktionstherapie mit Antilymphozyten-Globulinen bei 56 von 199 Patienten (28%) etwas seltener als in Kontrollgruppen mit 40 von 136 Patienten im ersten Jahr (29%) auf. Die Arbeit von Palmer (90) berichtet über die Teilergebnisse der Studie, die vollständig von Hartwig (86) publiziert wurde. In der Arbeit zum IL-2 Rezeptorantagonisten Daclizumab wird die Zahl akuter Abstoßungen nicht berichtet (87).

Die Langzeit-Mortalität wird durch Induktionstherapie nicht beeinflusst, ebenso wenig wird das Auftreten eines CLAD reduziert. Nach Induktionstherapie ist mit einer gehäuften Rate an CMV-Infektionen (89, 90) und malignen Tumoren (86, 88, 89) zu rechnen.

Zusammenfassend kann die Induktionstherapie tendenziell die Zahl akuter Abstoßungsreaktionen verringern, im langfristigen Verlauf wird dieser positive Effekt jedoch durch eine vermehrte Anzahl von CMV-Infektionen und Malignomen aufgehoben. Die Langzeitendpunkte wie Graft Überleben und Überleben ohne chronisches Transplantatversagen erscheinen durch die Induktionstherapie nicht besser zu sein als ohne Induktionstherapie. Aus diesem Grund hat sich die Leitliniengruppe für eine offene Empfehlung entschieden.

7.3 Akute zelluläre Abstoßung

Die akute zelluläre Abstoßung ist eine häufige Komplikation nach einer Lungentransplantation und entsteht durch eine Immunreaktion des Empfängers gegen das transplantierte Organ. Nach Zahlen des internationalen Registers sind 30 % der Empfänger (33) im ersten Jahr betroffen, in großen randomisierten Studien ist die Inzidenz durch Biopsie gesicherter Abstoßungen innerhalb von drei Jahren bei 44 % (34).

Die Diagnose einer akuten zellulären Abstoßung wird in der Regel durch eine transbronchiale Lungenbiopsie gesichert, bei der Gewebeproben entnommen und histopathologisch untersucht werden. Charakteristisch sind eine perivaskuläre und interstitielle Infiltration von Lymphozyten. Die International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) hat ein Graduierungssystem (A1-A4) entwickelt, das die Schwere der akuten zellulären Abstoßung basierend auf den histopathologischen Befunden klassifiziert.

AG4	Empfehlung (15/0/0, 100 % Zustimmung)	
Nr. 4.5	Patienten nach Lungentransplantation mit Symptomen und/oder Organdysfunktion und bioptischen Zeichen einer akuten zellulären Abstoßung sollen in erster Linie hochdosiert mit intravenösen Kortikosteroiden (z.B. 15 mg/kg max. 1000mg Methylprednisolon pro Tag intravenös über drei Tage) behandelt werden.	Expertenkonsens

Hochdosierte intravenöse Glukokortikoide werden in der Transplantationsmedizin seit Beginn zur Therapie der akuten Organabstoßung eingesetzt (91) und auch nach Lungentransplantation in dieser Indikation empfohlen (92). Gleichartige Empfehlungen für die Behandlung der akuten Organabstoßung existieren z. B. auch für nieren- (93) und herztransplantierte Patienten (94). Aus diesem Grund hat sich die Leitliniengruppe für eine starke Empfehlung entschieden. Unerwünschte Wirkungen von Kortikosteroiden sind zu beachten. Gleichwohl existieren keine RTCs zur Therapie der akuten zellulären Abstoßung nach Lungentransplantation, bei denen hochdosierte intravenöse Glukokortikoide mit alternativen immunsuppressiven Behandlungsschemata verglichen worden wären.

AG4	Empfehlung (15/0/0, 100 % Zustimmung)	
Nr. 4.6	Asymptomatische Erwachsene nach Lungentransplantation ohne Organdysfunktion mit bioptischen Zeichen einer minimalen akuten zellulären Abstoßung (Grad A1 nach ISHLT) sollten bei wiederholtem Nachweis eine Anpassung der Immunsuppression erhalten (z.B. Verbesserung der Spiegelkontrolle inkl. Maßnahmen zur Verbesserung der Therapietreue, passagere Erhöhung von Glukokortikoiden, Erhöhung der Zielspiegel, Wechsel der Kombinationspartner).	Expertenkonsens

Es gibt keine RCTs zur Therapie von asymptomatischen Erwachsenen nach Lungentransplantation mit bioptischen Zeichen einer minimalen akuten zellulären Abstoßung (Grad A1 nach ISHLT). Die Leitliniengruppe hat sich für eine abgeschwächte Empfehlung entschieden: Nach Expertenmeinung wird die Optimierung der erhaltenden Immunsuppression empfohlen. Sie zielt darauf ab, das Risiko einer fortschreitenden Abstoßung zu verringern und die Transplantatfunktion zu erhalten. Wiederholte minimale zelluläre Abstoßungen sind anhand von retrospektiven Analysen als Risikofaktor für das Auftreten des chronischen Transplantatversagen identifiziert worden (95). Die genaue Anpassung der Therapie kann je nach den spezifischen Bedürfnissen des Patienten (z.B. Nierenfunktion) und den Richtlinien des behandelnden Transplantationszentrums variieren. Folgende Ansätze werden angewendet:

- Verbesserung der Spiegelkontrolle
- Maßnahmen zur Verbesserung der Therapietreue
- Erhöhung der Zielspiegel der Immunsuppressiva
- passagere Erhöhung von Glukokortikoiden
- Wechsel der Kombinationspartner

7.4 Chronisches Transplantatversagen (CLAD)

Das chronische Lungentransplantatversagen (CLAD) bleibt eine der wichtigsten und herausforderndsten Komplikationen nach einer Lungentransplantation. Nach aktuellen Daten liegt die jährliche Inzidenz bei etwa 6 %, und in der Nachsorge nach LTx sind 28 % der Patienten betroffen (2). CLAD hat eine erhebliche Morbidität und ist die führende Todesursache nach mehr als fünf Jahren nach einer Lungentransplantation. Die 5-Jahres-Überlebensrate liegt zwischen 20 und 40 % je nach Phänotyp und ist damit schlechter als bei den meisten malignen epithelialen Tumoren. Etwa 60 % der betroffenen Patienten sterben an respiratorischer Insuffizienz.

AG4	Empfehlung (15/0/0, 100 % Zustimmung)	Empfehlungsgrad / Evidenzgrad nach GRADE	
Nr. 4.1	Patienten nach Lungentransplantation können zur Vorbeugung des chronischen Transplantatversagens mit Azithromycin behandelt werden (dauerhaft 3 x 250 mg /Woche), solange keine Gegenanzeigen bestehen. Vos 2011 (96) van Herck 2014 (97)	0	
		Sehr niedrige Evidenzqualität ⊕⊖⊖⊖	CLAD
		moderate Evidenzqualität ⊕⊕⊕⊖	Sterblichkeit
		niedrige Evidenzqualität ⊕⊕⊖⊖	Schwere unerwünschte Ereignisse

Zur Prophylaxe von CLAD mit Azithromycin liegen zwei doppelt verblindete, randomisiert kontrollierte Studien vor. Beide wurden an einem Transplantationszentrum in Belgien durchgeführt.

Die Studie von Vos R et al. wurde in den Jahren 2005-2009 durchgeführt. Verglichen wurde 250 mg Azithromycin 3x pro Woche über zwei Jahre (n=40) mit Placebo (n=43)(96). Die

primären Endpunkte waren CLAD-freies Überleben und Gesamtüberleben zwei Jahre nach Transplantation; sekundäre Endpunkte waren die Rate akuter Abstoßungen, lymphozytäre Bronchiolitis und Pneumonitis, die Prävalenz einer Atemwegskolonisation mit *Pseudomonas* oder gastroösophagealen Refluxes sowie die Veränderung von FEV₁ im Laufe der Zeit und Marker der systemischen und lokalen Entzündung. Bei Patienten, die BOS entwickelten, wurde die Veränderung von FEV₁ unter Open-Label Azithromycin-Behandlung bewertet. Chronisches Transplantatversagen trat bei Patienten, die Azithromycin erhielten, seltener auf: 12,5% gegenüber 44,2% (p=0,0017). Das CLAD-freie Überleben war mit Azithromycin besser (Hazard Ratio (HR) 0,27, 95% CI 0,092-0,816; p=0,020), allerdings in der Kontrollgruppe über die Erwartung erhöht. Das Gesamtüberleben, akute Abstoßungen, lymphozytäre Bronchiolitis, Pneumonitis, Kolonisation und Reflux waren zwischen den Gruppen vergleichbar. Patienten, die Azithromycin erhielten, zeigten im Laufe der Zeit eine höhere FEV₁ (p=0,028), eine niedrigere Anzahl von neutrophilen Granulozyten in der BAL und niedrigere systemische C-reaktive Proteinwerte (p=0,050). Open-Label Azithromycin bei BOS verbesserte die FEV₁ bei 52% der Patienten. Es traten keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse auf.

Die zweite Studie aus der gleichen Arbeitsgruppe untersuchte den Einsatz der Azithromycin-Behandlung unmittelbar vor und direkt nach der Transplantation (97). In jedem Arm wurden 34 Patienten, die zwischen Oktober 2013 und Oktober 2015 transplantiert wurden, zur Analyse einbezogen. Das Studienmedikament wurde einmal vor der Transplantation verabreicht (1.000 mg Azithromycin oder Placebo) und jeden zweiten Tag ab Tag 1 bis Tag 31 nach der Transplantation (250 mg Azithromycin oder Placebo). Danach haben alle Patienten Azithromycin zur Prophylaxe erhalten. Der primäre Endpunkt war eine erwartete 15%ige Verbesserung der FEV₁ (Prozent des Sollwerts) während der ersten drei Monate nach der LTx. Die FEV₁ unterschied sich nicht signifikant zwischen den beiden Gruppen (p=0,41). Patienten, die mit Azithromycin behandelt wurden, zeigten eine geringere Anzahl von neutrophilen Granulozyten in der broncho-alveolären Lavage (BAL) und niedrigeren BAL-Interleukin-8-Proteinspiegeln an Tag 30 (p=0,09 bzw. p = 0,04) und Tag 90 (p=0,002 bzw. p=0,08) nach der Transplantation. Andere sekundäre Ergebnisse unterschieden sich nicht signifikant zwischen Placebo- und Azithromycin-Gruppen. Die Schlussfolgerung der Studie war, dass die Azithromycin-Gabe unmittelbar vor und nach der Transplantation die frühe Graftfunktion nicht verbessern konnte. Der optimale Zeitpunkt der Beginn einer Prophylaxe bleibt damit unklar. Die Leitliniengruppe hat sich deswegen für eine abgeschwächte Empfehlung entschieden, da die Datenlage für den prophylaktischen Einsatz nicht eindeutig ist. Der in der Studie von Vos et al. beobachtete Nutzen auf das Auftreten von CLAD muss den Limitationen der Studie und der fehlenden Verbesserung der Ergebnisse bei späterem Beginn in der Folgestudie von van Herck et al. gegenübergestellt werden. Ein möglichen Vorteil müssen mögliche Nebenwirkungen (wichtigste unerwünschte Wirkungen sind gastrointestinal mit Intoleranz in bis zu 15 %), gegenübergestellt werden. Der Beginn von Azithromycin kann auch bei beginnender Transplantatdysfunktion als präemptiver Ansatz erfolgen z. B. auch bei neutrophilen Entzündungsreaktion in den Atemwegen.

AG4	Empfehlung (14/1/0, 93 % Zustimmung)	Empfehlungsgrad / Evidenzgrad nach GRADE	
Nr. 4.2	Erwachsene Patienten mit chronischem Transplantatversagen und dem Phänotyp eines Bronchiolitis obliterans Syndroms können mit Montelukast behandelt werden (dauerhaft 1 x 10 mg /täglich), solange keine Gegenanzeigen und unerwünschte Wirkungen (z.B. Albträume) bestehen. Ruttens 2018 (85, 98)	0	
		niedrige Evidenz-qualität ⊕⊕⊖⊖	Lungenfunktionsverschlechterung
		niedrige Evidenz-qualität ⊕⊕⊖⊖	Sterblichkeit
		niedrige Evidenz-qualität ⊕⊕⊖⊖	Schwere unerwünschte Ereignisse

Zur Behandlung des chronischen Transplantatversagens nach Lungentransplantation (CLAD) liegen keine nationalen und internationalen Leitlinien auf S3 Niveau vor, auch wurden keine systematischen Übersichten und Metaanalysen zur Behandlung mit Montelukast durch die unabhängige Literaturrecherche identifiziert, allerdings eine monozentrisch durchgeführte placebo-kontrollierte randomisierte Studie.

Montelukast ist eine Substanz, die für die Therapie des Asthmas zugelassen ist und durch Leukotriene getriggerte Entzündungsmechanismen in den Atemwegen reduziert. Zur Behandlung des chronischen Transplantatversagens wurde durch unabhängige Literaturrecherche eine monozentrische placebo-kontrollierte randomisierte Studie identifiziert, die 30 Patienten mit chronischen Transplantatversagen / CLAD eingeschlossen hat (98). Eingeschlossen wurden mit Azithromycin vorbehandelte Patienten, die den CLAD-Phänotyp Bronchiolitis obliterans Syndrom hatten, das heißt eine obstruktive Ventilationsstörung. Patienten mit raschem Abfall der Lungenfunktion (>150 ml FEV₁ Abfall/3Monatten) und CLAD innerhalb von zwei Jahren nach Transplantation waren ausgeschlossen. Endpunkt der Studie war die Sterblichkeit bis zwei Jahre nach Randomisierung. Die Mehrzahl der eingeschlossenen Patienten (63 %) war im Stadium 1 des chronischen Transplantatversagens (FEV₁ 66-80 % der Baseline). Für den primären Endpunkt gab es keinen Unterschied zwischen Montelukast und Placebo. Die einmal tägliche Therapie in Tablettenform war gut verträglich, und es wurden keine unerwünschten Ereignisse in der Nachbeobachtung beschrieben. In einer Subgruppe der Patienten im Stadium 1 des chronischen Transplantatversagens zeigte sich ein Trend zu einem langsamen Abfall der Lungenfunktion gemessen an der FEV₁. Es liegen keine Daten zur Therapie mit Montelukast von anderen CLAD-Phänotypen vor, insbesondere solchen mit Verschattung in der Bildgebung (restriktives Allograftsyndrom oder sogenannter gemischter Phänotyp).

Zur Behandlung des Asthmas liegen für Montelukast Warnhinweise der amerikanischen Gesundheitsbehörde FDA für unerwünschte psychische Wirkungen inklusive Albträume, suizidaler Gedanken und Handlungen vor. Aufgrund der Abwägung von Effekten und unerwünschten Wirkungen haben sich deswegen die Mitglieder der Leitliniengruppe für eine offene Empfehlung entschieden.

AG4	Empfehlung (15/0/0, 100 % Zustimmung)	Empfehlungsgrad / Evidenzgrad nach GRADE	
Nr. 4.6	Erwachsene Patienten mit Zeichen eines möglichen chronischen Transplantatversagens <u>sollen</u> zur Überprüfung der Reversibilität des Lungenfunktionsabfalls einen mindestens 4-wöchigen Therapieversuch mit Azithromycin erhalten (3 x 250 mg /Woche), solange keine Gegenanzeigen bestehen. Corris 2015 (99)	A	
		Sehr niedrige Evidenzqualität ⊕⊕⊕⊖	Lungenfunktions-verbesserung
		sehr niedrige Evidenzqualität ⊕⊕⊕⊖	Schwere unerwünschte Ereignisse

Zur Behandlung des chronischen Transplantatversagens nach Lungentransplantation (CLAD) liegen keine nationalen und internationalen Leitlinien auf S3-Niveau vor, auch wurden keine systematischen Übersichten und Metaanalysen zur Behandlung des chronischen Transplantatversagens mit Azithromycin durch die unabhängige Literaturrecherche identifiziert, allerdings eine monozentrisch durchgeführte placebo-kontrollierte randomisierte Studie. Azithromycin ist ein Makrolid Antibiotikum, welches zugelassen ist für bakterielle Infektionen der oberen und unteren Atemwege. Makrolide haben immunmodulatorische Eigenschaften und supprimieren z. B. die Entzündungskaskade, die zu einer verringerten Konzentration an IL-1, IL-6, IL-8 und TNF- α führt. Makrolide beeinflussen eine Vielzahl von Immun- und Strukturzellen. Sie verringern die Expression von Adhäsionsmolekülen und damit die Rekrutierung von Neutrophilen und Makrophagen. Sie reduzieren die Differenzierung von Monozyten zu Makrophagen.

Zur Behandlung des chronischen Transplantatversagens wurde durch unabhängige Literaturrecherche eine monozentrische placebo-kontrollierte randomisierte Studie identifiziert, die 48 Patienten mit chronischem Transplantatversagen / CLAD eingeschlossen hat (99), eine Phänotypisierung der Patienten mit CLAD erfolgte nicht. Endpunkt der Studie war der Unterschied im Verlauf 12 Wochen nach Randomisierung. Patienten, die unter der Studie um mehr als 500 ml FEV₁ verloren hatten, konnten aus der Studie ausgeschlossen werden und wurden dann mit Azithromycin behandelt, dies betraf acht (17 %) Patienten. Die Mehrzahl der eingeschlossenen Patienten (65 %) war im Stadium 1 des chronischen Transplantatversagens (FEV₁ 66-80 % der Baseline). In der sogenannten „intention to treat“-

Analyse, gab es keinen signifikanten Unterschied im FEV₁ Verlauf. Insgesamt neun (19 %) Patienten hatten eine signifikante Verbesserung der Lungenfunktion, zum Teil auf die Ausgangswerte unter der Gabe von Azithromycin im Therapie Arm oder in der Open-Label-Anwendung. Sieben von 25 Patienten im Kontrollarm haben die Therapie im Placebo-Arm beendet, davon wurden fünf mit Azithromycin behandelt und vier davon haben eine Verbesserung der FEV₁ um mehr als 10 % erfahren. Der Anstieg der Lungenfunktion trat 40-110 Tage nach Behandlungsbeginn ein. Die signifikante Verbesserung der Lungenfunktion bei einem Teil der Behandelten mehrere Wochen nach Beginn einer oralen Langzeittherapie (üblicherweise 3 x 250 mg/Woche) zeigte sich auch bei bis zu 28 % in mehreren Beobachtungsstudien (100-102). Bei 239 Patienten nach Lungentransplantation wurde die Heimspirometrie nach Beginn der Azithromycintherapie ausgewertet. Es sprachen 19 % nach einem Median von 81 Tagen mit einer Verbesserung von mindestens 10 % der Lungenfunktion für sieben Tage und länger an (100). Unter Azithromycin sind bei bis zu 10 % der Patienten Störungen im Magen-Darm-Trakt wie Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, weicher Stuhl, Bauchschmerzen sowie Bauchkrämpfe, Verdauungsstörungen und Verstopfung aufgetreten. Gelegentlich treten Nebenwirkungen am zentralen Nervensystem auf wie Nervosität, Benommenheit, Schläfrigkeit, Kopfschmerzen, Missempfindungen (Parästhesien), Tinnitus und Müdigkeit. Unter einer Therapie mit Azithromycin kann es zu einem Anstieg der Transaminasen kommen. Unerwünschte kardiale Nebenwirkungen bis zum Herztod und QT-Verlängerung sind bei meist herzgesunden und jüngeren Lungentransplantationspatienten nicht beschrieben worden.

Azithromycin ist insgesamt nach klinischer Einschätzung eine gut verträgliche, kostengünstige Therapie ohne signifikante Interaktion zu den Ko-Medikamenten nach Lungentransplantation. Die Leitliniengruppe hat deshalb trotz der niedrigen Aussagesicherheit der publizierten Literatur eine starke Empfehlung ausgesprochen. Das Ansprechen auf eine sog. Azithromycin reversible Allograftdysfunktion (ARAD), die bei bis zu einem Viertel der Patienten mit unklarer Verschlechterung der Lungenfunktion vorliegt, kann mehrere Wochen dauern.

8 Andere Komplikationen und Begleiterkrankungen

8.1 Wichtige Komorbiditäten

Nach einer Lungentransplantation treten im Verlauf typische Komorbiditäten auf, die einen signifikanten Einfluss auf die Lebensqualität und die Überlebensrate der Patienten haben. Diese Komorbiditäten sind eng mit der immunsuppressiven Therapie, der Grunderkrankung sowie der chronischen Abstoßung des Transplantats verbunden. Neben dem chronischen Transplantatversagen und Infektionen sind das häufig chronische Begleiterkrankungen, die in der Allgemeinbevölkerung bei älteren Patienten auftreten, durch die immunsuppressiven Medikamente nach der Transplantation jedoch früher auftreten und rascher voranschreiten. Nach dem Register der ISHLT sind fünf Jahre nach Transplantation 80 % von einer arteriellen Hypertonie betroffen, etwa ein Drittel der Empfänger haben ein erhöhtes Kreatinin, ein Drittel einen Diabetes und auch viele Patienten eine Osteoporose (33).

Die Behandlung dieser Komorbiditäten erfordert eine enge Zusammenarbeit zwischen Hausärzten, Pneumologen als Transplantationsspezialisten und anderen Fachärzten. Regelmäßige Kontrolluntersuchungen und eine optimierte Immunsuppression sind essenziell, um das Auftreten oder Fortschreiten dieser Komplikationen zu minimieren.

8.2 Osteoporose

Osteoporose nach Lungentransplantation ist eine häufige und ernstzunehmende Komorbidität, die das Risiko für Frakturen und damit verbundene Einschränkungen der Lebensqualität erhöht. Sie tritt vor allem durch Glukokortikoide und Calcineurininhibitoren auf. Eine Langzeit-Glukokortikoidtherapie wird als eine Behandlung über ≥ 3 Monaten definiert (103). Insbesondere bei Patienten nach erfolgter Lungentransplantation werden systemische Steroide dauerhaft eingesetzt. Eine Langzeittherapie mit Glukokortikoiden auch in niedrigeren Dosen (bis zu 2,5 mg Prednisolonäquivalent) ist bereits mit einem Knochenmineraldichte-Verlust assoziiert ist (104-106). Die Glukokortikoid-induzierte Osteoporose ist die häufigste Ursache einer sekundären Osteoporose. Bei mehr als 10% der Patienten unter einer Langzeit-Glukokortikoid-Therapie wird eine osteoporotische Fraktur diagnostiziert, und bei ca. 30–40 % der Patienten finden sich radiologische Hinweise auf Frakturen (107, 108).

AG5	Empfehlung (15/0/0, 100 % Zustimmung)	Empfehlungsgrad / Evidenzgrad nach Oxford/ Orientierender Evidenzgrad nach GRADE	
Nr. 5.1	Erwachsene Patienten nach Lungentransplantation sollen eine tägliche Zufuhr mit Vitamin D und Calcium erhalten zum Erhalt der Knochenmineraldichte. Adachi 1996 (109) Chen 2015 (110)	A	
		Oxford Level of evidence: 2	
		niedrige Evidenz- qualität ⊕⊕⊖⊖	Knochen- mineraldichte

Die eigene Literaturrecherche der Autoren konnte eine S3-Leitlinie mit Übertragbarkeit auf die Gruppe lungentransplanterter Menschen identifizieren.

Bei Patienten nach Lungentransplantation ist ein Knochenmineraldichte-Verlust von 4 bis 11 % in dem ersten Jahr nach Transplantation nachgewiesen (111-113). Es existieren nur wenige randomisierte Studien, welche den Nutzen von Kalzium, Vitamin D und deren Kombination untersuchten, keine davon bei Patienten nach Lungentransplantation. Diese Studien sind in den Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie zum Management der Glukokortikoid-induzierten Osteoporose zusammengefasst (114). Formal wurde aufgrund dieser einzelnen randomisierten Studien ein Evidenzgrad 2 nach Oxford vergeben. Basierend auf den vorliegenden Studien zur Therapie mit entweder Kalzium oder Vitamin D oder der Kombination der beiden bei Patienten mit Langzeit-Glukokortikoidtherapie, (109, 110) und analog den Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie zum Management der Glukokortikoid-induzierten Osteoporose (114) empfiehlt die Leitlinie bei Patienten nach Lungentransplantation eine tägliche Zufuhr von 1000 mg/Tag Kalzium und 800 IE/Tag Vitamin D, auch wenn für den Endpunkt „Knochenmineraldichte“ seitens der Einschätzung der Autoren nur eine sehr niedrige Aussagesicherheit besteht. Dieser starken Empfehlung hat sich die Leitliniengruppe angeschlossen.

AG 5	Empfehlung (15/0/0, 100 % Zustimmung)	Empfehlungsgrad / Evidenzgrad nach Oxford/Orientierender Evidenzgrad nach GRADE	
Nr. 5.2	Patienten nach Lungentransplantation mit einer Osteopenie oder manifesten Osteoporose <u>sollen</u> eine Behandlung mit Bisphosphonaten, Denosumab oder Teriparatid zur Vermeidung von Wirbelkörperfrakturen erhalten. Allen 2016 (115); Yanbeiy 2019 (116); Saag 2007 (117).	A	
		Oxford Level of evidence: 1	
		moderat Evidenz- qualität ⊕⊕⊕⊖	Vertebrale Fraktur- reduktion
		moderat Evidenz- qualität ⊕⊕⊕⊖	Knochendichte Wirbelsäule
		moderat Evidenz- qualität ⊕⊕⊕⊖	Knochendichte Femur

Die eigene Literaturrecherche der Autoren konnte eine S3-Leitlinie mit Übertragbarkeit auf die Gruppe lungentransplantierten Menschen identifizieren. Für die vorliegende Empfehlung lag ein systematisches Review von randomisierten kontrollierten Studien vor, weshalb ein Level of evidence nach Oxford von 1 vergeben wurde. Nach Einschätzung der Autoren ist die Aussagesicherheit dieser Studien in Bezug auf das vertebrale Frakturrisiko und die Knochendichte moderat. Es wurde deshalb eine starke Empfehlung ausgesprochen.

Nach Lungentransplantation kommt es innerhalb von sechs bis zwölf Monaten zu einer signifikanten Abnahme der Knochendichte (> 5 %) trotz Vitamin D und Kalzium Substitution. Die Inzidenz osteoporotischer Frakturen wird in dieser Patientengruppe deutlich erhöht (zwischen 15–37 %) (112, 113). Die WHO-Definition der Osteoporose basiert auf den T-Scores der Dual-Röntgen-Absorptiometrie (DXA) Methode. Sie ist mit einer Erniedrigung des T-Scores $\leq -2,5$ Standardabweichungen (118) definiert. Bei Patienten mit einer langfristigen systemischen Steroidbehandlung ($\geq 7,5$ mg Prednisolon-Äquivalent) und einem DXA-T-Score $\leq -1,5$ an der Lendenwirbelsäule oder die ein erhöhtes Frakturrisiko haben oder schon atraumatische Frakturen vorbestehen (119), sollte zusätzlich zu Kalzium und Vitamin D eine spezifische Therapie zur Anwendung kommen.

Bisphosphonate reduzieren das Risiko vertebraler und nichtvertebraler Frakturen bei Patienten mit langfristiger systemischer Steroidtherapie (115). Bei Patienten nach Organtransplantation war die Anwendung von Risedronat oder Zoledronat mit einer Stabilisierung oder einem

Anstieg der Knochendichte nach zwölf Monaten nachweisbar (120-124). Bisphosphonate können bei organtransplantierten Patienten angewendet werden, sofern keine hochgradige Einschränkung der Nierenfunktion (glomeruläre Filtrationsrate $< 30 \text{ ml/min pro } 1,73 \text{ m}^2$) besteht (114). Zur Vorbeugung von Knochennekrosen unter Bisphosphonat-Therapie wird auf eine gute Zahnhygiene bei Patienten nach Lungentransplantation von den Autoren hingewiesen (125).

Eine weiter zugelassene Substanz zur Behandlung der Osteoporose ist ein monoklonaler Antikörper, der hochaffin an den Receptor Activator of NF- κ B Ligand (RANKL) bindet (Denosumab). In einem systematischen Review mit Metaanalyse wurde gezeigt, dass die Behandlung mit Denosumab bei Patienten unter langfristiger systemischer Steroidtherapie eine Überlegenheit von Denosumab im Vergleich zu Bisphosphonaten bezüglich der Knochendichte an der LWS und am Femur aufweist, ohne einen Effekt auf die Frakturrate zu haben (116).

Teriparatid, ein rekombinantes Polypeptid aus den ersten 34 Aminosäuren des Parathormons, ist eine weitere zugelassene Substanz, die zur Behandlung der steroidinduzierten Osteoporose zugelassen ist. In prospektiven Studien zwischen Teriparatid und Alendronat war Teriparatid bezüglich der Zunahme der Knochendichte und Reduktion von vertebrealen Frakturen dem Bisphosphonat überlegen (117). In einer Analyse von vier Beobachtungsstudien (126) war unter Behandlung mit Teriparatid eine Reduktion der vertebrealen Frakturen nachweisbar.

Daher empfiehlt die Leitlinie die spezifische Therapie der Glukokortikoid-assoziierten Osteoporose (GIOP) mit Präparaten mit entsprechender Zulassung:

- Alendronat (10mg p. o. täglich) oder einmal 70 mg/ Woche
- Zoledronat (5mg i. v. alle 12 Monate)
- Risedronat (5mg p. o. täglich)
- Teriparatid (20 μ g s. c. täglich für max. 24 Monate)
- Denosumab (60 mg s. c. alle 6 Monate)

Diese Empfehlung deckt sich mit den aktuellen Empfehlungen zur Therapie der Osteoporose (119).

8.3 Non-Adhärenz

Die Häufigkeit der Non-Adhärenz nach einer Lungentransplantation variiert je nach Definition und untersuchtem Patientenkollektiv, wird jedoch in der wissenschaftlichen Literatur oft auf 20 bis 50 % geschätzt. Die Adhärenz mit dem komplexen Therapieregime nimmt mit der Zeit nach der Transplantation ab. Besonders gefährdet sind jüngere Patienten, Menschen mit psychosozialen Problemen oder solche mit komplexen Medikationsregimen. Die Non-Adhärenz betrifft dabei vor allem die regelmäßige Einnahme von Immunsuppressiva, das Einhalten ärztlicher Termine und empfohlene Lebensstiländerungen. Dieses Verhalten ist ein wesentlicher Faktor für die Entwicklung des chronischen Transplantatversagens und kann die Langzeitprognose erheblich beeinträchtigen (127). Drei Stufen der Therapietreue (Adhärenz)

werden beschrieben: Initiierung, Umsetzung und Beständigkeit. Interventionen zur Verbesserung der Adhärenz sind Schulung / Verhaltenstherapie / psychologische Betreuung, Interventionen durch Apotheken / geschultes Pflegepersonal / Patienten selbst und innovative Plattformen und neue Techniken (z.B. Apps).

AG5	Empfehlung (15/0/0, 100 % Zustimmung)	Empfehlungsgrad / Evidenzgrad nach Oxford/Orientiender Evidenzgrad nach GRADE	
Nr. 5.3	Bei Non-Adhärenz nach erfolgter Lungentransplantation soll im Rahmen der klinischen Nachsorge Interventionen und/oder Hilfsmittel zur Verbesserung der Medikationsadhärenz angeboten werden	A	
		Oxford Level of evidence: 2	
		Sehr niedrige Evidenzqualität ⊕⊖⊖⊖	Graftverlust
	Mellon 2022(128)	niedrige Evidenzqualität ⊕⊕⊖⊖	Lebensqualität

Die eigene Literaturrecherche der Autoren hat zur Fragestellung eine systematische Übersicht nach Organtransplantation identifiziert (128). Die eingeschlossenen Studien waren keine RCT von hoher Aussagesicherheit, daher wurde ein Evidenzgrad nach Oxford von zwei vergeben. Nach Einschätzung der Autoren ist die Evidenzqualität für Graftverlust sehr niedrig und für Lebensqualität niedrig. Allerdings wurde aufgrund der Wichtigkeit von Adhärenz und untenstehender Begründung dennoch eine starke Empfehlung ausgesprochen.

Medikamenten-Nonadhärenz wurde in monozentrischen Arbeiten, die überwiegend auf Selbsteinschätzung von Patienten beruhten, nach Lungentransplantation bei 2 % bis 72 % festgestellt. In Studien, die die Nonadhärenz bei der Heimspirometrie untersuchten, lag die Rate zwischen 16 % und 66 % (129). Fehlende Therapieadhärenz ist assoziiert mit einer erhöhten Rate an Graftversagen (127). Intervention zur Verbesserung der Therapietreue sind bisher nicht standardisiert und in Empfehlungen verankert. In einer Metaanalyse wurden verschiedene Interventionen für die Besserung der Adhärenz untersucht (128). Dieses umfasste verschiedene Interventionen im Bereich Schulung, Beratung, Verhaltenstherapie oder psychologische Interventionen (130). Die verwendeten Methoden variierten erheblich zwischen den Studien. Es zeigte sich geringfügige Verbesserungen in der Medikationsadhärenz, wobei keine einzelne Intervention sich dabei als besonders effektiv zeigte. In der Cochrane-Metaanalyse wurden insgesamt 40 Studien eingeschlossen mit insgesamt 3.896 Teilnehmern. Davon waren 39 Studien randomisierte kontrollierte Studien und eine offene interventionelle Studie. Insgesamt 32 Studien umfassten nierentransplantierte Patienten, sechs Studien lungentransplantierte

Patienten, fünf Studien lebertransplantierte Patienten, vier herztransplantierte Patienten und drei kombinierte Nieren/Pankreas und zwei kombinierte Leber/Nierentransplantationen. In den Studien wurden verschiedene Endpunkte evaluiert. Dazu gehörte Adhärenz zur regelmäßigen Einnahme der immunsuppressiven Medikation, zur richtigen Dosis der immunsuppressiven Medikation, Einnahme zum richtigen Zeitpunkt und die Dauerhaftigkeit der Einnahme. In der Analyse zeigte sich bei der Medikamentendosierung ein Effekt durch die Intervention. In der Interventionsgruppe war die Dosis der eingenommenen Medikamente höher als in der Kontrollgruppe. Alle anderen primären Endpunkte waren nicht von den durchgeführten Interventionen beeinflusst. Ob diese Interventionen einen Einfluss auf die Blutspiegel der Immunsuppressiva, die Abstoßungsrate, den Tod, die Notwendigkeit einer Krankenhauseinweisung und die gesundheitsbezogene Lebensqualität haben, ist aus den vorhandenen Daten nicht zu klären. Die derzeitige Evidenz zu Interventionen zur Erhöhung der Therapietreue bei Immunsuppressiva ist von geringer Qualität. Die vorhandenen Daten lieferten Hinweise auf einen möglichen Nutzen in Bezug auf die Einnahme und die korrekte Dosierung. Es wurden keine negativen Auswirkungen im Zusammenhang mit der Teilnahme an der Intervention festgestellt. Daher empfiehlt die Leitlinie trotz der begrenzten Evidenz nach erfolgter Transplantation eine strukturierte Intervention oder den Einsatz von Hilfsmitteln zur Verbesserung der Medikationsadhärenz.

8.4 Chronische Nierenkrankheit nach Lungentransplantation

Chronische Nierenkrankheit (CKD) nach Lungentransplantation ist häufig und hat eine erhebliche Morbidität. Sie wird vor allem durch die nephrotoxischen Effekte der immunsuppressiven Therapie, insbesondere von Calcineurin-Inhibitoren wie Tacrolimus und Ciclosporin, verursacht. Unter Quadrupel-Immunsuppression mit Zugabe von Everolimus und Reduktion der CNI-Zielspiegel konnte nach Lungentransplantation nach einem Jahr die Nierenfunktion in zwei randomisiert kontrollierten Studien verbessert werden (45, 47), fünf Jahre nach Beginn der Therapie war dieser Effekt aber nicht mehr nachweisbar (46, 48). Für eine langfristige Verbesserung der Nierenfunktion durch Induktionstherapie und Reduktion der Calcineurininhibitoren initial gibt es keine Evidenz (siehe Kapitel 7.2). Jeder sechste Patient nach Lungentransplantation entwickelt fünf Jahre nach Transplantation ein Kreatinin über 2,5 mg/dl, ist an Dialyseverfahren oder wurde nierentransplantiert (131). Die eingeschränkte Nierenfunktion kann durch präoperative Risikofaktoren wie Diabetes mellitus, Hypertonie oder vorbestehende Nierenfunktionsstörungen verstärkt werden.

Die chronische Nierenkrankheit äußert sich häufig schleichend, beginnend mit einer asymptomatischen Verschlechterung der glomerulären Filtrationsrate (GFR), die unbehandelt in das chronische Nierenversagen übergehen kann. Dies erfordert möglicherweise eine Dialysebehandlung (2,8 % der Empfänger fünf Jahre nach Transplantation) oder sogar eine Nierentransplantation (NTx, 0,5 % der Empfänger fünf Jahre nach Transplantation) (131).

Zur Prävention und Behandlung der chronischen Nierenkrankheit ist eine sorgfältige Überwachung essenziell. Anpassungen der immunsuppressiven Therapie, eine Minimierung nephrotoxischer Medikamente, eine optimale Kontrolle von Blutdruck und Diabetes sowie der Einsatz alternativer immunsuppressiver Strategien können das Fortschreiten verlangsamen. Ein interdisziplinärer Ansatz, der Nephrologen frühzeitig einbindet, ist entscheidend für die langfristige Versorgung dieser Patienten.

AG5	Empfehlung (15/0/0, 100 % Zustimmung)	
Nr. 5.4	Bei erwachsenen Patienten nach Lungentransplantation soll als nephroprotektive Maßnahme die Blutdruckeinstellung (medikamentös primär mit RAAS-Blockade) optimiert werden und nephrotoxische Medikamente (u.a. nichtsteroidale Antiphlogistika) sollten gemieden werden.	Expertenkonsens

Zur Behandlung einer CKD nach Lungentransplantation liegen keine nationalen und internationalen Leitlinien auf S3-Niveau vor. Auch wurden keine RCTs, systematischen Übersichten und Metaanalysen zur Behandlung der CKD nach Lungentransplantation identifiziert.

Nach einer Lungentransplantation haben Patienten ein hohes Risiko für eine akute Nierenfunktionseinschränkung in der postoperativen Phase. Ein signifikanter Prozentsatz der Patienten (6 %) benötigt frühzeitig nach der Transplantation eine Dialyse. In dieser Patientengruppe ist die Mortalitätsrate signifikant erhöht. Zudem entwickelt ein großer Anteil der Patienten mit akuter Nierenfunktionseinschränkung eine CKD nach einer Lungentransplantation. Der Rückgang der Nierenfunktion ist in den ersten sechs postoperativen Monaten besonders rapide und stabilisiert sich bei Überlebenden langsam (132). Zur genauen Bestimmung der Nierenfunktion ist in dieser Patientengruppe die Cystatin C-Messung (133) und die Quantifizierung der Albuminurie (134) sinnvoll.

Empfohlen wird zur Vorbeugung die Optimierung der antihypertensiven Medikation ($\leq 130/80$ mmHg anstreben), sowie die Vermeidung zusätzlicher nephrotoxischer Medikamente und die Vermeidung nichtsteroidaler Antiphlogistika. Zur Progressionshemmung sollte die Blutdruckkontrolle primär mit RAAS-Blockern erfolgen. Eine weitere therapeutische Option ist die Aldosteronhemmung, entweder über klassische Aldosteronantagonisten oder neue nichtsteroidale Mineralokortikoidrezeptorantagonisten. Der Einsatz von SGLT2-Hemmern ist ebenfalls zu überdenken. Studien zum Einsatz von SGLT2-Hemmern unter Immunsuppression, die das Risiko von Harnwegs- und Genitalinfektionen erhöhen, liegen bislang noch nicht vor, werden aber derzeit durchgeführt (NCT05374291, NCT04743453 und NCT05321706 nach Nieren- und Herztransplantation). Auch in frühen Phasen der Niereninsuffizienz sollten Patienten darüber aufgeklärt werden und multidisziplinär unter nephrologischer Beteiligung betreut werden.

Für die Praxis: (Konsensstärke 100%)

- Erwachsene Patienten nach Lungentransplantation sollen auf das mögliche Vorliegen einer Nierenfunktionseinschränkung diagnostiziert werden.
- Für die Routine sind GFR-Abschätzungen (sog. eGFR) nach Formel (derzeit CKD-EPI) sinnvoll.
- Genauer kann die Nierenfunktion über die Cystatin C gestützte eGFR abgeschätzt werden.
- Urin sollte regelmäßig untersucht und eine ggf. vorliegende Albuminurie quantifiziert werden.
- Bei Verschlechterung der Nierenfunktion sollte primär an Überdosierung von CNIs bzw. prärenale Ursachen (v.a. Volumenmangel) gedacht werden
- Auch seltenere Ursachen einer Nierenfunktionsverschlechterung sind differentialdiagnostisch zu bedenken: Thrombotische Mikroangiopathien können über Bestimmung von LDH, Fragmentozyten und Haptoglobin oder BK-Virus-Nephropathie über Bestimmung von BKV DNA im Plasma ausgeschlossen werden.
- Bei notwendigem Einsatz von Antiinfektiva sollte die Dosis an die Nierenfunktion angepasst werden (<https://www.dosing.de/>)

8.5 Posttransplantationsdiabetes

Als Posttransplantationsdiabetes mellitus (PTDM) wird ein Diabetes mellitus bezeichnet, der nach einer Transplantation neu auftritt. PTDM ist eine häufige Komplikation nach einer Lungentransplantation und betrifft etwa ein Drittel der Patienten (125). PTDM entsteht vor allem durch die diabetogenen Effekte von Immunsuppressiva wie Glukokortikoiden und Calcineurin-Inhibitoren (Tacrolimus und Ciclosporin).

AG5	Empfehlung (15/0/0, 100 % Zustimmung)	
Nr. 5.5	Bei Patienten nach Lungentransplantation soll auf die Entwicklung eines Posttransplantationsdiabetes mellitus (PTDM) geachtet werden und dieser soll abhängig vom Zeitpunkt der Transplantation und Komorbiditäten behandelt werden (siehe für die Praxis).	Expertenkonsens

Die Leitlinienrecherche, der Evidenzbericht und die eigene Literaturrecherche der Autoren konnten keine randomisierten Studien oder systematische Übersichten zu dieser Fragestellung für die Gruppe lungentransplantierte Patienten identifizieren. Die Empfehlung beruht deswegen auf Expertenmeinung und berücksichtigt auch Literatur für Organtransplantierte anderer Organsysteme. Aufgrund der möglichen Beeinträchtigung durch einen Diabetes hat sich die Leitliniengruppe für eine starke Empfehlung entschieden.

Risikofaktoren sind unter anderem eine prädisponierende familiäre Diabetesanamnese, Adipositas und eine bestehende Glukosetoleranzstörung. PTDM erhöht das Risiko für kardiovaskuläre Komplikationen und Infektionen und eine Abstoßung des Transplantats verschlechtert die Langzeitprognose. Wichtige Risikofaktoren für die Entwicklung eines PTDM sind Alter >40 Jahre, Body-Mass-Index >25kg/m², Mukoviszidose, gestörte Glukosetoleranz, pos. Familienanamnese, bestimmte Immunsuppressiva (Tacrolimus > Ciclosporin, Glukokortikoide, mTOR-Inhibitoren) CMV-Infektionen und Abstossungsepisoden. Am sensitivsten für die Diagnose ist ein oraler Glukosetoleranztest, suggestiv sind HbA1c >6% oder Nüchternglukose nach 8h Nüchternzeit > 100 und 125 mg/dl (5,6 - 6,9 mmol/l).

Folgende praktische Tipps können für die Behandlung gegeben werden (135-137):

Für die Praxis: (Konsensstärke 100%)

- Zur Behandlung sollen nicht-medikamentöse Maßnahmen (körperliches Training, Ernährungsberatung und eine Diabetesschulung) benutzt werden
- Die Umstellung von Tacrolimus auf Ciclosporin hat eine geringere Rate an posttransplant Diabetes nach einem Jahr nach Nierentransplantation gezeigt (10 vs 34 %, Wissing et al 2018). Dies muss aber gegen die erhöhte Rate von Abstoßung und chronischem Transplantatversagen nach Lungentransplantation abgewogen werden.
- In der frühen postoperativen Phase kommen primär Insulinpräparate zum Einsatz
- Die Medikamentenauswahl sollte sich an den bestehenden Komorbiditäten ausrichten. Die Standardpräparate sind Insulin, SGLT2 Inhibitoren und GLP 1 Agonisten.
 - Sodium-Glukose-Cotransporter-2 (SGLT2) Inhibitoren beeinflussen die Nierenfunktion günstig, haben aber ein erhöhtes Risiko von urogenitalen Infektionen. Bei Patienten mit Typ-1-Diabetes und pankreopriven Diabetes (z. B. Mukoviszidose Patienten) sollten sie wegen des erhöhten Risikos von Ketoazidose nicht eingesetzt werden.
 - Glucagon-like peptide-1 receptor (GLP1) Agonisten und dipeptidyl peptidase-4 Inhibitoren haben den Vorteil der Gewichtsreduktion und Abnahme des Insulinbedarfs, aber unerwünschte gastrointestinale Wirkungen. Die Dosis sollte an die Nierenfunktion angepasst sein.
 - Sulfonylharnstoffe haben das Risiko von Hypoglykämien und Gewichtszunahme und sollten bei eingeschränkter Nierenfunktion nur mit großer Vorsicht eingesetzt werden.

- Zu Metformin gibt es nach Transplantation nur begrenzte Daten, bei eingeschränkter Nierenfunktion (kontraindiziert bei GFR <30 ml/min/1.73 m²) gibt es ein erhöhtes Risiko von Laktatazidose. Das Präparat soll deswegen nach LTx zurückhaltend eingesetzt werden.
- Der Effekt von Glitazonen (Thiazolidinedionen) nach Transplantation ist unklar, es besteht das Risiko von Flüssigkeitseinlagerung, erhöhtem Frakturrisiko und Hepatotoxizität.

9 Forschungsempfehlungen

Trotz zunehmendem Wissensgewinn hat die Erarbeitung der Handlungsempfehlungen eine Vielzahl an offenen Forschungsfragen ergeben. Insbesondere zeigt sich der Bedarf an hochwertigen Studien mit methodischer Güte wie randomisierte kontrollierte Studien. In den letzten Jahren wurden qualitativ hochwertige Studien in der Lungentransplantation durchgeführt, als Beispiel dient die sogenannte ScanCLAD Studie.

Forschungsfragen, die für eine Verbesserung der Langzeitergebnisse, die Minimierung von Komplikationen und die Optimierung der Versorgung von Menschen nach LTx entscheidend sind haben hohe Priorität. Hier sind einige der wichtigsten offenen Fragen:

- Einsatz neuer und nicht-invasiver Methoden zum Monitoring der Organfunktion. Hierzu zählen biologische Marker, wie die cfDNA, die Surveillance-Bronchoskopien ergänzen oder Bronchoskopien gezielter einsetzbar machen oder sogar da ganz darauf verzichten können
- Einsatz neuartiger Instrumente zum kontinuierlichen Monitoring des Gesundheitszustands im nachsorgefreien Intervall. Dazu gehören z. B. Smartphone basiertes Heimmonitoring
- Steuerung der medikamentösen Immunsuppression nach Surrogat-Parametern des Grades der Immunsuppression (Torque-Teno Viren, T-Zell Populationen, etc.)
- Randomisierte kontrollierte Studien zum Einsatz verschiedener immunsuppressiver Regime, insbesondere die zweite Substanz neben Tacrolimus betreffend
- Einsatz von neuen antiviralen Therapien zur Prophylaxe und Therapie einer CMV-Erkrankung
- Dauer antimikrobieller Prophylaxe nach individuellem Patientenrisiko (z.B. Zell-vermittelte Immunität, etc.)
- Prävention von chronischem Transplantatversagen und Früherkennung anhand von Biomarkern
- Randomisierte kontrollierte Studien zur Prophylaxe und Therapie von CLAD
- Vorhersage und Behandlung von Komorbiditäten
- Aufklärung und Transport von Wissen an die Betroffenen nach Transplantation

10 Zusammenfassung

Die Nachsorge von Erwachsenen Patienten nach Lungentransplantation gewinnt mit der steigenden Zahl an Betroffenen und zunehmendem Wissensgewinn an Bedeutung.

Die vorliegende Leitlinie ist die erste ihrer Art und hat sich die Förderung der strukturierten Nachsorge nach Lungentransplantation zum Ziel gemacht.

Durch die Erarbeitung von 12 evidenzbasierten Empfehlungen zu den Bereichen Organisation der Nachsorge, Immunsuppression, Behandlung von Infektionen und Begleiterkrankungen und zur akuten und chronischen Abstoßung werden erstmals Handlungsempfehlungen basierend auf strukturierter Literatur und Evidenzrecherche veröffentlicht. Zusätzlich soll durch eine Vielzahl von Empfehlungen im Expertenkonsens und praktische Tipps die Optimierung der Nachsorge nach Lungentransplantation in den Zentren im deutschsprachigen Raum gefördert werden.

Die Erarbeitung der Leitlinien hat jedoch viele offene Fragen und den hohen Bedarf an hochwertiger Forschungsarbeit gezeigt. Die Durchführung randomisierter Studien ist für die Verbesserung des Langzeitüberlebens nach Lungentransplantation zukünftig eine wichtige Voraussetzung.

11 Anlagen

- Zusammenstellung Interessenkonflikte
- Evidenzberichte
 - Evidenzbericht
 - Evidenzbewertung weiterer PICO-Fragen
 - Erklärungen Interessenkonflikte

Die Anlagen sind unter <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/020-033> abrufbar.

12 Stellungnahmen der Fachgesellschaften

Die Leitlinie wurde durch die Vorstände der beteiligten Fachgesellschaften und Organisation verabschiedet. Alle Fachgesellschaften erteilten die Freigabe und Zustimmung zum Nutzung Rechtevertrag und Verwendung des aktuellen Logos der jeweiligen Fachgesellschaft. Im Einzelfall wurde die einheitliche und offizielle Verwendung des Gesellschaftsnamens angeregt. Im Detail ergaben sich zusätzlich folgende Rückmeldungen:

Die Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP) als federführende Gesellschaft stimmte zu und empfahl die Problematik des Rauchens und Dampfens zu besprechen. Eine Änderung des Nachsorgeplans mit der Aufnahme von jährlichem Screenings auf Rauchen wurde aufgenommen und Hintergrundinformation im Allgemeinen Teil der Struktur der Nachsorge (Kapitel 4.1) eingefügt. Diese Änderungen wurden von den Autoren nachträglich konsentiert. Weiterhin wurde für die zukünftige Fortschreibung der Leitlinie seitens der federführenden Fachgesellschaft die Themen Ernährung und antibiotische perioperative Prophylaxe vorgeschlagen.

Die Deutsche Gesellschaft für Nephrologie (DGfN) hat die Aufnahme von Pneumocystis-Pneumonie und Nierentransplantation in das Abkürzungsverzeichnis vorgeschlagen. Diese Anregung wurde umgesetzt.

Die formalen Änderungswünsche der AWMF in Bezug auf das Ausweisen der Evidenzbasierung und der Empfehlungsgraduierung sowie eine Erklärung der Nummerierung (Nummer „3.3“) der Empfehlungen wurde umgesetzt.

Der Vorstand der österreichischen Fachgesellschaft Austrotransplant, deren Mitglied Peter Jaksch bei der Leitlinienerstellung beteiligt war, hat nachträglich der Leitlinie und der Verwendung des Logos zugestimmt und unterstützt die Leitlinie.

13 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: AWMF-Empfehlungsgrade basierend auf der Qualität der Evidenz und weiterer Entscheidungskriterien

14 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Klassifikation der identifizierten Studien

Tabelle 2: Konsensstärke

Tabelle 3: Empfehlungsgrade

Tabelle 4: Bewertung des Vertrauens der Evidenz nach GRADE

Tabelle 5: Zeitleiste der Leitlinienerstellung

Tabelle 6: Vorschlag eines Nachsorgeplans für Erwachsene nach Lungentransplantation (Konsensstärke 80 %)

Tabelle 7: Ernährungsempfehlungen für Transplantierte aus der NEUTRODIET-Studie

Tabelle 8: Übersicht oraler Azole, welche zur Prophylaxe nach Lungentransplantation eingesetzt werden

Tabelle 9: Impfempfehlungen nach Lungentransplantation

15 Literaturverzeichnis

1. Lungen- und Herz-Lungentransplantation - Ergänzungsbericht zum Tätigkeitsbericht 2019 über die Ergebnisse der externen vergleichenden Qualitätssicherung nach § 11 Abs. 5 TPG www.dso.de: Deutsche Stiftung Organtransplantation; 2019 [Available from: <https://www.dso.de/BerichteTransplantationszentren/QS%20Bericht%202019%20Lunge.pdf>.
2. Gottlieb J, Vos R, Jaksch P, Hellemons M, Holm AM, Morlacchi LC, et al. Chronic lung allograft dysfunction after lung transplantation: prevention, diagnosis and treatment in 44 European centres. ERJ open res. 2025;11(3).
3. Rutten D, Verleden SE, Goeminne PC, Poels K, Vandermeulen E, Godderis L, et al. Smoking resumption after lung transplantation: standardised screening and importance for long-term outcome. Eur Respir J. 2014;43(1):300-3.
4. Corbett C, Armstrong MJ, Neuberger J. Tobacco smoking and solid organ transplantation. Transplantation. 2012;94(10):979-87.
5. Hofmann P, Kohler M, Benden C, Schuurmans MM. Tobacco Use After Lung Transplantation: A Retrospective Analysis of Patient Characteristics, Smoking Cessation Interventions, and Cessation Success Rates. Transplantation. 2019;103(6):1260-6.
6. Hofmann P, Benden C, Kohler M, Schuurmans MM. Smoking resumption after heart or lung transplantation: a systematic review and suggestions for screening and management. J Thorac Dis. 2018;10(7):4609-18.
7. Bush EL, Krishnan A, Chidi AP, Nolley E, Agbor-Enoh S, West NE, et al. The effect of the cystic fibrosis care center on outcomes after lung transplantation for cystic fibrosis. J Heart Lung Transplant. 2022;41(3):300-7.
8. van den Bogaart L, Lang BM, Neofytos D, Egli A, Walti LN, Boggian K, et al. Epidemiology and outcomes of medically attended and microbiologically confirmed bacterial foodborne infections in solid organ transplant recipients. Am J Transplant. 2022;22(1):199-209.

9. Stella F, Marasco V, Levati GV, Guidetti A, De Filippo A, Pennisi M, et al. Nonrestrictive diet does not increase infections during post-HSCT neutropenia: data from a multicenter randomized trial. *Blood Adv.* 2023;7(19):5996-6004.
10. Khuu T, Hickey A, Deng MC. Pomegranate-containing products and tacrolimus: a potential interaction. *J Heart Lung Transplant.* 2013;32(2):272-4.
11. Tynan C, Hasse JM. Current nutrition practices in adult lung transplantation. *Nutr Clin Pract.* 2004;19(6):587-96.
12. Rademacher J, Suhling H, Greer M, Haverich A, Welte T, Warnecke G, et al. Safety and efficacy of outpatient bronchoscopy in lung transplant recipients - a single centre analysis of 3,197 procedures. *Transplant Res.* 2014;3:11.
13. Hopkins PM, Aboyoun CL, Chhajed PN, Malouf MA, Plit ML, Rainer SP, et al. Prospective analysis of 1,235 transbronchial lung biopsies in lung transplant recipients. *J Heart Lung Transplant.* 2002;21(10):1062-7.
14. Chhajed PN, Tamm M, Glanville AR. Role of flexible bronchoscopy in lung transplantation. *Semin Respir Crit Care Med.* 2004;25(4):413-23.
15. Glanville AR. The role of bronchoscopic surveillance monitoring in the care of lung transplant recipients. *Semin Respir Crit Care Med.* 2006;27(5):480-91.
16. Fricke K, Sievi NA, Schmidt FP, Schuurmans MM, Kohler M. Efficacy of surveillance bronchoscopy versus clinically indicated bronchoscopy for detection of acute lung transplant rejection: a systematic review and meta-analysis. *ERJ open res.* 2024;10(5).
17. McWilliams TJ, Williams TJ, Whitford HM, Snell GI. Surveillance bronchoscopy in lung transplant recipients: risk versus benefit. *J Heart Lung Transplant.* 2008;27(11):1203-9.
18. Valentine VG, Gupta MR, Weill D, Lombard GA, LaPlace SG, Seoane L, et al. Single-institution study evaluating the utility of surveillance bronchoscopy after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2009;28(1):14-20.
19. Greene CL, Reemtsen B, Polimenakos A, Horn M, Wells W. Role of clinically indicated transbronchial lung biopsies in the management of pediatric post-lung transplant patients. *Ann Thorac Surg.* 2008;86(1):198-203.
20. Arcasoy SM, Berry G, Marboe CC, Tazelaar HD, Zamora MR, Wolters HJ, et al. Pathologic interpretation of transbronchial biopsy for acute rejection of lung allograft is highly variable. *Am J Transplant.* 2011;11(2):320-8.
21. Bhorade SM, Husain AN, Liao C, Li LC, Ahya VN, Baz MA, et al. Interobserver variability in grading transbronchial lung biopsy specimens after lung transplantation. *Chest.* 2013;143(6):1717-24.
22. Chakinala MM, Ritter J, Gage BF, Aloush AA, Hachem RH, Lynch JP, et al. Reliability for grading acute rejection and airway inflammation after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2005;24(6):652-7.
23. Stephenson A, Flint J, English J, Vedal S, Fradet G, Chittock D, et al. Interpretation of transbronchial lung biopsies from lung transplant recipients: inter- and intraobserver agreement. *Can Respir J.* 2005;12(2):75-7.
24. Messika J, Belousova N, Parquin F, Roux A. Antibody-Mediated Rejection in Lung Transplantation: Diagnosis and Therapeutic Armamentarium in a 21st Century Perspective. *Transpl Int.* 2024;37:12973.
25. Gottlieb J, Fuehner T, Zardo P. Management and outcome of obstructive airway complications after lung transplantation - a 12-year retrospective cohort study. *Ther Adv Respir Dis.* 2023;17:17534666231181541.
26. Steinack C, Gaspert A, Gautschi F, Hage R, Vrugt B, Soltermann A, et al. Transbronchial Cryobiopsy Compared to Forceps Biopsy for Diagnosis of Acute Cellular Rejection in Lung Transplants: Analysis of 63 Consecutive Procedures. *Life (Basel).* 2022;12(6).
27. Gottlieb J, Lease E, Hellemons M, Halloran K, Martinu T. Worldwide practices in pulmonary function test reporting after lung transplantation. *JHLT Open.* 2025;9:100347.
28. Schenkel FA, Barr ML, McCloskey CC, Possemato T, O'Conner J, Sadeghi R, et al. Use of a Bluetooth tablet-based technology to improve outcomes in lung transplantation: A pilot study. *Am J Transplant.* 2020;20(12):3649-57.
29. Sengpiel J, Fuehner T, Kugler C, Avsar M, Bodmann I, Boemke A, et al. Use of telehealth technology for home spirometry after lung transplantation: a randomized controlled trial. *Prog Transplant.* 2010;20(4):310-7.
30. Fadaizadeh L, Najafizadeh K, Shajareh E, Shafaghi S, Hosseini M, Heydari G. Home spirometry: Assessment of patient compliance and satisfaction and its impact on early diagnosis of pulmonary symptoms in post-lung transplantation patients. *J Telemed Telecare.* 2016;22(2):127-31.
31. Finkelstein SM, Snyder M, Stibbe CE, Lindgren B, Sabati N, Killoren T, et al. Staging of bronchiolitis obliterans syndrome using home spirometry. *Chest.* 1999;116(1):120-6.
32. Valapour M, Lehr CJ, Schladt DP, Smith JM, Swanner K, Weibel CJ, et al. OPTN/SRTR 2022 Annual Data Report: Lung. *Am J Transplant.* 2024;24(2S1):S394-S456.
33. Chambers DC, Perch M, Zuckermann A, Cherikh WS, Harhay MO, Hayes D, Jr., et al. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-eighth adult lung transplantation report - 2021; Focus on recipient characteristics. *J Heart Lung Transplant.* 2021;40(10):1060-72.

34. Dellgren G, Lund TK, Raivio P, Leuckfeld I, Svahn J, Holmberg EC, et al. Effect of once-per-day tacrolimus versus twice-per-day ciclosporin on 3-year incidence of chronic lung allograft dysfunction after lung transplantation in Scandinavia (ScanCLAD): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2024;12(1):34-44.
35. Treede H, Glanville AR, Klepetko W, Aboyoun C, Vettorazzi E, Lama R, et al. Tacrolimus and cyclosporine have differential effects on the risk of development of bronchiolitis obliterans syndrome: results of a prospective, randomized international trial in lung transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2012;31(8):797-804.
36. Hachem RR, Yusef RD, Chakinala MM, Meyers BF, Lynch JP, Aloush AA, et al. A randomized controlled trial of tacrolimus versus cyclosporine after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2007;26(10):1012-8.
37. Zuckermann A, Reichenspurner H, Birsan T, Treede H, Deviatko E, Reichart B, et al. Cyclosporine A versus tacrolimus in combination with mycophenolate mofetil and steroids as primary immunosuppression after lung transplantation: one-year results of a 2-center prospective randomized trial. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2003;125(4):891-900.
38. Palmer SM, Baz MA, Sanders L, Miralles AP, Lawrence CM, Rea JB, et al. Results of a randomized, prospective, multicenter trial of mycophenolate mofetil versus azathioprine in the prevention of acute lung allograft rejection. *Transplantation*. 2001;71(12):1772-6.
39. McNeil K, Glanville AR, Wahlers T, Knoop C, Speich R, Mamelok RD, et al. Comparison of mycophenolate mofetil and azathioprine for prevention of bronchiolitis obliterans syndrome in de novo lung transplant recipients. *Transplantation*. 2006;81(7):998-1003.
40. Strueber M, Warnecke G, Fuge J, Simon AR, Zhang R, Welte T, et al. Everolimus Versus Mycophenolate Mofetil De Novo After Lung Transplantation: A Prospective, Randomized, Open-Label Trial. *Am J Transplant*. 2016;16(11):3171-80.
41. Snell GI, Levvey BJ, Zheng L, Bailey M, Orsida B, Law L, et al. Everolimus alters the bronchoalveolar lavage and endobronchial biopsy immunologic profile post-human lung transplantation. *Am J Transplant*. 2005;5(6):1446-51.
42. Bhorade S, Ahya VN, Baz MA, Valentine VG, Arcasoy SM, Love RB, et al. Comparison of sirolimus with azathioprine in a tacrolimus-based immunosuppressive regimen in lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183(3):379-87.
43. Glanville AR, Aboyoun C, Klepetko W, Reichenspurner H, Treede H, Verschuuren EA, et al. Three-year results of an investigator-driven multicenter, international, randomized open-label de novo trial to prevent BOS after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2015;34(1):16-25.
44. Snell GI, Valentine VG, Vitulo P, Glanville AR, McGiffin DC, Loyd JE, et al. Everolimus versus azathioprine in maintenance lung transplant recipients: an international, randomized, double-blind clinical trial. *Am J Transplant*. 2006;6(1):169-77.
45. Gullestad L, Iversen M, Mortensen SA, Eiskjaer H, Riise GC, Mared L, et al. Everolimus with reduced calcineurin inhibitor in thoracic transplant recipients with renal dysfunction: a multicenter, randomized trial. *Transplantation*. 2010;89(7):864-72.
46. Gullestad L, Eiskjaer H, Gustafsson F, Riise GC, Karason K, Dellgren G, et al. Long-term outcomes of thoracic transplant recipients following conversion to everolimus with reduced calcineurin inhibitor in a multicenter, open-label, randomized trial. *Transpl Int*. 2016;29(7):819-29.
47. Gottlieb J, Neurohr C, Muller-Quernheim J, Wirtz H, Sill B, Wilkens H, et al. A randomized trial of everolimus-based quadruple therapy vs standard triple therapy early after lung transplantation. *Am J Transplant*. 2019;19(6):1759-69.
48. Kneidinger N, Valtin C, Hettich I, Frye BC, Wald A, Wilkens H, et al. Five-year Outcome of an Early Everolimus-based Quadruple Immunosuppression in Lung Transplant Recipients: Follow-up of the 4EVERLUNG Study. *Transplantation*. 2022;106(9):1867-74.
49. Kotton CN, Kumar D, Caliendo AM, Huprikar S, Chou S, Danziger-Isakov L, et al. The Third International Consensus Guidelines on the Management of Cytomegalovirus in Solid-organ Transplantation. *Transplantation*. 2018;102(6):900-31.
50. Razonable RR, Humar A. Cytomegalovirus in solid organ transplant recipients-Guidelines of the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant*. 2019;33(9):e13512.
51. Kliem V, Fricke L, Wollbrink T, Burg M, Radermacher J, Rohde F. Improvement in long-term renal graft survival due to CMV prophylaxis with oral ganciclovir: results of a randomized clinical trial. *Am J Transplant*. 2008;8(5):975-83.
52. Paraskeva M, Bailey M, Levvey BJ, Griffiths AP, Kotsimbos TC, Williams TP, et al. Cytomegalovirus replication within the lung allograft is associated with bronchiolitis obliterans syndrome. *Am J Transplant*. 2011;11(10):2190-6.

53. Snyder LD, Finlen-Copeland CA, Turbyfill WJ, Howell D, Willner DA, Palmer SM. Cytomegalovirus pneumonitis is a risk for bronchiolitis obliterans syndrome in lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;181(12):1391-6.
54. Witzke O, Hauser IA, Bartels M, Wolf G, Wolters H, Nitschke M, et al. Valganciclovir prophylaxis versus preemptive therapy in cytomegalovirus-positive renal allograft recipients: 1-year results of a randomized clinical trial. *Transplantation*. 2012;93(1):61-8.
55. Zuk DM, Humar A, Weinkauff JG, Lien DC, Nador RG, Kumar D. An international survey of cytomegalovirus management practices in lung transplantation. *Transplantation*. 2010;90(6):672-6.
56. Beam E, Lesnick T, Kremers W, Kennedy CC, Razonable RR. Cytomegalovirus disease is associated with higher all-cause mortality after lung transplantation despite extended antiviral prophylaxis. *Clin Transplant*. 2016;30(3):270-8.
57. Palmer SM, Limaye AP, Banks M, Gallup D, Chapman J, Lawrence EC, et al. Extended valganciclovir prophylaxis to prevent cytomegalovirus after lung transplantation: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*. 2010;152(12):761-9.
58. Limaye AP, Budde K, Humar A, Vincenti F, Kuypers DRJ, Carroll RP, et al. Letermovir vs Valganciclovir for Prophylaxis of Cytomegalovirus in High-Risk Kidney Transplant Recipients: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2023;330(1):33-42.
59. Ruttman E, Geltner C, Bucher B, Ulmer H, Hofer D, Hangler HB, et al. Combined CMV prophylaxis improves outcome and reduces the risk for bronchiolitis obliterans syndrome (BOS) after lung transplantation. *Transplantation*. 2006;81(10):1415-20.
60. Valentine HA, Luikart H, Doyle R, Theodore J, Hunt S, Oyer P, et al. Impact of cytomegalovirus hyperimmune globulin on outcome after cardiothoracic transplantation: a comparative study of combined prophylaxis with CMV hyperimmune globulin plus ganciclovir versus ganciclovir alone. *Transplantation*. 2001;72(10):1647-52.
61. Zamora MR, Nicolls MR, Hodges TN, Marquesen J, Astor T, Grazia T, et al. Following universal prophylaxis with intravenous ganciclovir and cytomegalovirus immune globulin, valganciclovir is safe and effective for prevention of CMV infection following lung transplantation. *Am J Transplant*. 2004;4(10):1635-42.
62. Kruger RM, Paranjothi S, Storch GA, Lynch JP, Trulock EP. Impact of prophylaxis with cytogam alone on the incidence of CMV viremia in CMV-seropositive lung transplant recipients. *J Heart Lung Transplant*. 2003;22(7):754-63.
63. Jaksch P, Zwegitck B, Kerschner H, Hoda AM, Keplinger M, Lang G, et al. Cytomegalovirus prevention in high-risk lung transplant recipients: comparison of 3- vs 12-month valganciclovir therapy. *J Heart Lung Transplant*. 2009;28(7):670-5.
64. Schoeppler KE, Lyu DM, Grazia TJ, Crossno JT, Jr., Vandervest KM, Zamora MR. Late-onset cytomegalovirus (CMV) in lung transplant recipients: can CMV serostatus guide the duration of prophylaxis? *Am J Transplant*. 2013;13(2):376-82.
65. Wiita AP, Roubinian N, Khan Y, Chin-Hong PV, Singer JP, Golden JA, et al. Cytomegalovirus disease and infection in lung transplant recipients in the setting of planned indefinite valganciclovir prophylaxis. *Transpl Infect Dis*. 2012;14(3):248-58.
66. Finlen Copeland CA, Davis WA, Snyder LD, Banks M, Avery R, Davis RD, et al. Long-term efficacy and safety of 12 months of valganciclovir prophylaxis compared with 3 months after lung transplantation: a single-center, long-term follow-up analysis from a randomized, controlled cytomegalovirus prevention trial. *J Heart Lung Transplant*. 2011;30(9):990-6.
67. Stern A, Green H, Paul M, Vidal L, Leibovici L. Prophylaxis for *Pneumocystis pneumonia* (PCP) in non-HIV immunocompromised patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;2014(10):CD005590.
68. Olsen SL, Renlund DG, O'Connell JB, Taylor DO, Lassetter JE, Eastburn TE, et al. Prevention of *Pneumocystis carinii* pneumonia in cardiac transplant recipients by trimethoprim sulfamethoxazole. *Transplantation*. 1993;56(2):359-62.
69. Fox BC, Sollinger HW, Belzer FO, Maki DG. A prospective, randomized, double-blind study of trimethoprim-sulfamethoxazole for prophylaxis of infection in renal transplantation: clinical efficacy, absorption of trimethoprim-sulfamethoxazole, effects on the microflora, and the cost-benefit of prophylaxis. *Am J Med*. 1990;89(3):255-74.
70. Delbove A, Alami H, Tissot A, Degot T, Liberge R, Mornex JF, et al. *Pneumocystis pneumonia* after lung transplantation: A retrospective multicenter study. *Respir Med*. 2020;169:106019.
71. Gryzan S, Paradis IL, Zeevi A, Duquesnoy RJ, Dummer JS, Griffith BP, et al. Unexpectedly high incidence of *Pneumocystis carinii* infection after lung-heart transplantation. Implications for lung defense and allograft survival. *Am Rev Respir Dis*. 1988;137(6):1268-74.
72. Martin SI, Fishman JA, Practice ASTIDCo. *Pneumocystis pneumonia* in solid organ transplantation. *Am J Transplant*. 2013;13 Suppl 4:272-9.

73. Schmidt JJ, Lueck C, Ziesing S, Stoll M, Haller H, Gottlieb J, et al. Clinical course, treatment and outcome of *Pneumocystis pneumonia* in immunocompromised adults: a retrospective analysis over 17 years. *Crit Care*. 2018;22(1):307.
74. Marinelli T, Davoudi S, Foroutan F, Orchanian-Cheff A, Husain S. Antifungal prophylaxis in adult lung transplant recipients: Uncertainty despite 30 years of experience. A systematic review of the literature and network meta-analysis. *Transpl Infect Dis*. 2022;24(3):e13832.
75. Chang A, Musk M, Lavender M, Wrobel J, Yaw MC, Lawrence S, et al. Epidemiology of invasive fungal infections in lung transplant recipients in Western Australia. *Transpl Infect Dis*. 2019;21(3):e13085.
76. Husain S, Camargo JF. Invasive Aspergillosis in solid-organ transplant recipients: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant*. 2019;33(9):e13544.
77. Kauffman CA, Freifeld AG, Andes DR, Baddley JW, Herwaldt L, Walker RC, et al. Endemic fungal infections in solid organ and hematopoietic cell transplant recipients enrolled in the Transplant-Associated Infection Surveillance Network (TRANSNET). *Transpl Infect Dis*. 2014;16(2):213-24.
78. Villalobos AP, Husain S. Infection prophylaxis and management of fungal infections in lung transplant. *Ann Transl Med*. 2020;8(6):414.
79. Neoh CF, Snell GI, Kotsimbos T, Levvey B, Morrissey CO, Slavin MA, et al. Antifungal prophylaxis in lung transplantation--a world-wide survey. *Am J Transplant*. 2011;11(2):361-6.
80. Pennington KM, Yost KJ, Escalante P, Razonable RR, Kennedy CC. Antifungal prophylaxis in lung transplant: A survey of United States' transplant centers. *Clin Transplant*. 2019;33(7):e13630.
81. Pennington KM, Dykhoff HJ, Yao X, Sangaralingham LR, Shah ND, Peters SG, et al. The Impact of Antifungal Prophylaxis in Lung Transplant Recipients. *Ann Am Thorac Soc*. 2021;18(3):468-76.
82. Peghin M, Monforte V, Martin-Gomez MT, Ruiz-Camps I, Berastegui C, Saez B, et al. Epidemiology of invasive respiratory disease caused by emerging non-*Aspergillus* molds in lung transplant recipients. *Transpl Infect Dis*. 2016;18(1):70-8.
83. Natori Y, Shiotsuka M, Slomovic J, Hoschler K, Ferreira V, Ashton P, et al. A Double-Blind, Randomized Trial of High-Dose vs Standard-Dose Influenza Vaccine in Adult Solid-Organ Transplant Recipients. *Clin Infect Dis*. 2018;66(11):1698-704.
84. Cordero E, Roca-Oporto C, Bulnes-Ramos A, Aydillo T, Gavaldà J, Moreno A, et al. Two Doses of Inactivated Influenza Vaccine Improve Immune Response in Solid Organ Transplant Recipients: results of TRANSGRIP 1-2, a Randomized Controlled Clinical Trial. *Clinical infectious diseases*. 2017;64(7):829-38.
85. Pedersen T, Nicholson A, Hovhannisyan K, Moller AM, Smith AF, Lewis SR. Pulse oximetry for perioperative monitoring. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014(3):CD002013.
86. Hartwig MG, Snyder LD, Appel JZ, 3rd, Cantu E, 3rd, Lin SS, Palmer SM, et al. Rabbit anti-thymocyte globulin induction therapy does not prolong survival after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2008;27(5):547-53.
87. Chaparro C, Gutierrez CA, Kesten S, Hutcheon SM, Winton T, Snell G, Ghan CKN, Keshavjee SH, Maurer J. Antilymphocyte Globulin (ALG) vs. Placebo in Immunosuppression in Lung Transplant. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 1999;38(1):46.
88. Strueber M, Gottlieb J, Simon A, Gohrbandt B, Fischer S, Goerler A, et al. Daclizumab induction therapy in clinical lung transplantation--a prospective, double-blinded, randomized trial. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2007;26(2):S229-S30.
89. Snell GI, Westall GP, Levvey BJ, Jaksch P, Keshavjee S, Hoopes CW, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study of rabbit ATG in the prophylaxis of acute rejection in lung transplantation. *Am J Transplant*. 2014;14(5):1191-8.
90. Palmer SM, Miralles AP, Lawrence CM, Gaynor JW, Davis RD, Tapson VF. Rabbit antithymocyte globulin decreases acute rejection after lung transplantation: results of a randomized, prospective study. *Chest*. 1999;116(1):127-33.
91. Kountz SL, Rao TK, Butt KH. The efficacy of bolus doses of intravenous methylprednisolone (MPIV) in the treatment of acute renal allograft rejection. *Transplant Proc*. 1975;7(1):73-7.
92. Kotloff RM, Thabut G. Lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184(2):159-71.
93. Baker RJ, Mark PB, Patel RK, Stevens KK, Palmer N. Renal association clinical practice guideline in post-operative care in the kidney transplant recipient. *BMC Nephrol*. 2017;18(1):174.
94. Velleca A, Shullo MA, Dhital K, Azeka E, Colvin M, DePasquale E, et al. The International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) guidelines for the care of heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant*. 2023;42(5):e1-e141.
95. Burton CM, Iversen M, Carlsen J, Mortensen J, Andersen CB, Steinbruchel D, et al. Acute cellular rejection is a risk factor for bronchiolitis obliterans syndrome independent of post-transplant baseline FEV1. *J Heart Lung Transplant*. 2009;28(9):888-93.

96. Vos R, Vanaudenaerde BM, Verleden SE, De Vleeschauwer SI, Willems-Widyastuti A, Van Raemdonck DE, et al. A randomised controlled trial of azithromycin to prevent chronic rejection after lung transplantation. *Eur Respir J*. 2011;37(1):164-72.
97. Van Herck A, Frick AE, Schaevers V, Vranckx A, Verbeken EK, Vanaudenaerde BM, et al. Azithromycin and early allograft function after lung transplantation: A randomized, controlled trial. *J Heart Lung Transplant*. 2019;38(3):252-9.
98. Ruttens D, Verleden SE, Demeyer H, Van Raemdonck DE, Yserbyt J, Dupont LJ, et al. Montelukast for bronchiolitis obliterans syndrome after lung transplantation: A randomized controlled trial. *PLoS ONE*. 2018;13(4):e0193564.
99. Corris PA, Ryan VA, Small T, Lordan J, Fisher AJ, Meachery G, et al. A randomised controlled trial of azithromycin therapy in bronchiolitis obliterans syndrome (BOS) post lung transplantation. *Thorax*. 2015;70(5):442-50.
100. de Wall C, Sabine D, Gregor W, Mark G, Axel H, Thomas F, et al. Home spirometry as early detector of azithromycin refractory bronchiolitis obliterans syndrome in lung transplant recipients. *Respir Med*. 2014;108(2):405-12.
101. Gottlieb J, Szangolies J, Koehnlein T, Golpon H, Simon A, Welte T. Long-term azithromycin for bronchiolitis obliterans syndrome after lung transplantation. *Transplantation*. 2008;85(1):36-41.
102. Gerhardt SG, McDyer JF, Girgis RE, Conte JV, Yang SC, Orens JB. Maintenance azithromycin therapy for bronchiolitis obliterans syndrome: results of a pilot study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;168(1):121-5.
103. Albaum JM, Levesque LE, Gershon AS, Liu G, Cadarette SM. Glucocorticoid-induced osteoporosis management among seniors, by year, sex, and indication, 1996-2012. *Osteoporos Int*. 2015;26(12):2845-52.
104. Amiche MA, Albaum JM, Tadrous M, Pechlivanoglou P, Levesque LE, Adachi JD, et al. Fracture risk in oral glucocorticoid users: a Bayesian meta-regression leveraging control arms of osteoporosis clinical trials. *Osteoporos Int*. 2016;27(5):1709-18.
105. LoCascio V, Bonucci E, Imbimbo B, Ballanti P, Adami S, Milani S, et al. Bone loss in response to long-term glucocorticoid therapy. *Bone Miner*. 1990;8(1):39-51.
106. van Staa TP, Leufkens HG, Cooper C. The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis. *Osteoporos Int*. 2002;13(10):777-87.
107. Angeli A, Guglielmi G, Dovio A, Capelli G, de Feo D, Giannini S, et al. High prevalence of asymptomatic vertebral fractures in post-menopausal women receiving chronic glucocorticoid therapy: a cross-sectional outpatient study. *Bone*. 2006;39(2):253-9.
108. McDonough AK, Curtis JR, Saag KG. The epidemiology of glucocorticoid-associated adverse events. *Curr Opin Rheumatol*. 2008;20(2):131-7.
109. Adachi JD, Bensen WG, Bianchi F, Cividino A, Pillersdorf S, Sebaldt RJ, et al. Vitamin D and calcium in the prevention of corticosteroid induced osteoporosis: a 3 year followup. *J Rheumatol*. 1996;23(6):995-1000.
110. Chen Y, Wan JX, Jiang DW, Fu BB, Cui J, Li GF, et al. Efficacy of calcitriol in treating glucocorticoid-induced osteoporosis in patients with nephrotic syndrome: an open-label, randomized controlled study. *Clin Nephrol*. 2015;84(5):262-9.
111. Aris RM, Neuringer IP, Weiner MA, Egan TM, Ontjes D. Severe osteoporosis before and after lung transplantation. *Chest*. 1996;109(5):1176-83.
112. Shane E, Papadopoulos A, Staron RB, Addezzo V, Donovan D, McGregor C, et al. Bone loss and fracture after lung transplantation. *Transplantation*. 1999;68(2):220-7.
113. Spira A, Gutierrez C, Chaparro C, Hutcheon MA, Chan CK. Osteoporosis and lung transplantation: a prospective study. *Chest*. 2000;117(2):476-81.
114. Leipe J, Holle JU, Weseloh C, Pfeil A, Kruger K, die Kommission Pharmakotherapie der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie e. V. [German Society of Rheumatology Recommendations for the management of glucocorticoid-induced Osteoporosis. German version]. *Z Rheumatol*. 2021;80(7):670-87.
115. Allen CS, Yeung JH, Vandermeer B, Homik J. Bisphosphonates for steroid-induced osteoporosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;10(10):CD001347.
116. Yanbeiya ZA, Hansen KE. Denosumab in the treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis: a systematic review and meta-analysis. *Drug Des Devel Ther*. 2019;13:2843-52.
117. Saag KG, Shane E, Boonen S, Marin F, Donley DW, Taylor KA, et al. Teriparatide or alendronate in glucocorticoid-induced osteoporosis. *N Engl J Med*. 2007;357(20):2028-39.
118. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO Study Group. *World Health Organ Tech Rep Ser*. 1994;843:1-129.
119. e.V. DO. S3-Leitlinie Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen und bei Männern ab dem 50. Lebensjahr. www.awmf.org; AWMF; 2024.
120. Coco M, Pullman J, Cohen HW, Lee S, Shapiro C, Solorzano C, et al. Effect of risedronate on bone in renal transplant recipients. *J Am Soc Nephrol*. 2012;23(8):1426-37.

121. Crawford BA, Kam C, Pavlovic J, Byth K, Handelsman DJ, Angus PW, et al. Zoledronic acid prevents bone loss after liver transplantation: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med.* 2006;144(4):239-48.
122. Guadalix S, Martinez-Diaz-Guerra G, Lora D, Vargas C, Gomez-Juaristi M, Cobaleda B, et al. Effect of early risedronate treatment on bone mineral density and bone turnover markers after liver transplantation: a prospective single-center study. *Transpl Int.* 2011;24(7):657-65.
123. Shane E, Cohen A, Stein EM, McMahon DJ, Zhang C, Young P, et al. Zoledronic acid versus alendronate for the prevention of bone loss after heart or liver transplantation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(12):4481-90.
124. Torregrosa JV, Fuster D, Gentil MA, Marcen R, Guirado L, Zarraga S, et al. Open-label trial: effect of weekly risedronate immediately after transplantation in kidney recipients. *Transplantation.* 2010;89(12):1476-81.
125. (AGOKi) AfO-uK, Deutsche Gesellschaft für Zahn- M-uKD. Zahnärztliche Behandlungsempfehlungen von Kindern und Erwachsenen vor und nach einer Organtransplantation. www.AWMF.org; AWMF; 2021.
126. Langdahl BL, Silverman S, Fujiwara S, Saag K, Napoli N, Soen S, et al. Real-world effectiveness of teriparatide on fracture reduction in patients with osteoporosis and comorbidities or risk factors for fractures: Integrated analysis of 4 prospective observational studies. *Bone.* 2018;116:58-66.
127. Bertram A, Fuge J, Suhling H, Tudorache I, Haverich A, Welte T, et al. Adherence is associated with a favorable outcome after lung transplantation. *PLoS ONE.* 2019;14(12):e0226167.
128. Mellon L, Doyle F, Hickey A, Ward KD, de Freitas DG, McCormick PA, et al. Interventions for increasing immunosuppressant medication adherence in solid organ transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2022;9(9):CD012854.
129. Hu L, Lingler JH, Sereika SM, Burke LE, Malchano DK, DeVito Dabbs A, et al. Nonadherence to the medical regimen after lung transplantation: A systematic review. *Heart Lung.* 2017;46(3):178-86.
130. De Bleser L, Matteson M, Dobbels F, Russell C, De Geest S. Interventions to improve medication-adherence after transplantation: a systematic review. *Transpl Int.* 2009;22(8):780-97.
131. Chambers DC, Cherikh WS, Harhay MO, Hayes D, Jr., Hsich E, Khush KK, et al. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-sixth adult lung and heart-lung transplantation Report-2019; Focus theme: Donor and recipient size match. *J Heart Lung Transplant.* 2019;38(10):1042-55.
132. Clajus C, Hanke N, Gottlieb J, Stadler M, Weismuller TJ, Strassburg CP, et al. Renal comorbidity after solid organ and stem cell transplantation. *Am J Transplant.* 2012;12(7):1691-9.
133. Hornum M, Houliand MB, Iversen E, Porrini E, Luis-Lima S, Oturai P, et al. Estimating Renal Function Following Lung Transplantation. *J Clin Med.* 2022;11(6).
134. Grootjans H, Verschuuren EAM, van Gemert JP, Kerstjens HAM, Bakker SJL, Berger SP, et al. Chronic kidney disease after lung transplantation in a changing era. *Transplant Rev (Orlando).* 2022;36(4):100727.
135. Kanbay M, Copur S, Topcu AU, Guldani M, Ozbek L, Gaipov A, et al. An update review of post-transplant diabetes mellitus: Concept, risk factors, clinical implications and management. *Diabetes Obes Metab.* 2024;26(7):2531-45.
136. Newman JD, Schlendorf KH, Cox ZL, Zalawadiya SK, Powers AC, Niswender KD, et al. Post-transplant diabetes mellitus following heart transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2022;41(11):1537-46.
137. Sharif A, Chakkerla H, de Vries APJ, Eller K, Guthoff M, Haller MC, et al. International consensus on post-transplantation diabetes mellitus. *Nephrol Dial Transplant.* 2024;39(3):531-49.

Versionsnummer: 1.0

Erstveröffentlichung: 07/2025

Nächste Überprüfung geplant: 07/2030

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit des Inhalts keine Verantwortung übernehmen. **Insbesondere bei Dosierungsangaben sind stets die Angaben der Hersteller zu beachten!**