

# Optimierung der Behandlung des Bronchiolitis-obliterans-Syndroms: Aktuelle Strategien, zukünftige Richtungen

# Rechtliche Hinweise

- *Nicht zugelassene Produkte oder nicht zugelassene Verwendungen von zugelassenen Produkten können von der Fakultät diskutiert werden; diese Situationen können den Zulassungsstatus in einer oder mehreren Rechtsordnungen widerspiegeln.*
- *Die präsentierende Fakultät wurde von USF Health und touchIME beraten, um sicherzustellen, dass sie alle Hinweise auf eine nicht gekennzeichnete oder nicht zugelassene Verwendung offenlegt.*
- *Durch die Erwähnung nicht zugelassener Produkte oder nicht zugelassener Anwendungen oder deren Verwendung bei Aktivitäten von touchIME und USF Health erfolgt keine Billigung dieser Produkte durch touchIME und USF Health und eine solche Billigung wird auch nicht impliziert.*
- *USF Health und touchIME lehnen jegliche Verantwortung für Fehler oder Auslassungen ab.*

# Pathogenese und Auswirkungen des Bronchiolitis-obliterans-Syndroms bei Menschen, die eine Lungentransplantation erhalten haben

## Dr. Michael Perch

Direktor des dänischen Lungentransplantationsprogramms und Abteilungsleiter am Rigshospitalet, Universität Kopenhagen  
Kopenhagen, Dänemark

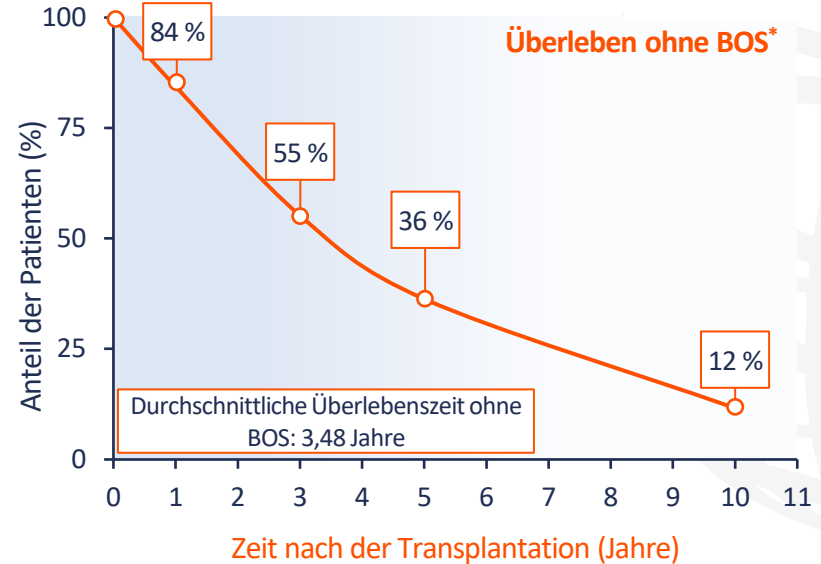
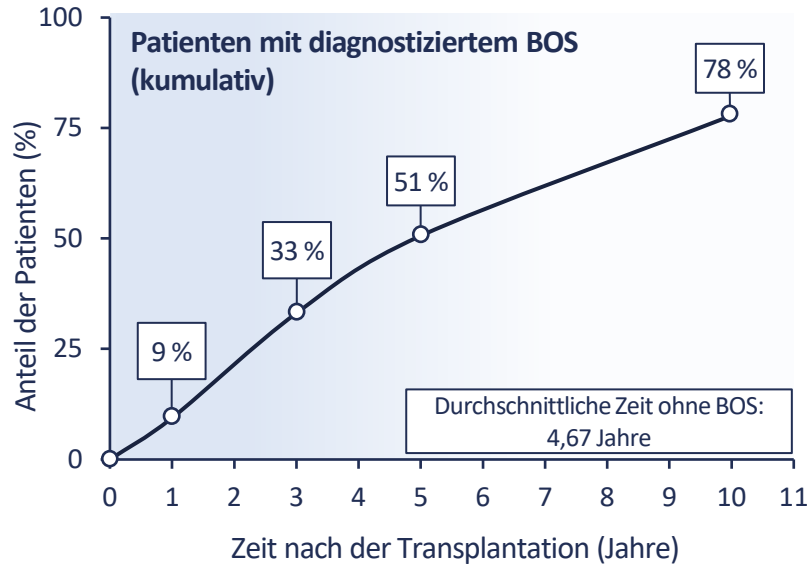




**Wie hoch ist die  
Inzidenz von BOS nach einer  
Lungentransplantation?**

# Inzidenz von BOS nach Lungentransplantation

ISHLT-Thoraxtransplantationsregister (1994–2011)  
(N=15.268; einzelne LTx: 43 %; bilaterale LTx: 57 %)



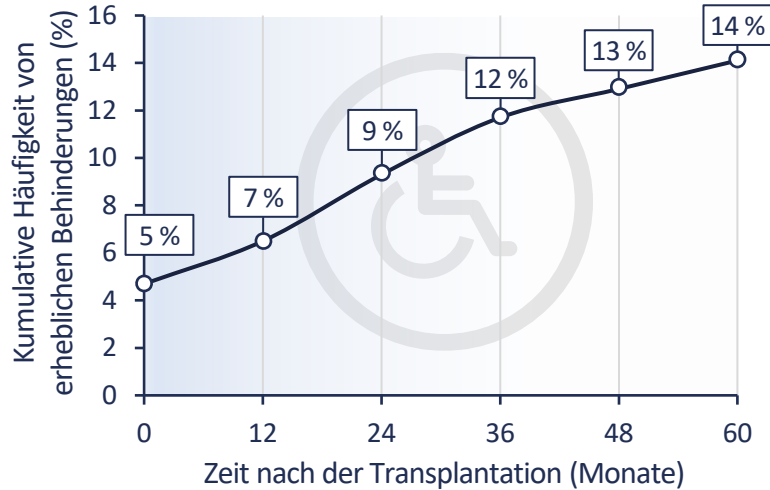
\*Überleben ohne BOS: Zusammengefasste Eckwerte, die sowohl Patienten ohne BOS als auch Patienten, die verstorben sind, umfassen.  
BOS, Bronchiolitis-obliterans-Syndrom; ISHLT, International Society for Heart and Lung Transplantation; LTx, Lungentransplantation.  
Kulkarni HS et al. *J Heart Lung Transplant.* 2019;38:5–16.



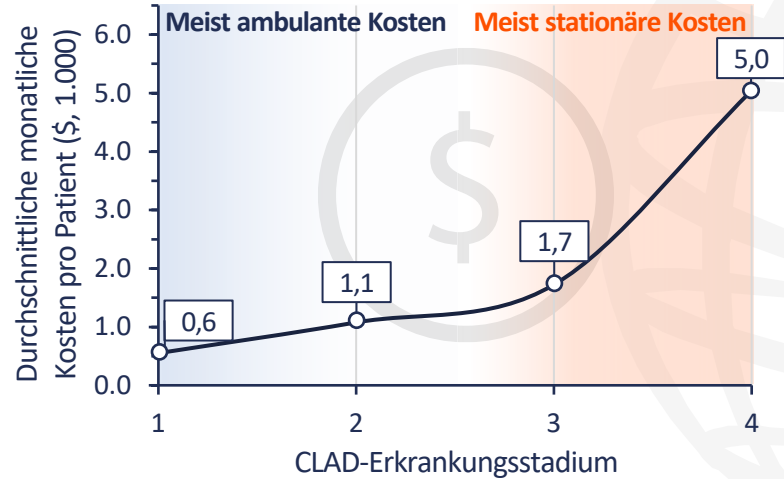
**Welche Krankheitslast ist  
mit BOS verbunden?**

# Die mit BOS verbundene Krankheitslast

**Behinderung:** Prospektive monozentrische Kohortenstudie (Deutschland, 2010–2020; N=1.025)<sup>1</sup>



**Wirtschaftliche Auswirkungen:** Retrospektive Analyse, Falldatenbank (2006–2018; N=134)<sup>2</sup>



Patienten mit CLAD verloren 1,3 Lebensjahre und lebten 0,8 Jahre mit ihrer Behinderung; dies summierte sich auf 2,1 DALYs/Patient<sup>1</sup>

BOS nach LTx stellt eine große wirtschaftliche Belastung für Patienten und Gesundheitssysteme dar, insbesondere in späteren Erkrankungsstadien <sup>2</sup>

BOS, Bronchiolitis-obliterans-Syndrom; CLAD, chronische Lungentransplantat-Dysfunktion; DALY verlorene gesunde Lebensjahre, behinderungs bereinigte Lebensjahre; LTx, Lungentransplantation.

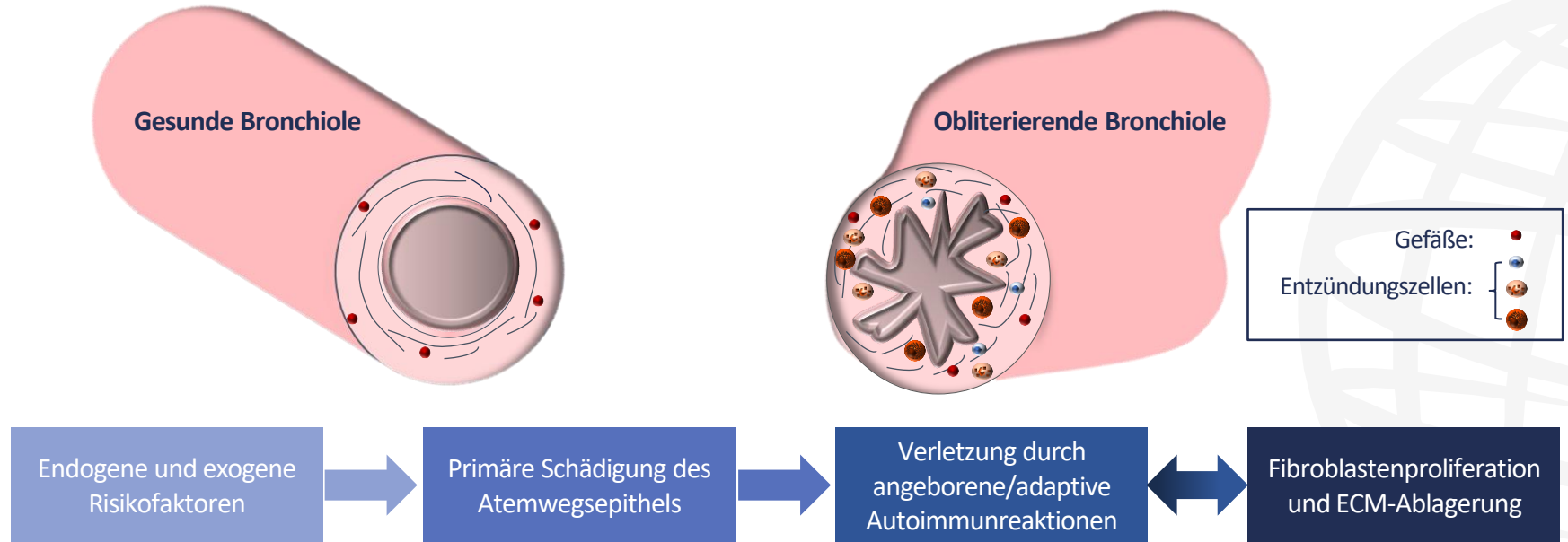
1. Diel R et al. *Adv. Respir. Med.* 2023;91:432–44; 2. Sheshadri A et al. *J Heart Lung Transplant.* 2021;40(Suppl. 4):S70.

The background features a large, light gray globe with a grid of latitude and longitude lines. To the left of the globe, there is a vertical line of seven orange dots of varying sizes, arranged in a slightly curved pattern. The entire scene is set against a light gray background with a white border on the left and bottom.

**Was ist die Pathogenese  
von BOS bei Menschen, die  
eine Lungentransplantation  
erhalten haben?**



# Die Pathogenese von BOS<sup>1-3</sup>



Der vorherrschende pathologische Mechanismus, der dem BOS zugrunde liegt, ist die Obliteration der kleinen Atemwege mit fortschreitenden atherosklerotischen Veränderungen im Lungengefäßsystem.

BOS, Bronchiolitis-obliterans-Syndrom; ECM, extrazelluläre Matrix.

1. Arjuna A et al. *Expert Rev Respir Med.* 2021;15:339–50; 2. Royer P-J et al. *Transplantation.* 2016;100:1803–14; 3. Cleveland Clinic: Popcorn lung (bronchiolitis obliterans). Verfügbar unter: <https://bit.ly/3vH5pzm> (abgerufen am 24. April 2024).



# **Was sind die primären Auslöser für BOS nach einer Lungentransplantation?**

# Risikofaktoren und Auslöser für BOS<sup>1-3</sup>

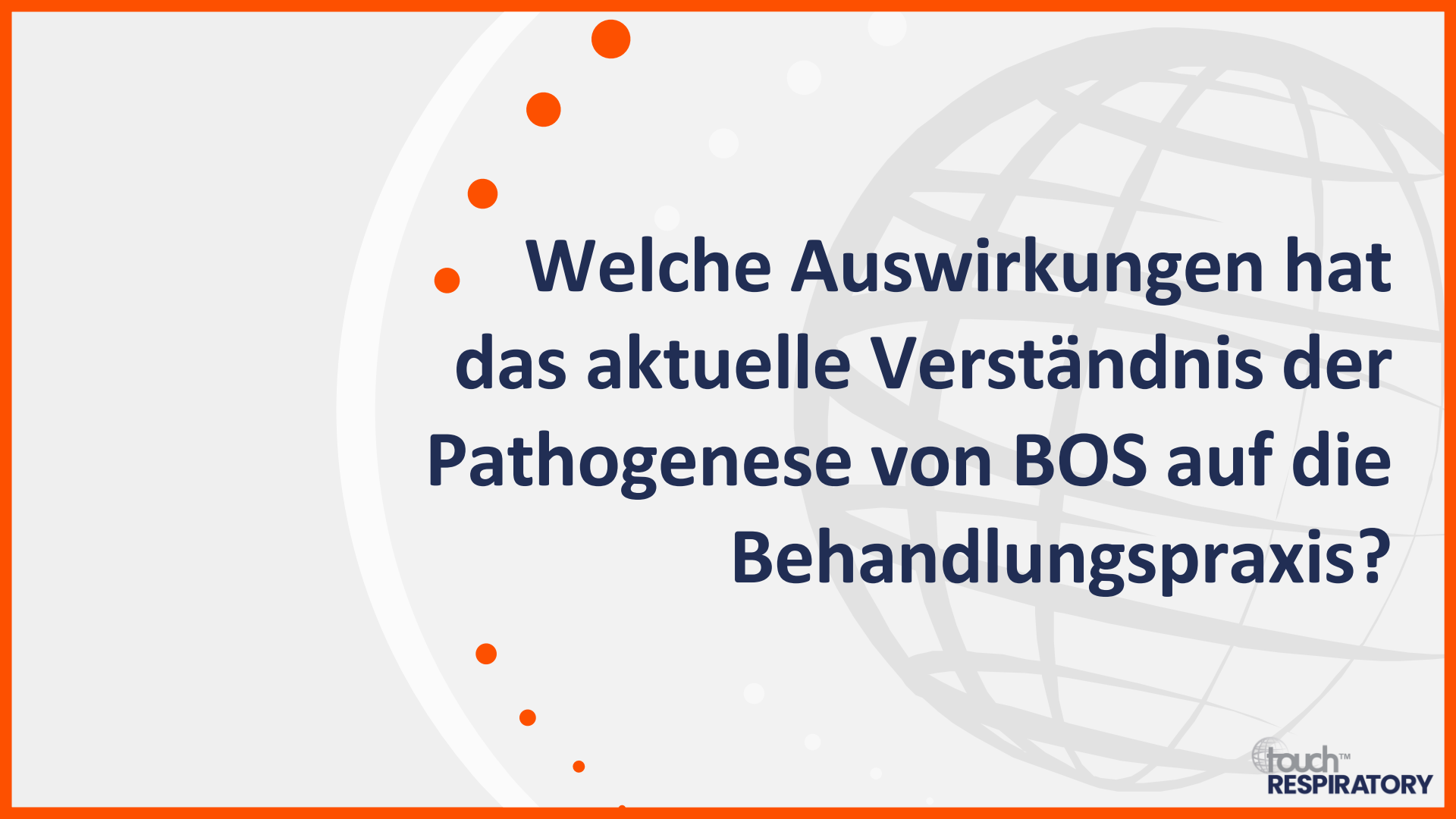
## Exogen



## Endogen

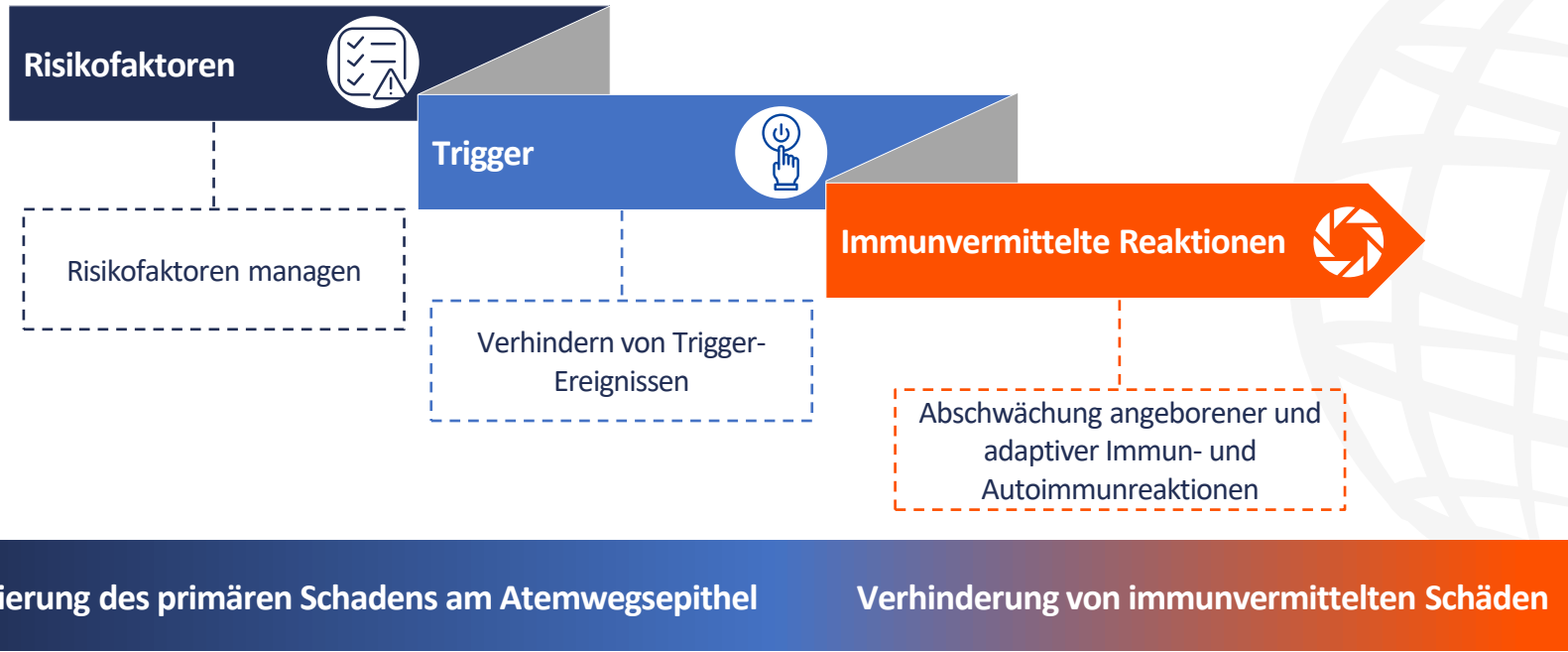


Immun- oder nicht-immunbedingte Faktoren können das Risiko einer übermäßigen Narbenbildung und einer anormalen Heilung des Lungen-Allografts, die zu BOS und/oder RAS führen, erhöhen oder direkt verursachen.



- **Welche Auswirkungen hat das aktuelle Verständnis der Pathogenese von BOS auf die Behandlungspraxis?**

# Ein rationaler Ansatz für die Behandlung von BOS<sup>1-3</sup>



BOS, Bronchiolitis-obliterans-Syndrom.

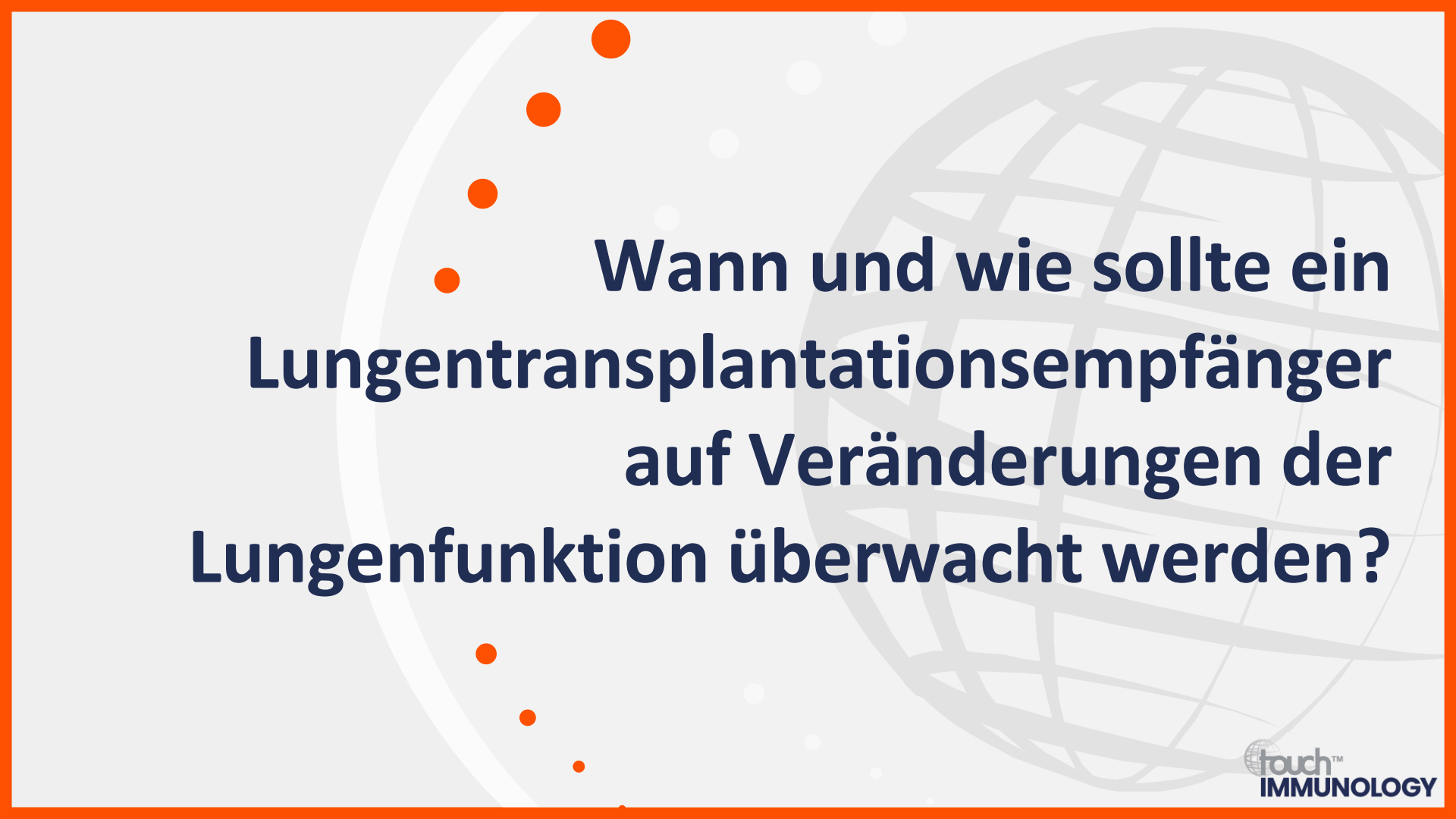
1. Arjuna A et al. *Expert Rev Respir Med.* 2021;15:339-50; 2. Glanville AR et al. *ERJ Open Res.* 2022;8:00185-2022; 3. Royer P-J et al. *Transplantation.* 2016;100:1803-14.

# Anwendung von Richtlinien zur Diagnose des Bronchiolitis-obliterans-Syndroms

## Dr. Howard J. Huang

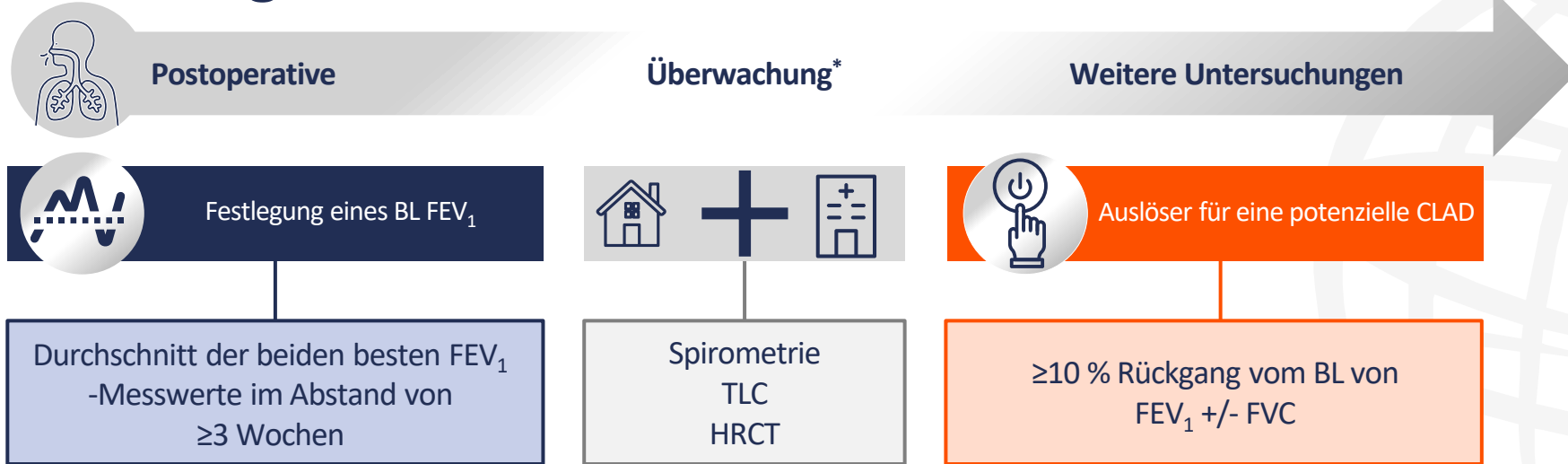
Leiter der Abteilung für Lungentransplantation  
am Houston Methodist und Weill Cornell  
Medical College  
Houston, TX, USA



The background features a large, light gray globe with a grid of latitude and longitude lines. To the left of the globe, there is a vertical line of seven orange dots of varying sizes, arranged in a slightly curved pattern. The entire scene is set against a light gray background with a white border on the left and bottom.

**Wann und wie sollte ein  
Lungentransplantationsempfänger  
auf Veränderungen der  
Lungenfunktion überwacht werden?**

# Überwachung auf Anzeichen einer Funktionsstörung des Allografts<sup>1,2</sup>



CLAD: Ein Überbegriff für die klinischen Manifestationen pathologischer Prozesse in den Atemwegen und Lungenparenchymkompartimenten des Lungengrafts, die 3 Monate nach LTx auftreten und zu einer signifikanten und anhaltenden Verschlechterung der Lungenfunktion führen (mit oder ohne radiologischen Veränderungen im Brustbereich)<sup>2</sup>

\*Im Allgemeinen über 6–12 Monate nach der Transplantation hinaus.

BL, Baseline; CLAD, chronische Transplantat-Dysfunktion; FEV<sub>1</sub>, forciertes Ausatemungsvolumen in einer Sekunde; FVC, forcierte Vitalkapazität; HRCT, hochauflösende Computertomografie; LTx, Lungentransplantation; TLC, gesamte Lungenkapazität.

1. Meyer KC et al. *Eur Respir J.* 2014;44:1479–503; 2. Verleden GM et al. *J Heart Lung Transplant.* 2019;38:493–503.



- **Welche Ursachen für eine FEV<sub>1</sub>-Verringerung sollten vor der Diagnose von CLAD ausgeschlossen werden?**

# Nicht CLAD-bedingte Reduzierungen des FEV<sub>1</sub><sup>1,2</sup>



## Faktoren, die zu einer Reduzierung des FEV<sub>1</sub> führen\*

- Reduzierte Lungenfunktion aufgrund **normaler Alterung**
- **Chirurgisch**, z. B. Lungenresektion nach Transplantation, Brustwandoperation, Schädigung des Nervus phrenicus
- **Mechanisch**, z. B. Atemwegsstenose, Gewichtszunahme, anhaltender Pleuraerguss
- **Lokale Infektion mit chronischer Vernarbung**, z. B. Abszess, Empyem oder Myzetom
- Jeder Faktor aus **Spalte 1 mit Instabilität für ≥6 Monate**
- Akut/subakut: **Allgemeine Infektion, CR** oder **AMR** oder Auswirkungen einer **Aspiration**
- Infiltration mit **Tumor** oder Infiltration des **Transplantats mit nachgewiesener rezidivierender Erkrankung**
- **Lungentoxizität** (medikamentenbedingt oder anderweitig)
- **Lungenarterienverengungen** oder **Embolien**

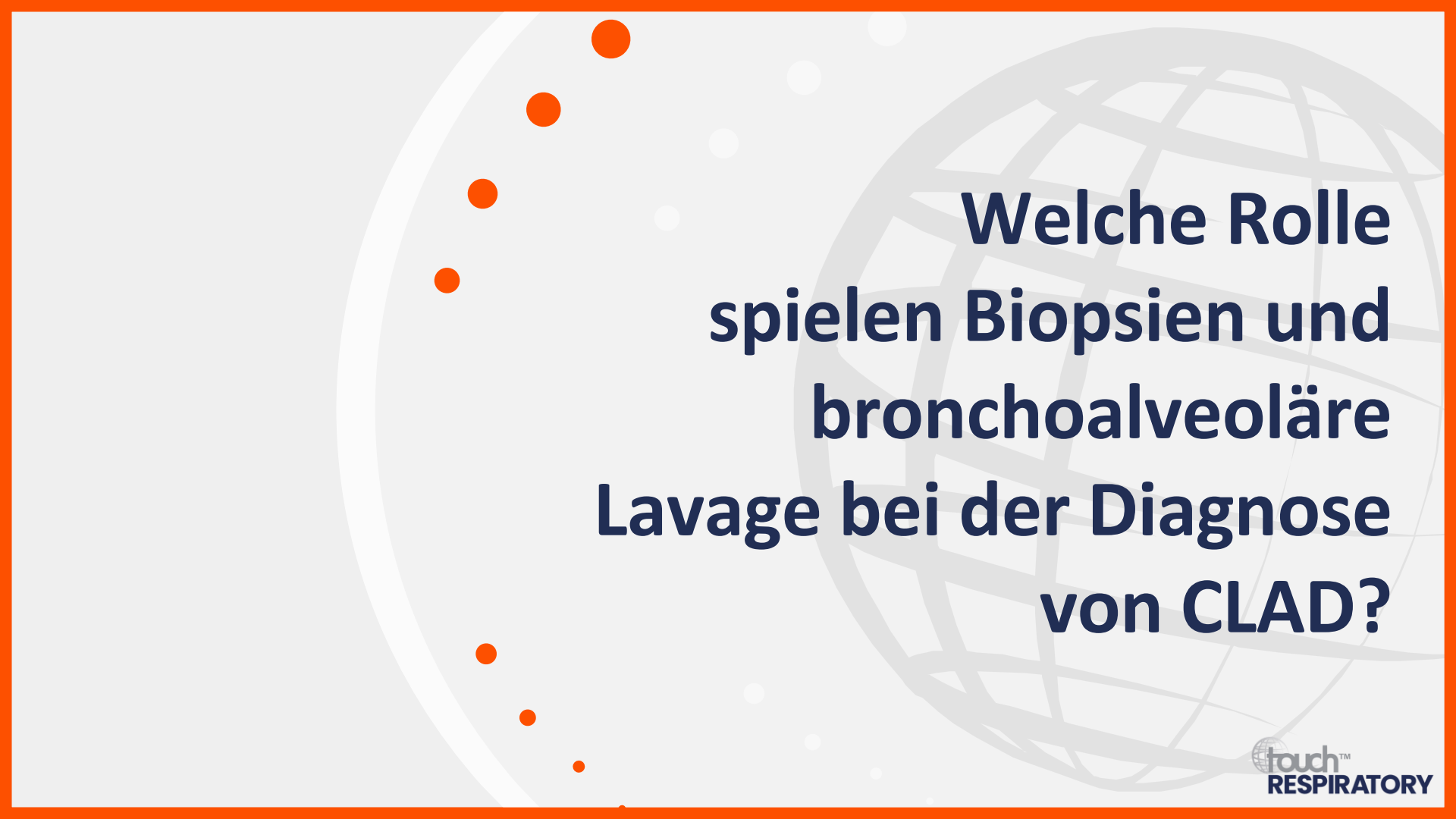
Die Neueinstellung des BL FEV<sub>1</sub> kann sinnvoll sein

Die Neueinstellung des BL FEV<sub>1</sub> ist nie sinnvoll

\*Darüber hinaus kann es vorkommen, dass die Patienten aufgrund eines Altersunterschieds zwischen Spender und Empfänger oder aufgrund einer intraoperativen Transplantatverkleinerung/Lobektomie keine normale prognostizierte Lungenfunktion erreichen.

AMR, antikörpervermittelte Abstoßung; BL, Baseline; CLAD, chronische Transplantat-Dysfunktion; CR, zelluläre Abstoßung; FEV<sub>1</sub>, forciertes Ausatemungsvolumen in einer Sekunde.

1. Meyer KC et al. *Eur Respir J.* 2014;44:1479–503; 2. Verleden GM et al. *J Heart Lung Transplant.* 2019;38:493–503.



**Welche Rolle  
spielen Biopsien und  
bronchoalveoläre  
Lavage bei der Diagnose  
von CLAD?**

# Rolle von Biopsien und BAL bei der Diagnose von BOS



## Transbronchiale Biopsie<sup>1,2</sup>

- Die Goldstandard-Diagnosemethode zum Ausschluss anderer Ursachen für einen FEV<sub>1</sub>-Rückgang, wie z. B. ACR
- BOS, kann nicht zuverlässig identifiziert werden



## Bronchoalveoläre Lavage<sup>1,3</sup>

- Bietet Informationen über immunologische, entzündliche und infektiöse Marker
  - BAL-Neutrophilie war an der Entwicklung von CLAD beteiligt
- Sollte auf Anzeichen einer Aspiration untersucht werden


Die transbronchiale Biopsie und die BAL spielen eine wichtige Rolle bei der Identifizierung behandelbarer Ursachen für eine Verringerung der Lungenfunktion, bevor eine definitive CLAD diagnostiziert wird.

ACR, akute zelluläre Abstoßung; BAL, bronchoalveoläre Lavage; BOS, Bronchiolitis-obliterans-Syndrom; CLAD, chronische Lungentransplantat-Dysfunktion;

FEV<sub>1</sub>, forciertes Ausatemungsvolumen in einer Sekunde.

1. Verleden GM et al. *J Heart Lung Transplant.* 2019;38:493–503; 2. Glanville AR et al. *ERJ Offene Res.* 2022;8:00185-2022;

3. Verleden SE et al. *Transplantation.* 2023;107:341–50.



# **Welche Rolle spielen Lungenfunktionstests und CT-Scans bei der Diagnose von BOS?**

# Etablierung des CLAD-Phänotyps<sup>1,2</sup>



## Definitive CLAD

≥20 % Rückgang des FEV<sub>1</sub> ± FVC für >3 Monate nach der ersten Messung



### PFTs

- FEV<sub>1</sub>:FVC <0,7, abnehmend
- TLC stabil/steigend



- FEV<sub>1</sub>:FVC >0,7
- TLC nimmt ab

- Obstruktion ± Einschränkung



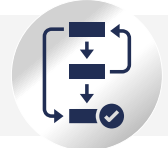
### CT-Scans

- Kein Hinweis auf eine Lungen- oder Pleurafibrose



- Mehrlobbige, anhaltende Parenchym- und/oder Pleura-Opazitäten

- CT-Opazitäten vorhanden oder nicht vorhanden



**BOS**  
(~65–70 %)

**Gemischt**  
(~5 %)

**RAS\***  
(10–35 %)

**Nicht definiert**  
(~10 %)

Restriktive, obstruktive, gemischte oder undefinierte klinische Phänotypen von CLAD werden anhand des vorherrschenden Beatmungsmusters, der TLC und des Vorhandenseins/Fehlens von Opazität bei CT-Scans des Brustkorbs definiert.

\*Der Patientenanteil variiert je nach Studie und hängt davon ab, ob der gemischte Phänotyp als separate Einheit anerkannt wird.

BOS, Bronchiolitis-obliterans-Syndrom; CLAD, chronische Lungentransplantat-Dysfunktion; CT, Computertomografie; FEV<sub>1</sub>, forciertes Ausatemungsvolumen in einer Sekunde;

FVC, forcierte Vitalkapazität; PFT, Lungenfunktionstests; RAS, restriktives Allotransplantat-Syndrom; TLC, gesamte Lungenkapazität.

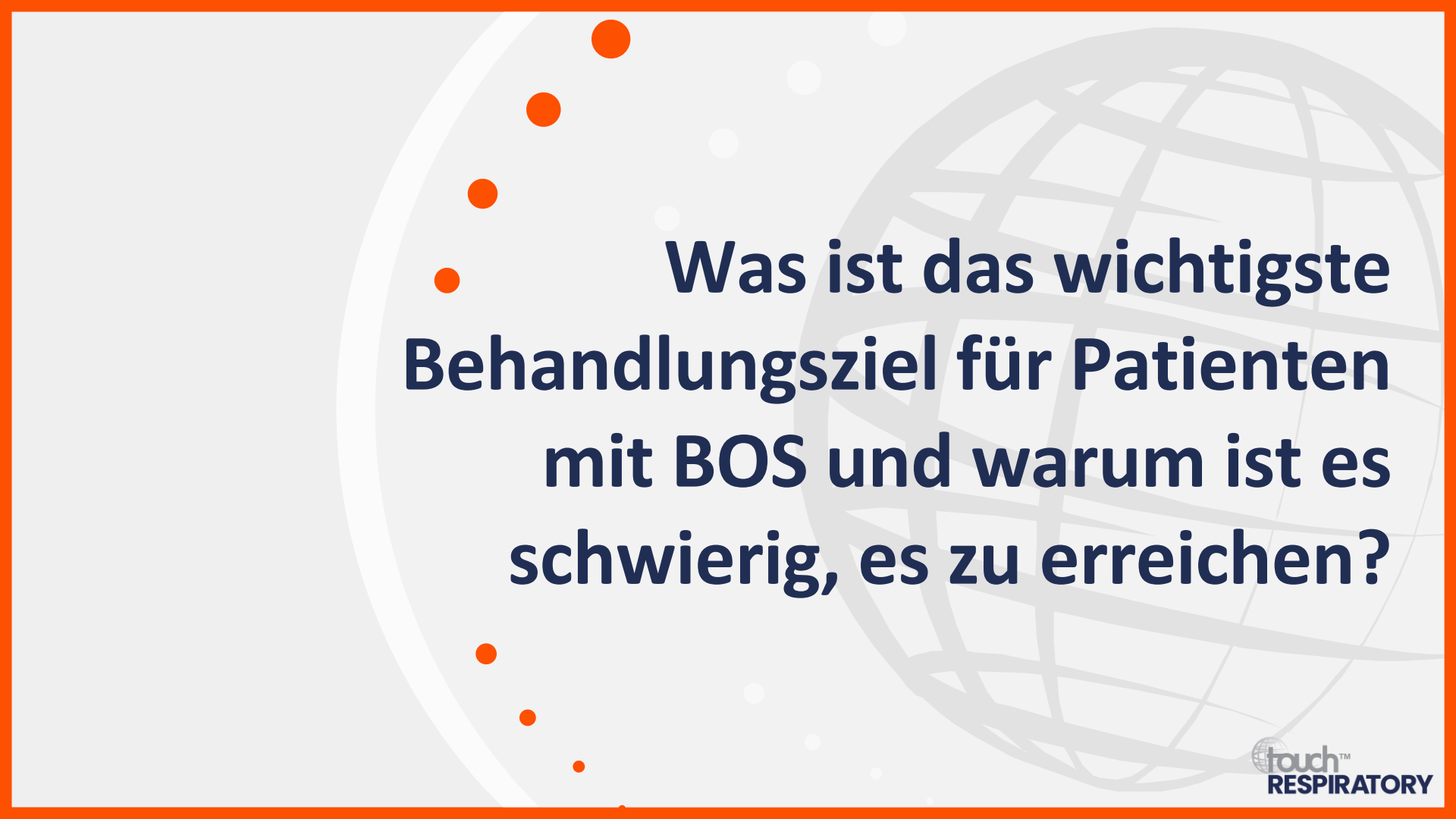
1. Verleden GM et al. *J Heart Lung Transplant.* 2019;38:493–503; 2. Glanville AR et al. *ERJ Open Res.* 2022;8:00185–2022.

# Überblick über die aktuelle Behandlungslandschaft beim Bronchiolitis-obliterans-Syndrom

## Dr. Aldo Iacono

Professor für Lungen- und Intensivmedizin  
sowie Herz-Thorax-Chirurgie und Direktor  
der Hofstra University/Northwell Health  
Hempstead, NY, Vereinigte Staaten

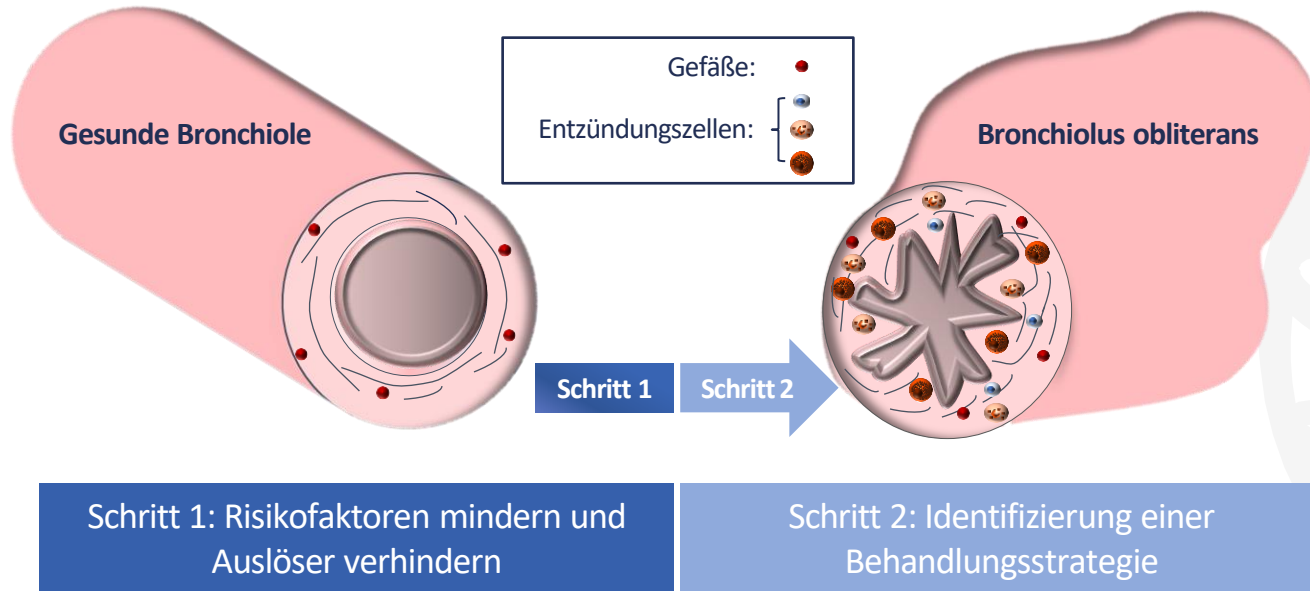


The background features a large, light gray globe with a grid of latitude and longitude lines. To the left of the globe, there is a vertical line of seven orange dots of varying sizes, arranged in a slightly curved pattern. The entire scene is set against a light gray background with a white border on the left and bottom.

**Was ist das wichtigste  
Behandlungsziel für Patienten  
mit BOS und warum ist es  
schwierig, es zu erreichen?**




# Behandlungsziele für BOS<sup>1-3</sup>



Das primäre Ziel der Behandlung ist die Verzögerung der irreversiblen, fibrotischen Atemwegsveränderungen und des fortschreitenden Verlusts der Lungenfunktion<sup>1</sup>

BOS, Bronchiolitis-obliterans-Syndrom.

1. Arjuna A et al. *Expert Rev Respir Med.* 2021;15:339–50; 2. Cleveland Clinic: Popcorn lung (bronchiolitis obliterans). Verfügbar unter: <https://bit.ly/3VH5pzm> (abgerufen am 24. April 2024); 3. Glanville AR et al. *ERJ Open Res.* 2022;8:00185-2022.



**Welche Ansätze gibt es derzeit für die Behandlung von BOS in der Erstbehandlung?**

# Strategien für die Behandlung von BOS in der Erstlinie



## CNI-Umstellung (Ciclosporin auf Tacrolimus)<sup>1,2</sup>

- Kann den Rückgang des FEV<sub>1</sub> stabilisieren/verlangsamen
- Mögliche Nebenwirkungen von Nephrotoxizität und Hyperglykämie
- Risiko schwerer Infektionen<sup>3</sup>

## Azithromycin<sup>1</sup>

- Kann das FEV erhöhen<sub>1</sub>
- Neutrophilie der Atemwege und frühzeitiger Beginn der Behandlung beeinflussen das Ansprechen
- Es wird empfohlen, die Behandlung so früh wie möglich einzuleiten, sogar vor der definitiven BOS-Diagnose
- Keine Verbesserung bei ≥50 % der Patienten
- Die häufigsten unerwünschten Wirkungen sind gastrointestinale Beschwerden


## Montelukast<sup>1</sup>

- Einige Hinweise auf einen verlangsamten FEV<sub>1</sub>-Rückgang
- Kann wirkungsvoll sein bei Azithromycin-refraktären Patienten im Spätstadium 1 BOS<sup>4</sup>
- Keine schwerwiegenden Nebenwirkungen
- Gemischte Resultate

BOS, Bronchiolitis-obliterans-Syndrom; CNI, Calcineurin-Inhibitor; FEV<sub>1</sub>, forciertes Ausatemungsvolumen in einer Sekunde.

1. Glanville AR et al. *ERJ Open Res.* 2022;8:00185-2022; 2. Meyer KC et al. *Eur Respir J.* 2014;44:1479-503;

3. FDA. Verschreibungsinformationen für Tacrolimus. Verfügbar unter: <https://bit.ly/3UygaTC> (abgerufen am 24. April 2024); 4. Ruttens D et al. *PLoS ONE.* 2018;13:e0193564.

The background features a large, light gray globe with a grid of latitude and longitude lines. To the left of the globe, there is a vertical line of seven orange dots of varying sizes. The entire scene is set against a light gray background with a white circular arc on the left side.

**Welche Ansätze  
gibt es derzeit für die  
Behandlung von BOS in der  
Zweitlinienbehandlung?**

# Strategien zur Behandlung von BOS in der Zweitlinie



## ATG<sup>1</sup>

- Offensichtlich wirksam bei der Stabilisierung oder Abschwächung des FEV<sub>1</sub> \*
- Kann in frühen Erkrankungsstadien wirksamer sein

- Besseres Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil mit Kaninchen- vs. Pferde-ATG
- Zu den häufig auftretenden unerwünschten Ereignissen zählen infusionsbedingte Reaktionen, CRS, Leukopenie, Thrombozytopenie sowie Infektionen

## ECP<sup>2</sup>

- Verlangsamt den Rückgang des FEV<sub>1</sub>

- Teuer, nicht überall verfügbar und für manche Patienten belastend
- Gut verträglich

## TLI<sup>2,3</sup>

- Verlangsamt den Rückgang des FEV<sub>1</sub>, auch bei Patienten, die nicht auf Azithromycin ansprechen

- Absetzen der Behandlung aufgrund von Knochenmarksuppression und Infektionen

\*Bei einer Untergruppe von Patienten mit CLAD, einschließlich RAS.

ATG, Anti-Thymozyten-Globulin; BOS, Bronchiolitis-obliterans-Syndrom; CLAD, chronische Lungen-Allotransplantat-Dysfunktion; CRS, Zytokinfreisetzungssyndrom; ECP, extrakorporale Photopherese; FEV<sub>1</sub>, forciertes Ausatemungsmuskeln in einer Sekunde; RAS, restriktives Allotransplantat-Syndrom; TLI, gesamte lymphoide Bestrahlung.

1. Bos S et al. *Pharmacol Rev.* 2023;75:1200–17; 2. Glanville AR et al. *ERJ Open Res.* 2022;8:00185-2022; 3. Arjuna A et al. *Expert Rev Respir Med.* 2021;15: 339–50.



# **Wann sollten Patienten zur erneuten Transplantation überwiesen werden?**

# Behandlungsmöglichkeiten für BOS in der Drittlinienbehandlung



CNI-Umstellung  
(Ciclosporin auf Tacrolimus)

Azithromycin

Montelukast

Zeile 1



ATG

ECP

TLI

Zeile 2



**Lungenretransplantation**

Zeile 3

- Für sorgsam ausgewählte Patienten, die behandlungsresistent sind<sup>1,2</sup>
- Ein- und Fünfjahresüberleben vergleichbar mit primärer Lungentransplantation<sup>2,3</sup>
- Mangel an Spenderlungen<sup>2,3</sup>
- Höhere Raten von kardiopulmonalen Bypassen, Reexploration wegen Blutungen und extrakorporaler Membranoxygenierung nach der Retransplantation wegen primärer Transplantatdysfunktion als bei Primärtransplantatempfängern<sup>2,3</sup>

# Erweiterung des Instrumentariums: Zukünftige Entwicklungen für das Bronchiolitis- obliterans-Syndrom

## Dr. Aldo Iacono

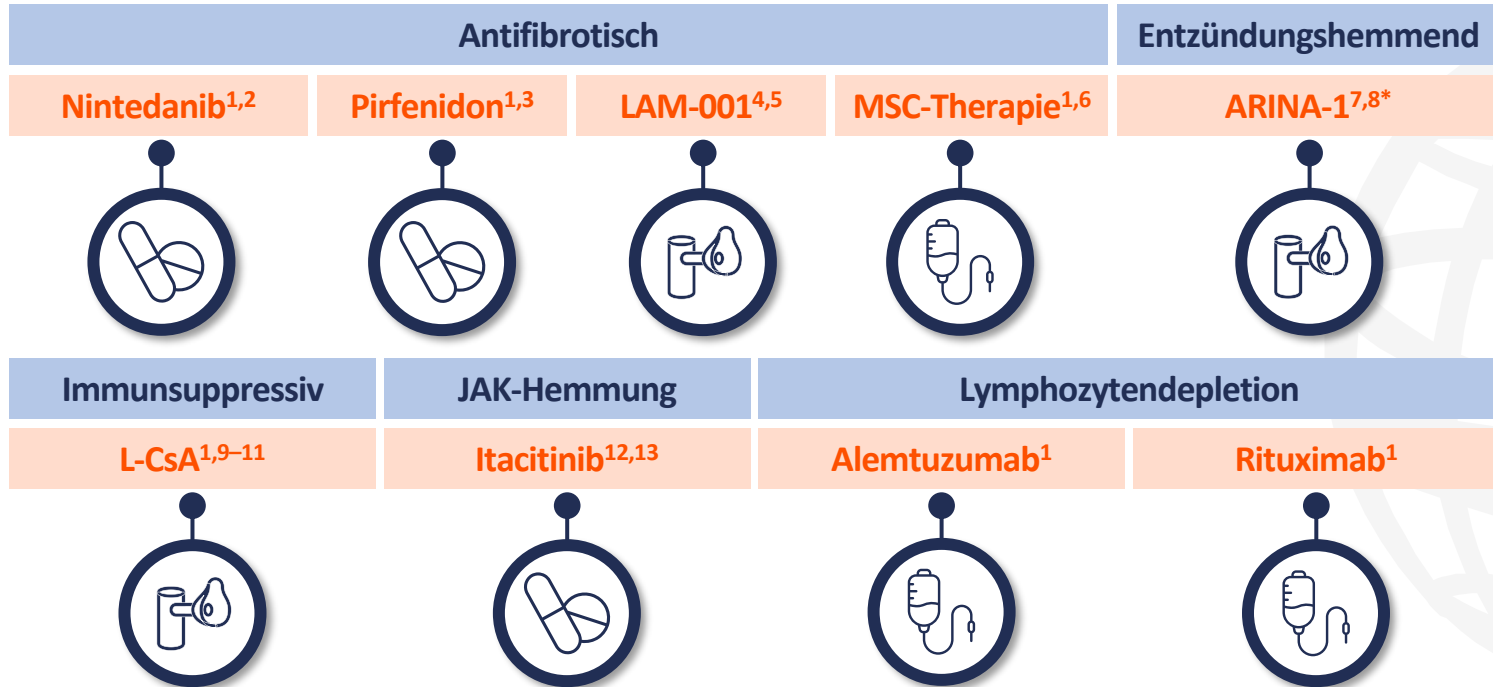
Professor für Lungen- und Intensivmedizin  
sowie Herz-Thorax-Chirurgie und Direktor  
der Hofstra University/Northwell Health  
Hempstead, NY, Vereinigte Staaten





**Welche  
Schlüsselwirkstoffe  
werden zur Behandlung  
von BOS nach einer  
Lungentransplantation  
untersucht?**

# Prüfpräparate für BOS nach einer Lungentransplantation



\*Ascorbinsäure und Glutathion.<sup>7</sup>

BOS, Bronchiolitis-obliterans-Syndrom; JAK, Januskinase; L-CsA, liposomales Ciclosporin A; MSC, mesenchymale Stammzelle.

1. Glanville AR et al. *ERJ Open Res.* 2022;8:00185-2022; 2. ClinicalTrials.gov. NCT03283007; 3. ClinicalTrials.gov. NCT02262299; 4. ClinicalTrials.gov. NCT06018766;

5. Arjuna A et al. *Expert Rev Respir Med.* 2021;15:339-50; 6. ClinicalTrials.gov. NCT02181712; 7. ClinicalTrials.gov. NCT05654922; 8. Clinical Trials Arena.

Verfügbar unter: <https://bit.ly/3Q3yBxb> (abgerufen am 24. April 2024); 9 ClinicalTrials.gov. NCT03657342; 10. ClinicalTrials.gov. NCT03656926; 11. ClinicalTrials.gov. NCT04039347;

12. ClinicalTrials.gov. NCT04640025; 13. ClinicalTrials.gov. NCT03978637. Klinische Studien sind verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov> unter Verwendung der Studienkennung (abgerufen am 24. April 2024).

**Welche Rolle könnte die  
Lymphozytendepletion bei der  
Behandlung von BOS bei Menschen,  
die eine Lungentransplantation  
erhalten haben, spielen?**

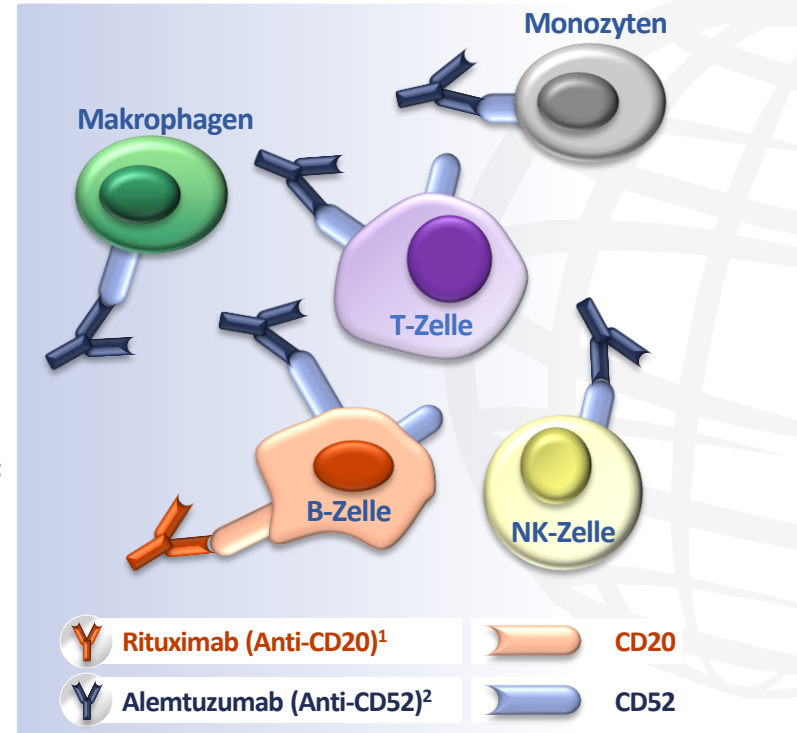
# Rolle von Lymphozyten-depletierenden Substanzen bei der Behandlung von BOS

## Rituximab

- **CTOTC-08-Studie; Kinder nach LTx (N=27):**  
Rituximab-Induktion + SoC\* reduzierte die Inzidenz der DSA-Entwicklung signifikant vs Placebo + SoC ( $p=0,017$ )<sup>1</sup>
- **Retrospektive Aktenuntersuchung (2008–2018, N=8):**  
Rituximab kann bei ausgewählten Patienten das Fortschreiten einer AMR verhindern<sup>2</sup>

## Alemtuzumab

- **Die Datenbank des United Network for Organ Sharing; erwachsene Empfänger von doppelter LTx, 2006–2013 (N=6.117):** Geringere Inzidenz von BOS nach 5 Jahren mit Alemtuzumab-Induktion vs. Basiliximab oder keiner Induktion ( $p<0,001$ )<sup>3</sup>
- **LTx-Empfänger, die mit Alemtuzumab als Notfalltherapie behandelt wurden (N=51):**  
Das Ausbleiben einer BOS-Progression war 53 % nach 180 Tagen<sup>4</sup>
- **Retrospektive Studien und eine Fallserie** berichten von einer Abschwächung des Lungenfunktionsverlusts, insbesondere im frühen vs. späten Stadium von BOS,<sup>3–5</sup> es ist unklar, ob dies eine direkte Auswirkung der Behandlung ist<sup>6</sup>
- Verbunden mit einem hohen Risiko für infektiöse Komplikationen<sup>6</sup>



\*SoC umfasst RATG und Tacrolimus, Mycophenolatmofetil und Kortikosteroid-Erhaltungssimmunsuppression.<sup>1</sup>

AMR, Antikörper-vermittelte Abstoßung; BOS, Bronchiolitis-obliterans-Syndrom; CD, Differenzierungscluster; DSA, spenderspezifischer Antikörper;











LTx, Lungentransplantation; NK, natürlicher Killer; RATG, Kaninchen-Anti-Thymozyten-Globulin; SoC, Behandlungsstandard.

1. Sweet SC et al. *Am J Transplant.* 2022;22:230–44; 2. Yamanashi K, et al. *Gen Thorac Cardiovasc Surg.* 2020;68:142–9; 3. Furuya Y, et al. *Am J Transplant.* 2016;16:2334–41;

4. Ensor CR, et al. *Clin Transplant.* 2017;31:e.12899; 5. Glanville AR, et al. *ERJ Open Res.* 2022;8:00185-2022; 6. Bos S et al. *Pharmacol Rev.* 2023;75:1200–17.

**Welche Rolle könnten  
Antifibrotika bei der  
Behandlung von Patienten  
spielen, die nach der  
Transplantation ein  
BOS entwickeln?**

# Klinische Studien mit antifibrotischen Wirkstoffen zur Behandlung von BOS


Wirkstoff	  Nintedanib <sup>1</sup>	 Pirfenidon <sup>2,3</sup>	 LAM-001 <sup>4</sup>	 MSC-Therapie <sup>5,6</sup>
Studie	 INFINITx-BOS, Phase III NCT03283007	EPOS, Phase II/III NCT02262299	INSPO-BOS, Phase II NCT06018766	Phase I NCT02181712
Behandlungsregime	 150 mg BID vs. Placebo über 6 Monate	Auftitriert auf 2.403 mg/Tag vs. Placebo über 6 Monate	QD vs. Placebo über 48 Wochen	0,5 oder 1,0 Millionen Zellen/kg
Patienten	 <ul style="list-style-type: none"> <li>N=80</li> <li>BOS (Grad 0p–2) nach Einzel-/Doppel-LTx</li> <li>Azithromycin ≥4 Wochen vor Ende des Screeningzeitraums</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>N=90</li> <li>BOS (Grad 1–3) nach doppelter LTx</li> <li>Azithromycin ≥4 Wochen vor Studienbeginn</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>N=30</li> <li>BOS nach doppelter LTx</li> <li>Kein orales Sirolimus oder Everolimus ≥4 Wochen vor dem Screening</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>N=13</li> <li>Moderates bis schwere BOS (Stufe 3) nach Einzel-/Doppel-LTx</li> <li>Behandlung resistent</li> </ul>
Primärer Endpunkt:	 Verringerung der FEV <sub>1</sub> -Abnahmerate <sub>1</sub> über 6 Monate	Veränderung des FEV <sub>1</sub> über 6 Monate	PFS und Veränderung des FEV <sub>1</sub> über 48 Wochen; Sicherheit und Verträglichkeit	Sicherheit und Veränderung der PFTs über 2 Wochen
Fertigstellung	 <b>Voraussichtliche Fertigstellung Juni 2024</b>	<b>Abgeschlossen im Dezember 2019</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Negative Ergebnisse<sup>7</sup></li> </ul>	<b>Voraussichtliche Fertigstellung Dezember 2025</b>	<b>Abgeschlossen im August 2021</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Gut verträglich, mit Anzeichen eines stabilisierten FEV<sub>1</sub></li> </ul>

BID, zweimal täglich; BOS, Bronchiolitis-obliterans-Syndrom; FEV<sub>1</sub>, forciertes Ausatemungsvolumen in einer Sekunde; LTx, Lungentransplantation; MSC, mesenchymale Stammzelle; PFS, progressionsfreies Überleben; PFT, Lungenfunktionstest; QD, täglich.

1. ClinicalTrials.gov. NCT03283007; 2. ClinicalTrials.gov. NCT02262299; 3. Perch M et al. *J Heart Lung Transplant.* 2020;39:S12; 4. ClinicalTrials.gov. NCT06018766;





















5. ClinicalTrials.gov. NCT02181712; 6. Erasmus DB et al. *Stem Cells Transl Med.* 2022;11:891–9; 7. Glanville AR et al. *ERJ Open Res.* 2022;8:00185-2022.

Klinische Studien sind verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov> unter Verwendung der Studienkennung (abgerufen am 24. April 2024).



**Welche Rolle könnte  
aerosolisiertes liposomales  
Ciclosporin bei der  
Behandlung von BOS nach  
einer Lungentransplantation  
spielen?**

# Klinische Studien mit L-CsA zur Behandlung von BOS

Wirkstoff	L-CsA			
Studie	 <b>BOSTON-1, Phase III<sup>1</sup></b> NCT03657342	 <b>BOSTON-2, Phase III<sup>2</sup></b> NCT03656926	 <b>BOSTON-3, Phase III OLE<sup>3</sup></b> NCT04039347	 <b>Phase IIb<sup>4,5</sup></b> NCT01650545
Behandlungsregime	 5 mg BID + SoC vs. SoC allein für 48 Wochen	 10 mg BID + SoC vs. SoC allein für 48 Wochen	 5 mg BID + SoC oder 10 mg BID + SoC für 24 Wochen	 5 mg oder 10 mg BID* + SoC vs. SoC allein für 48 Wochen <sup>†</sup>
Patienten	 <ul style="list-style-type: none"> <li>• N=220</li> <li>• BOS nach Einzel-LTx</li> <li>• Tacrolimus-basierter SoC</li> </ul>	 <ul style="list-style-type: none"> <li>• N=220</li> <li>• BOS nach doppelter LTx</li> <li>• Tacrolimus-basierter SoC</li> </ul>	 <ul style="list-style-type: none"> <li>• N=262</li> <li>• Abgeschlossene Teilnahme an BOSTON-1 oder BOSTON-2</li> </ul>	 <ul style="list-style-type: none"> <li>• N=21</li> <li>• BOS (Grad 1 oder 2) nach einfacher/doppelter LTx</li> <li>• Tacrolimus-basierter SoC</li> </ul>
Primärer Endpunkt:	 Mittlere Änderung des FEV <sub>1</sub> von BL zu Woche 48	 Mittlere Änderung des FEV <sub>1</sub> von BL zu Woche 48	 Mittlere Änderung des FEV <sub>1</sub> von BL zu Woche 24	 PFS <sup>‡</sup> und BOS-Fortschritt nach Gradwechsel über 48 Wochen
Fertigstellung	 <b>Geschätzter Abschluss</b> November 2024	 <b>Voraussichtliche Fertigstellung</b> Oktober 2024	 <b>Geschätzter Abschluss</b> September 2024	 <b>Abgeschlossen im November 2019</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Stabilisiertes FEV<sub>1</sub> ohne systemische Toxizität</li> </ul>

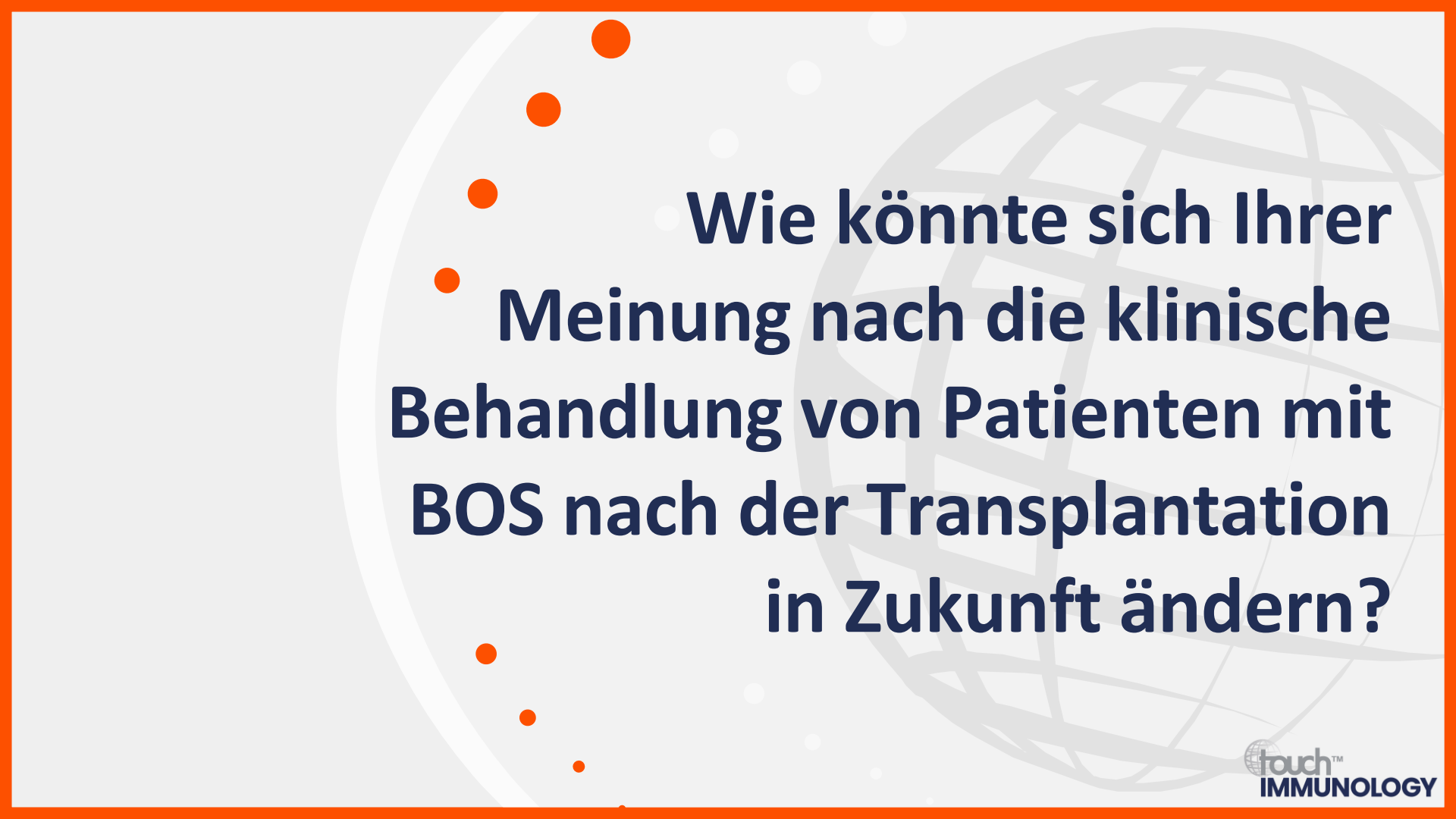
\*5 mg L-CsA für einfache LTx und 10 mg für doppelte LTx. †Patienten im L-CsA-Arm erhielten L-CsA für 24 Wochen, gefolgt vom SoC für 24 Wochen.

‡Kein Rückgang des FEV<sub>1</sub> um ≥20 %, keine erneute Transplantation oder Tod.

BID, zweimal täglich; BL, Baseline; BOS, Bronchiolitis-obliterans-Syndrom; FEV<sub>1</sub>, forciertes Ausatemungsvolumen in einer Sekunde; L-CsA, liposomales Ciclosporin A; LTx, Lungentransplantation; OLE, Open-Label-Verlängerung; PFS, progressionsfreies Überleben; SoC, Behandlungsstandard.

1. ClinicalTrials.gov. NCT03657342; 2. ClinicalTrials.gov. NCT03656926; 3. ClinicalTrials.gov. NCT04039347; 4. Iacono A et al. *ERJ Open Res.* 2019;5:00167-2019; 5. ClinicalTrials.gov. NCT01650545. Klinische Studien sind verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov> unter Verwendung der Studienkennung (abgerufen am 24. April 2024).



The background features a light gray globe with a grid of latitude and longitude lines. To the left of the globe, there is a vertical line of orange dots of varying sizes. The text is centered in a bold, dark blue font.

**Wie könnte sich Ihrer  
Meinung nach die klinische  
Behandlung von Patienten mit  
BOS nach der Transplantation  
in Zukunft ändern?**