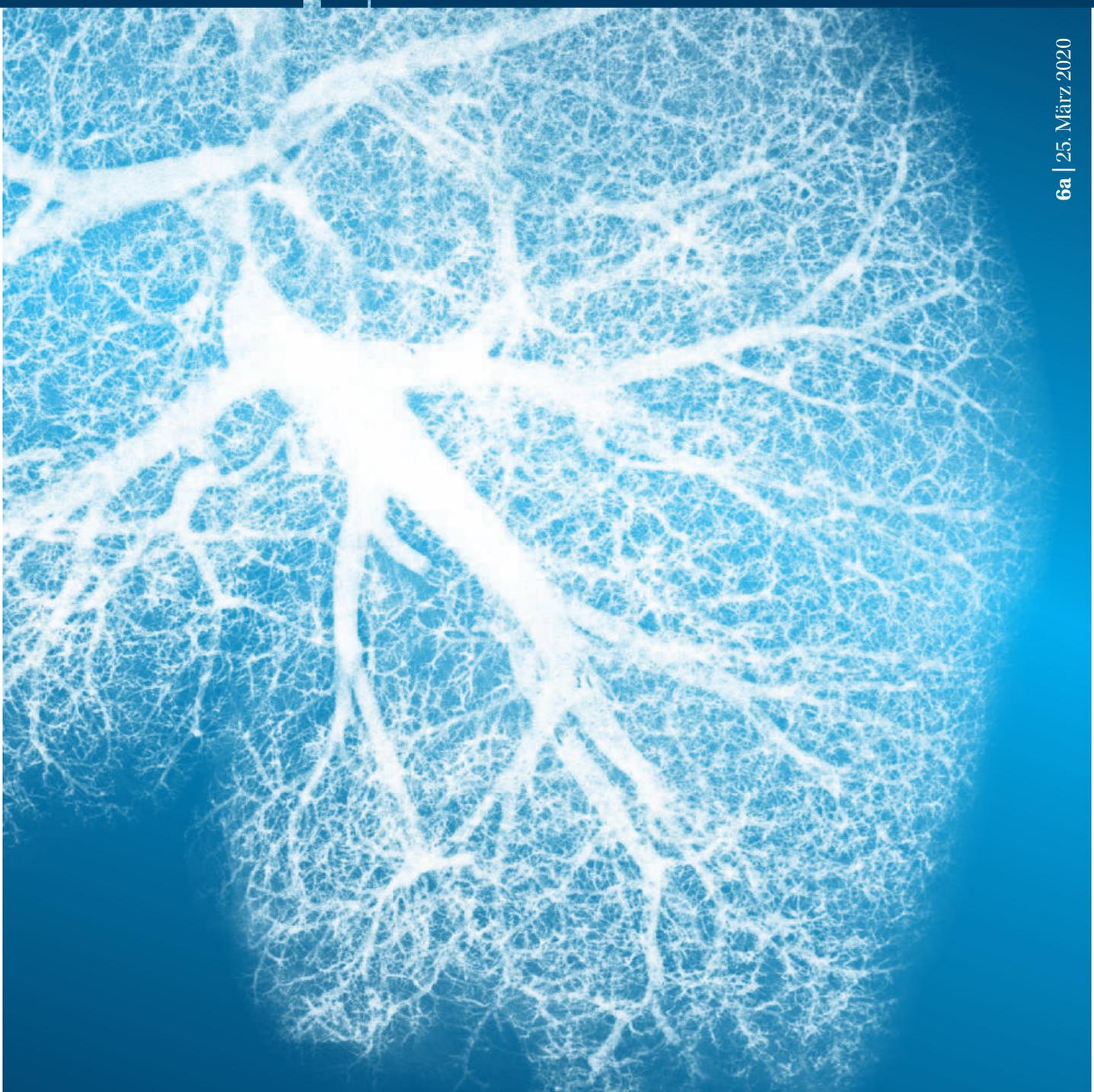


ÖZ

SPEZIAL

Österreichische
Ärztezeitung

6a | 25. März 2020



Pneumologie

Asthma bronchiale, COPD,
Bronchialkarzinom, ...

Sehr geehrte Kolleginnen,
Sehr geehrte Kollegen,

Pneumologische Erkrankungen gehören zu den häufigsten Erkrankungen weltweit: 2020 wird laut WHO die COPD die dritthäufigste Todesursache sein, gefolgt von der Pneumonie und dem Lungenkrebs. Die Tuberkulose ist die siebenthäufigste Todesursache. Somit befinden sich unter den zehn häufigsten Todesursachen weltweit vier pneumologische Erkrankungen. Gerade die COPD, Asthma und der Lungenkrebs bei Frauen sind in Österreich im Zunehmen.



© beigestellt

In dieser Spezial-Ausgabe der Österreichischen Ärztezeitung werden die rezenten Entwicklungen bei einer Reihe von pneumologischen Erkrankungen zusammengefasst.

Es hat sich viel in den letzten Jahren getan: Beim leichten Asthma gibt es neue Erkenntnisse für die Behandlung und die Biologika haben die Therapie des schweren Asthma revolutioniert. Im Kapitel über die Allergologie werden die wichtigsten diagnostischen Schritte sowie die neuen, besseren Möglichkeiten bei der spezifischen Immuntherapie genau beschrieben. Die neuen GOLD-Guidelines werden ausführlich für die Behandlung der COPD zusammengefasst. Wenn ein Patient mit COPD beatmet werden muss, gibt es dafür klare Empfehlungen wie auch für das akute hypoxämische Lungenversagen (ARDS). Wenn Sie bei der Lungenauskultation inspiratorisches Knisterrasseln hören, sollten Sie bei entsprechender Klinik (Belastungsdyspnoe und Husten) und Bildgebung an eine interstitielle Lungenerkrankung denken. Der diagnostische Algorithmus und die Therapiemodalitäten werden im Kapitel zur Idiopathischen Lungenfibrose beschrieben. Am Bronchialkarzinom sterben weltweit mehr Menschen als an jeder anderen Krebsart. Gerade hier gab es in den letzten Jahren eine Fülle an Innovationen und dank Molekularbiologie und anderer Techniken haben Patienten selbst im metastasierten Stadium eine deutlich längere Lebenserwartung. Eine Übersicht über die ambulant erworbene Pneumonie finden Sie ebenso vor wie eine Empfehlung zum Vorgehen beim Pleuraerguss. Als weiteres infektiologisches Thema wird die Tuberkulose behandelt, die zwar in unseren Breiten selten vorkommt, aber immerhin ist ein Viertel der Menschheit mit dem *Mycobacterium tuberculosis* infiziert. Schließlich bekommen Sie Einblick in seltenerer Lungenerkrankungen wie die pulmonale Hypertonie, die zystische Fibrose und den Alpha-1-Antitrypsin-Mangel.

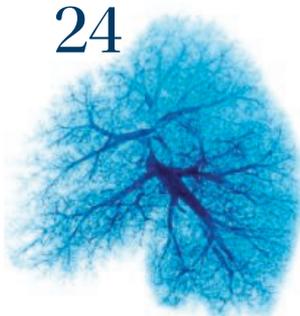
Viel Freude beim Lesen wünscht Ihnen

Prim. Univ. Prof. Dr. Peter Schenk, MSc, MBA

Inhalt

- 4 Mildes Asthma bronchiale
- 8 Ambulant erworbene Pneumonie
- 16 Moderne Allergiediagnostik und -Therapie
- 24 Schweres Asthma bronchiale
- 30 COPD
- 38 Beatmung und Intensivmedizin
- 42 Bronchialkarzinom
- 48 Pleuraerguss
- 52 Tuberkulose
- 56 Pulmonale Hypertonie
- 58 Idiopathische Lungenfibrose
- 64 Cystische Fibrose
- 66 Alpha-1-Antitrypsin-Mangel

24

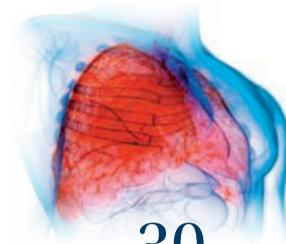


Schweres Asthma

Für Patienten mit schwerem Asthma steht eine große Auswahl an wirksamen Therapieoptionen zur Verfügung.

COPD

Ein Update der GOLD-Empfehlungen zur Behandlung der COPD wurde im November 2019 publiziert.

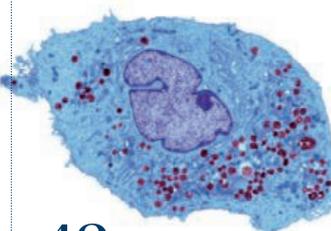


30

Bronchialkarzinom

In den letzten Jahren sind herausragende Erfolge in der Früherkennung und im Management erzielt worden.

42





Mildes Asthma bronchiale

Beim milden Asthma bronchiale sind ICS/Formoterol oder ICS nach den neuen Empfehlungen die erste Therapiewahl. Man kann davon ausgehen, dass die Therapie bei circa 25 Prozent der betroffenen Patienten mit leichtem Asthma in Österreich dementsprechend angepasst werden sollte.

Asthma ist eine inflammatorische Atemwegserkrankung, die durch eine variable Atemwegsobstruktion mit Atemnot, pfeifenden Atemgeräuschen und Husten gekennzeichnet ist. Grundsätzlich hat Asthma eine hohe Prävalenz – insgesamt sind rund fünf Prozent der Bevölkerung betroffen; bei bestimmten Altersgruppen, wie etwa Kindern und Jugendlichen, beträgt die Prävalenz bis zu zehn Prozent.

Im klinischen Verlauf wird die Erkrankung geprägt von Exazerbationen, die durch unterschiedliche Trigger ausgelöst werden können, und täglichen Symptomen wie Atemnot und Husten, die unterschiedlich stark ausgeprägt sein können. Beide Komponenten sind in die Behandlung einzubeziehen.

Mildes Asthma ist durch intermittierende Symptome gekennzeichnet. Das heißt, im Verlauf kann es auch zu Phasen mit sehr wenigen oder gar keinen Symptomen kommen. Exazerbationen kommen jedoch auch bei milden Asthmatikern vor und können auch in dieser Patientengruppe schwer verlaufen und sogar lebensbedrohlich sein. Etwa 30 bis 40 Prozent der Asthma-Exazerbationen treten bei milden Asthmatikern auf. Die Gefahr, dass durch die Klassifizierung „mild“ oder „leicht“ suggeriert wird, dass mildes Asthma einen harmlosen Verlauf nehmen

wird und auch unbehandelt bleiben kann, darf daher nicht unterschätzt werden.

Die täglichen Symptome sollte der Patient am besten mittels eines Tagebuches im Hinblick auf Häufigkeit, Zusammenhang mit Aktivitäten oder Auslösern, Tages- oder Nachtzeit und auf den Schweregrad dokumentieren.

Im Verlauf kann daraus abgelesen werden, wie gut die Kontrolle der Erkrankung gelingt:

Beurteilt wird immer, wie oft pro Woche innerhalb der letzten vier Wochen folgende Ereignisse beobachtet wurden:

- Asthma-Symptome tagsüber > zweimal wöchentlich Ja/Nein
- Nächtliches Erwachen wegen Symptomen? Ja/Nein
- Notfall-„Spray“ benötigt? Ja/Nein
- Aktivität eingeschränkt? Ja/Nein

Bei einer optimalen Asthma-Kontrolle ergeben die Fragen 0 Punkte. Sind ein bis zwei Fragen positiv beantwortet, gilt das Asthma als teilweise kontrolliert, bei drei bis vier positiven Antworten als unkontrolliert.

Durch die intermittierende Symptomatik beim milden Asthma werden Patienten oft nur mit kurzwirksamen inhalativen Betamimetika (SABA) behandelt. Die zugrundeliegende Annahme ist, dass Patienten, die nicht regelmäßig unter Symptomen leiden, nur einen geringeren Leidensdruck empfinden und daher keine Therapietreue zeigen würden. Am ehesten würden die Patienten im Bedarfsfall die Bronchodilatation unmittelbar spüren und sie daher verwenden. Bis 2018 war diese Empfehlung daher auch als Expertenmeinung in den internationalen und nationalen Asthma-Leitlinien vertreten.

Allerdings lässt diese pragmatische Vorgangsweise einige Aspekte unberücksichtigt:

1. Auch milde Asthmatiker haben schwere Exazerbationen und sind dadurch gefährdet.
2. Ausschließlich mit kurzwirksamen Betamimetika die Symptome zu behandeln, lässt die Asthma-Inflammation unbehandelt, obwohl es eine chronisch inflammatorische Erkrankung ist.
3. Wenn sich das Asthma der Patienten verschlechtert und sie zu einer regelmäßigen täglichen Therapie übergeführt werden sollen, ist inhalatives Kortikosteroid (ICS) obligat. Dies ist Patienten allerdings oft sehr schwer zu erklären, was die Therapieadhärenz weiter schwächt.

**SABA-Monotherapie
ist nicht mehr
empfohlen.**

Auf Basis dieser Paradoxa der Asthmatherapie, wurde in einigen 2018/19 publizierten Studien nachgewiesen, was die Pathophysiologie schon erwarten ließ: O'Byrne untersuchte in einer Studie mit mehr als 3.800 milden Asthma-Patienten die SABA-Mono-Gabe im Vergleich zu LABA/ICS (langwirksame Betamimetika + inhalatives Kortikosteroid) und ICS alleine. Das Ergebnis zeigte einer längere Exazerbations-freie Zeit (>34 Wochen) für Patienten unter LABA/ICS als für Patienten mit einer SABA-Monotherapie. Im Vergleich zur ICS-Monotherapie konnte durch die Kombinationstherapie aus LABA/ICS eine ICS-Dosis-Einsparung von 17 Prozent gemessen werden.

Diese Ergebnisse konnten 2019 durch eine Studie aus Neuseeland bestätigt werden: Hierbei wurde eine signifikante Reduktion von schweren Exazerbationen bei milden Asthmapatienten durch den Einsatz einer Kombinationstherapie LABA/ICS bei Bedarf nachgewiesen.

Mit inhalativem Kortison könnte in Bezug auf die Bekämpfung von Exazerbationen zwar derselbe Effekt erreicht werden, aber die Bronchialverengung, die durch die Hyperreaktivität verursacht wird und die Symptome von Atemnot stark fördert, wird akut nicht verbessert. Die Kombinationstherapie führt zur Bronchodilatation und zur Reduktion von Atemnot in wenigen Minuten, wenn ein »



» schnellwirksamer Wirkungsanteil im LABA enthalten ist, wie bei Formoterol. Die ICS-Wirkung entfaltet sich mit Verzögerung, kommt aber nachhaltig zur Wirkung. Der Vorteil liegt in der Kombination der Wirkstoffe in einem Inhalator, weil die Kortisondosis dann an die Bedarfswirkung bei Atemnot gekoppelt ist. Daraus erklärt sich, dass durch die Kombinationstherapie Kortison eingespart werden kann und dennoch die Exazerbationen drastisch reduziert werden. Wenn die Wirkstoffe in getrennten Inhalatoren angewendet werden, besteht die Gefahr, dass die Bronchodilatoren wesentlich häufiger verwendet werden als das ICS und die Patienten dadurch glauben, dass sie eine gute Asthmakontrolle hätten.

Die Daten aus den vorliegenden Studien beziehen sich nur auf die Kombination aus LABA mit einem rasch und langwirksamen Wirkanteil (Formoterol) und ICS. Die Wirkung wird für andere Kombinationen ähnlich eingestuft; das Ergebnis ist allerdings nicht 1:1 übertragbar.

Die Therapieempfehlung für mildes Asthma wurde jedenfalls basierend auf diesen Ergebnissen in den internationalen Behandlungsempfehlungen geändert:

- SABA-Monotherapie ist nicht mehr empfohlen.
- ICS/Formoterol oder ICS sind die erste Therapiewahl beim milden Asthma bronchiale.

Man kann davon ausgehen, dass circa 25 Prozent der Patienten mit mildem Asthma in Österreich einen Anpassungsbedarf der Therapie an die neuesten Leitlinien-Empfehlungen haben.

Um Patienten, die bereits gute Erfahrung mit der Wirkung von Bronchodilatoren haben, von den Behandlungsvorteilen einer Kombinationstherapie zu überzeugen, brauchen Ärzte gute Argumente. Dabei kann das Asthmatagebuch, das die Frequenz der SABA-Verwendung dokumentiert, eine Hilfestellung bieten, um Patienten die Selbstkontrolle zu erleichtern. Die Chance die Therapie-freien Intervalle zu erhöhen, ist für Patienten besser

Erste Therapiewahl
sind ICS/Formoterol
oder ICS.

nachvollziehbar, wenn dies dokumentiert und im Arzt-Patienten-Gespräch besprochen wird. Für Patienten, die kein Tagebuch führen, kann der Asthma Control Test (ACT) regelmäßig das Ausmaß der Kontrolle dokumentieren.

Als behandelnder Arzt – und das ist in vielen Fällen der Hausarzt – sieht man die Patienten, die ihr Asthma nicht gut kontrollieren, häufig erst, wenn eine Exazerbation eingetreten ist, weil die Patienten die Symptome selbst mit höheren Dosen von SABA korrigieren und daher den Arzt nicht aufsuchen oder auch die Symptome gar nicht berichten. Daher ist es dringend erforderlich, dass eine regelmäßige Asthmakontrolle erfolgt. Die primäre Einstellung des Asthmas mit inhalativen Steroiden ist die wichtigste Schiene der Therapie und ist gepaart mit lang wirksamen Betamimetika als Bedarfsmedikation sehr effektiv. SABA als Notfallmedikation erübrigen sich damit beim milden Asthma, weil das Kombinationspräparat gleichzeitig auch das Notfallmedikament ist.

Literatur

¹⁾ Dusser D, Montani D, Chanez P, de Blic J, Delacourt C, Deschildre A, Devillier P, Didier A, Leroyer C, Marguet C, Martinat Y, Piquet J, Raheison C, Serrier P, Tillie-Leblond I, Tonnel AB, Tunon de Lara M, Humbert M. Mild asthma: an expert review on epidemiology, clinical characteristics and treatment recommendations. *Allergy* 2007; 62(6): 591-604.

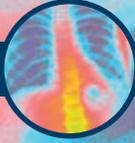
²⁾ O'Byrne PM, FitzGerald JM, Bateman ED, Barnes PJ, Zhong N, Keen C, Jorup C, Lamarca R, Ivanov S, Reddel HK. Inhaled Combined Budesonide-Formoterol as Needed in Mild Asthma. *The New England journal of medicine* 2018; 378(20): 1865-1876.

³⁾ Beasley R, Holliday M, Reddel HK, Braithwaite I, Ebmeier S, Hancox RJ, Harrison T, Houghton C, Oldfield K, Papi A, Pavord ID, Williams M, Weatherall M. Novel SST. Controlled Trial of Budesonide-Formoterol as Needed for Mild Asthma. *The New England journal of medicine* 2019; 380(21): 2020-2030.

Assoz. Prof. Dr. Sylvia Hartl
Interne Lungenabteilung, Sozialmedizinisches Zentrum
Baumgartner Höhe, Otto Wagner-Spital Wien

IMPRESSUM:

Medieninhaber und Verleger: Verlagshaus der Ärzte GmbH, Nibelungengasse 13, A-1010 Wien, www.aerztezeitung.at, Tel.: 01 512 44 86-0 // **Auflage:** 28.200 Stück // **ÖÄZ Sonderausgabe // Anzeigenleitung Österreichische Ärztezeitung:** Bernhard Mitterhauser // **Senior Key Account:** Michaela Thenius // **Disposition:** Anna Hisch // **Projektorganisation:** Marion Wangler, MA // **Wissenschaftliche Leitung:** Prim. Univ. Prof. Dr. Peter Schenk, MSc, MBA // **Grafik & Layout:** Irene Danter, Jessica Görz // Nachdruck und Wiedergabe, auch auszugsweise, nur mit schriftlicher Genehmigung der Verlagshaus der Ärzte GmbH // **Druck:** Ferdinand Berger & Söhne GmbH, A-3580 Horn // © **Coverfoto:** SPL, picturedesk.com; **Editorial:** beige stellt // **Mit freundlicher Unterstützung von:** Actelion, ALK Abello, Astra Zeneca, Austroplant, Boehringer Ingelheim, Chiesi, CSL Behring, Genericon, Glaxo Smith Kline, MCM Klosterfrau, Medis, Menarini Pharma, Mylan, ÖGP, Pfizer, Roche und Sanofi. Den vollständigen Firmenwortlaut entnehmen Sie bitte den jeweiligen Fachkurzinformationen auf den Seiten 70 bis 75 oder den jeweiligen Inseraten. **Allgemeine Hinweise:** Für den Inhalt der Artikel zeichnet der jeweilige Autor verantwortlich. Der besseren Lesbarkeit halber werden die Personen- und Berufsbezeichnungen nur in einer Form verwendet; dennoch sind sie natürlich gleichwertig auf beide Geschlechter bezogen.



Ambulant erworbene Pneumonie

In entwickelten Ländern stellt die Pneumonie die häufigste infektionsbedingte Todesursache dar. Vor allem ab dem 50. bis 60. Lebensjahr nimmt die Häufigkeit und Mortalität von ambulant erworbenen Pneumonien deutlich zu.

Einleitung

Der Begriff „ambulant erworbene Pneumonie“ (community acquired pneumonia, CAP) umfasst alle ergerbedingten Pneumonie-Formen, die nicht in Zusammenhang mit einem rezenteren Krankenhausaufenthalt stehen (keine Hospitalisierung in den letzten drei Monaten). In entwickelten Ländern stellt die Pneumonie die häufigste infektionsbedingte Todesursache dar. Die CAP-Häufigkeit und -Mortalität nimmt dabei ab dem 50. bis 60. Lebensjahr deutlich zu. Im klinischen Alltag ist die CAP abzugrenzen von der viel häufigeren akuten Bronchitis, die im Gegensatz zur CAP in den meisten Fällen harmlos verläuft und keiner antiinfektiven Therapie bedarf.

Wichtige Erreger und deren Relevanz

Die akute Bronchitis wird wie die CAP durch ein gut bekanntes virales und bakterielles Erregerspektrum bedingt. Bei der unkomplizierten akuten Bronchitis liegt in 90 Prozent eine virale Infektion vor (Rhinoviren bis 50 Prozent, gefolgt von Adeno-, Influenza-, Parainfluenzaviren, seltener Corona-, Entero-, RS-, Metapneumoviren). Bakterielle Bronchitiden sind dementsprechend selten (meist bedingt durch *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*) und in den

meisten Fällen ebenfalls selbstlimitierend. Somit wird eine akute unkomplizierte Bronchitis primär nicht antiinfektiv und wenn überhaupt rein symptomatisch behandelt. Zur symptomatischen Therapie der akuten Bronchitis gibt es interessanterweise kaum qualitativ hochwertige Studien. Da die akute Bronchitis im Erwachsenenalter in fast allen Fällen eine harmlose und selbstlimitierende Erkrankung ist, sind auch symptomorientierte Medikamente mit potentiellen Nebenwirkungen primär nicht indiziert. Dringlich zu empfehlen ist aber eine sofortige Nikotinkarenz. Auch eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr scheint sinnvoll. Sie beugt Dehydrierungen vor und die meisten Menschen empfinden warme und ggf. mit Honig gesüßte Getränke (Honig wirkt bei Kindern antitussiv) als wohltuend.

In Anbetracht der Tatsache, dass Placebo bereits eine 30- bis 40-prozentige Verbesserung der Hustensymptomatik bewirkt, können kostspielige oder potentiell nebenwirkungsreiche antitussive Medikamente für die akute Bronchitis ebenfalls nicht wirklich empfohlen werden. Die gilt für opioide, non-opioide wie auch pflanzliche oder homöopathische Arzneimittel. Bei Patienten mit bekannten obstruktiven Lungenerkrankungen und ausgeprägter Hustensymptomatik sollte jedoch die Intensivierung der inhalativen antiobstruktiven Therapie erwogen werden.

Tab. 1: CAP – ambulante oder stationäre Behandlung

Funktionalität	Definition	Therapieziel	CRB-65	Behandlungsort
Gut (Gruppe I a)	Bettlägerigkeit < 50 % des Tages	Vollständige Genesung	Relevant	Ambulant bei SpO2 > 90 % und CRB65 = 0
Eingeschränkt (Gruppe I b)	Bettlägerigkeit > 50 % des Tages	Vollständige Genesung	Nicht relevant ^a	Ambulant oder stationär ^{b,c}
Schlecht (Gruppe II)	Schwere Komorbidität mit bereits infauster Prognose	Besserung bzw. Palliation	Nicht relevant ^a	Ambulant, wenn soziale und pflegerische Versorgung gewährleistet ^c

CRB-65 Score: Verwirrtheit (confusion – C), Atemfrequenz (respiratory rate – R), Blutdruck (B), Alter (<65 Jahre)

^a Aufgrund der im Vordergrund stehenden Komorbiditäten ist der CRB65 nicht mehr prädiktiv bezüglich des Mortalitätsrisikos.

^b Es ist nicht nur auf die CAP zu achten, sondern auch auf gleichzeitig dekompensierte Grunderkrankungen (schwere COPD-Exazerbation, kardiale oder renale Dekompensation), die für sich bereits die stationäre Aufnahme notwendig machen können.

^c Die Entscheidung wird unter Abwägung der ambulanten klinischen, sozialen, pflegerischen Situation und unter Berücksichtigung des Patientenwillens getroffen.

Tab. 2: Ambulante antibiotische Therapie der bakteriellen CAP

	Antibiotikum	Alternative	Dauer
Keine Komorbiditäten	Amoxicillin	Doxycyclin, Moxifloxacin ¹ , Levofloxacin ¹ , Makrolid ²	5-7 Tage
Komorbid Patienten	Aminopenicillin/Beta-Laktamaseinhibitor	Doxycyclin, Moxifloxacin ¹ , Levofloxacin ¹ ,	5-7 Tage

¹ Fluorchinolone sind entsprechend der EMA-Warnung von 2018 unverändert nicht als Erstlinientherapie einzusetzen

² Bei Makroliden liegt die Pneumokokken- und auch die Staph. aureus-Resistenzrate in Österreich bei circa 15 Prozent und sind daher als Erstlinientherapie vor allem bei komorbiden Patienten nicht sinnvoll.

Die chronische Bronchitis ist im Gegensatz zur akuten Bronchitis nicht erregerbedingt. Sie ist eine Ausschlussdiagnose und ist definiert als unspezifischer Husten und Auswurf an den meisten Tagen des Jahres, jedoch mindestens drei Monate lang in zwei aufeinanderfolgenden Jahren. Mögliche Ursachen der chronischen Bronchitis sind vielfältig; die häufigste Ursache ist jedoch das Rauchen.

Bei der CAP findet sich ein ähnliches Erregerspektrum wie bei der akuten Bronchitis; jedoch dominieren bei der CAP die bakteriellen Infektionen (einzig Chlamydia pneumoniae wird nicht mehr als relevanter CAP-Erreger betrachtet). Aus diesem Grund und wegen der potentiellen Gefährlichkeit jeder CAP ist eine antibiotische Therapie bei CAP immer indiziert.

Das im Einzelfall anzunehmende mögliche Erregerspektrum, die empirische Therapie und der Verlauf einer CAP werden im konkreten Einzelfall wesentlich vom Alter, Expositionsrisiken, Jahreszeit (Influenza-Saison), Grunderkrankungen und stattgehabten Präventionsmaßnahmen beeinflusst. Im Gegensatz zur nosokomial erworbenen Pneumonie (hospital acquired pneumonia, HAP) muss in Österreich bei der kalkulierten Therapie einer CAP aber nicht mit multiresistenten Erregern (MRE) gerechnet werden.

Die mit Abstand häufigsten und gefährlichsten pneumotropen Erreger sind in Europa Influenzaviren und Pneumokokken. Zwischen 2016 und 2019 gab es in Österreich jährlich zwischen

1.300 und 4.400 Todesfälle durch Influenza. Diese Zahlen werfen ernsthafte Fragen auf. Obwohl die Influenzaimpfung im österreichischen Impfplan seit Jahren empfohlen wird (inklusive Kinder ab dem vollendeten 6. Lebensmonaten und Schwangere), lassen sich letztendlich nur zehn Prozent der Allgemeinbevölkerung und nur 20 bis 30 Prozent der Risikopatienten gegen Influenza impfen. Selbst die Durchimpfungsraten der Beschäftigten im medizinischen Bereich sind äußerst niedrig, was ein nosokomiales Infektionsrisiko für vulnerable Patientengruppen mit sich bringt.

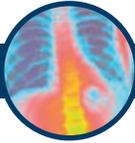
Symptomatik und Diagnostik

Bei einer akuten Hustensymptomatik muss eine CAP von der viel häufigeren, harmlosen und in der Regel nicht behandlungsbedürftigen akuten Bronchitis unterschieden werden. Dies ist in der Ordination und im Krankenhaus (Notaufnahme) in der Regel ohne größere Schwierigkeiten möglich, wenn strukturiert vorgegangen und die empfohlene Standarddiagnostik durchgeführt wird (Abb. 1).

Standarddiagnostik im niedergelassenen Bereich

- Anamnese
- Körperliche Untersuchung (inklusive RR, HF, Atemfrequenz, Auskultation, Perkussion, allgemeine Inspektion)
- SpO2 (Pulsoxymetrie)
- Bei klinischem Verdacht auf Pneumonie zusätzlich Lungenröntgen, ggf. auch Pleurasonographie

»



- » Bei klinischem Verdacht auf Pneumonie zusätzlich Labor, zum Beispiel point-of-care CRP und BB (wenn Röntgen oder Labor ad hoc nicht möglich, zum Beispiel am Wochenende: Therapie einleiten und Röntgen/Labor zeitnah durchführen)

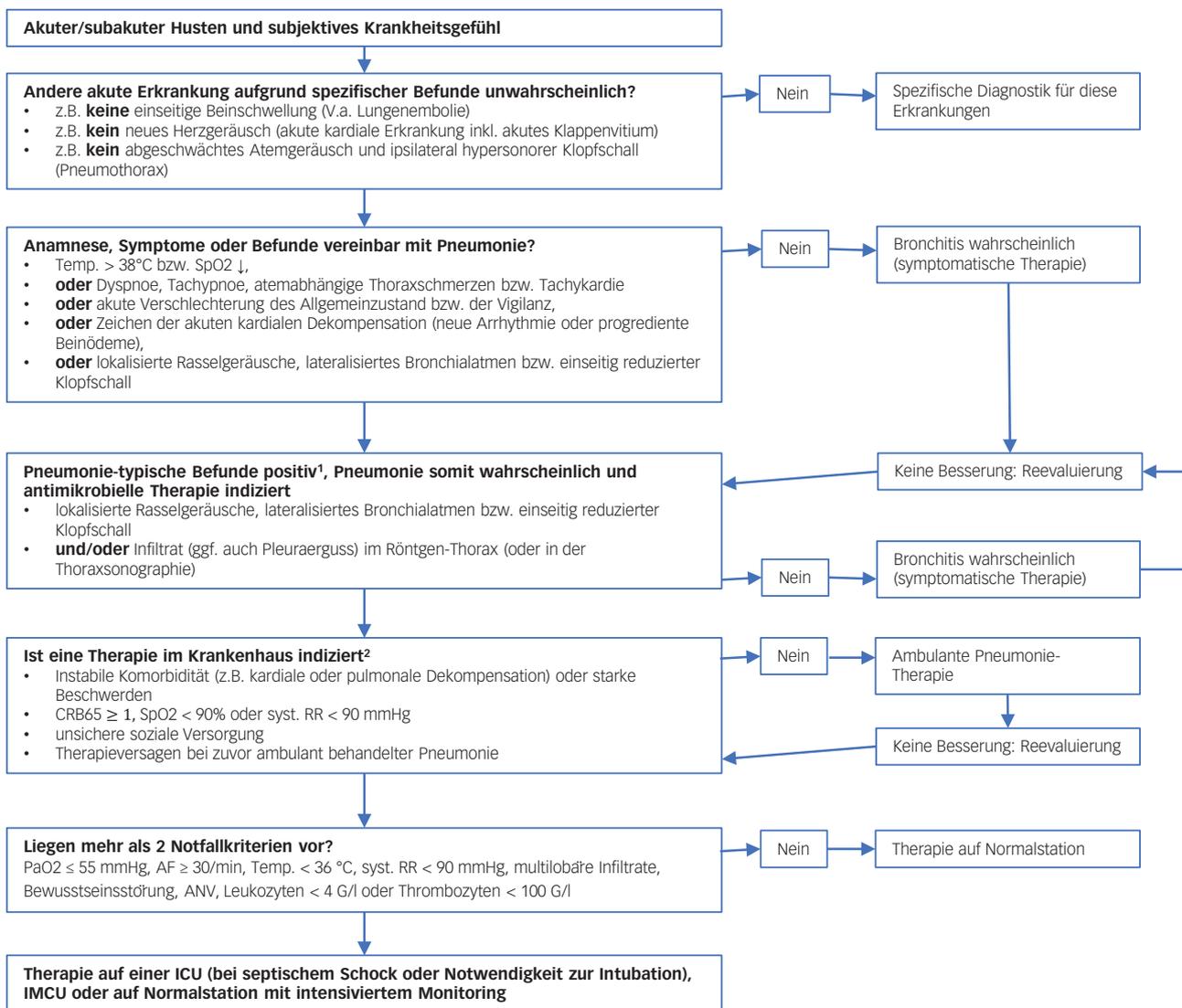
Standarddiagnostik im Krankenhaus/Notaufnahmen:

- Anamnese
- Körperliche Untersuchung (inklusive RR, HF, Atemfrequenz, Auskultation, Perkussion, allgemeine Inspektion)
- SpO₂ (Pulsoxymetrie), BGA wenn SpO₂ bei Raumluft < 90%

- EKG, Lungenröntgen (in zwei Ebenen), ggf. Lungensonographie
- Labor: Blutbild, CRP, Elektrolyte, Kreatinin (ggf. auch PCT, NT-proBNP und Troponin)
- Sputum-Mikroskopie/-Kultur (wenn Bearbeitung innerhalb von drei Stunden möglich ist), Blutkulturen (bei stationärer Aufnahme), Urinantigentest auf Legionella (ggf. auch auf Pneumokokken), Nasenrachenabstrich für Influenza-Schnelltest (PCR) wenn aus therapeutischer, krankenhaushygienischer beziehungsweise saisonaler Sicht sinnvoll

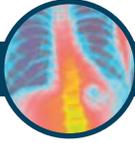
»

Abb. 1: Vorgehensweise bei CAP



¹Eine Röntgenuntersuchung ist wünschenswert, aber in der hausärztlichen Versorgung aus organisatorischen Gründen nicht immer möglich

²Bei vorbekannter schwerer/infaste Grunderkrankung kann eine ambulante Therapie erwogen werden, wenn medizinische und soziale Rahmenbedingungen für eine ausreichende palliative Versorgung garantiert sind



» Risikobewertung und Therapiemodus

Liegt eine CAP vor, sollte diese niemals leichtfertig in seiner potentiellen Gefährlichkeit unterschätzt werden. Die Letalitätsrate für hospitalisierte Erwachsene mit einer CAP liegt bei etwa zehn Prozent, vergleichbar mit der Letalitätsrate von einem akuten ST-Hebungsinfarkt. Ein schwerer oder gar letaler Verlauf wird bei der CAP durch die drei folgenden Komplikationen bedingt:

- hypoxisches oder hyperkapnisches Versagen und/oder
- schwere Sepsis mit Multiorganversagen und/oder
- Dekompensation/Aggravierung von Grunderkrankungen

Wie ein akuter Insult oder Myokardinfarkt kann die Pneumonie somit einen akuten medizinischen Notfall darstellen, der nach Möglichkeit sofort auf einer Überwachungs- oder Intensivstation behandelt werden sollte. Dies gilt in jedem Fall, wenn der Patient beatmungs- oder katecholaminpflichtig ist, aber auch wenn mehr als zwei der folgenden Notfallkriterien (ATS, US-amerikanische Thorax Gesellschaft) erfüllt sind.

- PaO₂ ≤ 55 mmHg bei Raumluft
- Atemfrequenz ≥ 30/Minute
- multilobäre Infiltrate
- neu aufgetretene Bewusstseinsstörung
- systemische Hypotension mit Notwendigkeit der aggressiven Volumentherapie
- akutes Nierenversagen
- Leukozyten < 4.000/mm³
- Thrombozyten < 100.000/mm³
- Körpertemperatur < 36°C

In der Akutphase aber auch in den Wochen nach der CAP muss zusätzlich auf die mögliche Dekompensation/Aggravierung von Grunderkrankungen geachtet werden. So steigt das Risiko für ein akutes kardiovaskuläres Ereignis (Myokardinfarkt, Arrhythmien, kardiale Dekompensation, Insult) bei einer Pneumonie um das Drei- bis Vierfache, bei einer Pneumonie mit Sepsis um das Sechs- bis Siebenfache, bei einer Influenza um das Fünf- bis Zehnfache an. Daher ist die Influenzaimpfung für Patienten mit vorbekannten kardiovaskulären Erkrankungen besonders wichtig für die Prävention neuer kardiovaskulärer Ereignisse und sollte wie Betablocker, Antihypertensiva und Thrombozytenaggregationshemmer zur Basistherapie gehören. Nicht jede Pneumonie muss stationär diagnostiziert und behandelt

werden. Der optimale Behandlungsort ist abhängig vom Allgemeinzustand (Funktionalität), dem CRB-65, den Komorbiditäten, der sozialen Situation und den Möglichkeiten der ambulanten medizinischen Versorgung (zum Beispiel kann eine iv-Therapie auch im Pflegeheim erfolgen).

Ambulante Therapie und Verlaufskontrolle

Neben den allgemeinen therapeutischen Maßnahmen (Hypoxie und Flüssigkeitsverlust ausgleichen) ist bei einer bakteriellen Pneumonie die Antibiotika-Therapie wichtig. Im ambulanten Bereich kann unverändert auf altbekannte Medikamente zurückgegriffen werden. Eine ambulant behandelte CAP sollte nach zwei bis drei Tagen ärztlich nachkontrolliert werden (klinische und laborchemische Besserung?).

Zeichen der klinischen Besserung/Stabilität:

- Besserung des Allgemeinzustandes
- gesicherte Nahrungsaufnahme möglich
- normale Bewusstseinslage
- Herzfrequenz < 100/min
- Atemfrequenz < 24/min
- Blutdruck (syst.) > 90 mmHg
- Körpertemperatur < 37,9 °C
- SpO₂ > 90 %
- Nach drei Tagen CRP-Reduktion von über 50 %

Bei ausbleibender Besserung/Stabilität sollte weitere Diagnostik oder eine stationäre Aufnahme erwogen werden. Ein Lungenröntgen nach vier bis sechs Wochen sollte bei einem unkomplizierten Verlauf die vollständige Infiltratrückbildung dokumentieren. Abschließend ist der Impfstatus entsprechend dem österreichischen Impfplan zu überprüfen. ☉

Dr. Holger Flick

Klinische Abteilung für Pulmonologie, Universitätsklinik für Innere Medizin, LKH-Univ. Klinikum Graz; ÖGP-Arbeitskreis „Pulmonale Infektionen und Tuberkulose“

Dr. Ingrid Stelzmüller

Niederagelassene Lungenfachärztin, Salzburg; ÖGP-Arbeitskreis „Pulmonale Infektionen und Tuberkulose“

Dr. Michael Meilinger

Abteilung für Innere Medizin und Pneumologie, Krankenhaus Nord – Klinik Floridsdorf; ÖGP-Arbeitskreis „Pulmonale Infektionen und Tuberkulose“

Literatur

- ¹⁾ Institute for Health Metrics and Evaluation: <https://vizhub.healthdata.org/gbd-compare/>. | ²⁾ Cassini A et al. Euro Surveill. 2018 Apr;23(16). doi: 10.2807/1560-7917.ES.2018.23.16.17-00454 | ³⁾ <https://www.ages.at/themen/krankheitserreger/grippe/mortalitaet/> | ⁴⁾ Statistik AUSTRIA Impfschutz 2014: https://www.statistik.at/web_de/nomenu/suchergebnisse/index.html | ⁵⁾ Ewig S et al. S3-Leitlinie Behandlung von erwachsenen Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie und Prävention – Update 2016. Pneumologie 2016; 70: 151–200 | ⁶⁾ Musher DM et al. N Engl J Med 2019;380:171-6; Jeffrey C. Kwong et al. N Engl J Med 2018;378:345-53 | ⁷⁾ <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/quinolone-fluoroquinolone-containing-medicinal-products> | ⁸⁾ Kardos P et al. Leitlinie der DGP zur Diagnostik und Therapie von erwachsenen Patienten mit Husten. Pneumologie 2019; 73: 143–180; Antinfektiva - Arznei und Vernunft. ÖÄK 2018 | ⁹⁾ R. Eccles. The powerful placebo in cough studies. Pulmonary Pharmacology & Therapeutics (2002) 15, 303±308; Peter Wark. Bronchitis (acute). Clinical Evidence 2015;07:1508 | ¹⁰⁾ DEGAM-Leitlinie 2014 (AWMF): https://www.degam.de/files/Inhalte/Leitlinien-Inhalte/Dokumente/DEGAM-S3-Leitlinien/Leitlinien-Entwurfer/053-013_Husten/Leitlinienreport_LL%20Husten_20140624_final.pdf | ¹¹⁾ Kinkade S et al. Acute Bronchitis. Am Fam Physician. 2016;94(7):560-565; Dicipingaitis PV et al. Antitussive Drugs—Past, Present, and Future. Pharmacol Rev 66:468–512. April 2014



Moderne Allergiediagnostik und -Therapie

Die allergische Sensibilisierung betrifft 20 bis 25 Prozent der Bevölkerung. Dabei ist die allergische Rhinokonjunktivitis die häufigste Erkrankung des allergischen Formenkreises. Asthma findet sich bei zehn Prozent der Kinder und fünf Prozent der Erwachsenen, wobei das allergische Asthma generell die häufigste Form ist.

Diagnostik und Differentialdiagnose

Die Allergietestung besteht aus Anamnese, Hautpricktest und Bestimmung der spezifischen IgE-Antikörper im Blut und des Gesamt-IgE-Spiegels. Ein erhöhter Gesamt-IgE-Spiegel kann ein Hinweis für eine Typ-I-Allergie sein, ein normales Gesamt-IgE schließt allerdings eine Allergie nicht aus.

1. Anamnese: Eine gute Anamnese gibt häufig einen klaren Hinweis auf das auslösende Allergen, wobei auch eine Berufs- und Hobbyanamnese erhoben werden sollte.

2. Hauttestung: Die Hautpricktestung ist ein hochsensitives, risikoloses und kostengünstiges Diagnoseverfahren, das durch eine alleinige Blutabnahme nicht zu ersetzen ist. Die kommerziell erhältlichen Testpaneele enthalten die regional wichtigsten Allergene. Tab. 1 gibt eine Übersicht über die für Europa empfohlenen Allergene. Wenn bei begründetem Allergieverdacht die Diagnostik negativ ist, sollte an seltene Allergene gedacht werden und diese – soweit verfügbar – auch getestet werden.

Es gibt nur wenige Kontraindikationen für einen Hautpricktest, etwa schwere atopische Dermatitis, bei der praktisch die ge-

samte Haut befallen ist. Auch die akute Urticaria ist eine Kontraindikation, da unspezifische Reaktionen ausgelöst werden könnten und das Ergebnis somit nicht verwertbar wäre. Das Pricktestresultat kann aber auch durch die Einnahme von Antihistaminika oder Antidepressiva verändert beziehungsweise unterdrückt werden.

Interpretation: Das wesentlichste an der Interpretation der Testergebnisse ist die Unterscheidung zwischen Sensibilisierung und Allergie. Daher ist eine Besprechung der Testergebnisse mit einem allergologisch geschulten Arzt notwendig, idealerweise durch den Testarzt.

Pricktest	Klinik	Interpretation	Procedere
positiv	negativ	Sensibilisierung	Patient beobachten
positiv	positiv	Allergie	Patient behandeln

3. Spezifische IgE-Antikörper im Blut: Der Nachweis von spezifischem IgE mittels Immuno-CAP, Immunolite, ISAC oder ähnlicher Verfahren dient der weiteren Festigung der Diagnose. Bei positivem Pricktest muss der in vitro-Test nicht automatisch auch positiv sein. Die meisten Tests verwenden nach wie

vor Gesamtextrakte, die jeweils zahlreiche Major- und Minorallergene enthalten. Die moderne in vitro-Diagnostik basiert zunehmend auf definierten, meist rekombinant hergestellten Einzelmolekülen, mit deren Hilfe die Relevanz einzelner Allergenquellen, wahrscheinliche Kreuzreaktionen sowie der potentielle Schweregrad klinischer Überempfindlichkeitsreaktionen besser vorhergesagt werden können („Komponenten-basierte Allergiediagnostik“, Tab. 1). Ein weiterer Vorteil könnten die verbesserte Indikationsstellung für die Immuntherapie sowie die Möglichkeit eines spezifischen serologischen Monitorings der dabei erzielten immunologischen Effekte sein.

Interpretation:

spezifisches IgE	Klinik	Interpretation	Procedere
positiv	negativ	Sensibilisierung	Patient beobachten
positiv	positiv	Allergie	Patient behandeln

Eine serologisches „Allergiescreening“, ohne den Patienten gesehen zu haben, ist kontraproduktiv, da die Interpretation der Ergebnisse nicht möglich ist und mitunter falsche Schlüsse gezogen werden könnten.

Obwohl die Allergiediagnostik auf den ersten Blick simpel wirkt, ist die Interpretation sowohl der Pricktest- als auch der serologischen Parameter nicht immer eindeutig. Positive Reaktionen auf Profilin (Pricktest, Serologie) und kreuzreagierende Kohlehydrat-determinanten (CCds, Serologie - pflanzliche Gesamtextrakte!) können irreführende Ergebnisse bringen. Daher ist stets – soweit verfügbar – eine Komponentendiagnostik anzustreben. Tab. 2 gibt eine Anleitung zum Ausschluss von falsch positiven Resultaten im Pricktest und der Serologie bei inhalativen Pflanzenallergenen.

4. Eosinophilie im Blut: Zur Differentialdiagnose von Asthma bronchiale (DD allergisches Asthma/eosinophiles Asthma) ist eine Messung der eosinophilen Granulozyten im Blut nötig. Eine periphere Eosinophilie kann sich sowohl bei allergischer als auch nicht-allergischer Typ-2-Entzündung finden.

5. Lungenfunktion: Die Lungenfunktionstestung ist ein fixer Bestandteil der pneumologischen Abklärung von Asthma bronchiale und der Allergietestung bei Verdacht auf Asthma. Eine negative Lungenfunktion außerhalb der Allergiesaison schließt Asthma bronchiale nicht aus, da viele Patienten mit allergischer Rhinitis eine bronchiale Hyperreaktivität haben und daher „nur“ an saisonalem Asthma leiden. Hier muss bei positiver Anamnese ein unspezifischer Methacholinprovokationstest zur Feststellung der Hyperreaktivität durchgeführt werden. Ist dieser Test positiv, handelt es sich um einen Asthmatiker. Ist lediglich der Methacholintest positiv, aber der Patient ganzjährig beschwerdefrei, ist der Patient hyperreaktiv. Ein hyperreaktives Bronchialsystem ist allerdings ein Risikofaktor für die Entwicklung von Asthma bronchiale.

6. Spezifische Provokationstests: In der allergologischen Praxis spielen Provokationstests in der Diagnostik von inhalativen Allergenen eine eher untergeordnete Rolle. Die konjunktivale Provokation besitzt eine gewisse Praxisrelevanz; wichtig ist, dass der Test bereits bei leichter Symptomatik abgebrochen werden muss. Auch die nasale Provokation findet sich in der Praxis selten. Inhalative Provokationstests werden vor allem in der Arbeitsmedizin durchgeführt, um eine Berufsallergie zu verifizieren. Da inhalative Provokationen Asthmaanfälle auslösen können und daher nicht ungefährlich sind, ist die Durchführung der Klinik vorbehalten. »



Tab. 1: Europäische Pricktest-Empfehlung

Allergen	Majorallergen (komponenten)
Birke	rBet v 1
Esche oder Olive	rOle e 1
Gräser	rPhl p 1, Phl p 5
Wegerich (Österreich!, nicht in der Empfehlung)	rPla a 1
Beifuß	nArt v 1
Ragweed	nAmb a 1
Alternaria	rAlt a 1
Cladosporium	Gesamtextrakt
Platane	Pla a 1
Zypresse (mediterran)	Cup a 1
Glaskraut = Parietaria (< mediterran)	Par j 2
Aspergillus (bei Asthma!, nicht in der Empfehlung)	Asp f 1, f 2, f 3, f 4, f 6
Hausstaubmilbe (D. pteronissinus)	Der p 1, p 2, p 23
Mehlmilbe (D. farinae)	Der f 1, f 2
Küchenschabe	Gesamtextrakt, Komponenten auf ISAC
Katze	Fel d 1, d 4, d 7
Hund	Can f 1, f 2, f 4, f 5 (Rüde)
Pferd	Equ c 1

nach Bousquet J, Heinzerling L, Bachert C et al, Practical guide to skin prick tests in allergy to aeroallergens. Allergy 2012; 67: 18-24.

» **Rhinitistherapie**

Entsprechend der ARIA-Guidelines wird die allergische Rhinitis in intermittierende und persistierende Rhinitis eingeteilt. Zusätzlich teilt man nach Schweregrad (leicht, mittel, schwer) ein, wobei die nächtliche Beeinträchtigung mit Schlafstörungen und begleitenden Komplikationen wie Tagesmüdigkeit, verminderte Konzentrationsfähigkeit oder Leistungsknick, besonders gravierend ist.

Nach Stufenplan ist der erste Schritt die Allergenvermeidung, die bis auf das Meiden von Haustieren zumeist nicht möglich ist. Der nächste Schritt besteht in der Gabe eines nicht-sedierenden Antihistaminikums oder von topischen Steroiden die besonders bei persistierender Rhinitis mit vorherrschender nasaler Ob-

struktion indiziert sind. Von der Verwendung von sedierenden Antihistaminika der ersten Generation (zum Beispiel Diphenhydramin, Dimethinden) sollte Abstand genommen werden. Leukotrienantagonisten empfehlen sich bei Patienten mit allergischer Rhinitis und Asthma bronchiale. Die letzte Stufe stellt die spezifische Immuntherapie dar, die ab zwei symptomatischen Saisonen bei mittlerem bis hohem Leidensdruck indiziert ist.

Neue Strategie in der Asthmatherapie

Asthma bronchiale wird seit Jahren nach dem GINA-Stufenplan behandelt. Intermittierendes und leichtes Asthma betreffen deutlich über 50 Prozent der Asthmatiker, wobei diese Gruppe oftmals ohne inhalatives Steroid behandelt wurde. Bei diesen Patienten setzt die neue Therapiestrategie an, wobei das Ziel eine noch bessere Asthmakontrolle ist.

Bei Gabe eines Betamimetikums wird der Patient zwar symptomatisch behandelt, die zugrundeliegende Inflammation bleibt aber bestehen. Aus diesem Grund soll ein Betamimetikum nicht mehr alleine gegeben werden. Der neue Therapieansatz behandelt nun auch immer die Inflammation. Der aktuelle „GINA 2019“-Therapieplan findet sich in Tab. 3. Die Überlegung, bei jedem Bedarfsfall zusätzlich ein Steroid „zu geben, verbessert die Symptomkontrolle deutlich, wie rezente Untersuchungen gezeigt haben. Der Patient erhält mit einem Budesonid-Formoterol-Kombinationspräparat beziehungsweise bei einer getrennten Formoterol- und Budesonidtherapie ein Therapeutikum, das, je nach Häufigkeit der Anwendung, von GINA-Stufe 1 bis GINA-Stufe 3 einsetzbar ist. Auch in der Schwangerschaft wäre ein Budesonid-Formoterol-Kombinationspräparat prinzipiell einsetzbar, zumal Budesonid das geringste teratogene Risiko während der Schwangerschaft nachgesagt wird. Bei Betamimetika wird Salbutamol noch immer als das sicherste Medikament bezeichnet, aber auch Formoterol wird als weitgehend sicher bei hohem Erfahrungsumfang angesehen.

Subkutane und sublinguale spezifische Immuntherapie

Die subkutane Immuntherapie kann nach wie vor als Goldstandard angesehen werden; allerdings stellt die sublinguale Hochdosisimmuntherapie eine gleichwertige Alternative dar. Dies wurde auch in den neuen Immuntherapieleitlinie (Oliver Pfaar, Allergo-journal 2014) bestätigt, als nicht die Verabreichungsrouten, sondern einzig der Allergengehalt des Präparates zählt. Somit ist die sublinguale Immuntherapie der subkutanen Immuntherapie ebenbürtig, soweit Kriterien wie etwa die Verfügbarkeit eines standardisierten und qualitativ hochwertigen Allergenextraktes erfüllt sind.



Tab. 2: Richtige Diagnose bei saisonalen Allergenen

Anleitung zum Ausschluss von falsch positiven Pricktestresultaten und falsch positiven serologischen Befunden (Profilin und kreuzreagierende Kohlehydratdeterminanten - CCD als nicht relevante Störallergene). Aus dieser Tabelle ergibt sich, dass zwecks Vermeidung falsch positiver Befunde nur mehr Majorallergenkomponenten zur Bestimmung der spezifischen IgE **bei Pflanzenallergenen** herangezogen werden sollen.

	Anamnese	Pricktest	slgE Gesamtextrakt	slgE Komponente Majorallergen/e	slgE Profilin	CCD Marker Bromelain
Echte Allergie	positiv	positiv	positiv	positiv	+ oder – nicht relevant	+ oder – nicht relevant
Profilin Sensibilisierung	negativ	positiv	positiv	negativ	positiv	+ oder – nicht relevant
CCD Sensibilisierung	negativ	negativ	positiv	negativ	negativ	positiv
Erklärung		Pricktestextrakte auf Pflanzenallergene haben Profilin	Gesamtextrakte auf Pflanzenallergene haben Profilin und CCD = wenig aussagekräftig	rekombinante Komponenten haben kein Profilin und kein CCD		

Profilin kann bei Lebensmittelallergien relevant sein (z.B. Zuckermelone); CCD: kreuzreagierende Kohlehydratdeterminanten

Sowohl die Wirksamkeit als auch ein Langzeittherapieeffekt sind für die subkutane Immuntherapie bei Rhinokonjunktivitis in Metaanalysen mit einem Evidenzgrad Ia belegt. Bei Asthmatikern führt die spezifische Immuntherapie ebenfalls zu Symptomreduktion, Verringerung des Medikamentenverbrauches, Abnahme der allergenspezifischen als auch unspezifischen bronchialen Hyperreaktivität und eventuell zu einer Verbesserung der Lungenfunktion. Eine Immuntherapie bei Asthmatikern bedarf strikter Asthmakontrolle, um respiratorische Nebenwirkungen zu vermeiden. Deshalb empfiehlt es sich, zumindest in der Aufdosierungsphase eine kontinuierliche Therapie mit einem inhalativen Steroid oder einem Kombinationspräparat (GINA 2019) durchzuführen.

In der inzwischen klassischen PAT-Studie „preventive allergy treatment“ wurden 205 Kinder mit Rhinokonjunktivitis und leichtem Asthma bronchiale aufgrund einer Birken- und/oder Gräserallergie über drei Jahre subkutan desensibilisiert. Nach drei Jahren Immuntherapie hatten signifikant weniger Kinder Asthma bronchiale. Dieser Trend hielt auch in den Verlaufsuntersuchungen nach fünf und sieben Jahren an. Die Metaanalysen der sublingualen Immuntherapie mit Tropfen müssen aufgrund der heterogenen Resultate kritisch betrachtet werden, wenn auch Evidenzgrade wie bei der subkutanen Applikationsform publiziert wurden. Entsprechend der letz-

ten Behandlungsrichtlinien ist der Allergengehalt im Impfstoff/Präparat wesentlicher als die Applikationsroute. Eine interessante Entwicklung zeigen die Daten mit sublingualen Hochdosispräparaten (sublinguale Tabletten), die ähnlich gute Ergebnisse in Symptomreduktion und – soweit bisher bekannt – Langzeitwirkung erbrachten wie die subkutane Immuntherapie. Möglicherweise kann auch die sublinguale Hochdosistherapie zur Asthmaprävention beitragen. Diese Daten beziehen sich auf ein saisonales Allergen; Daten für perenniale Allergene wie etwa die Hausstaubmilbe sind vorerst nicht vorhanden.

Vor einigen Jahren wurden die ersten Daten über eine Hochdosismilbentablette bei Patienten mit Rhinokonjunktivitis und Asthma bronchiale publiziert. Dabei zeigte sich neben einem signifikanten Therapieerfolg bei Rhinokonjunktivitis auch eine signifikante Abnahme des Steroidverbrauchs bei Asthmatikern, wobei in der Gruppe der teilkontrollierten Asthmatischer eine höhere Steroidreduktion nachgewiesen wurde. In einer Nachfolgestudie konnte auch eine Abnahme der Asthmaexazerbationen gezeigt werden. Da die Milbentablette sowohl den Steroidverbrauch als auch die Exazerbationen vermindern kann, darf sie als Controller bei Asthma bronchiale angesehen werden. Darum hat die spezifische Immuntherapie erstmals Eingang in die GINA-Guidelines Stufe 3 und 4 gefunden.

Tab. 3: Stufenplan der Asthmatherapie für Erwachsene und Kinder ab 12 Jahren

Stufe 5	high dose ICS – LABA add on tiotropium add on anti-IgE add on anti-IL5/anti-IL5R add on anti-IL4R add on low dose OCS
Stufe 4	medium dose ICS - LABA high dose ICS add on tiotropium add on LTRA add on: SLIT bei Hausstaubmilbenallergie
Stufe 3	low dose ICS - LABA medium dose ICS low dose ICS + LTRA add on: SLIT bei Hausstaubmilbenallergie
Stufe 2	low dose ICS täglich alternativ: low dose ICS (Budesonid) - Formoterol täglich bei Bedarf: low dose ICS + SABA oder LTRA + SABA
Stufe 1	bei Bedarf: low dose ICS (Budesonid) - Formoterol bei Bedarf: low dose ICS + SABA <i>Minimierung von exogenen Auslösern (z.B. Allergene, Schadstoffe), Asthmaschulung</i>

entsprechend der GINA Guideline 2019.

SABA -> kurzwirksames Betamimetikum

LABA -> langwirksames Betamimetikum

LTRA -> Leukotrienantagonist

ICS -> inhalatives Steroid

OCS -> orales Steroid

SLIT -> sublinguale Immuntherapie

Biologicals

In der Therapie der klassischen Allergie mit Rhinokonjunktivitis und leichtem, allergischem Asthma spielen Biologicals derzeit (noch) keine Rolle. Die Anti-IgE-Therapie (Omalizumab) ist nur für schweres allergisches Asthma zugelassen (GINA Stufe 5).

Seit 2019 ist der Anti-IL4/IL13-Rezeptor-Antikörper Dupilumab bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren für schweres Asthma mit Typ-2-Inflammation zugelassen. Diese Substanz, die bisher in der Therapie der schweren atopischen Dermatitis erfolgreich eingesetzt wurde, kann nun in der Doppelindikation für schweres allergisches Asthma mit und ohne Neurodermitis eingesetzt werden. ☺

Literatur beim Verfasser

Univ. Doz. Dr. Felix Wantke, Floridsdorfer Allergiezentrum, Wien



Schweres Asthma bronchiale

Für Patienten mit schwerem Asthma bronchiale steht eine große Auswahl an wirksamen Therapieoptionen zur Verfügung. Bevor ein Biologikum verabreicht wird, muss die korrekte Diagnose gestellt sein, die Erhaltungstherapie konsequent und richtig durchgeführt und „Confounding Factors“ so gut wie möglich behandelt werden.

Asthma ist eine häufige, komplexe und heterogene Atemwegserkrankung mit variabler Obstruktion, an der weltweit mehr als 300 Millionen Patienten leiden. Pathophysiologisch steht eine chronisch entzündliche Veränderung der Bronchien unterschiedlichen Ursprungs (Endotypen) im Vordergrund. Der Schweregrad wird nach den GINA-(Global Initiative for Asthma)-Leitlinien retrospektiv durch die Therapiestufe definiert, die benötigt wird, um eine zufriedenstellende Asthmakontrolle zu erreichen (GINA-Stufen 1 bis 5). „Milde“ Asthma-Patienten (GINA 1 bis 2) benötigen eine fixe Kombination aus ICS (inhalative Corticosteroide) und Formoterol, einem schnell wirkenden lang wirksamen Beta-Agonisten (LABA), bei Bedarf beziehungsweise eine fixe Erhaltungstherapie mit niedrig dosiertem ICS und eine separate Bedarfstherapie. Nach den neuesten, 2019 publizierten, Leitlinien wird eine reine Bedarfstherapie mit kurz wirksamen inhalativen Beta-Agonisten (SABA) ohne ICS ab dem 12. Lebensjahr aus Sicherheitsgründen nicht mehr empfohlen. „Moderate“ Asthma-Patienten (GINA 3) sind mit niedrig dosiertem ICS in Kombination mit einem LABA beziehungsweise in selteneren Fällen Leukotrienrezeptor-Antagonisten (LTRA) gut kontrolliert.

Patienten in GINA-Therapiestufen 4 (mittelhohe ICS-Dosis + LABA) und 5 (hohe ICS-Dosis + LABA ± erweiterte Therapie) müssen auf schweres Asthma evaluiert werden. „Confounding factors“ verschlechtern bei vielen dieser Patienten die Asthmakontrolle. Dazu zählen sehr häufig schlechte Therapieadhärenz (besonders bei ICS) sowie inadäquate Inhalationstechnik. Bei den meisten Patienten ist eine neuerliche Inhalationsschulung notwendig. Komorbiditäten (kardiovaskuläre Erkrankungen, Übergewicht, Schlafapnoe, chronische Rhinosinusitis, Reflux, Depression) sind häufig. Diese müssen gezielt erfragt und untersucht werden. Häufig ist auch eine anhaltende Exposition gegenüber Allergenen (zum Beispiel Haustiere).

Weiters muss die klinische Diagnose „Asthma bronchiale“ überprüft werden (inklusive Spirometrie + Reversibilitätstestung und PEF-Monitoring). Wenn bei „bestätigtem“ Asthma trotz optimierter „Confounding factors“ und bestmöglicher Behandlung von Komorbiditäten weiterhin keine adäquate Asthmakontrolle erreicht wird, kann die Diagnose „schweres Asthma“ gestellt werden. Patienten, deren schlechte Asthmakontrolle primär »



- » durch „Counfounding factors“ bedingt ist, leiden an schwer behandelbarem Asthma. Biologika sind nur bei schwerem Asthma indiziert.

Endotypen, Phänotypen und Diagnostik

Endotypen sind zugrundeliegende pathophysiologische Mechanismen, die sich klinisch als Phänotypen manifestieren. Um Patienten korrekt für Biologika zu identifizieren, sollten sie soweit möglich einem Endotyp zugeordnet werden. Endotypen werden grob in Typ-2-high und Typ-2-low eingeteilt. T2-Inflammation ist durch Th2-Lymphozyten und ILC2-(Typ 2 innate lymphoid cells)-Zellen charakterisiert. Biomarker zur Identifikation von Patienten mit T2-high-Asthma sind Bluteosinophilie ($> 150\text{-}400$ Zellen/ μl), Sputumeosinophilie (induziertes Sputum, $>2\%$), FeNO (Fractional excretion of Nitric Oxide, >20 bis >50 ppb) sowie IgE (gesamt und spezifisches) und Pricktest.

Bei Patienten mit T2-high-Asthma sollte versucht werden zwischen allergischem und eosinophilem Asthma zu unterscheiden. Dies ist jedoch nicht immer möglich, da einige Patienten Charakteristika von beiden Subtypen aufweisen. Patienten mit allergischem Asthma sind durch eine anamnestisch erhebliche Allergie, welche auch im Prick-Test, beziehungsweise serologisch nachgewiesen werden kann, sowie durch einen Krankheitsbeginn in jungen Jahren charakterisiert. Patienten mit eosinophilem Asthma sind oft älter und haben chronische Rhinosinuitis mit nasalen Polypen (CRSwNP). Diese bestanden oft schon länger vor Beginn der Asthma-Symptomatik. Ein Subtyp des eosinophilen Asthma ist die Aspirin-exazerbierte Atemwegserkrankung (AERD) welche aus der Trias eosinophiles Asthma, CRSwNP und COX-1-Hemmer-induzierten Atembeschwerden besteht. Patienten mit schwerem eosinophilem Asthma haben häufiger persistierende Atemwegsobstruktionen.

Falls kein Hinweis auf T2-high-Asthma gefunden werden kann, sollten ein HRCT der Lunge sowie ein induziertes Sputum durchgeführt werden. Bei klinischem Verdacht (Anamnese, Lungenfunktion) sollte eine Video-Laryngoskopie zum Ausschluss einer induzierbaren laryngealen Obstruktion (ehemals „vocal cord dysfunction“) erfolgen. Auch mögliche kardiale Komorbiditäten sollten nochmals untersucht werden.

T2-low-Asthma ist seltener und meist durch Neutrophilie (in induziertem Sputum oder bronchoalveolärer Lavage) charakterisiert. Neutrophiles Asthma ist häufiger schwergradig und steroidresistent (sowohl ICS als auch orale Kortikosteroide [OCS]).

Therapie

Die meisten Neuerungen in der Therapie des schweren Asthma bronchiale betreffen den Bereich der Biologika. Trotzdem steht bei diesen Patienten eine korrekt und konsequent durchgeführte inhalative Erhaltungstherapie im Vordergrund. Vor Therapiebeginn mit Biologika sollten konventionelle (und auch günstigere) Therapien versucht werden. Dies inkludiert Phänotypen-unabhängig ab dem sechsten Lebensjahr Tiotropium sowie eventuell Leukotrienrezeptorantagonisten. Letztere sind besonders beim Subtyp der AERD oft erfolgreich.

Wenn auch mit dieser erweiterten Therapie keine adäquate Asthmakontrolle erzielt werden kann, muss der Patient auf ein Biologikum evaluiert werden. Derzeit sind fünf Biologika zur Therapie beim schweren Asthma bronchiale zugelassen. Omalizumab ist ein monoklonaler Antikörper gegen freies IgE und wird abhängig vom Gesamt-IgE-Spiegel und vom Körpergewicht alle zwei oder vier Wochen subkutan verabreicht. Voraussetzung ist schweres allergisches Asthma mit einer nachgewiesenen Allergie gegen ein ganzjähriges Aeroallergen. Es ist ab dem sechsten Lebensjahr zugelassen.

Mepolizumab, Reslizumab und Benralizumab sind monoklonale Antikörper gegen IL-5 (Mepolizumab, Reslizumab) beziehungsweise den IL-5-Rezeptor (Benralizumab). Sie führen zu einer Reduktion der Eosinophilie und deutlichen klinischen Verbesserungen bei Patienten mit schwerem eosinophilem Asthma (>300 Zellen/ μl im Blut). Mepolizumab wird alle vier Wochen in einer fixen Dosis (40 mg von sechs bis elf Jahren, 100 mg ab dem 12. Lebensjahr) subkutan verabreicht. Open-label-extensions der Zulassungsstudien zeigen ein Anhalten des Therapieerfolges über mehr als drei Jahre. Reslizumab ist für erwachsene Patienten zugelassen und wird alle vier Wochen Körpergewichts-dosiert (3 mg/kg KG) intravenös verabreicht. Auch für Reslizumab gibt es open-label-extension-Daten, die ein Anhalten des Therapieerfolges bis zu drei Jahren zeigen können. Benralizumab führt über den IL5-Rezeptor alpha zur zell-mediierten Zytotoxizität und wird s.c. alle vier Wochen und ab der dritten Gabe alle acht Wochen verabreicht. Benralizumab hat damit das längste Dosierintervall der bisher zugelassenen Biologika.

Dupilumab bindet an den Interleukin-4-Rezeptor und ist das „neueste“ zugelassene Biologikum bei schwerem Asthma. In der Zulassungsstudie hatten Patienten mit FeNO über 25 ppb geringere Exazerbationsraten und höhere FEV1-Zugewinne. Zugelassen ist Dupilumab ab dem 12. Lebensjahr für Patienten »



Die meisten Neuerungen in der Therapie betreffen Biologika.



Key Points

- Korrekte Differenzierung zwischen schwer behandelbarem und schwerem Asthma
- Asthma-Patienten mit schlechter Asthmakontrolle und/oder häufigen Exazerbationen trotz optimierter Therapie oder Patienten mit oraler Kortisontherapie sollten in einem Zentrum für schweres Asthma mit Erfahrung mit Biologika vorgestellt werden.
- Auch bei der Behandlung mit Biologika steht die Erhaltungstherapie mit inhalativem Kortison an wichtigster Stelle.
- Die Indikationsstellung zur Therapie mit Biologika sollte in erfahrenen Zentren erfolgen.
- Das Therapieansprechen auf Biologika muss zeitnah (nach etwa vier Monaten) kontrolliert und die Therapie bei fehlendem Ansprechen beendet werden.
- Bei korrekt ausgewählten Patienten kann mit Biologika meist eine klinisch relevante Verbesserung von Asthmakontrolle, Exazerbationsrate und Lungenfunktion erreicht werden.

» mit T2-high-Asthma (definiert als eosinophiles Signal und/oder erhöhtes FeNO). Eine weitere Zulassung hat Dupilumab bei erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis. Die Verabreichung erfolgt s.c. alle zwei Wochen. Dupilumab ist eine potenzielle Therapie für Patienten mit T2-high-Signal, wenn die Kriterien für die „klassischen“ Therapien bei schwerem allergischem Asthma (Omalizumab) und schwerem eosinophilem Asthma (Mepolizumab, Reslizumab und Benralizumab) nicht zutreffen, sowie für Patienten, die unter schwerem Asthma gemeinsam mit atopischer Dermatitis leiden.

Die Parameter Asthmakontrolle und Lungenfunktion müssen bei allen Biologika regelmäßig kontrolliert werden. Nach etwa vier Monaten ist auch der Therapieerfolg zu kontrollieren. Bei sehr gutem Ansprechen – etwa bei sofortiger und klinisch relevanter Verbesserung von Asthmakontrolle oder Lungenfunktion – wird die Therapie fortgeführt. Patienten mit einer „intermediate response“ (zum Beispiel bei der Verbesserung von Asthmakontrolle oder Lungenfunktion, jedoch klinisch nicht eindeutig relevant) wird das Präparat initial für 12 Monate weiter verabreicht. Bei ausbleibendem Ansprechen muss die Therapie geändert werden. Die Indikationsstellung, Erstverabreichung und Überprüfung des Therapieansprechens sollen in spezialisierten Zentren erfolgen.

Deutlich schlechter sind die Therapieoptionen bei schwerem T2-low-Asthma. Eine langfristige Off-Label-Therapie mit Azithromycin 500 mg dreimal pro Woche kann unter Berücksichtigung des Nebenwirkungsprofils in erfahrenen Zentren versucht werden. Orale Kortikosteroide (OCS) sollten nur verabreicht werden, wenn alle anderen Therapieoptionen ausgeschöpft sind. OCS müssen so niedrig wie möglich dosiert und bei fehlendem Therapieerfolg abgesetzt werden. Die Datenlage zur bronchialen Thermoplastie ist noch unschlüssig; Langzeitdaten fehlen. ☉

Literatur

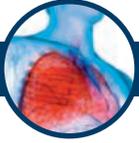
- ¹⁾ To T, Stanojevic S, Moores G, Gershon AS, Bateman ED, Cruz AA, et al. Global asthma prevalence in adults: findings from the cross-sectional world health survey. *BMC Public Health*. 2012 Mar 19;12:204.
- ²⁾ Guideline (GINA 2019) Global Initiative for Asthma Management and Prevention. Available from www.ginasthma.com.
- ³⁾ Dahlén S-E, Malmström K, Nizankowska E, Dahlén B, Kuna P, Kowalski M, et al. Improvement of aspirin-intolerant asthma by montelukast, a leukotriene antagonist: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002 Jan 1;165(1):9–14.
- ⁴⁾ Khurana S, Brusselle GG, Bel EH, FitzGerald JM, Masoli M, Korn S, et al. Long-term Safety and Clinical Benefit of Mepolizumab in Patients With the Most Severe Eosinophilic Asthma: the COSMEX Study. *Clinical Therapeutics [Internet]*. 2019 Aug 22 [cited 2019 Oct 14];0(0). Available from: [https://www.clinicaltherapeutics.com/article/S0149-2918\(19\)30350-9/abstract](https://www.clinicaltherapeutics.com/article/S0149-2918(19)30350-9/abstract)
- ⁵⁾ Khatri S, Moore W, Gibson PG, Leigh R, Bourdin A, Maspero J, et al. Assessment of the long-term safety of mepolizumab and durability of clinical response in patients with severe eosinophilic asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2019 May;143(5):1742-1751.e7.
- ⁶⁾ Murphy K, Jacobs J, Bjermer L, Fahrenholz JM, Shalit Y, Garin M, et al. Long-term Safety and Efficacy of Reslizumab in Patients with Eosinophilic Asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017 Dec;5(6):1572-1581.e3.
- ⁷⁾ Castro M, Corren J, Pavord ID, Maspero J, Wenzel S, Rabe KF, et al. Dupilumab Efficacy and Safety in Moderate-to-Severe Uncontrolled Asthma. *New England Journal of Medicine [Internet]*. 2018 May 21 [cited 2019 Jul 11]; Available from: https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1804092?url_ver=Z39.88-2003&rft_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rft_dat=cr_pub%3Dwww.ncbi.nlm.nih.gov
- ⁸⁾ Gibson PG, Yang IA, Upham JW, Reynolds PN, Hodge S, James AL, et al. Effect of azithromycin on asthma exacerbations and quality of life in adults with persistent uncontrolled asthma (AMAZES): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2017 Aug 12;390(10095):659–68.

Dr. Andreas Renner

Karl Landsteiner Institut für experimentelle und klinische Pneumologie

Univ. Prof. Dr. Wolfgang Pohl

Abteilung für Pneumologie, Krankenhaus Hietzing, Wien
Karl Landsteiner Institut für experimentelle und klinische Pneumologie



COPD: GOLD-Empfehlungen 2020

Im November 2019 wurde ein Update der Empfehlungen zur Behandlung der COPD von der Globalen Initiative für Lungenerkrankungen (GOLD) publiziert. Enthalten sind sowohl die medikamentöse Behandlung der COPD, als auch Vorschläge und Leitstruktur für nicht-medikamentöse Therapie und für präventive und unterstützende Maßnahmen.

Für eine bessere Nachvollziehbarkeit der Änderungen in den GOLD-Empfehlungen 2020¹, sei eingangs ein Blick auf die letzten GOLD-Richtlinien 2017 beziehungsweise deren Update 2018 geworfen².

Medikamentöse Therapie

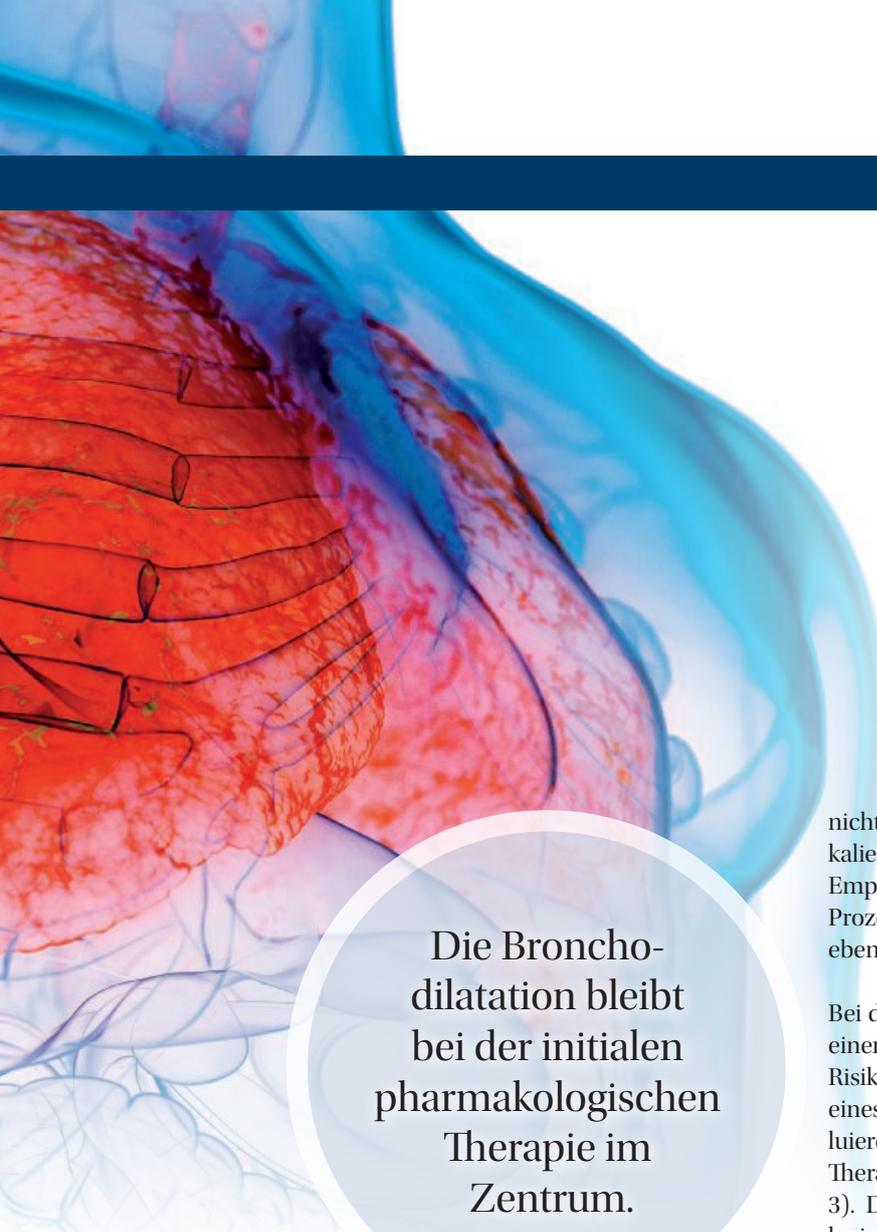
Für die medikamentöse Therapie setzten die Richtlinien aus 2017 auf die Risikoklassifikation A-D und machten die Einteilung innerhalb dieser Klassifikation durch die Exazerbationshistorie und die klinische Beschwerdesymptomatik (insbesondere Dyspnoe) fest. Unbestritten im Zentrum der von dieser Klassifikation ableitbaren Therapie stand dabei die Bronchodilatation.

Der Stellenwert von inhalativem Kortikosteroid, das aber zumindest in Gruppe D, also bei gehäuften Exazerbationen und ausgeprägter Beschwerdesymptomatik, als Therapieoption empfohlen wurde, war zum Zeitpunkt der Erstellung der 2017er GOLD-Empfehlungen noch nicht ausreichend geklärt. Inzwischen lieferten die TRIBUTE-³ und die IMPACT-Studie⁴ – zwei wichtige, aufschlussreiche „Triple-Studien“, die eine Therapie mit ICS/LABA/LAMA gegen ein Regime mit lediglich zwei Wirk-

stoffen (LAMA/LABA und/oder LABA/ICS) verglichen haben – Ergebnisse.

Der erste publizierte Vergleich einer LABA/LAMA-Kombination (Indacaterol/Glykopyrronium) und der fixen Dreifachkombination LABA/LAMA/ICS (Beclometason/Formoterol/Glykopyrronium) wurde von der TRIBUTE-Studie³ geboten. Darin zeigt sich bei symptomatischen COPD-Patienten mit hochgradiger Lungenfunktionseinschränkung und einer relevanten Exazerbationshistorie eine signifikant reduzierte Rate an moderaten bis schweren Exazerbationen unter Triple-Therapie (LABA/LABA/ICS) im Vergleich zu LABA/LABA.

Die größere und etwas später veröffentlichte IMPACT-Studie⁴ zeigte sowohl im Vergleich zu LABA/LABA wie auch im Vergleich zu LABA/ICS eine Exazerbationsreduktion unter Triple-Therapie, wobei die Überlegenheit von ICS-haltigen Regimen gegenüber LABA/LABA in Hinblick auf Exazerbationen auf der speziellen eingeschlossenen Patientenpopulation beruht. Denn anders als bei der 2016 publizierte FLAME-Studie⁵ (bei der sich LABA/LABA gegenüber LABA/ICS mit einer Reduktion der Rate moderater und schwerer Exazerbationen um



Die Bronchodilatation bleibt bei der initialen pharmakologischen Therapie im Zentrum.

17 Prozent überlegen gezeigt hat), waren in der IMPACT-Studie in deutlichem Maße Studienteilnehmer mit gehäuften Exazerbationen in der Vergangenheit eingeschlossen. Im vergangenen Jahr hatten mehr als 40 Prozent der untersuchten Patienten zwei moderate oder schwere und 11 Prozent sogar drei oder mehr moderate oder schwere COPD-Exazerbationen. Tatsächlich zeigte sich genau bei jenen Patienten, die zumindest zwei moderate Exazerbationen erlitten hatten, ein günstiger Einfluss der ICS-hältigen Therapie auf die weitere Exazerbationsrate.

Eine ergänzende Analyse der IMPACT-Studiendaten unter Berücksichtigung der Zahl der Eosinophilen zeigt besonders bei Studienteilnehmern mit einer erhöhten Eosinophilen-Anzahl (insbesondere bei >300 Zellen pro μL) eine Wirksamkeit beziehungsweise einen Vorteil der ICS-hältigen Regime (siehe Abb. 1).

Diese zwischenzeitlich vorliegenden Ergebnisse haben die GOLD-Empfehlungen 2020 natürlich maßgeblich beeinflusst.

Die bereits in den GOLD-Empfehlungen 2017/2018 zaghaft angedeutete Möglichkeit, die medikamentöse Therapie bei COPD

nicht nur zu eskalieren, sondern gegebenenfalls auch zu deeskalieren, war schließlich ein dritter Einflussfaktor auf die GOLD-Empfehlungen 2020. Demnach wird diesem dynamischen Prozess eines „step-up“ beziehungsweise „step-down“ natürlich ebenfalls Rechnung getragen.

Bei den GOLD-Empfehlungen 2020 handelt es sich primär um einen initialen Therapieversuch, angelehnt an die bekannte Risikoklassifikation A–D (Abb. 2), der im Anschluss im Sinne eines Managementzyklus in Hinblick auf seinen Erfolg zu evaluieren ist. Eventuell ist auch eine Anpassung im Sinne einer Therapieänderung (Eskalation/Deeskalation) notwendig (Abb. 3). Die Bronchodilatation bleibt bei der initialen pharmakologischen Therapie weiterhin im Zentrum. In der Gruppe B kann, wenn die Symptomlast hoch ist, auch initial mit einer dualen Bronchodilatation, also LAMA+LABA, begonnen werden. Bei Patienten mit gehäuften Exazerbationen in der Historie und ausgeprägter Beschwerdesymptomatik – also Gruppe D – wird besonders dann ein ICS-hältiges Regime empfohlen, wenn die Eosinophilen-Anzahl ≥ 300 pro μL beträgt.

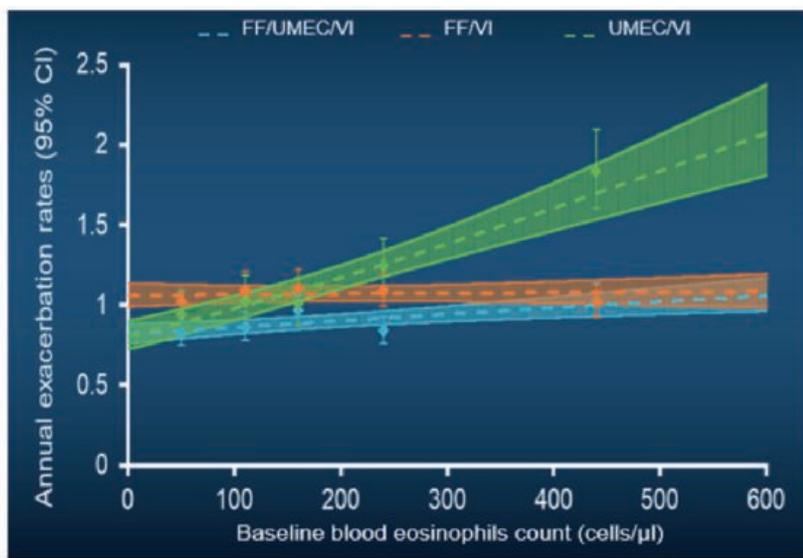
Die initiale Therapie ist bei der Beurteilung des Therapieerfolges beziehungsweise gemäß dem Managementzyklus dann beizubehalten, wenn das Ansprechen auf diese Behandlung als ausreichend erachtet werden kann. Andernfalls soll das dominierende Problem, nämlich „Atemnot“ oder „Exazerbationen“, identifiziert und – GOLD 2020 folgend – eine entsprechende Therapiemodifikation, angepasst an die dominierende Herausforderung (entweder Atemnot oder Exazerbationen), vorgenommen werden (Abb. 4).

Wie bisher sind Patienten, die mit nur einem Bronchodilatator, LABA oder LAMA, behandelt werden, in Richtung einer dualen Bronchodilatation (LAMA+LABA) zu eskalieren. Ausgehend von einem Bronchodilatator kann jedoch in solchen Fällen auch eine LABA/ICS-Therapie erfolgversprechend sein, wenn eine deutliche Eosinophilie vorliegt (z.B. ≥ 300 Eosinophile oder ≥ 100 Eosinophile und ≥ 2 moderate Exazerbationen beziehungsweise eine Hospitalisierung).

»



Abb. 1: Blood eosinophil counts and treatment response in the IMPACT trial



Pascoe S et al. Lancet Respir Med 2018;5:745-56

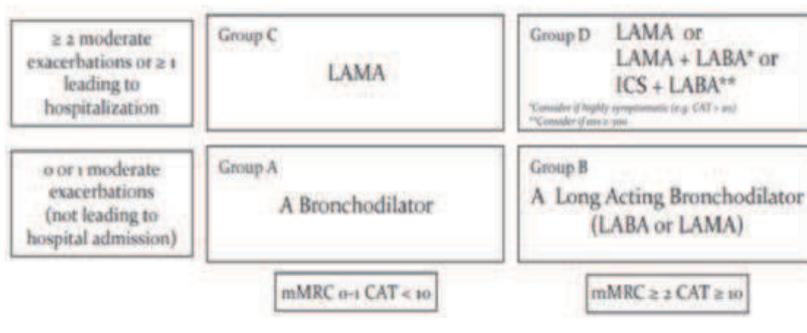
» Sich am Pfad der Exazerbation zu orientieren, empfiehlt GOLD 2020 auch wenn beide Herausforderungen (Atemnot und Exazerbationen) gleichzeitig vorliegen. Können zumindest 100 Eosinophile pro μL nachgewiesen werden, sollten solche Patienten auf eine Triple-Therapie eskaliert werden, die unter einer konsequent und korrekt durchgeführten dualen Bronchodilatation weiterhin Exazerbationen erleiden. GOLD 2020 erklärt Exazerbationen allerdings zu einer Ausschlussdiagnose und fordert auf, mögliche Differentialdiagnosen zu bedenken und auszuschließen (Abb. 5).

Für den Einsatz von ICS enthalten die GOLD 2020-Empfehlungen eine Art „Ampel-System“ (rot, gelb, grün), welches zuvor im European Respiratory Journal⁶ publiziert worden war.

Roflumilast, ein Phosphodiesterase-4-Inhibitor, bei eingeschränkter Lungenfunktion ($\text{FEV}_1 < 50\%$) und der Symptomatik chronischer Bronchitis, wird von GOLD 2020 weiterhin als perorale medikamentöse Add-on-Therapie empfohlen. Auch ist eine Dauerbehandlung mit Azithromycin (z.B. 500 mg / 1x1 an drei Tagen der Woche) denkbar. Verlässliche Wirksamkeit konnte allerdings nur bei ehemaligen Rauchern gezeigt werden.

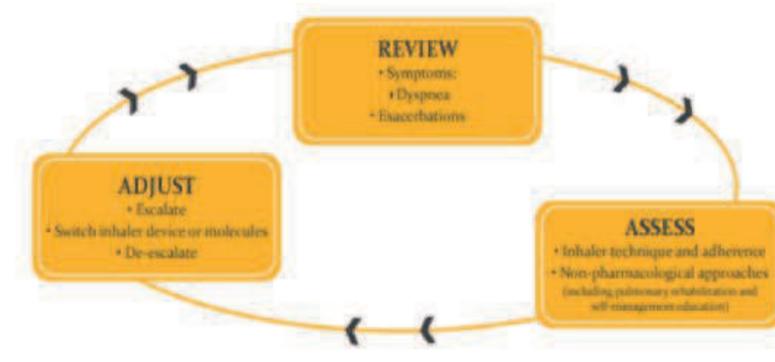
Explizit ist in den aktuellen GOLD-Empfehlungen 2020 auch die Möglichkeit einer De-eskalation vorgesehen, etwa bei fehlendem Ansprechen auf ICS, unangebrachter ursprünglicher Indikation oder Auftreten von Pneumonien, beispielsweise die Reduktion von einer Triple-Therapie hin zur alleinigen Bronchodilatation.

Abb. 2: Initial Pharmacological Treatment



2020 Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease

Abb. 3: Management Cycle

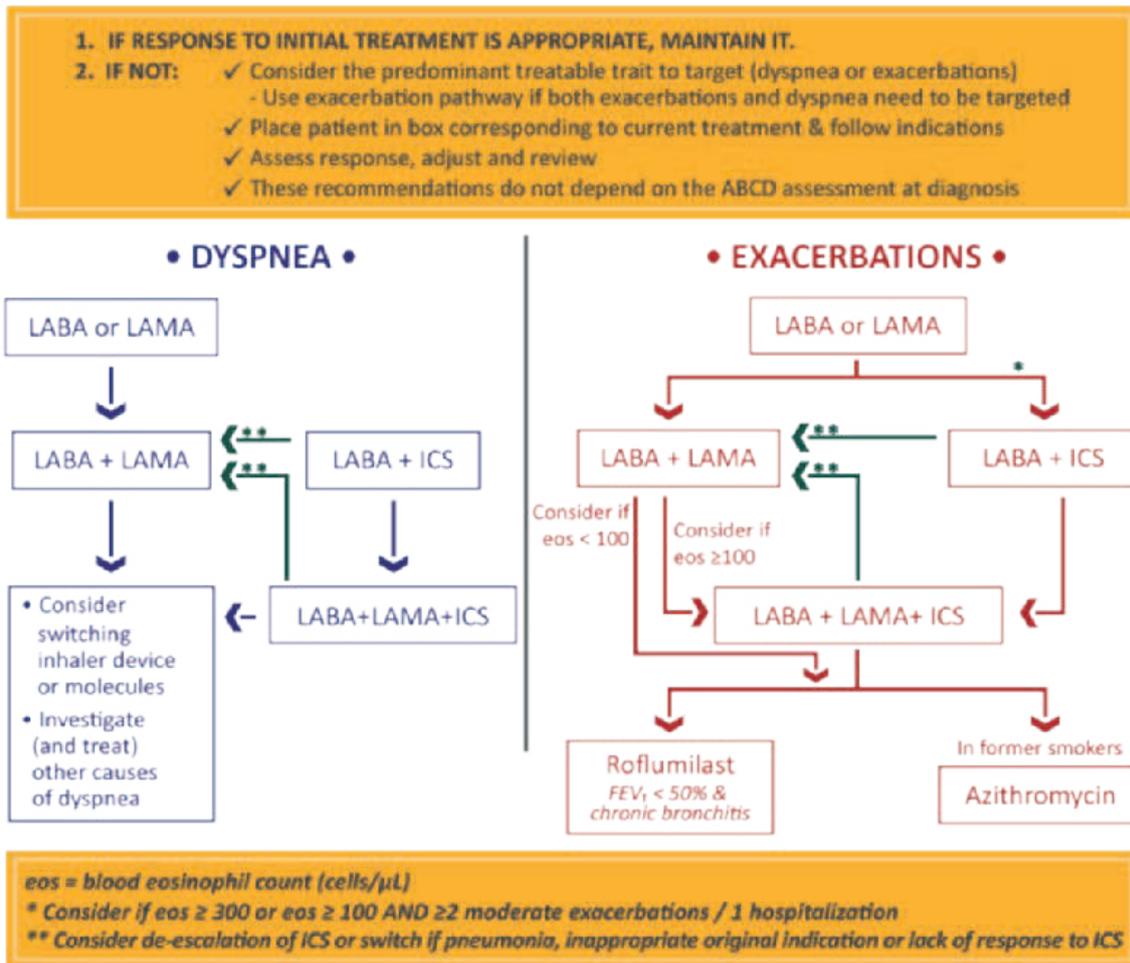


2020 Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease

Nicht-medikamentöse Therapie

Eine Lungenvolumsreduktion durch Operation (Lung Volume Reduction Surgery, LVRS), die Bullektomie, die Lungentransplantation, die Lungenvolumsreduktion durch bronchoskopische Interventionen (Bronchoscopic Lung Volume Reduction, BLVR), die pneu-

Abb. 4: Follow-up Pharmacological Treatment



2020 Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease

mologische Rehabilitation, die Atemphysiotherapie, die nicht-invasive Beatmung (Non-invasive Ventilation, NIV), die Langzeitsauerstofftherapie und selbstverständlich eine erfolgreiche Raucherentwöhnung zählen unter anderem zur nicht-medikamentösen Therapie.

Während durch die endoskopischen Alternativen der Lungenvolumsreduktion (BLVR) die Lungenvolumsreduktions-Operation (LVRS) und Bullektomie zunehmend in den Hintergrund treten, stellt die Lungentransplantation eine effektive Möglichkeit zur Verbesserung von Lebensqualität und körperlicher Belastbarkeit bei korrekt selektierten Patienten mit sehr schwerer COPD dar. Als Standard hat sich hier die Doppel-Lungentrans-

plantation etabliert. Sie zeigt einen Überlebensvorteil gegenüber der Single-Lung-Transplantation.

In Hinblick auf Verbesserung von Dyspnoe, Gesundheitszustand und körperlicher Belastbarkeit besteht für pneumologische Rehabilitation Evidenzgrad A. Gute Evidenz besteht außerdem für eine Verbesserung des Selbstmanagements der Patienten und Reduktion von Exazerbationen mit Hospitalisierungsbedarf dank pneumologischer Rehabilitationsprogramme. Damit stellen diese eine der kosteneffizientesten COPD-Behandlungsstrategien dar.

Sehr gute Erfolge sowohl während akuter Exazerbationen mit akutem respiratorischem Versagen, wie auch für die Phasen »



stabiler Erkrankung, sind für die nicht-invasive Beatmung (Non-invasive Ventilation, NIV) nachgewiesen. Durch CPAP-Therapie (Continuous positive Airway-Pressure) zeigen sich vor allem bei Patienten mit Hyperkapnie und/oder Koinzidenz von COPD und obstruktiver Schlafapnoe Vorteile in Hinblick auf das Überleben und für die Reduktion von Krankenhaus (wieder)aufnahmen.

Bei nachweislichem Vitamin-D-Mangel zeigt eine Vitamin-D-Supplementation einen günstigen Effekt auf die Exazerbationsrate, weshalb es dafür in dieser Konstellation nun eine Empfehlung gibt (Abb. 6).

Eine effiziente Raucherentwöhnung, regelmäßige körperliche Aktivität sowie die Impfung gegen Influenza und Pneumokokken zählen in allen Stadien und Risikoklassifikationen zu den empfohlenen nicht-pharmakologischen Maßnahmen bei COPD.

Nach wie vor ist COPD mit keiner medikamentösen oder nicht-medikamentösen Maßnahme heilbar. Berechtigte Hoffnung auf eine zunehmend bessere Kontrolle über die chronische Erkrankung geben jedoch die guten und immer besser maßgeschneiderten Therapiemöglichkeiten, die eine sehr ausführliche und übersichtliche Darstellung in den aktuellen GOLD-Empfehlungen finden. ☉

Literatur

- ¹⁾ Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, Inc.: Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (GOLD); 2020 Report; www.goldcopd.org
- ²⁾ Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, Inc.: Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (GOLD); 2018 Report; www.goldcopd.org
- ³⁾ Papi, A., et al.: Extrafine inhaled triple therapy versus dual bronchodilator therapy in chronic obstructive pulmonary disease (TRIBUTE): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial; Published Online February 8, 2018; [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30206-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30206-X); [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30252-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30252-6); www.thelancet.com
- ⁴⁾ Lipson, D., et al., for the IMPACT Investigators: Once-Daily Single-Inhaler Triple versus Dual Therapy in Patients with COPD; The New England Journal of Medicine; Published on April 18, 2018 at NEJM.org. DOI: 10.1056/NEJMoa1713901
- ⁵⁾ Wedzicha, J., et al., for the FLAME Investigators*: Indacaterol-Glycopyrronium versus Salmeterol-Fluticasone for COPD; The

Abb. 5: Differential Diagnosis of COPD Exacerbation

WHEN THERE IS CLINICAL SUSPICION OF THE FOLLOWING ACUTE CONDITIONS, CONSIDER THE FOLLOWING INVESTIGATIONS:

- ▶ PNEUMONIA
 - Chest radiograph
 - Assessment of C-reactive protein (CRP) and/or procalcitonin
- ▶ PNEUMOTHORAX
 - Chest radiograph or ultrasound
- ▶ PLEURAL EFFUSION
 - Chest radiograph or ultrasound
- ▶ PULMONARY EMBOLISM
 - D-dimer and/or Doppler sonogram of lower extremities
 - Chest tomography – pulmonary embolism protocol
- ▶ PULMONARY EDEMA DUE TO CARDIAC RELATED CONDITIONS
 - Electrocardiogram and cardiac ultrasound
 - Cardiac enzymes
- ▶ CARDIAC ARRHYTHMIAS – ATRIAL FIBRILLATION/FLUTTER
 - Electrocardiogram

2020 Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease

Abb. 6: Interventions that reduce the Frequency of COPD Exacerbations

INTERVENTION CLASS	INTERVENTION
Bronchodilators	LABAs LAMAs LABA + LAMA
Corticosteroid-containing regimens	LABA + ICS LABA + LAMA + ICS
Anti-inflammatory (non-steroid)	Roflumilast
Anti-infectives	Vaccines Long Term Macrolides
Mucoregulators	N-acetylcysteine Carbocysteine
Various others	Smoking Cessation Rehabilitation Lung Volume Reduction Vitamin D

2020 Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease

New England Journal of Medicine; Published on May 15, 2016 at NEJM.org; N Engl J Med 2016;374:2222-34. DOI: 10.1056/NEJMoa1516385

⁶⁾ Agusti, A., et al.: Inhaled corticosteroids in COPD: friend or foe? European Respiratory Journal 2018 52: 1801219; DOI: 10.1183/13993003.01219-2018

Prim. Priv.-Doz. Dr. Bernd Lamprecht
Klinik für Lungenheilkunde, Kepler Universitätsklinikum Linz



Beatmung und Intensivmedizin

Die Pneumologie beschäftigt sich naturgemäß mit der akuten und chronischen respiratorischen Insuffizienz. Daher steht intensivmedizinisch die Beatmung im Vordergrund. Die nicht-invasive Beatmung gilt bis heute als Goldstandard bei chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen.

Die pneumologischen Abteilungen waren maßgeblich an der Etablierung der nicht-invasiven Beatmung (NIV) beteiligt. Bis heute ist sie der Goldstandard bei chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen (COPD). Dem wurde auch strukturell Rechnung getragen, indem sogenannte Respiratory Care Units (RCU) geschaffen wurden. Die RCUs werden an Akutkrankenhäusern mit Lungenabteilungen vorgehalten und sollen folgenden Versorgungsauftrag erfüllen:

- Versorgung bei akutem Monoorganversagen der Atemorgane
- Versorgung beatmungspflichtiger chronischer Ateminsuffizienz und
- Entwöhnung der Patienten von der invasiven Beatmung.

Adult Respiratory Distress Syndrome (ARDS) und schwere Oxygenierungsstörungen

Das ARDS ist keine eigenständige Erkrankung, sondern ein inflammatorisches Syndrom unterschiedlicher Genese mit erhöhter Gefäßpermeabilität und Ausbildung eines eiweißreichen Exsudats. Es gibt zahlreiche auslösende Faktoren, die häufig auf Lungenabteilungen zu finden sind wie etwa die Pneumonie, Aspirationen und Lungentraumen wie Kontusion oder Inhalationstraumen. Die sogenannte „Berlindefinition“ der European Society of Intensive Care Medicine spricht dann von ARDS, wenn eine schwere Oxygenierungsstörung bei beatmeten Patienten trotz eines positiven endexpiratorischen Druckes (PEEP) von mindestens 5 cm H₂O vorliegt und radiologisch bilaterale Infiltrate zur Darstellung kommen. Ein kardiogenes Lungenödem oder chronisch parenchymatöse Lungenerkrankungen wie Lungenfibrosen sollen dabei ausgeschlossen sein. Die kausale Therapie der Grunderkrankung ist eine der wenigen gesicherten intensivmedizinischen Maßnahmen beim ARDS. Ebenfalls mit hohem Empfehlungsgrad etabliert ist die sogenannte lungenprotektive

Beatmung mit geringeren Zugvolumina (6ml/kg predicted Body Weight PBW), Begrenzung des Plateaudruckes auf 30 cm H₂O bei hoher Atemfrequenz und bei schwerem ARDS die Anwendung von hohem positivem endexpiratorischen Druck (PEEP) > 10 cm H₂O unter Observanz der Hämodynamik. Eine kostengünstige, einfache und wirksame Maßnahme zur Verbesserung der Oxygenierung ist die Lagerungstherapie, welche die Belüftung der schwerkraftabhängigen Lungenareale begünstigt. Bei schwerem ARDS bleibt nach Ausschöpfen der genannten Maßnahmen die extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO), die in aktuellen Studien einen deutlichen Trend zur Mortalitätsenkung erbrachte. Im Gegensatz dazu wurden einige beliebte Werkzeuge der Intensivmedizin wie die „Eröffnung“ von Atelektasen durch kurzzeitig angewandte, sehr hohe Beatmungsdrücke – das sogenannte Recruitment-Manöver –, die Relaxierung oder die Hochfrequenzoszillationsbeatmung (HFOV) wegen negativer Studien aus den Richtlinien genommen.

Für etwas weniger schwere Oxygenierungsstörungen hat sich in den letzten Jahren eine für den Patienten angenehmere Form der Sauerstoffapplikation durchgesetzt, die nasale High-Flow-Sauerstofftherapie (HFOT oder HFNC). Die Befeuchtung erhöht den Komfort und der hohe Fluss kann zur Reduktion der Atemarbeit beitragen. Daher kann diese Therapie auch bei milder Hyperkapnie positive Effekte haben und alternativ zur NIV eingesetzt werden.

Beatmung bei COPD

Der Arbeitskreis Beatmung und Intensivmedizin der Österreichischen Gesellschaft für Pneumologie (ÖGP) hat im Mai 2019 eine Zusammenfassung zum Thema Beatmung bei COPD publiziert. Goldstandard für das hyperkapnische Lungenversa-

gen bei COPD ist unverändert die NIV. Diese kann auch bei der sogenannten „CO₂-Narkose“ versuchsweise appliziert werden. Generell gilt, dass bei fehlender Besserung der Vigilanz und der Blutgase innerhalb der ersten Stunde eine invasive Beatmung erforderlich ist. Die Beatmung ist so durchzuführen, dass eine weitere Überblähung vermieden wird. Im Gegensatz zum ARDS findet man daher niedrige Atemfrequenzen mit langer Expirationszeit und einen deutlich geringeren PEEP. Die frühzeitige Umstellung der Beatmung auf assistierte Spontanatmung sowie die rasche Extubation mit anschließender Entlastung der Atemmuskulatur durch NIV sind ebenfalls empfohlen. Im Gegensatz dazu ist die Evidenz für eine extrakorporale CO₂-Elimination, die in Studien in Kombination zur invasiven Beatmung und zur NIV eingesetzt wird, gering. Bei schlechter Compliance zur NIV können Medikamente zur Schienung hilfreich sein, wie etwa Opiate, die auch supportiv zur Linderung der Atemnot eingesetzt werden. Die lange Diskussion über eine außerklinische Beatmung für die chronisch stabile Hyperkapnie bei COPD wurde durch die 2014 publizierte Studie von Köhnlein et al. beendet. Es konnte eine sensationelle Verbesserung der Mortalität (12 Prozent vs. 33 Prozent) im Vergleich zur konservativen Therapie nachgewiesen werden.

Außerklinische Beatmung

Die Einstellung und strukturierte Schulung von Patienten und Angehörigen beziehungsweise Laienhelfern ist eine wesentliche Aufgabe der RCU. Während die Heimbeatmung für neuromuskuläre Erkrankungen und restriktive Ventilationsstörungen seit Jahrzehnten unbestritten ist, kam es erst in den letzten Jahren wie beschrieben zu einem Paradigmenwechsel bei COPD. Voraussetzung für die Indikationsstellung sind eine stabile Krankheitsphase und eine informierte Entscheidung der Betroffenen sowie die Klärung der persönlichen Ressourcen und des Patientenumfeldes. Bevorzugt wird die nicht-invasive Beatmung eingesetzt; sie bedarf eines deutlich geringeren pflegerischen Aufwandes als die invasive Beatmung. Für die Indikationsstellung sind Symptome der chronisch respiratorischen Insuffizienz sowie bestimmte Untersuchungen erforderlich (Tab. 1). Die chronisch respiratorische Insuffizienz findet sich durchaus auch im niedergelassenen Bereich; die Awareness dafür ist allerdings noch gering. Bei entsprechenden Symptomen kann die Blutgasanalyse als Basisuntersuchung rasch Klarheit bringen. Bei respiratorischer Insuffizienz mit Hyperkapnie sollten Folgeuntersuchungen wie etwa Lungenfunktion, nächtliche Pulsoxymetrie, Kapnometrie und Evaluierung der Atemmuskulatur zur Klärung der Ursache beitragen. Die Sonographie kann nicht nur pleurale und subpleurale Pathologien detektieren, sondern auch Hinweise auf die Zwerchfellfunktion geben. Die Einschulung auf eine außerklinische Beatmung erfolgt nachweislich im stationären Setting an einer spezialisierten Abteilung. Regelmäßige Kontrolluntersuchungen sind vorgesehen. ☉

Tab. 1: Indikation zur außerklinischen Beatmung

1. Symptome und klinische Zeichen der chronisch respiratorischen Insuffizienz:

- Dyspnoe/Tachypnoe (bei Belastung und/oder in Ruhe)
- Morgendliche Kopfschmerzen
- Eingeschränkte Leistungsfähigkeit, Abgeschlagenheit
- Psychische Veränderungen (z. B. Ängste, Depressionen, Persönlichkeitsveränderungen)
- Schlafstörungen
- Polyglobulie
- Tachykardie
- Ödeme
- Cor pulmonale

2. und mindestens einer der Befunde:

- Tageshyperkapnie
- Nächtliche Hyperkapnie bzw. nächtlicher CO₂-Anstieg
- Hinweis auf verminderte Atemmuskulaturkraft: Verlust von Vitalkapazität bei neuromuskulären Erkrankungen, Abfall der Vitalkapazität im Liegen > 10%, pathologische Atemmuskulaturmessung

Literatur

¹⁾ ARDS Definition Task Force, Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, Fan E, Camporota L, Slutsky AS. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA*. 2012 Jun 20;307(23):2526-33. doi: 10.1001/jama.2012.5669.

²⁾ Acute Respiratory Distress Syndrome Network, Brower RG, Matthay MA, Morris A, Schoenfeld D, Thompson BT, Wheeler A. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2000 May 4;342(18):1301-8.

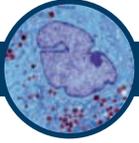
³⁾ Kink E, Erler L, Fritz W, Funk GC, Gäbler M, Krenn F, Kühsteubl G, Schindler O, Wanke T. Beatmung bei COPD: von der Präklinik bis zur außerklinischen Beatmung. Eine Übersicht des Arbeitskreises für Beatmung und Intensivmedizin der österreichischen Gesellschaft für Pneumologie. *Wien Klin Wochenschr*. 2019 May;131(Suppl 3):417-427. doi: 10.1007/s00508-019-1515-4.

⁴⁾ Köhnlein T, Windisch W, Köhler D, Drabik A, Geiseler J, Hartl S, Karg O, Laier-Groeneveld G, Nava S, Schönhofer B, Schucher B, Wegscheider K, Crieé CP, Welte T. Non-invasive positive pressure ventilation for the treatment of severe stable chronic obstructive pulmonary disease: a prospective, multicentre, randomised, controlled clinical trial. *Lancet Respir Med*. 2014 Sep;2(9):698-705. doi: 10.1016/S2213-2600(14)70153-5.

⁵⁾ Schenk P, Eber E, Funk GC, Fritz W, Hartl S, Heininger P, Kink E, Kühsteubl G, Oberwaldner B, Pachernigg U, Pfleger A, Schandl P, Schmidt I, Stein M. Non-invasive and invasive out of hospital ventilation in chronic respiratory failure: Consensus report of the working group on ventilation and intensive care medicine of the Austrian Society of Pneumology. *Wien Klin Wochenschr*. 2016 Feb;128 Suppl 1:S1-36. doi: 10.1007/s00508-015-0899-z.

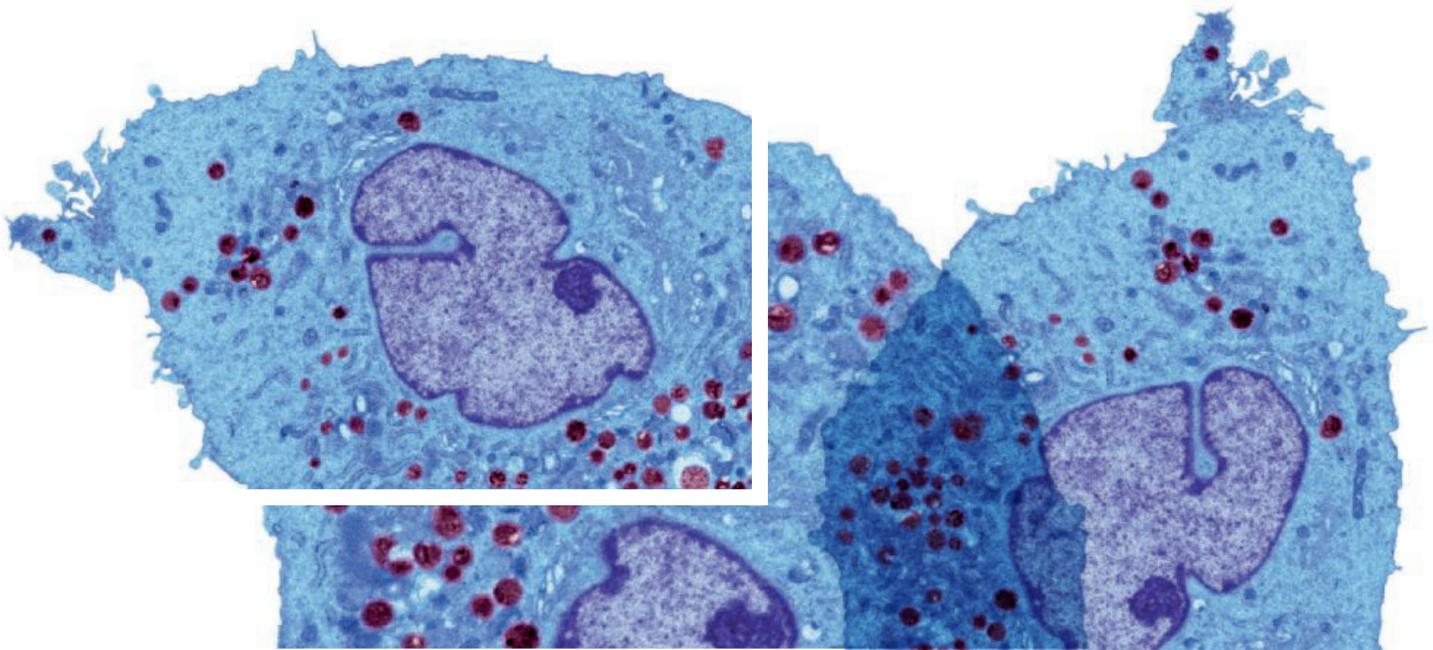
Prim. Dr. Eveline Kink, MBA

Abteilung für Innere Medizin und Pneumologie,
Standort Enzenbach, LKH Graz II



Bronchialkarzinom

Weltweit gibt es jährlich mehr Todesfälle durch Bronchialkarzinome als durch jeden anderen malignen Tumor – und die Zahl steigt weiter. In den letzten Jahren sind herausragende Erfolge in der Früherkennung und im Management des Bronchialkarzinoms erzielt worden, die berechtigte Hoffnung für Verbesserungen in der Zukunft geben.



2017 wurden weltweit 1,9 Millionen Todesfälle durch Bronchialkarzinome registriert, was eine Steigerung um 29 Prozent innerhalb von zehn Jahren bedeutet. In Europa starben zuletzt pro Jahr 388.000 Menschen am Bronchialkarzinom; in Österreich waren es 2018 laut Statistik Austria 4.053 Todesfälle. Die Fünf-Jahres-Überlebensrate bei Entdeckung eines Lungenkarzinoms in Frühstadien (Stadium I und II) liegt bei 77 bis 91 Prozent, während sie in Spätstadien (Stadium III B und IV) weniger als fünf Prozent beträgt. In Österreich werden derzeit ohne etabliertem Screening 76 Prozent der Bronchialkarzinome im Stadium III B oder IV entdeckt. Aktives und passives Tabakrauchen stellt den wichtigsten Risikofaktor dar. Die Inhalation von anderen Karzinogenen wie etwa Marihuana sowie die Exposition gegenüber Radon, Asbest, ionisierender Strahlung sowie Dieselabga-

sen sind zusätzlich bekannte Risikofaktoren. Die Tatsache, dass Patienten mit COPD ein um ein Vielfaches höheres Risiko für ein Bronchialkarzinom haben als Raucher ohne COPD, weist möglicherweise auf eine genetische Disposition hin.

Screening

Der lange erwartete europäische „CT Lung Cancer Screening Trial“ (Nelson) ist vor kurzem publiziert worden (NEJM, 30. Januar 2020;8) und zeigt die erwartete signifikante Reduktion der Mortalität durch Bronchialkarzinome um 24 Prozent nach zehnjähriger Beobachtungszeit. Damit übertrifft der „Nelson-Trial“ die Ergebnisse des amerikanischen „National Lung Cancer Screening Trial“ (NLST), der eine 20-prozentige Mortalitäts-

reduktion zeigte. Noch bedeutender ist, dass der Nelson-Trial durch bessere Selektion der Probanden (exaktere Definition der Risikopopulation) und zeitgemäßer radiologischer Methodik (Volumetrie) die Machbarkeit und Effizienz eines Lung Cancer Screenings in einem wesentlich positiveren Licht darstellen lässt. Erwähnenswert sind vor allem die hohe Adhärenz für das Screening, die niedrige Rate an notwendigen „Follow up-Untersuchungen“ und „falsch-positiven Resultaten“ gegenüber dem NLST und zeigen effizientere Wege für eine erfolgreiche Etablierung eines nationalen Lung Cancer Screenings auf. Demnach wird in Zukunft der Druck auf europäische Länder steigen, ein Lung Cancer Screening einzuführen. Gemäß der LEAD-Studie, einer longitudinalen, Populations-basierten Beobachtungsstudie, die im Ludwig Boltzmann Institut für COPD und pneumologische Epidemiologie am Otto Wagner-Spital seit 2011 durchgeführt wird, zeigt sich, dass etwa knapp 400.000 Menschen die Kriterien für ein Lungenkrebs-Screening gemäß international akzeptierter Risikoprofile in Österreich erfüllen.

Klassifikation

Grundsätzlich wird das Bronchialkarzinom in zwei pathologische Formen eingeteilt: in das nicht-kleinzellige Bronchuskarzinom (NSCLC; 85 Prozent der Patienten) und das kleinzellige Bronchuskarzinom (SCLC; 15 Prozent der Patienten). Die WHO hat das NSCLC in drei Subtypen klassifiziert: Adenokarzinom (40 Prozent der Patienten), Plattenepithelkarzinom (25 bis 30 Prozent der Patienten) und großzelliges Karzinom (fünf bis zehn Prozent der Patienten). Durch die Entdeckung onkogener Alterationen, die einer gezielten Therapie (personalisierte Therapie; „targeted therapy“) zugänglich sind, müssen heute neben der Pathologie auch molekulare Testungen durchgeführt werden: praktisch von Bedeutung sind die Testung für Mutationen in jenem Gen, das den epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor (EGFR) kodiert, und die Analyse der Translokation im Gen, das die anaplastische Lymphom-Kinase (ALK) kodiert. In letzter Zeit werden diese molekularen Testungen aus dem Tumorgewebe im Sinne einer Reflextestung in Österreich praktisch fast allen Patienten (jedenfalls in Referenzzentren) angeboten. Durch die revolutionären Erfolge der Immuntherapie beim Bronchialkarzinom wird zusätzlich die Expression des Liganden für programmierten Zelltod („programmed death ligand 1“; PDL1) routinemäßig bestimmt; dieser stellt einen prädiktiven Faktor für das Ansprechen auf die immunonkologische Therapie (IO) dar und bestimmt so auch das weitere therapeutische Vorgehen mit.

Diagnose und Staging

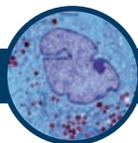
Ungefähr 90 Prozent der Patienten mit Lungenkarzinom weisen initial Krankheitssymptome auf. Die Prognose asymptomatischer Patienten ist geringfügig besser als diejenige symptoma-

tischer Patienten. Folgende Symptome und klinische Zeichen treten initial beim Lungenkarzinom auf: Husten, Schwächegefühl, Gewichtsverlust, Luftnot, Brustschmerzen, Hämoptysen, Knochenschmerzen, Uhrglasnägel. Bedauerlicherweise sind relevante Verzögerungen in der Diagnosestellung häufig. Sie entstehen durch die relativ späte Vorstellung des Patienten beim praktischen Arzt und durch die verzögerte Überweisung an ein spezialisiertes Zentrum. Gemäß internationaler Empfehlungen sollten Lungenkarzinome nach Vorstellung an einem Zentrum innerhalb eines Monats diagnostiziert und einer entsprechenden Therapie zugeführt werden.

Bei Verdacht sind folgende Basisuntersuchungen gemäß der S3-Leitlinien der deutschen und österreichischen pneumologischen Gesellschaften zu empfehlen: Anamnese, klinische Untersuchung, Thoraxröntgen, CT Thorax inkl. Oberbauchregion unter Einschluss der Leber und Nebennieren. Die unbedingt notwendige Materialgewinnung erfolgt entweder mittels Bronchoskopie oder CT-gezielter Punktion. Neben der Diagnosestellung ist auch eine korrekte Stadieneinteilung nach dem TNM-Schema unabdingbar, um eine entsprechende Therapie einleiten zu können. Durch die Fortschritte in der Bildgebung ist es gelungen, sowohl die Effizienz und Genauigkeit der Materialgewinnung (zum Beispiel durch den Einsatz des endobronchialen Ultraschalls bei der Punktion mediastinaler Lymphknoten oder peripherer Lungentumoren während eines bronchoskopischen Eingriffs) als auch des Stagings (durch Einsatz des MRT - zur Diagnostik zerebraler Metastasierung - oder durch Verwendung des PET/CT - zur präziseren Diagnostik von Lymphknoten und Fernmetastasen) - deutlich zu erhöhen.

Therapie

Die Behandlung des Bronchialkarzinoms erfolgt stadiengerecht. Patienten im Stadium I und II sollten einer kompletten chirurgischen Resektion (Lobektomie) inkl. kompletter mediastinaler Lymphadenektomie zugeführt werden, wobei diese heute meist videoassistent (videoassistent Thorakoskopie; VATS bzw. video-assistent mediastinale Lymphadenektomie; VAMLA) durchgeführt werden. Bei Patienten mit reduzierter Lungenfunktion können auch sublobare Resektionsverfahren (zum Beispiel Segmentresektionen) angewandt werden, wobei damit eine erhöhte Lokalrezidivrate in Kauf genommen werden muss. Bei funktionell inoperablen Patienten kann eine konventionelle oder stereotaktische Bestrahlung in Erwägung gezogen werden. Nach erfolgter Lungenresektion ist eine adjuvante Chemotherapie für Tumore im pathologischen Stadium IB (Primärtumor > 4cm) bis Stadium III (ipsilaterale mediastinale Lymphknoten) seit vielen Jahren Standard (5,4 Prozent besseres Überleben nach fünf Jahren im Vergleich zu Placebo). Allerdings ist zu erwarten, dass in Zukunft zusätzlich zur Chemotherapie »



Tab. 1: Klassifikation der Tumorstadien nach UICC 8

Stadium	Primär-tumor	Lymph-knoten	Fernmetas-tasen
0	Tis	N0	M0
IA1	T1a(mi)	N0	M0
	T1a	N0	M0
IA2	T1b	N0	M0
IA3	T1c	N0	M0
IB	T2a	N0	M0
IIA	T2b	N0	M0
IIB	T1a-c	N1	M0
	T2a	N1	M0
	T2b	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T1a-c	N2	M0
	T2a-b	N2	M0
	T3	N1	M0
	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
IIIB	T1a-b	N3	M0
	T2a-b	N3	M0
	T3	N2	M0
	T4	N2	M0
IIIC	T3	N3	M0
	T4	N3	M0
IVA	jedes T	jedes N	M1a
	jedes T	jedes N	M1b
IVB	jedes T	jedes N	M1c

» die immunonkologische Therapie (IO) für ein weiteres Jahr nach Operation eingesetzt werden wird. Schließlich laufen derzeit erfolgversprechende klinische Studien, die bei Patienten mit mutierten Tumoren (EGFR, ALK etc.) den Effekt von personalisierter Therapie im adjuvanten Setting untersuchen.

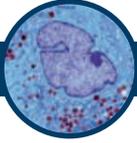
Lokal fortgeschrittene, nicht metastasierte, primär nicht operable Lungenkarzinome (Stadium III), werden seit der „Pacific Studie“ nicht nur einer kombinierten Chemoradiotherapie zugeführt, sondern die Patienten sollten nach stattgehabter kombinierter Chemoradiotherapie zusätzlich für ein Jahr eine

immunonkologische Therapie (Durvalumab®) mittels Immuncheckpoint-Inhibitoren (ICIs) erhalten. Damit konnte eine hoch signifikante Verlängerung des progressionsfreien Überlebens von 16,8 Monaten im Vergleich zu 5,6 Monaten im Placeboarm und eine Verbesserung des Gesamtüberlebens (HR 0,68; CI, 054-0,86) erreicht werden.

Patienten im Stadium der Metastasierung (Stadium IV) benötigen eine systemische Therapie. Vor der Ära der immunonkologischen Therapie waren Platin-hältige Chemotherapien die Standardtherapie mit sehr bescheidenen Überlebenszeiten. Mit der Einführung der immunonkologischen Therapie (entweder als Monotherapie bei sehr hoher PD1-Expression und zuletzt als kombinierte Chemo-Immuntherapie) hat sich die Therapie des metastasierten Bronchialkarzinoms geradezu revolutionär verändert und erlaubt heute wesentlich längere Überlebenszeiten.

Prinzip der immunonkologischen Therapie ist es, die körpereigene Abwehr zu verstärken und so Tumoren erfolgreich zu bekämpfen. Zentrale Ansatzpunkte der Immunonkologie sind die „Checkpoints“, die sich auf T-Zellen befinden und eine überschießende Immunreaktion verhindern. Hier greifen Checkpoint-Inhibitoren an, indem sie das körpereigene Immunsystem aktivieren, um gegen Krebszellen anzukämpfen und sie zu zerstören. Der immunonkologische Therapieansatz zielt somit in erster Linie auf eine Reaktivierung des Immunsystems ab, nicht auf die Krebszellen selbst. Für die immunonkologische Therapie des Bronchialkarzinoms sind heute mehrere Checkpoint-Inhibitoren zugelassen (Nivolumab, Pembrolizumab, Atezolizumab, Durvalumab); weitere werden folgen.

In der Erstlinientherapie des NSLC (Adenokarzinom und Plattenepithelkarzinom) ist heute die Kombination einer Chemotherapie mit einem Checkpoint-Inhibitor (Pembrolizumab) unabhängig vom Ausmaß der PD1-Expression am Tumor neuer Standard. Mit der kombinierten Chemo-Immuntherapie konnten Gesamtansprechrate, progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben hoch signifikant verbessert werden. Wiewohl der Benefit der Kombinationstherapie in allen Subgruppen gezeigt werden konnte, profitierten jene Patienten am meisten, deren Tumoren eine hohe PD1-Expression aufwiesen. In einer rezent publizierten Arbeit wurden die ersten Ergebnisse des Gesamtüberlebens nach fünf Jahren aus der Keynote-Studie 001 publiziert. Bei Patienten mit einer hohen PD1-Expression »



- » (>50 Prozent) lag die mittlere Fünf-Jahres-Überlebensrate bei 29 Prozent – ein Ergebnis, das vor wenigen Jahren undenkbar war. Auch in der Erstlinientherapie des SCLC hat sich die kombinierte Chemo-Immuntherapie (mit Atezolizumab oder Durvalumab als Checkpoint-Inhibitor) gegenüber einer alleinigen Chemotherapie durchgesetzt.

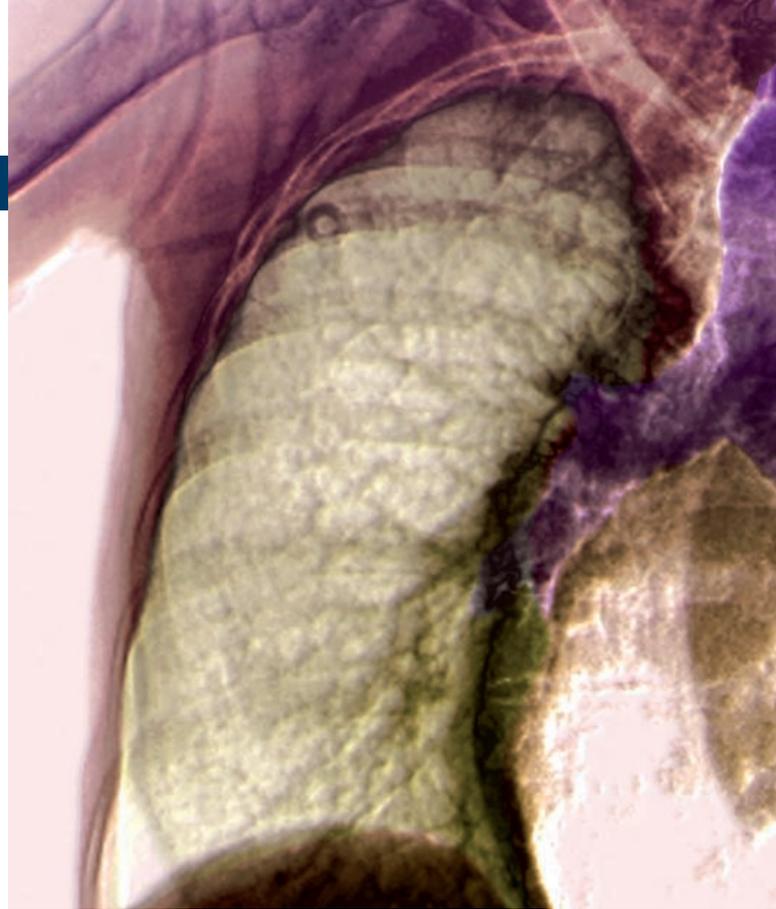
Neben der immunonkologischen Therapie ist die personalisierte Therapie bei mutierten Tumoren die zweite bahnbrechende Innovation in der systemischen Therapie des Bronchialkarzinoms. Vor allem Patienten, die eine aktivierte Mutation am EGF-Rezeptor (Deletion im Exon 19 oder Punktmutation L858R) aufweisen (etwa 12 bis 15 Prozent aller neu diagnostizierten NSCLC; häufiger bei Asiaten, Frauen und Nichtrauchern) und Patienten, die eine Translokation im ALK-Gen aufweisen (etwa fünf Prozent aller neu diagnostizierten NSCLC) können mit zielgerichteter personalisierter Therapie (Tyrosine-Kinase-Inhibitoren beziehungsweise ALL-Inhibitoren) behandelt werden. Mit der personalisierten

Therapie konnten substantiell längere Überlebenszeiten bei exzellenter Lebensqualität im Vergleich zu Chemotherapie erzielt werden (orale Einnahme, wesentlich weniger Nebenwirkungen).

Das Management des Bronchialkarzinoms verlangt zunehmend einen individuellen Zugang, der eine exakte pathologisch-molekularbiologische Diagnostik und optimales Staging voraussetzt. Viele Fragen hinsichtlich Sequenz und Kombinationen neuer Therapien sind noch unbeantwortet; die besonders dynamische Entwicklung in diesem Feld ist ein Garant für viele wichtige Antworten in naher Zukunft. ☺

Literatur beim Verfasser

Prim. Univ. Prof. Dr. Otto. C. Burghuber
Facharzt für Herz- und Lungenkrankheiten, Wien
Professor für Pneumologie, Sigmund Freud Universität
Leiter des Ludwig Boltzmann Instituts für Lungengesundheit



Ein Pleuraerguss ist das Symptom verschiedenster – auch extrapulmonaler – Erkrankungen. Die wichtigste differentialdiagnostische Untersuchung ist die Erguss-Chemie zur Unterscheidung von Transsudat und Exsudat. Geeignete bildgebende Verfahren bei Pleuraerguss sind das Thoraxröntgen, die Kontrast-CT und vor allem der thorakale Ultraschall.

Der unklare

Ein Pleuraerguss kann entstehen, wenn die Flüssigkeitsproduktion in der parietalen Pleura über die maximale Drainagekapazität von 300 ml pro Tag ansteigt oder die Absorption unter 300 ml pro Tag abfällt. Das kann im Wesentlichen durch zwei Mechanismen erfolgen. Einerseits kann durch vermehrte Filtration in Abhängigkeit vom onkotischen beziehungsweise hydrostatischen Druck und durch Behinderung des lymphatisch-venösen Abstroms ein Transsudat resultieren. Andererseits kann durch eine aktive Sekretion als Folge jeglicher inflammatorischer Reaktion (infektiös, auto-immunologisch, tumorös) ein Exsudat gebildet werden. Als Sonderfall ist der Flüssigkeitstransport durch die bei jedem Menschen präformierten Lücken im Diaphragma aus dem Bauchraum in die Pleura zu erwähnen: Dabei kann bei ausgeprägtem Aszites die Flüssigkeit in den Pleuraraum abdrainiert werden und fälschlicherweise ein pleurales Problem suggerieren – meist Transsudat bei Leberzirrhose, häufig rechtsseitig.

Ausgehend von einer Untersuchung in den USA² kann für Österreich von circa 50.000 Pleuraergüssen pro Jahr ausgegangen werden, davon etwa 5.000 maligne Ergüsse.

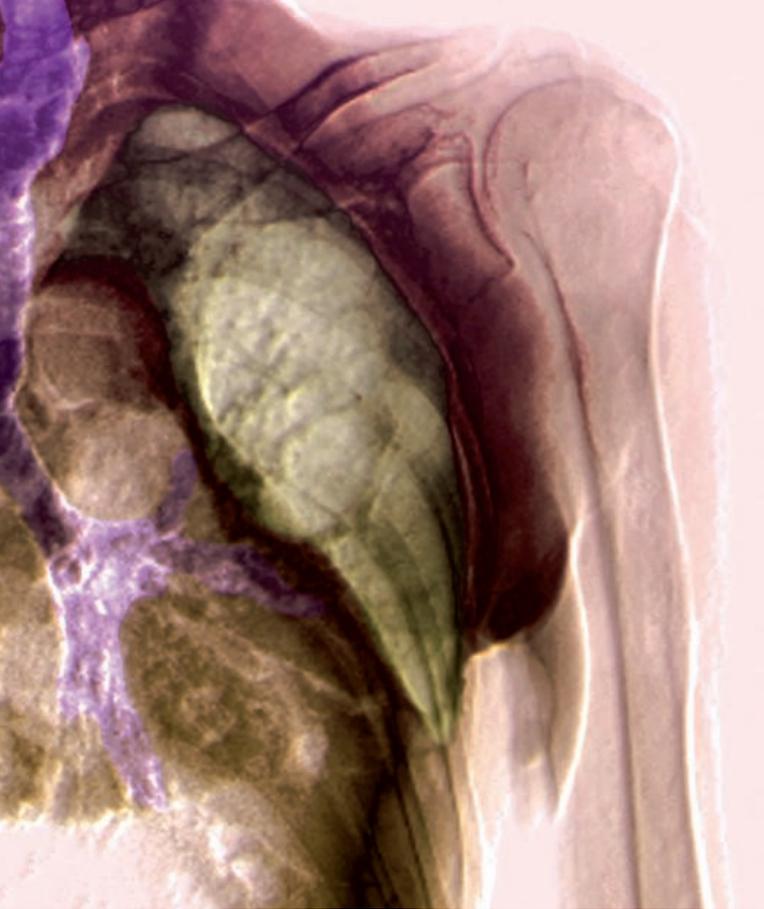
Erforderliche Untersuchungen

Ein Pleuraerguss ist keine eigenständige Erkrankung, sondern das Symptom vielfältigster Entitäten. Daher ist die Beseitigung des Symptoms durch Punktion/Drainage nicht ausreichend: Das Punktat darf nicht nur entsorgt werden, sondern muss

differentialdiagnostisch weiterverarbeitet werden. Am Wichtigsten ist die Unterscheidung, ob es sich um ein Transsudat oder ein Exsudat handelt; dazu ist obligat eine chemische Untersuchung mit folgenden Parametern erforderlich: Gesamteiweiß, LDH, Glukose und Cholesterin im Erguss. Die entsprechenden Parameter sind gleichzeitig auch im Serum zu bestimmen. Hierzu sind die sogenannten Light-Kriterien (siehe Algorithmus) anzuwenden: Es handelt sich um ein Exsudat, wenn der Quotient Gesamteiweiß im Erguss zu Serumeiweiß über 0,5 liegt. Bei grenzwertigen Befunden beziehungsweise bei Patienten unter Diurese werden Transsudate in maximal 25 Prozent der Fälle falsch als Exsudate klassifiziert.³ Hier sind LDH beziehungsweise Cholesterin und vor allem der Albumin-Gradient im Erguss heranzuziehen, sodass schlussendlich in den allermeisten Fällen die Unterscheidung zwischen Transsudat und Exsudat möglich wird.

Erguss-Pathogenese

Die Pathogenese transsudativer Pleuraergüsse umfasst alle Mechanismen, die eine vermehrte Filtration oder verminderte Absorption zur Folge haben: Im Wesentlichen ein Anstieg des Drucks im venösen Gefäßbett beispielsweise durch chronische Links- oder Rechtsherzinsuffizienz. Außerdem können eine Erhöhung des Portalvenendrucks beispielsweise bei Zirrhose, aber auch ein Abfall des onkotischen Drucks im Plasma bei Eiweißmangel jeglicher Ursache ein Transsudat verursachen.



Pleuraerguss

Auch Mechanismen, die den Erguss-Abstrom behindern, führen in den meisten Fällen zu einem Transsudat, zum Beispiel eine Erhöhung des Zentralvenendruckes bei Rechtsherzversagen, bei Pulmonalembolie oder bei Vena-cava-superior-Syndrom. Hier ist der venöse Rückstrom über die Gefäße der Thoraxwand in den rechten Venenwinkel durch den erhöhten zentralvenösen Druck behindert; es resultiert „downstream“ ein Transsudat in der Pleura. Die häufigsten Ursachen für Transsudat sind demnach Herzinsuffizienz, hepatischer Hydrothorax und Eiweißmangel. (Tab. 1)

Sollte es sich um ein Exsudat handeln, ist die Differenzialdiagnose deutlich breiter gestreut. Hier gilt es zu unterscheiden, ob es sich um einen infektiösen Pleuraerguss beispielsweise im Rahmen einer Pneumonie handelt, ob es sich um systemisch entzündliche Pleuraergüsse bei Kollagenosen oder Vaskulitiden handelt oder schlussendlich um maligne Pleuraergüsse im Rahmen einer Pleurakarzinose. (Tab. 2)

Bildgebung

Als erste orientierende Untersuchung hat sich das stehende Thoraxröntgen bewährt, allerdings sind subpleurale Ergüsse beziehungsweise Ergüsse mit einer Menge unter 300 ml im Übersichtsröntgen häufig nicht erkennbar. Hier hilft als Methode der Wahl der thorakale Ultraschall, mit dem bereits kleinste Ergussmengen, auch Randwinkelergüsse zuverlässig dargestellt

werden können. Als weitere differenzialdiagnostisch relevante Untersuchung ist die Computertomographie mit Kontrastmittel obligat. Hier können bei Vorliegen eines Exsudats potentielle intrapulmonale/pleurale Ursachen detektiert werden: Pneumonien, Pulmonalembolien, thorakale Malignome, interstitielle Lungenerkrankungen, Pleuraerkrankungen sowie auch kardiale und angrenzende Oberbauchpathologien können gut diagnostiziert werden.

Weitere Erguss-Analyse

Bei Verdacht auf einen malignen Erguss ist eine Pleurazytologie anzuschließen. Es hat sich bewährt, möglichst viel Ergussmenge über geeignete Zentrifugation mittels Zellblocktechnik zu verarbeiten. Dennoch ist festzuhalten, dass selbst bei Vorliegen einer Pleurakarzinose nicht immer maligne Zellen im Erguss nachweisbar sind. In Abhängigkeit vom Primärtumor finden sich zum Beispiel beim Adenokarzinom nur in etwa 65 Prozent der Fälle maligne Zellen im Erguss; auch beim primären Tumor der Pleura, beim Pleuramesotheliom, nur in etwa zehn Prozent der Fälle.

Eine negative Pleurazytologie schließt also keineswegs eine Pleurakarzinose aus. Bei hochgradigem Verdacht auf das Vorliegen eines malignen Ergusses ist daher als nächster Schritt eine pneumologische oder thoraxchirurgische Pleurainspektion mit Biopsie (Thorakoskopie) erforderlich. Ein weiterer Baustein kann die Bestimmung der sogenannten CEA-Ratio im Erguss sein: Eine rezente Publikation hat gezeigt, dass ein erhöhter CEA-Wert im exsudativen Pleuraerguss im Vergleich zum Serum-CEA-Wert einen hohen prädiktiven Wert für das Vorliegen eines malignen Ergusses selbst bei negativer Zytologie darstellt⁴. Dieser Befund kann klinisch die Entscheidung zu einer weiteren invasiven Diagnostik unterstützen.

Allerdings ist auch festzuhalten, dass nicht bei jeder Tumorerkrankung ein Pleuraerguss automatisch ein maligner Erguss sein muss: Im Rahmen von paraneoplastischen Phänomenen kann auch ein transsudativer Erguss zum Beispiel bei Pulmonalembolie auftreten. Nicht selten findet sich auch ein Transsudat als sogenannter Erguss *e vacuo* bei zentral-stenotischen Prozessen, die eine umfangreiche Atelektase von Lungenarealen zur Folge haben. Hier kommt es durch die Atelektase zu einem erhöhten negativen Pleuradruck (also zu einem erhöhten intrapleuralen Sog) und dadurch passiv zu einer vermehrten Filtration in den Pleuraraum. Chemisch handelt es sich dabei meist um ein Transsudat. Auch hier ist die Ergusschemie von entscheidendem differentialdiagnostischem Wert. »



Tab. 1: Ursachen für Transsudat

Herzinsuffizienz	Erhöhung des venösen Drucks
Hepatischer Hydrothorax	Erhöhung des Portalvenen-Drucks
Eiweißmangel	Erniedrigung des onkotischen Drucks
Nephrotisches Syndrom	
Iatrogen (ZVK)	
Atelektase	Negativer Pleuradruck
Amyloidose	
Hypothyreose	
Pulmonalembolie	
Sarkoidose	
Vena Cava Superior-Syndrom	

Tab. 2: Ursachen für Exsudat

Infektiöse Ergüsse	Entzündliche (System-)Erkrankungen
Parapneumonisch	Rheumaerkrankungen und MCTD
Empyem	Sarkoidose
Spezifisch (TBC)	Vaskulitiden
Abszesse im Nahbereich der Pleura	Lungenembolie
	ARDS
Maligne Ergüsse	Pankreatitis
Pleurakarzinose	
Mesotheliom	Andere Ursachen
Lymphome	Asbest
	Nach Strahlentherapie
Chylothorax / Pseudochylothorax	Endometriose
traumatisch	Medikamentös-toxisch
iatrogen	
neoplastisch	Hämatothorax
idiopathisch	Iatrogen
	Traumatisch
	Maligne

» **Therapie chronischer/rezidivierender Ergüsse**

Bei Vorliegen eines Transsudates ist eine wiederholte Punktion wegen der Gefahr eines Pleuraempyems zu vermeiden. Therapie der Wahl ist die Behandlung der Grunderkrankung. Nur in Ausnahmefällen – zum Beispiel bei terminaler/therapierefraktärer Herzinsuffizienz – kann ein pleuraler Permanenzkatheter implantiert werden (PleurX).

Auch bei Exsudaten ist die rezidivierende Punktion zu vermeiden. Ein infektiöser Erguss muss allerdings meist entfernt werden: je nach Ultraschallbefund mittels klein- oder großkalibriger Drainage (bei „anechogenem“ und nicht-septierten Ergüssen) oder mittels Thorakoskopie bei Ergüssen mit vielen Binnenechos und Septen im Ultraschall.

Kritische Erguss-Parameter, die einen komplizierten Verlauf anzeigen beziehungsweise die ein thoraxchirurgisches Vorgehen empfehlenswert machen sind: niedrige Glucose (unter 60mg/dl), LDH im „hoch dreistelligen“ Bereich und ein pH-Wert unter 7,2.

Bei rezidivierenden malignen Ergüssen kann eine Pleurodese mit Talkum durchgeführt werden. Voraussetzung ist die radiologisch dokumentierte, vollständige Entfaltung der Lunge nach Ergussentfernung mittels Drainage. Die Pleurodese kann dann mittels Instillation von „Talkum-Slurry“ erfolgen. Alternativ und noch etwas effektiver ist die thorakoskopische Einbringung von circa 8g Talkum als „Poudrage“. Wenn sich die Lunge unter Drainage nicht entfalten kann, weil die Pleura viszeralis durch eine Pleurakarzinose nicht mehr elastisch genug ist („trapped lung“), darf wegen hochgradiger Gefahr der Entwicklung eines Empyems keine Talkum-Pleurodese erfolgen. Hier kann ebenfalls ein untertunnelter Permanenzkatheter (PleurX) als palliative Maßnahme hilfreich sein. Abb. 1 zeigt einen Vorschlag für einen Abklärungsalgorithmus von Pleuraergüssen. ☉

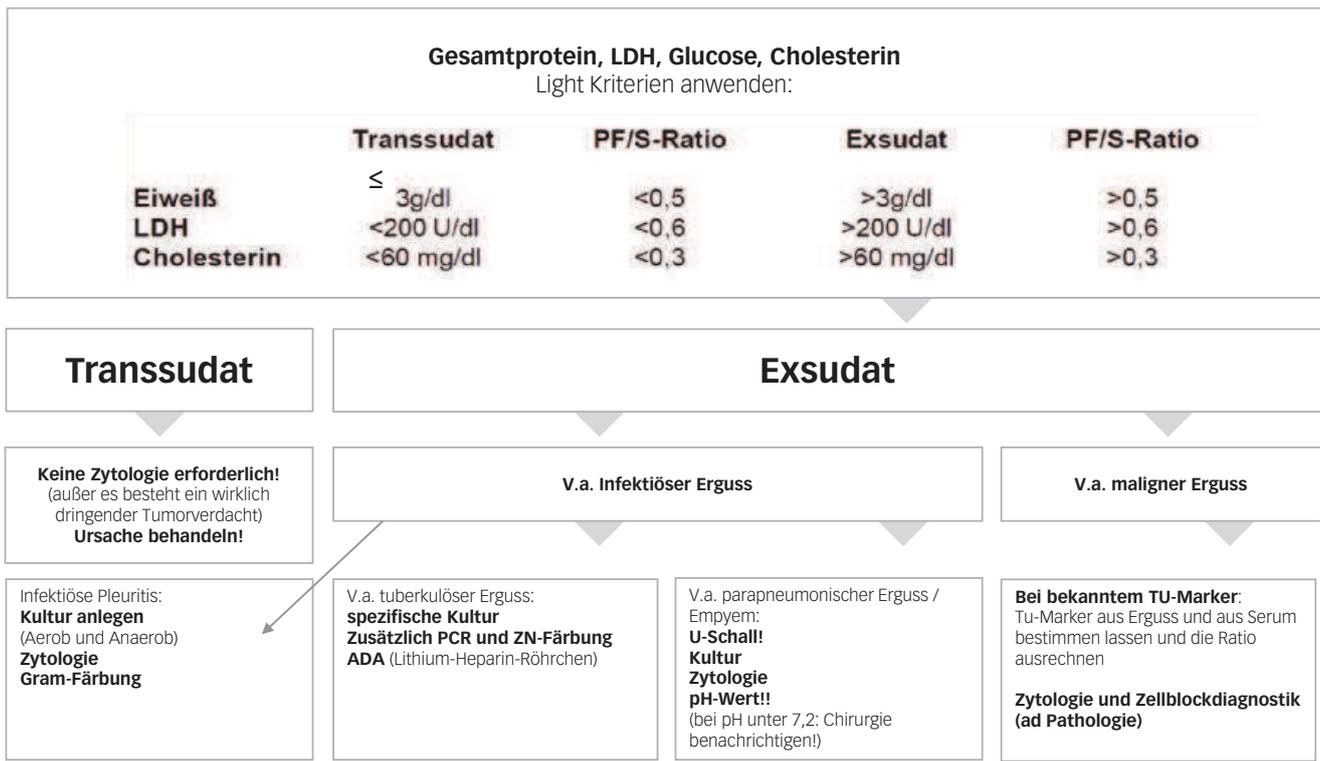
Literatur

- ¹⁾ Eur Respir Mon, 2002, 22, 157-176
- ²⁾ Light RW. N Engl J Med 2002;346:1971-1977.
- ³⁾ Light RW. Pleural Fluid Biomarkers: Beyond the Light Criteria Clin Chest Med 34 (2013) 21–26
- ⁴⁾ Hackner K et.al: Ratio of carcinoembryonic antigen in pleural fluid and serum for the diagnosis of malignant pleural effusion. Therapeutic Advances in Medical Oncology. 2019, <https://doi.org/10.1177/1758835919850341>

Weitere Literatur beim Verfasser

Prim. Assoc. Prof. Dr. Peter Errhalt,
Klinische Abteilung für Pneumologie,
Universitätsklinikum Krems

Abb. 1: Diagnostischer Algorithmus bei Pleuraerguss



Quelle: UK Krems; Pneumologie/Pathologie



Aktuelles zur Tuberkulosetherapie

Obwohl die Inzidenz der Tuberkulose kontinuierlich abnimmt, wird – auch in Österreich – eine Zunahme an resistenten Bakterienstämmen beobachtet. Bei einer multiresistenten TB sollten zumindest fünf Wirkstoffe als Kombinationstherapie verabreicht werden.

Etwa ein Viertel der globalen Bevölkerung ist mit *M. tuberculosis* infiziert; 2018 haben laut WHO rund 10 Millionen Menschen die Erkrankung entwickelt. Obwohl die Inzidenz der Tuberkulose (TB) kontinuierlich abnimmt, wird – auch in Österreich – eine Zunahme an resistenten Bakterienstämmen beobachtet. Laut Bericht der AGES (Agentur für Gesundheit und Ernährungssicherheit) wurden 2018 zwar weniger TB-Fälle registriert als im Vorjahr (481 vs. 569); es gab jedoch einen höheren Anteil an MDR (multi-drug resistant)-Fällen. Einerseits werden durch die verbesserte Diagnostik mehr Resistenzen detektiert, andererseits begünstigen vorausgegangene insuffiziente oder inadäquate Therapien die Resistenzentwicklung. Die Zahl der resistenten Fälle in Österreich steigt durch den Zuzug von Personen aus Ländern mit höherer TB-Inzidenz zusätzlich an.

Standardtherapie

Neben Anamnese, körperlicher Untersuchung und radiologischen Befunden werden zur Diagnose der TB mikro- und molekularbiologische Laborverfahren eingesetzt. Den diagnostischen Goldstandard stellt die bakterielle Kultur dar. Der Nachweis einer positiven Immunantwort (IGRA, Tuberkulin-Hauttest) legt einen vorangegangenen Kontakt mit *M. tuberculosis* nahe, ist jedoch allein nicht zum Nachweis der Erkrankung geeignet. Im Rahmen der Diagnostik sollte immer eine Resistenztestung (drug susceptibility testing, DST) erfolgen. Hierfür stehen genotypische und phänotypische Tests zur Verfügung, die vor allem bei multiresistenten Stämmen kombiniert werden

sollten, um zuverlässige Resultate zu erzielen und eine adäquate Therapie abzuleiten. Bei voll sensiblen Bakterienstämmen besteht die Therapie aus vier Standardmedikamenten: Rifampicin (RMP), Isoniazid (INH), Pyrazinamid (PZA) und Ethambutol (EMB) werden für zwei Monate verabreicht, anschließend folgen RMP + INH für weitere vier Monate. Die Kombination der Therapeutika ist essentiell, um eine Elimination der TB zu gewährleisten.

Behandlung von Monoresistenzen

Bei Monoresistenzen gegenüber Medikamenten der Standardtherapie kommen Fluorchinolone (FQ) zur Anwendung. Levofloxacin wird häufig bevorzugt, da in Kombination mit RMP verringerte Serumkonzentrationen von Moxifloxacin beobachtet wurden. Für Ofloxacin und Ciprofloxacin wurde keine ausreichende Wirksamkeit in der TB-Behandlung nachgewiesen. Eine FQ-Gabe ist bei Vorliegen einer INH- oder isolierten RMP-Resistenz beziehungsweise -Unverträglichkeit immer Teil des Therapieschemas, wird für PZA- oder EMB-Monoresistenzen aber nur bei ausgeprägten Erkrankungsfällen empfohlen. Die Therapiedauer verlängert sich je nach Monoresistenz auf neun bis 20 Monate; bei EMB-Monoresistenzen kann die gewöhnliche Dauer von sechs Monaten beibehalten werden.

Behandlung von Multiresistenzen

Eine Multiresistenz (multi-drug resistance, MDR) beschreibt

das gleichzeitige Vorliegen von Resistenzen gegenüber RMP und INH, eine extensive Resistenz (XDR) eine MDR-TB mit zusätzlicher Resistenz gegenüber mindestens einem FQ sowie einem injizierbaren Medikament (Amikacin, Capreomycin, Kanamycin). Zeigt sich eine RMP-Resistenz, wird der betreffende Stamm primär als multiresistent betrachtet, da eine isolierte RMP-Resistenz äußerst selten auftritt. In der Folge sollte unbedingt eine Empfindlichkeitstestung auf alle anderen relevanten Tuberkulostatika erfolgen. Hier wird zunächst eine erweiterte TB-Therapie durchgeführt und anschließend entsprechend den Ergebnissen adaptiert.

Laut aktuellen WHO-Richtlinien und Empfehlungen der „International Union Against Tuberculosis and Lung Disease“ sollten für die Behandlung einer multiresistenten TB wenn möglich mindestens fünf Wirkstoffe als Kombinationstherapie verabreicht werden. Der Aufbau des Therapieschemas erfolgt stufenweise und wird individuell an die Resistenzen des TB-Stammes und auftretende Neben- und Wechselwirkungen angepasst. Die Therapiedauer verlängert sich auf mindestens 20 Monate.

Bedaquilin hat sich in diversen Studien als sehr wirksam gegen multiresistente TB-Stämme erwiesen. Fluorchinolone der späteren Generationen und Linezolid, Clofazimin sowie Terizidon/ Cycloserin eignen sich ebenfalls. Kann bis zu dieser Stufe kein Regime aus fünf Wirkstoffen zusammengesetzt werden, kommen andere Medikamente wie PZA, Prothionamid/Ethionamid, Amikacin oder Meropenem in Kombination mit Clavulansäure (+Amoxicillin als Kombipräparat) in Frage. Voraussetzung ist eine Empfindlichkeit gegenüber den eingesetzten Wirkstoffen. Schließlich stehen Delamanid, PAS und EMB zur Verfügung be-

Abb. 1: TB-typischer Röntgenbefund mit apikalen fleckigen Verdichtungen und Kavernenbildung



© Tuberkulosestation Severin, Otto-Wagner-Spital Wien

ziehungsweise RMP oder INH in hohen Konzentrationen, sofern die phänotypische Resistenztestung eine Empfindlichkeit gegen diese Medikamente bei hohen Wirkstoffspiegeln ergeben hat.

Therapie bei extrathorakalen TB-Formen

Einige TB-Formen bedürfen einer erweiterten Therapie mit verlängerter Therapiedauer. Hierunter fällt beispielsweise die ZNS-Tuberkulose, die mit liquorgängigen Medikamenten behandelt wird. EMB wird durch Streptomycin ersetzt; die Gesamttherapiedauer beträgt acht bis 12 Monate. Bei tuberkulöser Meningi- »

Tab. 1: Standardtherapie

Wirkstoff	Dosis (mg/kg KG)	Minimal-/Maximaldosis (mg)
Rifampicin (RMP)	10	450/600
Isoniazid (INH)	5	200/300
Pyrazinamid (PZA)	25	1500/2500
Ethambutol (EMB)	15	800/1600
Therapiedauer (Monate)		
RMP+INH+PZA+EMB		2
anschließend: RMP+INH		4



» tis wird eine begleitende Glucocorticoidgabe empfohlen. Auch bei ausgedehntem Perikardbefall kann zusätzlich zur Standardtherapie ein Glucocorticoid appliziert werden. Liegt eine ossäre Beteiligung vor, erfolgt die Behandlung mit Standardtherapeutika über einen längeren Zeitraum. Die Drainage eventuell vorliegender Abszesse kann in diesem Fall zu einer schnelleren Heilung beitragen.

Einen Spezialfall stellt die Miliartuberkulose dar, bei der es zu einer Dissemination der Infektion mit diffuser Organbeteiligung kommt. Da ein ZNS-Befall schwer ausgeschlossen werden kann, wird die Therapiedauer auf 12 Monate verlängert.

Nebenwirkungen

Zu den möglichen Nebenwirkungen der Therapie zählt u.a. eine Hepatopathie, die häufig auf die Einnahme von RMP, INH, PZA oder deren Kombination zurückzuführen ist. Außerdem kann es bei INH durch Bindung an Pyridoxin (Vitamin B6) zu einer Neuropathie kommen. Daher wird meist eine simultane Gabe von Pyridoxinpräparaten empfohlen. Unter PZA kommt es sehr häufig zu einem Anstieg der Harnsäure; treten keine Gelenksbeschwerden auf, muss dieser nicht behandelt werden. EMB kann in seltenen Fällen und bei längerfristiger Einnahme zu einer Retrobulbärneuritis führen. Hier werden regelmäßige Sehtests als Verlaufskontrolle empfohlen. Andere mögliche Nebenwirkungen der Standardtherapie wie

Myelotoxizität und kutane beziehungsweise psychiatrische Symptome sollten bedacht werden.

Neben der medikamentösen Therapie werden einige adjuvante Methoden wie etwa Physiotherapie, diätologische Beratung, psychologische Betreuung empfohlen.

Es gilt zu beachten, dass jeder bestätigte oder vermutete behandelte TB-Fall meldepflichtig ist. Die korrekte Medikamenteneinnahme und Compliance der Patienten ist für den Therapieerfolg entscheidend. Regelmäßige Labor-, Sputum- und Röntgenkontrollen sind gesetzlich vorgeschrieben und werden bis zum Therapieende im niedergelassenen Bereich durchgeführt. ☉

Literatur

- ¹⁾ World Health Organization. 2019 Global Tuberculosis Report. (2019).
- ²⁾ AGES. Nationale Referenzzentrale für Tuberkulose. Jahresbericht 2018.
- ³⁾ Tom Schaberg, A. et al. S2k-Leitlinie: Tuberkulose im Erwachsenenalter. *Pneumologie* 71, 325–397 (2017).
- ⁴⁾ Lange, C. et al. Management of patients with multidrug-resistant tuberculosis. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 23, 645–662 (2019).

Dr. Marianne Graninger
Tuberkulosestation Severin,
2. Interne Lungenabteilung, Otto-Wagner-Spital Wien

Tab. 2: Behandlung einer multiresistenten TB

Stufe	Wirkstoff	Kommentar
1	BDQ	Hohe Wirksamkeit gegenüber MDR-TB in diversen rezenten Studien nachgewiesen.
2	FQ (Levofloxacin, Moxifloxacin)	
3	LZD, CFZ, CS, TRD	
4	PZA, PTH, ETH	
5	AMK, MEM/AMX-CLV	Kanamycin und Capreomycin nicht mehr empfohlen
6	DLM, PAS, EMB	
7	(RMP high-dose)	Beachte erniedrigte Wirkstoffspiegel anderer Medikamente in Kombination mit RMP
8	(INH high-dose)	



Pulmonale Hypertonie Update

Die pulmonale Hypertonie ist ein heterogenes Krankheitsbild. Innerhalb der letzten Jahre gab es zahlreiche Veränderungen bezüglich der Definition, Klassifikation und Therapie. Zur Diagnosesicherung ist weiterhin die invasive Druckmessung mittels Rechtsherzkatheter notwendig.

Die pulmonale Hypertonie ist durch eine ausgeprägte Heterogenität hinsichtlich ihrer Pathogenese und den daraus resultierenden therapeutischen Konsequenzen gekennzeichnet. Die häufigsten Ursachen sind chronische Lungen- und Linksherzerkrankungen. Innerhalb der letzten Jahre gab es zahlreiche Veränderungen bezüglich der Definition, Klassifikation und Therapie der pulmonalen Hypertonie, die durch die Entwicklung neuer Medikamente und Therapiekonzepte befeuert wurden. Gezielte medikamentöse Therapien zur direkten Senkung des pulmonalen Gefäßwiderstandes sind nur für eine relativ kleine Subgruppe zugelassen.

Neue Definition

Lange Zeit war die pulmonale Hypertonie durch eine Erhöhung des mittleren pulmonal arteriellen Drucks auf mindestens 25 mmHg (mPAP \geq 25 mmHg) definiert. Diese Definition ging auf ein Dokument der WHO aus den 1970er Jahren zurück. Schon damals war jedoch bekannt, dass der pulmonale Mitteldruck bei gesunden Probanden in Ruhe selten einen Wert von 15 mmHg überschreitet. Als „sicherlich krankhaft“ wurde eine Erhöhung des pulmonalen Mitteldrucks über 25 mmHg gewertet. Welchen Stellenwert ein leicht oder intermediär erhöhter mPAP zwischen 15 und 25 mmHg einnimmt, war unklar. Erst innerhalb der letzten Jahre haben größere Studien die prognostische Bedeutung von leicht erhöhten pulmonalen Druckwerten nachgewiesen. So konnte gezeigt werden, dass bereits eine Erhöhung des mPAP $>$ 20 mmHg mit einer schlechteren Prognose einhergeht. Daher

wurde die Definition der pulmonalen Hypertonie bei der letzten Weltkonferenz 2018 in Nizza überarbeitet und eine Änderung der hämodynamischen Definition vorgeschlagen (Tab. 1). Eine therapeutische Konsequenz aus dieser Definitionsänderung kann zum jetzigen Zeitpunkt jedoch noch nicht abgeleitet werden, da sämtliche Zulassungsstudien für PAH-Medikamente bei Patienten mit einem mPAP $>$ 25 mmHg durchgeführt wurden.

Diagnostik und Screening

Die transthorakale Echokardiographie stellt den wichtigsten Suchtest bei Verdacht auf eine pulmonale Hypertonie dar. Dabei dient als wichtigstes Zeichen die Abschätzung des systolischen pulmonalarteriellen Drucks (sPAP) über eine Tricuspidalklappeninsuffizienz mittels Bernoulli-Gleichung. Obwohl die meisten Messungen ein korrektes Ergebnis zeigen, werden 25 bis 33 Prozent der Druckwerte falsch hoch oder falsch niedrig eingeschätzt. Neben echokardiographischen Zeichen der pulmonalen Hypertonie spielen das Thoraxröntgen sowie das EKG eine wichtige Rolle. Im Thoraxröntgen können dilatierte Pulmonalarterien oder eine angehobene Rechtsherzsilhouette Hinweise auf das Vorliegen einer pulmonalen Hypertonie liefern. Die Konstellation eines Rechtstyps im EKG zusammen mit klinischer Symptomatik, im Sinne von unklarer Belastungsdyspnoe, spricht in 93 Prozent der Fälle für eine pulmonale Hypertonie.

Zur definitiven Diagnosestellung sowie Planung der Therapie ist nach wie vor der Nachweis einer pulmonalen Hypertonie mit

Tab. 1: Hämodynamische Definition

	Hämodynamische Definition:
Pulmonale Hypertonie	mPAP > 20 mmHg
Präkapilläre PH	mPAP > 20 mmHg PAWP ≤ 15 mmHg PVR ≥ 3 WU
Isolierte postkapilläre PH (ipcPH)	mPAP > 20 mmHg PAWP > 15 mmHg PVR < 3 WU
Kombinierte prä- postkapilläre PH (cpcPH)	mPAP > 20 mmHg PAWP > 15 mmHg PVR ≥ 3 WU

(PH Weltkonferenz Nizza 2018)

tels Rechtsherzkatheteruntersuchung notwendig. Hier ist vor allem die Differenzierung zwischen einer postkapillären und einer präkapillären (bedingt durch Linksherzerkrankungen) pulmonalen Hypertonie für die spätere Planung einer Therapie entscheidend.

Klassifikation und Therapie

Die pulmonal arterielle Hypertonie (PAH) ist trotz einer vermutlich hohen Dunkelziffer eine sehr seltene Krankheit. Die Inzidenz der PAH (gesicherte Fälle) beträgt 3,9/Million Erwachsene und scheint in verschiedenen Ländern und Kontinenten vergleichbar zu sein. Eine PAH ohne eine etablierte Risikokrankheit oder einen bekannten Pathomechanismus wird als idiopathische PAH (IPAH) bezeichnet. Wurde diese Erkrankung früher vorwiegend bei Frauen zwischen dem 25. und 45. Lebensjahr diagnostiziert, so wird sie heute in einem höheren durchschnittlichen Lebensalter festgestellt; das Geschlechterverhältnis ist hier weitgehend ausgeglichen. Weltweit stellt die Schistosomiasis-assoziierte PAH, die endemisch vorkommt, die häufigste Form der PAH dar. Eine sogenannte assoziierte PAH (APAH) liegt vor, wenn die PAH bei Patienten mit Kollagenosen, portaler Hypertension, HIV-Infektion oder Links/rechts-Shuntvitien auftritt.

Therapeutisch stehen weltweit 14 zugelassene Medikamente zur Verfügung. Hierzu zählen Phosphodiesterase-5-Inhibitoren (PDE5i), lösliche Guanylatzyklase (sGC) Stimulatoren, Endothelinrezeptorantagonisten (ERA), Prostanoiden und nicht-prostanoiden Prostanoidrezeptor (IP) Agonisten. Zusätzlich kommen hochdosierte Kalziumantagonisten zum Einsatz, die allerdings nur für knapp zehn Prozent der IPAH-Patienten indiziert sind; bei APAH werden sie praktisch nie angewandt. The-

rapiewahl, Einleitung und Überwachung sollen wegen des Auftretens von Nebenwirkungen laut Leitlinien an Expertenzentren mit Erfahrung in der Therapie von Patienten mit pulmonaler Hypertonie erfolgen.

Beim Nachweis von keilförmigen Perfusionsdefekten in einer Lungenszintigraphie und gleichzeitig bestehender präkapillärer PH muss an das Vorliegen einer chronisch thromboembolischen pulmonalen Hypertonie (CTEPH) gedacht werden. Im Falle einer CTEPH ist eine lebenslange Antikoagulation mit einem Vitamin-K-Antagonisten indiziert. Patienten mit CTEPH sollten außerdem an einem CTEPH-Zentrum vorgestellt werden, um zu klären, ob eine Operation möglich ist. Tatsächlich stellt die Pulmonalisendarterektomie die Therapie der Wahl dar. Für Patienten, die nicht operabel sind oder bei denen die Operation kein ausreichend gutes hämodynamisches Ergebnis hatte, ist eine medikamentöse Therapie mit Riociguat zugelassen. Zusätzlich zur medikamentösen Therapie kann nach vorheriger Evaluierung eine Pulmonalisballonangioplastie erfolgen.

Für die Therapie der häufig vorkommenden pulmonalen Hypertonie im Rahmen von Linksherzinsuffizienz oder Lungenerkrankungen bestehen derzeit weltweit keine Zulassungen für PAH-Medikamente. Empfohlen wird eine optimierte Therapie der jeweiligen Grundkrankheit. Eine Ausnahme stellen möglicherweise Formen der schweren pulmonalen Hypertonie (pulmonal vaskulärer Phänotyp) bei Lungenerkrankungen dar. Kleine Fallserien haben Hinweise auf lebensverlängernde Effekte von PAH-Medikamenten bei diesen Patienten geliefert. In solchen besonders komplizierten Fällen wird ausdrücklich eine Betreuung an Expertenzentren empfohlen, die Erfahrung mit schweren Lungenkrankheiten und der schweren pulmonalen Hypertonie haben. ☉

Literatur

- ¹⁾ Galie N, Humbert M, Vachiery J-L, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, u. a. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Respir J*. Oktober 2015;46(4):903–75.
- ²⁾ Douschan P, Kovacs G, Avian A, Foris V, Gruber F, Olschewski A, u. a. Mild Elevation of Pulmonary Arterial Pressure as a Predictor of Mortality. *Am J Respir Crit Care Med*. 15. Februar 2018;197(4):509–16.
- ³⁾ Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, Denton CP, Gatzoulis MA, Krowka M, u. a. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. Januar 2019;53(1).

DDR: Philipp Douschan, Priv. Doz. Dr. Gabor Kovacs, Univ. Prof. Dr. Horst Olschewski, Dr. Teresa Sassmann
Klinische Abteilung für Pulmonologie,
Medizinische Universität Graz,
Ludwig Boltzmann Institut für Lungengefäßforschung, Graz



Idiopathische Lungenfibrose

Die idiopathische pulmonale Fibrose (IPF) ist eine chronische progrediente interstitielle Lungenerkrankung. Ohne Therapie beträgt die Mortalität etwa acht Prozent im ersten Jahr nach Diagnosestellung.

Ein 72-jähriger Patient klagt über Belastungsatemnot; er ist bis vor fünf Jahren Raucher mit etwa 30 Packyears gewesen. Die Sauerstoffsättigung in Ruhe ist mit 94 Prozent im Normbereich, bei der Auskultation ist ein Knistern über den Lungenbasen zu hören. Diese Befundkonstellation ist typisch für die idiopathische Lungenfibrose.

Im Gegensatz zu Lungenerkrankungen wie COPD, Bronchitis und Pneumonie betreffen die pathologischen Prozesse der interstitiellen Lungenerkrankungen (ILE) das Lungenparenchym. Mit einer Prävalenz von 97 Fällen pro 100.000 Einwohner handelt es sich um seltene Erkrankungen. Die interstitiellen Lungenerkrankungen werden nach unterschiedlichen Klassifikationen, etwa nach dem Verlauf – akut, chronisch reversibel, chronisch progredient – oder nach der Ursache – mit bekannter Ursache, idiopathisch, granulomatös, selten –, eingeteilt. Die idiopathische Lungenfibrose (IPF) ist die häufigste Erkrankung aus der Gruppe der idiopathischen ILE. Die Beschwerden beginnen üblicherweise schleichend, der Verlauf ist progredient und irreversibel.

Häufigkeit

In der Vergangenheit gab es unterschiedliche Bezeichnungen und Definitionen der Erkrankung, dementsprechend sind die statistischen Daten inhomogen. Nach einer Erhebung aus 2017 liegt die Prävalenz der IPF in Europa bei acht Fällen pro 100.000 Einwohnern; pro Jahr werden 2,8 bis 19 neue Fälle pro 100.000

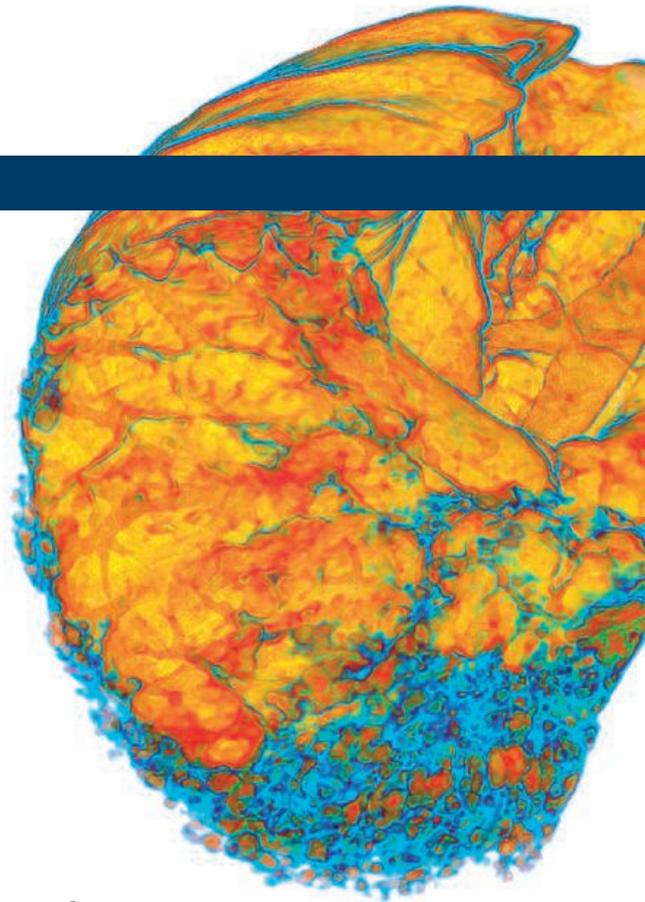
Einwohner (Inzidenz) diagnostiziert. Die IPF stellt damit eine seltene Erkrankung (Orphan disease) dar. In 11 Prozent der Fälle kann eine familiäre Häufung festgestellt werden.

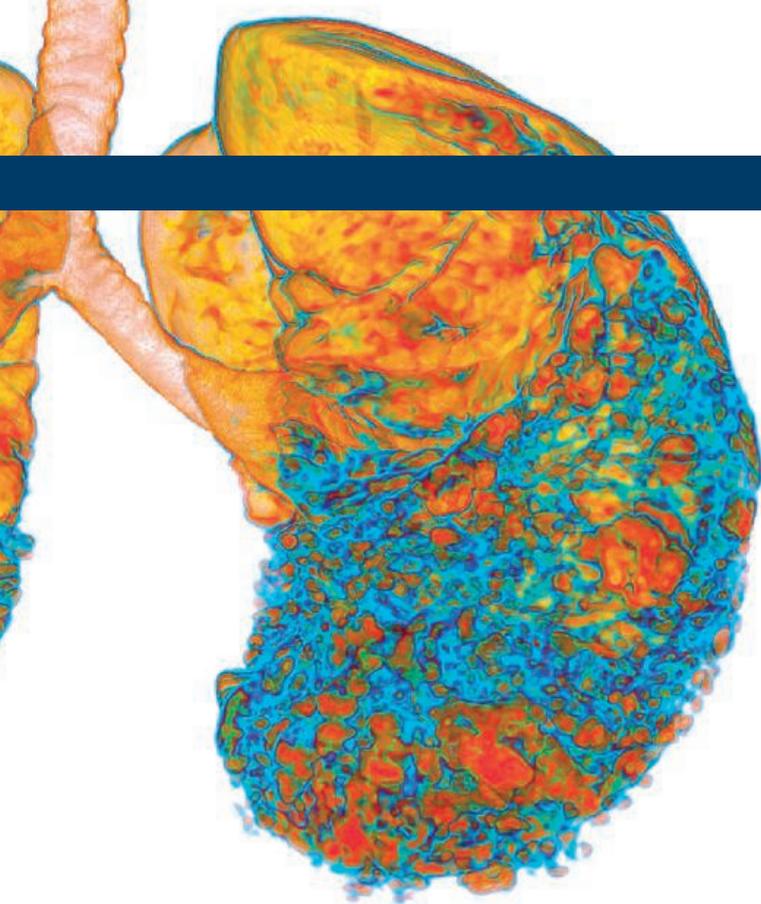
Entstehung

Bei IPF ist der Ablauf der Reparaturmechanismen für Schäden an den Epithelzellen der Atemwege fehlerhaft; dies führt zu einer unaufhaltsamen Fibroblastenaktivierung und Fibrose im Lungenparenchym, wovon immer mehr Areale der Lungen betroffen sind. Alterungsprozesse (Seneszenz) sowie genetische Veränderungen spielen im pathologischen Prozess eine wichtige Rolle. Die Pathogenese ist nicht vollständig erforscht und die Erkrankung wird immer noch als idiopathisch bezeichnet.

Risikofaktoren

Inhalative Schäden am Lungenparenchym vom Tabakrauchen stellen einen bedeutenden Risikofaktor dar: Bis zu 70 Prozent der IPF-Patienten sind aktive oder ehemalige Raucher. Bei 38 Prozent der Betroffenen kann eine andere inhalative Schadstoffexposition – etwa Asbest, Chemikalien, Metallstaub – eruiert werden. Auch die Aspiration bei gastroösophagealem Reflux stellt einen Risikofaktor dar. Darüber hinaus wurden genetische Veränderungen wie die Telomerase-Verkürzungen, genetische Polymorphysmen im Mucin-Gen (MUC 5B) oder Surfactant-Proteine (SFTP) in Verbindung mit IPF gebracht.





Klinisches Bild

IPF-Patienten sind üblicherweise älter als 60 Jahre und klagen über Atemnot, Husten, verminderte Belastbarkeit. Männer sind häufiger betroffen als Frauen. Die Beschwerden beginnen zunächst bei Belastung und werden häufig einer Pneumonie oder Bronchitis zugeordnet. Die Persistenz und die Progression der Symptome sind typisch für die IPF. Eine ausführliche Anamnese ist unverzichtbar, um eine Schadstoffexposition bzw. das Vorliegen einer Autoimmunerkrankung festzustellen. Die Anwendung von Fragebogen erleichtert die umfassende Anamneseerhebung. In der Auskultation ist ein knisterndes Geräusch (Sklerosiphonie) über den Lungenbasen charakteristisch für

die Lungenfibrose. Außerdem können Zeichen der chronischen Hypoxämie wie Tachypnoe, Uhrglasnägel und Lippenzyanose beobachtet werden.

Komorbiditäten

Ein Drittel der IPF-Patienten leidet gleichzeitig an einer arteriellen Hypertonie; eine chronische ischämische Herzerkrankung ist bei 21 Prozent, Diabetes mellitus bei 20 Prozent und COPD bei sechs Prozent der Patienten vorbekannt. 18 Prozent der IPF-Patienten leiden unter gastroösophagealem Reflux – einem pathogenetischen Faktor für den Parenchymschaden. In den ersten vier Jahren nach der Diagnosestellung einer IPF wird bei elf Prozent der Patienten ein Bronchialkarzinom festgestellt, nach zehn Jahren sind es 50 Prozent. Bei 14 Prozent der Patienten ist die IPF die einzige Erkrankung.

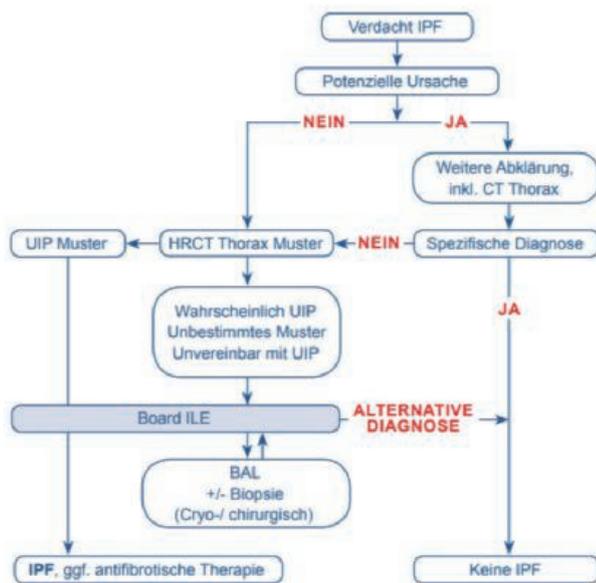
Untersuchungen

Die Lungenfunktion kann in den früheren Stadien der Erkrankung unauffällig sein. Im weiteren Verlauf manifestiert sich eine restriktive Ventilationsstörung mit einer reduzierten Total-Lungen-Kapazität (TLC).

Die Blutgasanalyse zeigt zum Beginn der Erkrankung eine Normoxämie in Ruhe, typischerweise wird aufgrund der Diffusionsstörung eine Hypoxämie bei Belastung registriert. Mit dem Fortschreiten der Erkrankung besteht eine schwergradige Hypoxämie auch in Ruhe. »



Abb. 1: Ablaufschema Diagnostik IPF



nach Raghu G et al. Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. Am J Respir Crit Care Med. 2018 Sep 1;198(5):e44-e68;

Quelle: Pocketcard ILE der ÖGP

transbronchiale Zangenbiopsie wird heutzutage bei der Fragestellung nicht mehr durchgeführt. In manchen Fällen ist auch eine chirurgische Lungenbiopsie notwendig; sie ist aber mit einem erhöhten Exazerbationsrisiko assoziiert. Bei einem eindeutigen UIP-Muster im Thorax-CT sollte üblicherweise keine Biopsie durchgeführt werden. Es wird empfohlen die Indikation für die invasive Diagnostik im ILE-Board zu besprechen.

Diagnosestellung

Die IPF ist eine Ausschlussdiagnose; daher ist die sorgfältige differentialdiagnostische Abgrenzung von anderen interstitiellen Pneumopathien entscheidend. In die differentialdiagnostischen Überlegungen sind etwa auch Autoimmunerkrankungen, die exogen allergische Alveolitis (EAA), die Sarkoidose oder die toxische Wirkung eines Medikamentes einzubeziehen. Der diagnostische Prozess ist in Abb. 1 zusammengefasst.

Die Befunde der durchgeführten Untersuchungen können sehr unterschiedlich sein und in jeglichen Befundkonstellationen auftreten; daher ist die eindeutige Interpretation häufig erschwert. Die multidisziplinäre Diskussion der erhobenen Befunde gemeinsam mit Pneumologen, Radiologen, Pathologen und Rheumatologen in einem ILE-Board erleichtert die Diagnosestellung und wird von den aktuellen Leitlinien befürwortet.

Therapie

Die IPF wurde jahrzehntelang mit immunsuppressiven Medikamenten behandelt. Wie die PANTHER-Studie 2012 zeigte, war diese Behandlung nicht effektiv und sogar mit einer erhöhten Mortalität im Vergleich zu Placebo verbunden. Heute wird die IPF mit antifibrotischen Medikamenten behandelt. Seit 2014 sind zwei Medikamente – Pirfenidon und Nintedanib – für die Therapie zugelassen.

Unter Pirfenidon (Esbriet®) kam es in der Zulassungsstudie bei mehr Patienten zu einer Verzögerung der Abnahme der Lungenfunktion als unter der Behandlung mit Placebo, gemessen anhand der prozentualen Veränderung der forcierten Vitalkapazität (FVC). Pirfenidon ist für die Therapie der leichten bis mittelschweren IPF zugelassen; diese ist mit einer forcierten Vitalkapazität (FVC) von 50 bis 90 Prozent vom Sollwert und 30 bis 90 Prozent der Diffusionskapazität (TLco) definiert. Die tägliche Dosis beträgt 2.403 mg (3 x 3 Tabletten mit 267 mg); das Medikament sollte aufdosiert werden. Die häufigsten Nebenwirkungen sind Übelkeit, Hautausschlag, Diarrhoe, Müdigkeit, Dyspepsie, Anorexie, Kopfschmerzen und Photosensibilität. »

- » Das Thorax-CT stellt Veränderungen im Lungenparenchym dar, die häufig in einem Röntgenbild nicht erkennbar sind. Bei Zunahme der retikulären Veränderungen von apikal nach basal, Vorhandensein von Traktionsbronchiektasen und sogenannten „Honigwaben“ spricht man von einem UIP-Muster (Usual Interstitial Pneumonia). Das UIP-Muster weist auf eine IPF hin, kann aber auch bei anderen Lungenfibrosen beobachtet werden.

Es gibt keine typische Konstellation der Laborparameter. Im diagnostischen Prozess sollte durch Laboruntersuchungen nach einer Ursache der Lungenfibrose, etwa eine Autoimmunerkrankung oder eine allergische Alveolitis, gesucht werden. Üblicherweise werden im Serum die Antinukleären Antikörper (ANA), Rheumafaktoren und IgG bestimmt.

Invasive Diagnostik: Bronchoalveoläre Lavage (BAL) und eine Lungenbiopsie werden in den Lungenabteilungen nach sorgfältiger Indikationsstellung durchgeführt. Die BAL liefert Hinweise auf die Genese des pathologischen Prozesses. Bei einer IPF werden relativ normale Zellzahl und Zellverteilung erwartet. Die Lungenbiopsie erfolgt üblicherweise mittels Kryobiopsie und liefert ähnliche Ergebnisse wie die chirurgische Biopsie. Die



» Nintedanib (Ofev®) ist ein Tyrosinkinase-Inhibitor und zeigte in der Zulassungsstudie eine Reduktion im FVC-Abfall um fast 50 Prozent. Die Zulassung ist unabhängig vom Schweregrad der Erkrankung. Die tägliche Dosierung beträgt 300 mg (2 x 150 mg). Die häufigsten Nebenwirkungen sind Diarrhoe (in bis zu zwei von drei Patienten), Übelkeit und Erbrechen, Bauchschmerzen, Appetitverlust, Gewichtsverlust und erhöhte Leberenzyme. Eine Dosisreduktion ist beim Auftreten von Nebenwirkungen möglich. Nintedanib ist unter dem Namen Vargatef® auch in der Behandlung des Bronchialkarzinoms zugelassen.

Beobachtungsstudien und Daten aus den Patientenregistern bestätigten die Wirkung der beiden Medikamente unter realen Bedingungen; die Effektivität ist in jedem Stadium der Erkrankung vorhanden.

Die medikamentöse Therapie sollte so früh wie möglich eingeleitet werden, um das Fortschreiten der Erkrankung zu verzögern. Die Behandlung kann zum heutigen Zeitpunkt die Progression der IPF nur verlangsamen. Der Prozess ist nicht reversibel. Ohne spezifische Behandlung beträgt die Mortalität etwa acht Prozent im ersten Jahr nach Diagnosestellung.

Die Gabe von Sauerstoff richtet sich nach den allgemeinen Empfehlungen einer Sauerstoff-Langzeittherapie (LTOT): Diese ist bei Hypoxämie unter pO_2 55 mmHg, beziehungsweise Sauerstoffsättigung (sO_2) unter 90 Prozent indiziert.

Bei jüngeren IPF-Patienten mit wenig Komorbiditäten sollte rechtzeitig eine Lungentransplantation (LuTx) in Erwägung gezogen werden. Der erste Kontakt mit einem LuTx-Zentrum – in Österreich am AKH Wien und am Universitätsklinikum Innsbruck – sollte orientierend mit dem Einleiten der O_2 -Therapie erfolgen. Die LuTx wird üblicherweise bis zu einem Alter von 65 Jahren durchgeführt; wichtig ist der Zustand der Patienten, so dass eine LuTx auch bei älteren Patienten möglich wäre.

Bei einer fortgeschrittenen Erkrankung sollten palliative Maßnahmen eingeleitet werden.

Verlaufsbeobachtung

Im Rahmen der regelmäßigen Kontrollen (alle drei bis sechs Monate) werden neben der allgemeinen Untersuchung auch das subjektive Befinden, die Belastbarkeit und die Lebensqualität der Patienten abgefragt. Üblicherweise werden die Lun-

Eine **Pocket Card** mit vielfältigen Informationen über ILE kann von der Homepage der ÖGP heruntergeladen werden.
www.ogp.at



genfunktion (FVC und TLC), die Blutgasanalyse in Ruhe und bei Belastung und die Diffusionskapazität (TLCO) bestimmt. Kumulative Scores erlauben eine strukturierte Verlaufsbeurteilung.

Bei akuter Verschlechterung sollte umgehend das betreuende ILE-Zentrum kontaktiert werden.

Die akute Exazerbation (AE) ist eine gefürchtete rapide Progredienz der Erkrankung, verbunden mit einer hohen Letalität. Eine Infektion oder eine Biopsie können der auslösende Faktor sein, häufig bleibt dieser aber unerkannt. Eine einheitliche und studiengeprüfte Behandlung der AE gibt es nicht, üblicherweise werden Steroide in einer hohen Dosierung bis 1 g/d und eine Breitbandantibiose verwendet, eventuell auch eine immunsuppressive Behandlung.

Ausblicke

Die detaillierte Darstellung der pathogenetischen Mechanismen, die Anwendung von Serummarkern für die Diagnostik und Verlaufskontrolle sowie die Einführung von neuen wirksamen Medikamenten beschäftigen heute die IPF-Forschung.

Zusammenfassung

- Die idiopathische Lungenfibrose (IPF) ist eine chronische progrediente interstitielle Lungenerkrankung. Ohne Therapie beträgt die Mortalität etwa acht Prozent im ersten Jahr nach Diagnosestellung.
- Verdacht auf IPF besteht bei Patienten über 60 Jahren mit Belastungsatemnot und positiver Nikotinanamnese. Männer sind häufiger betroffen.
- Untersuchungen: Thorax-CT, Lungenfunktion, Blutgasanalyse (BGA) bei Belastung, Blutuntersuchungen.
- Invasive Diagnostik - Bronchoalveoläre Lavage (BAL) mit oder ohne Lungenbiopsie
- Diagnosestellung: Üblicherweise in einer multidisziplinären Diskussion im ILE-Board anhand der erhobenen Befunde (Abb. 1 – diagnostisches Ablaufschema)
- Therapie: Aktuell sind zwei antifibrotische Medikamente zugelassen – Pirfenidon (Esbriet®) und Nintedanib (Ofev®). Beide Medikamente verlangsamen die Krankheitsprogression. ☉

Literatur beim Verfasser

OA Dr. Sabin Handzhiev
Klinische Abteilung für Pneumologie,
Universitätsklinikum Krems



Cystische Fibrose

Die Cystische Fibrose (CF) ist die häufigste der angeborenen seltenen Erkrankungen. Die größten Herausforderungen in der Betreuung der CF stellen die Multiorganproblematik, die Progredienz der Veränderungen und die mit zunehmendem Alter auftretenden Komorbiditäten dar.

In Österreich werden mit einer Inzidenz von 1:3.500 etwa 25 Kinder pro Jahr mit CF geboren. Die Hälfte der in Österreich betroffenen Patienten (rund 800 Patienten im Register 2017) ist im Erwachsenenalter. Bei den nach dem Jahr 2000 geborenen Kindern mit CF wird die prognostizierte mediane Lebenserwartung mit circa 55 Jahren berechnet. Für alle betroffenen Organe wie Lunge, Darm, Bauchspeicheldrüse, Leber etc. ist das vorgegebene Therapieschema täglich und konsequent umzusetzen, was für die Betroffenen eine erhebliche Limitation im Alltag darstellt. Zusätzlich muss einer Infektion mit *Pseudomonas aeruginosa* und anderen Keimen vorgebeugt werden.

Diagnose

In Österreich wird seit 1997 die Diagnose bei fast allen Patienten im Säuglingsalter durch das Neugeborenen-Screening gestellt. Der Verdacht auf CF besteht bei Nachweis der erhöhten Proteine des Pankreas (Immunreaktives Trypsinogen, Pankreas-assoziiertes Protein). Im regionalen CF-Zentrum wird der Schweißtest durchgeführt: Er kann ab einem Körpergewicht von drei Kilogramm und dem Alter von zwei Wochen in jedem Lebensalter durchgeführt werden. Bei erhöhten Chloridwerten > 60 mÄ/l wird er als pathologisch, bei Werten zwischen 30 und 60 mÄ/l als grenzwertig befundet.

Nach der Diagnosestellung wird die Mutationsart genetisch bestimmt. Es sind mehr als 2.000 Mutationen bekannt, die je nach Funktionsstörung in sechs Klassen eingeteilt werden. Die Vererbung erfolgt autosomal rezessiv und kann homozygot von einer Mutation oder compound heterozygot von zwei

Mutationen sein; in diesem Falle bestimmt die mildere Mutation das klinische Bild. Die Mutation $\Delta F508$ kommt in Österreich homozygot bei 49 Prozent der Patienten und compound heterozygot bei 35 Prozent der Patienten vor. Durch die Mutation im CF-Gen kommt es zu einer Fehlbildung des CFTR-(Cystic Fibrosis Transmembran Regulator)-Proteins mit der Folge des verminderten Salztransportes auf zellulärer Ebene und damit zu verstärkter Schleimbildung. Diese führt über vermehrte Inflammation und Infektion zur Organzerstörung.

Symptome

Die Symptome sind äußerst heterogen; die Hauptbeschwerden sind chronische Bronchitis, oftmalige Pneumonie, Nebenhöhlenentzündungen, NNH-Polypen, Verdauungsschwäche mit Diarrhoe, fettigen Stühlen und Bauchkoliken, vermindertes Gedeihen, vermehrter Salzverlust, aber auch eine Leberbeteiligung und ab dem Jugendalter zusätzliches Auftreten eines Diabetes mellitus. Die Lunge mit zunehmender respiratorischer Insuffizienz ist bei fast allen Patienten das limitierende Organ.

Therapie

Es wird unterschieden zwischen symptomatischer Therapie, die ab Diagnosestellung für jedes Organ einzeln, sowohl prophylaktisch als auch bei Beschwerden, durchzuführen ist, und kausaler Therapie je nach Mutationsart. Als letzte Möglichkeit bei Organversagen besteht die Transplantation (Lunge, selten Leber). Die Vorstellung zur Listung für eine mögliche TX sollte zeitgerecht

erfolgen; neben der psychischen Komponente sind auch medizinische Vorsorgemaßnahmen wie intensivere Ernährungstherapie, Ausdauertrainingsprogramm oder Insulineinstellung zu treffen.

Symptomatische Therapie

Inhalationstherapie: Inhalationen werden zweimal täglich als Feuchtinhalation durchgeführt, mit Beta-2-Mimetika, hypertoner NaCl-Lösung oder mit Dornase-alpha, einem speziell für CF entwickeltem Mukolytikum.

Physiotherapie: Diese erfolgt nach der Inhalation und muss dem Alter und Zustand des Patienten angepasst werden. Das Ziel ist eine sekretfreie Lunge, vor allem auch um die Besiedelung mit Bakterien zu vermindern.

Antibiotika: Die Verordnung erfolgt einerseits bei pulmonaler Exazerbation, andererseits bei Keimnachweis im Respirations-trakt (durch Rachenabstrich, coughing swab, Sputum, induziertes Sputum oder bronchoalveoläre Lavage). Die Dosierung der Antibiotika ist meist doppelt so hoch wie bei gesunden Personen und sollte zwei Wochen nicht unterschreiten. Insgesamt wird versucht, konsequent nach den Befunden der Mikrobiologie zu behandeln und keine Breitbandantibiotika zu verwenden. Je nach Gesundheitszustand oder Keimbefund ist auch immer wieder eine i.v. Antibiose erforderlich.

Inhalation mit Antibiotika: Inhalative Antibiotika stellen seit Jahren einen Eckpfeiler der Therapie sowohl bei Erstdiagnose einer Pseudomonas aeruginosa als auch bei chronischer Besiedelung als Suppressionstherapie dar. Nach den Richtlinien der Europäischen CF-Gesellschaft (ECFS) wird das on/off-Schema der inhalativen Therapie mit Tobramycin, Colistin, Aztreonam, Levofloxacin bei chronischer Pseudomonasbesiedelung empfohlen. Dies kann sequentiell jeweils vier Wochen oder alternierend angewandt werden. Die antibiotischen Inhalationen werden generell gut vertragen und sind speziell für CF entwickelt worden.

Gastroenterologische Therapie

Diese wird bei nachgewiesener Pankreasinsuffizienz ab Diagnosestellung durchgeführt und begleitet die Patienten nach dem derzeitigen Stand der Wissenschaft konstant – auch nachdem eine Lungen- oder Lebertransplantation erfolgt ist. Die Enzyme werden als Mikropellets in Kapseln angeboten. Eltern und Patienten werden genau bezüglich der Dosierung geschult; diese hängt vor allem vom Fettgehalt der Ernährung ab. Die Gabe ist bei jeder Mahlzeit erforderlich; auch in der Schule oder Arbeit. Weiters erfolgt eine Substitution mit fettlöslichen Vitaminen und eine Therapie mit Ursodesoxycholsäure.

Ernährung: In vielen Studien konnte gezeigt werden, dass Kinder mit einem guten Ernährungszustand eine deutlich bessere

Lungenfunktion im Erwachsenenalter – und somit ein besseres Überleben – haben. Jede Mahlzeit soll hochkalorisch angereichert werden, insgesamt liegt der Kalorienbedarf bei 120 bis 150 Prozent von gesunden Personen. Bei Abfall der BMI-perzentile werden Zusatzshakes rezeptiert. Selten ist eine zusätzliche Versorgung mittels Peg-Sonde nachts erforderlich.

Salzsubstitution: Eine zusätzliche Salzgabe als Ausgleich der vermehrten Salzausscheidung über den Schweiß ist erforderlich. Das Monitoring erfolgt über die Bestimmung der Na-K-Ausscheidung im Harn; der Quotient Na/K sollte über 1 liegen.

Kausale Therapie: Modulatoren

Seit 2012 sind kausale Therapieansätze auf zellulärer Ebene zugelassen, die den Aufbau und die Funktion des CFTR-Proteins (CFTR-Modulatoren) beeinflussen. Diese oralen Therapien sind systemisch wirksam und bringen somit eine Verbesserung aller betroffenen Organsysteme.

Correctoren: Verbessern den Aufbau des CFTR-Proteins.

Potentioren: Aktivieren die Funktion des CFTR-Proteins.

Insgesamt ist in Österreich derzeit für die Hälfte der Mutationen eine Therapie mit Modulatoren verfügbar; dadurch werden Verbesserungen des Schweißtestes, der Lungenfunktion, der Gewichtsentwicklung und vor allem der pulmonalen Exazerbationen erzielt.

Für die Gating-Mutation G551D (Klasse III-Mutation) ist Ivacaftor zugelassen und kann ab dem 6. Lebensmonat verordnet werden. Für die Patienten mit der Mutation $\Delta F508$ homozygot ist die Kombination eines Correctors (Lumacaftor oder Tezacaftor) mit dem Potentiator (Ivacaftor) zugelassen; Lumacaftor/Ivacaftor ab dem zweiten Lebensjahr, Tezacaftor/Ivacaftor ab dem 12. Lebensjahr; dieses auch für die Mutationen $\Delta F508$ /residual function. Neue Hoffnung für weitere Modulatoren, die gemeinsam mit den bisherigen Modulatoren bis 85 Prozent aller Mutationen abdecken würden, ist die Triple-Therapie mit Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor. Diese führt bei den betroffenen Patienten zu einer deutlichen Besserung aller Parameter und ist derzeit im Zulassungsverfahren der Europäischen Arzneimittel-Agentur EMA.

Trotz aller Fortschritte ist die Erkrankung nach wie vor unheilbar und ein hoher Therapieaufwand erforderlich, um das Ziel einer normalen Gewichtsentwicklung und einer altersentsprechenden Lungenfunktion zu erreichen und so lange wie möglich zu halten. ☉

Literatur bei der Verfasserin

Dr. Sabine Renner

Klinische Abteilung für Pädiatrische Pulmologie, Allergologie und Endokrinologie; AKH Wien



Alpha-1-Antitrypsin-Mangel

Liegt ein schwerer AAT-Mangel in Verbindung mit einem Lungenemphysem vor, kann mittels Substitutionstherapie einer weiteren Zerstörung der Lungenstruktur entgegengewirkt werden.

Während die Substitutionstherapie ursprünglich für „mittelgradig eingeschränkte Lungenfunktion“ zugelassen war, ist sie mittlerweile Lungenfunktions-unabhängig möglich.

Beim Abbau schädlicher Substanzen in den Alveolen durch Makrophagen und neutrophile Granulozyten werden auch proteolytische Enzyme wie die „Neutrophilen-Elastase“ freigesetzt, die die elastischen Fasern im Lungengewebe zerstören kann. Bei chronischer Schadstoffexposition wie etwa Inhalationsrauchen ist die Aktivität der Neutrophilen-Elastase besonders hoch. Um dem entgegenzuwirken, bildet unser Organismus in der Leber u.a. das Akutphaseprotein „Alpha-1-Antitrypsin“ (AAT). Ein Mangel führt zu einem Abbau der elastischen Fasern in der Lunge, zu einem Verlust von Lungengewebe und letztlich zum Vollbild eines Lungenemphysems (Abb. 1). Durch den gestörten intrahepatischen Abbau minderwertiger AAT-Polymere kann es Genotypen-abhängig (bei Vorliegen eines Z-Allels) außerdem zum Auftreten von Lebererkrankungen kommen.

Der AAT-Mangel ist eine 1963 erstmals beschriebene autosomal kodominant vererbte Erkrankung. Es gibt weit mehr als 100 verschiedene Allele des AAT-Gens am langen Arm des Chromosom 14 (SERPINA1-Gen). Die Normvariante ist das M-Allel. Die häufigste klinisch relevante Mangelform in unseren Breiten wird durch das Z-Allel codiert, während das vor allem auf der iberischen Halbinsel verbreitete S-Allel nur selten zu klinisch relevanten Alpha-1-Mangelzuständen führt. Die sehr seltene Null-Variante macht weniger als ein Prozent aller AAT-Allele aus und kann bereits vor dem 30. Lebensjahr zur Emphysementstehung führen.

Für viele Fälle gilt: Je niedriger der AAT-Serumspiegel, desto schwerer ist die Erkrankung beziehungsweise desto höher ist

das Risiko für die Bildung eines Lungenemphysems (Abb. 2). Die Normalwerte bei gesunden Personen liegen zwischen 80 und 200 mg/dl (Nephelometrie). Im Falle eines heterozygoten Gendefekts produziert der Körper weniger AAT, der protektive Schwellenwert (ca. 50mg/dl beziehungsweise 11 $\mu\text{mol/l}$) wird aber in der Regel nicht unterschritten. Sind beide geerbten Allele defekt, besteht ein homozygoter Gendefekt. Die AAT-Serumspiegel liegen in diesen Fällen oft bei weniger als zehn bis 15 Prozent der Norm und Betroffene zeigen häufig frühzeitig Symptome beziehungsweise vererben definitiv ein defektes Gen an ihre Kinder.

Häufigkeit

Da die Symptome (Belastungs-)Dyspnoe, Husten und Auswurf denen von Asthma und COPD stark ähneln wird die Krankheit häufig – wenn überhaupt – erst nach Jahren korrekt diagnostiziert und oft unspezifisch therapiert. Man geht davon aus, dass nur etwa fünf bis zehn Prozent aller Betroffenen diagnostiziert sind. AAT-Mangel ist zwar selten, aber potentiell lebensbedrohlich, weshalb eine zeitgerechte Diagnose und Therapie unabdingbar ist, um die fortschreitende, irreversible Zerstörung des Lungengewebes hinten zu halten.

In Österreich gibt es Schätzungen zufolge etwa 2.500 Betroffene mit einem Vollbild der Erkrankung. Die Zahl der tatsächlich diagnostizierten Patienten ist deutlich niedriger: Derzeit sind etwa 350 Patienten mit ZZ-Phänotyp registriert. Es ist davon auszu-

gehen, dass in unseren Breiten circa zwei bis drei Prozent der COPD-Patienten einen homozygoten (ZZ) und damit relevanten AAT-Mangel haben. Ein MZ-Phänotyp dürfte in Österreich bei rund 150.000 Personen vorliegen.

Die geographische Verteilung der Inzidenzzahlen gestaltet sich wie folgt:

- Skandinavien: ca. 1:1.000
- Mitteleuropa: ca. 1:2.000 bis 1:4.500 (Pi-ZZ in Europa ca. 120.000)
- USA: ca. 1:3.000 bis 1:5.000
- Asien: ca. 1:10.000 und darüber

Klinik und Diagnostik

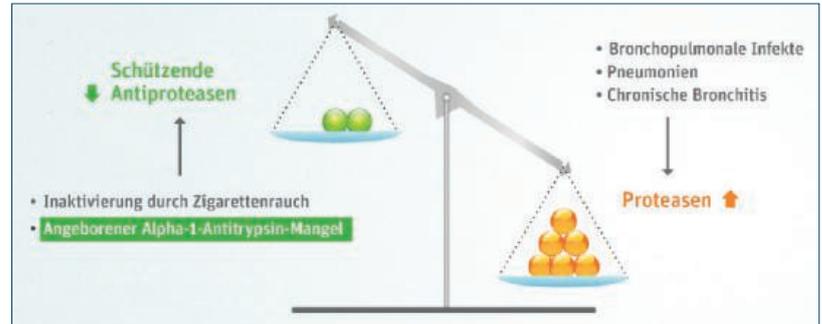
Erste Symptome in Form von Belastungsdyspnoe stellen sich bei Rauchern meist zwischen dem 30. und 40. Lebensjahr ein, bei Nichtrauchern eventuell erst nach dem 65. Lebensjahr. Schreitet die Krankheit voran, kommen Husten und Auswurf hinzu. Im weiteren Verlauf kann sich ein fortschreitendes Lungenemphysem mit Zeichen der chronischen respiratorischen Insuffizienz und Ruhedyspnoe entwickeln. Im Falle fehlender inhalativer Schadstoffexposition besteht auch die Möglichkeit, trotz genetisch gesichertem Defekt zeitlebens keine relevante klinische Symptomatik zu entwickeln.

Bei circa zehn Prozent der Patienten mit einem Z-Allel kommt es zum Auftreten einer Lebererkrankung. Diese kann schwerwiegend – im Sinne eines neonatalen hepatischen Syndroms mit Ikterus oder Leberzirrhose bereits im jungen Erwachsenenalter – verlaufen. Heterozygote Patienten weisen hingegen eine oft mild verlaufende Leberfibrosierung auf. Weitere mögliche klinische Manifestationsformen sind nekrotisierende Pannikulitiden sowie c-ANCA-positive Vaskulitiden.

Die Diagnosekriterien im Überblick:

- Anamnese, Familienanamnese, klinischer Befund
- Lungenfunktionstest (Bodyplethysmographie, DCO-Messung)

Abb. 1: Pathophysiologie des AAT-Mangels



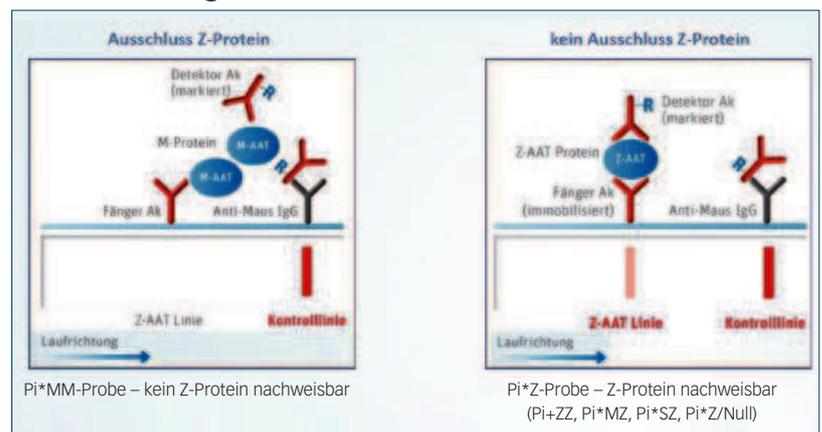
Quelle: Bernspang et al, Resp Med 2009

Abb. 2: Alpha-1-Antitrypsin-Varianten

M-Varianten	S-Varianten	Z-Varianten	Null-Varianten
<ul style="list-style-type: none"> • Häufigste, „normale“ Alpha-1-Antitrypsin-Proteinvariante 	<ul style="list-style-type: none"> • Serumspiegel leicht erniedrigt • Minimale klinische Auswirkungen der Genotypen Pi*MS und Pi*SS 	<ul style="list-style-type: none"> • Abnormale Proteinfaltung führt zu Polymerisation von AAT-Molekülen • Serumspiegel stark erniedrigt • Häufigster Defektyp des schweren AATM als Pi*ZZ und Pi*SZ 	<ul style="list-style-type: none"> • Nicht messbare AAT-Serumspiegel (keine AAT-Bildung)

Quelle: Sciroth et al, Pneumologie 2009

Abb. 3: AAT-Mangel-Schnelltest



Quelle: Alpha-1-Quickscreen Anleitung

- Röntgenaufnahme beziehungsweise CT-Thorax: panlobuläres basal betontes Emphysem, Bronchiektasen
- Eiweiß-Elektrophorese des Blutserums
- AAT-Blutspiegelbestimmung
- alternativ: alpha-Kit-Quick-Screen zum Ausschluss des Z-Allels (Abb. 3) (Sensitivität 97 Prozent, Spezifität 98 Prozent)
- Feststellen des AAT-Genotyps
- Bestimmung der Leberfunktionsparameter
- Sonographie des Abdomens (Fibroscan)

»



» Gemäß den Empfehlungen diverser Fachgesellschaften sollten folgende Personengruppen auf Vorliegen eines AAT-Mangels getestet werden:

- einmaliges Screening aller COPD-Patienten
- vorzeitig einsetzendes Lungenemphysem (≤ 45 Jahre)
- Lungenemphysem ohne erkennbare Risikofaktoren wie Rauchen, Staubbelastung am Arbeitsplatz etc.
- Emphysemdominanz in den unteren Lungenbereichen (panazinär)
- refraktäres Asthma mit inkompletter Bronchospasmyse
- persistierende bronchiale Obstruktion
- Bronchiektasen unklarer Ursache
- Lebererkrankung unklarer Ursache
- nekrotisierende Pannikulitis
- Antiprotease-3-positive Vaskulitis
- Familienanamnese von AAT-Mangel, Emphysem, Bronchiektasen, Lebererkrankung oder Pannikulitis
- Partner von Personen mit nachgewiesenem AAT-Mangel-Genotyp (homo-/heterozygot)

Nicht empfohlen wird hingegen ein „Screening“ von Rauchern mit normaler Lungenfunktion, ebenso sollten klassische Asthmatiker mit positiver Bronchospasmyse nicht auf AAT-Mangel untersucht werden.

Substitutionstherapie

Liegt ein schwerer AAT-Mangel in Verbindung mit einem Lungenemphysem vor, steht die Substitutionstherapie mit AAT als Behandlungsmethode zur Verfügung. Hierbei wird dem Körper durch wöchentliche Infusionen (60mg/kg) humanes AAT zugeführt und so einer weiteren Zerstörung der Lungenstruktur entgegengewirkt. Während die ursprüngliche Zulassung (Prolastin®) für „mittelgradig eingeschränkte Lungenfunktion“ (FEV1 35 bis 60 Prozent) erfolgt war, ist gegenwärtig der Einsatz der Substitutionstherapie Lungenfunktions-unabhängig möglich (Respreeza®). Durch die meist wöchentliche Infusion wird der AAT-Spiegel im Blutserum so weit angehoben, dass der kritische Schutzwert von 50 mg/dl (11 $\mu\text{mol/l}$) dauerhaft überschritten und damit ein AAT-Spiegel ähnlich wie bei Gesunden erreicht wird. Oberhalb dieses Wertes sollte ein ausreichender Schutz des Lungengewebes vor den Übergriffen der Neutrophilen-Elastase vorliegen. Die Verträglichkeit der Substitutionstherapie liegt auf Placebo-Niveau.

Der parenterale AAT-Ersatz führt es zu einer verlangsamten Abnahme der CT-morphologisch gemessenen Parenchymdichte (PD15), die als sensitivster Parameter zur Beurteilung der Emphysempression gilt und diesbezüglich der Messung von FEV1 oder der DCO überlegen ist. In einer rezenten vierjährigen Extensionsstudie konnte ein anhaltender Effekt der Dauertherapie belegt werden. Patienten mit zwei Jahre späterem Therapie-

beginn profitieren ebenso von der wöchentlichen Substitution, konnten aber den zuvor erlittenen Verlust an Parenchymdichte gegenüber dem Vergleichsarm mit vorzeitigem Behandlungsbeginn nicht mehr aufholen.

Bezüglich des FEV1-Abfalls und der Mortalitätsreduktion sind die Studiendaten teilweise widersprüchlich; der eindeutige Beweis einer Reduktion der Exazerbationsrate steht ebenso aus wie die Verbesserung der Lebensqualität. Trotz wachsender Evidenz ist die Substitutionstherapie daher nicht unumstritten und in Ländern wie Großbritannien nicht zugelassen. Naturgemäß ist die Behandlung nicht krankheitsmodifizierend und daher als Dauertherapie zu sehen. Eine Messung der Elastin-Spaltprodukte im Harn (etwa Desmosin) zum Therapiemonitoring ist derzeit ebenso lediglich als experimentell zu betrachten wie die Option verlängerter Substitutionsintervalle (zum Beispiel 250mg 1x/Monat).

Kausale Therapiemaßnahmen für die durch Ablagerung fehlerhaft gefalteter Z-Proteine in den Hepatozyten verursachte Leberschädigung gibt es nicht; Ultima Ratio wäre eine Lebertransplantation. In Mausmodellen konnte allerdings ein hepato-protektiver Effekt der AAT-Ersatztherapie gezeigt werden, welcher in retrospektiven Fallserien auch beim Menschen bestätigt wurde. Prospektive Daten fehlen leider bislang.

Zusammenfassung der Therapiemaßnahmen

- Substitutionstherapie
- Rauchstopp (cave: Passivrauchen) auch bei bekannter Herterozygotie (MZ) unbedingt anstreben
- Expositionsprophylaxe (Staub, Abgase, offene Kamine, Landwirtschaft, erhöhte Ozonwerte etc.)
- Leitlinien-konforme inhalative COPD-Therapie
cave: bei bronchiektatischem Phänotypus nach Möglichkeit kein ICS
- Infektionsprophylaxe (Grippe- und Pneumokokkenimpfung; Hepatitis)
- bei bakteriellen Infekten rechtzeitige Antibiotikatherapie
- Atemgymnastik/Lungensport
- Angstabbau, autogenes Training, Yoga, Selbsthilfegruppen
- bei chronischer respiratorischer Insuffizienz: Langzeit-sauerstofftherapie, gegebenenfalls Heimbeatmung
- bei heterogenem Lungenemphysem: eventuell endoskopische Lungenvolumsreduktion (Ventile etc.)
- Ultima Ratio: Lungentransplantation ☉

Literatur beim Verfasser

Dr. Markus Rauter

Abteilung für Pulmologie, Klinikum Klagenfurt am Wörthersee