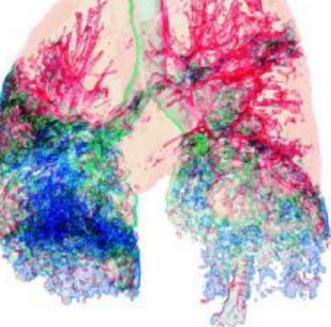


S

Spezial

Österreichische
Ärztezeitung

Pneumologie



Post-COVID-Syndrom

Ähnlich wie bereits bei SARS-1 und ARDS beschrieben, sind nach einer COVID-19-Erkrankung sowohl körperliche als auch psychologische und kognitive Folgen realistisch. *Seite 6*

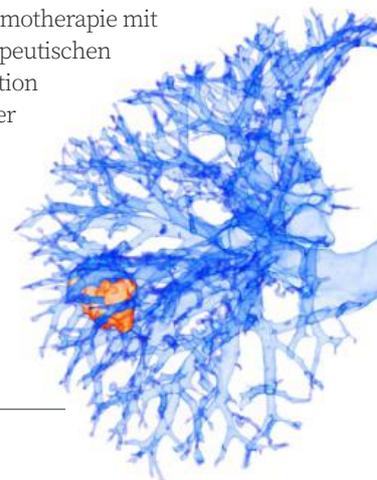
COPD und inhalative Kortikosteroide

Eine Therapie mit inhalativen Kortikosteroiden sollte bei jedem COPD-Patienten individuell abgewogen werden. Dabei sind Faktoren wie etwa eine asthmatische Komponente oder die Häufigkeit akuter Exazerbationen entscheidend. *Seite 14*



Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom

Beim nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom kann die Kombination einer platinhaltigen Chemotherapie mit einer immuntherapeutischen Checkpoint-Inhibition unabhängig von der Höhe der gemessenen PD-L1-Expression eingesetzt werden. *Seite 34*



Inhalt

Editorial Univ. Prof. Dr. Ernst Eber	5	Chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen: Gezielte Blockade von Zytokinen	24
Post-COVID-Syndrom: Ein herausfordernder Weg	6	Fakten: Alpha-1-Antitrypsin-Mangel	28
Rehabilitation post COVID-19: Heterogene Beschwerden	8	Therapie des kleinzelligen Lungenkarzinoms: Fortschritte bei fortgeschrittener Erkrankung	30
Chronischer Husten bei Erwachsenen und Kindern: Die neuen europäischen Guidelines zur Diagnose und Therapie	10	Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom: Chemo- und Immuntherapie	34
COPD und inhalative Kortikosteroide: Indikationen und Kontraindikationen	14	Lungentransplantation bei zystischer Fibrose: Weniger häufig bei Kindern und Jugendlichen	38
Fakten: Idiopathische Lungenfibrose	18	Fakten: Pulmonal arterielle Hypertonie	42
Interview Univ. Prof. Dr. Wolfgang Pohl: Asthma bronchiale	20		

Impressum: Medieninhaber und Verleger: Verlagshaus der Ärzte GmbH, Nibelungengasse 13, A-1010 Wien, www.aerzteverlagshaus.at // **Auflage:** 27.900 Stück // **ÖÄZ Sonderausgabe // Wissenschaftliche Leitung:** Univ. Prof. Dr. Ernst Eber // **Projektorganisation:** Marion Wangler, MA // **Anzeigenleitung Österreichische Ärztezeitung:** Bernhard Mitterhauser // **Senior Key Account:** Michaela Thenius // **Disposition:** Anna Hisch // **Grafik & Layout:** Irene Danter // **Nachdruck und Wiedergabe, auch auszugsweise, nur mit schriftlicher Genehmigung der Verlagshaus der Ärzte GmbH // Druck:** Ferdinand Berger & Söhne GmbH, A-3580 Horn // © Coverfoto: Alfred Pasięka / Science Photo Library; Foto Editorial: beigestellt // **Mit freundlicher Unterstützung von:** ALK-Abelló, AOP Orphan, Boehringer Ingelheim, Chiesi, CSL Behring, GSK, Medis, Menarini, Mylan/Viatris, Novartis, Roche, Sanofi, Sanova. Den vollständigen Firmenwortlaut entnehmen Sie bitte den jeweiligen Fachkurzinformationen auf den Seiten 48 bis 51 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; sie sind natürlich gleichwertig auf beide Geschlechter bezogen.

**JETZT
NEU**



AlleNasal

Protect

**Nasenspray
bei Heuschnupfen** Medizinprodukt

EDITORIAL

Sehr geehrte Kolleginnen,
Sehr geehrte Kollegen,

seit dem Erscheinen der letzten Spezial-Ausgabe „Pneumologie“ der Österreichischen Ärztezeitung im März des Vorjahres hat die COVID-19-Pandemie unser gesellschaftliches, berufliches und privates Leben auf die eine oder andere Art fest im Griff. Die Pneumologie nimmt in dieser Pandemie eine zentrale Rolle ein, und durch intensive Bemühungen und eine Vielzahl an Kooperationen konnte in vergleichsweise kurzer Zeit enormes Wissen über unterschiedliche Aspekte zu SARS-CoV-2 beziehungsweise COVID-19 generiert werden. Dieser Umstand spiegelt sich in zwei Artikeln zum Post-COVID-Syndrom wider, in denen einerseits die Ursachen von körperlichen, psychologischen und kognitiven Folgen nach COVID-19 und andererseits hilfreiche Interventionen im Rahmen der Rehabilitation beleuchtet werden.

Natürlich dürfen aber auch in dieser Spezial-Ausgabe Berichte zu und Diskussionen von rezenten Entwicklungen in pneumologischen Kernthemen nicht fehlen. Der Artikel zum Einsatz von inhalativen Kortikosteroiden bei COPD-Patienten stellt Indikationen und Kontraindikationen gegenüber und propagiert ein individuelles Vorgehen anhand einiger wesentlicher Kriterien. Die Inzidenz von Lungenkrebs steigt nach wie vor an, ebenso der Anteil betroffener Frauen. Ein Artikel berichtet, dass beim nichtkleinzelligen Lungenkarzinom ohne Nachweis einer Treibermutation die Kombination einer platinhaltigen Chemo- und einer Immuntherapie einer isolierten Chemotherapie überlegen ist. Der Artikel zum kleinzelligen Lungenkarzinom beschreibt aktuelle Fortschritte in der Therapie auch bei fortgeschrittener Erkrankung. Eine Vielzahl von Erkrankungen kann sich durch chronischen Husten manifestieren. Der Artikel zu diesem Thema fasst wesentliche Aspekte der neuen europäischen Richtlinie zur Diagnose und Therapie des chronischen Hustens bei Kindern und Erwachsenen zusammen. Bei der chronischen Rhinosinusitis mit Nasenpolypen spielt in drei Viertel der Fälle eine Vielzahl von Zytokinen eine wesentliche Rolle; damit gewinnen Biologika in der Behandlung zunehmend an Bedeutung. Ein weiterer Artikel beschäftigt sich mit der Rolle der Lungentransplantation bei Patienten mit zystischer Fibrose. Durch frühzeitige Diagnose im Rahmen des Neugeborenen Screenings und große Fortschritte in der medikamentösen Therapie ist eine Lungentransplantation heute bei Kindern und Jugendlichen nur mehr selten erforderlich. Weitere Artikel in dieser Spezial-Ausgabe haben ein Interview zu Asthma bronchiale zum Thema und fassen Fakten zum Alpha-1-Antitrypsin-Mangel, zur idiopathischen Lungenfibrose und zur pulmonal-arteriellen Hypertonie zusammen.



Eine interessante Lektüre wünscht Ihnen

Univ. Prof. Dr. Ernst Eber, ATSF FERS
Präsident der Österreichischen Gesellschaft für Pneumologie (ÖGP)

Post-COVID-Syndrom

EIN HERAUSFORDERNDER WEG

Ähnlich wie bereits bei SARS-1 und ARDS beschrieben, sind nach einer COVID-19-Erkrankung sowohl körperliche als auch psychologische und kognitive Folgen realistisch. Somit könnte das Überleben der Akutphase für einige kritisch kranke COVID-19-Patienten eventuell nur die Bewältigung der ersten Etappe eines langen, herausfordernden Weges bedeuten.

Einen plausiblen Risikofaktor für persistierende Symptome einer COVID-19-Erkrankung können gerade schwere Krankheitsverläufe mit komplizierten Aufenthalten auf Intensivstationen und längeren Zeiträumen mit mechanischer Beatmung darstellen. Residuale Symptome, die in diesem Zusammenhang plausibel und in der Lage sind, ein Post-COVID-Syndrom zu begründen, sind die Persistenz von Dyspnoe, Fatigue und neuropsychologischen Symptomen, die abhängig von der jeweiligen Studienpopulation sehr häufig berichtet werden: in 35 Prozent unter ambulant behandelten COVID-Patienten und in 87 Prozent bei Hospitalisierten.

Wichtig ist eine Abgrenzung zwischen

1. Symptomen bedingt durch eine persistierende chronische Entzündung,
2. Folgen eines Organschadens (akute Lungen- oder Nierenschädigung) und
3. unspezifischen Folgen der Hospitalisation und sozialen Isolation (von ernährungsbedingter Anämie bis hin zum Muskelabbau).

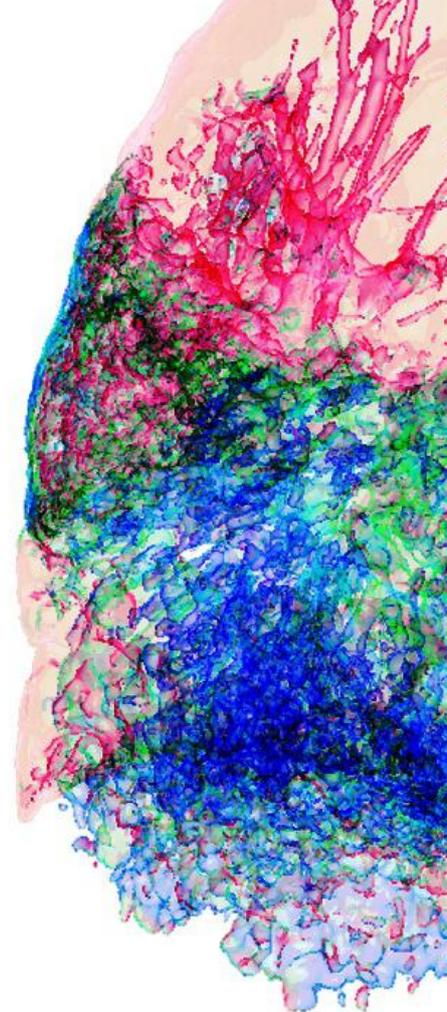
Einfache Laboruntersuchungen könnten beispielsweise durchaus beeinflussbare Hintergründe einer Fatigue – Anämie, Vitamin-D-Mangel, Hypothyreose, Cortisoldefizit, chronische Nierenerkrankung – identifizieren.

Nach der SARS-Pandemie von 2003 (SARS-1, Erreger des Schweren Akuten Respiratorischen Syndroms, „Severe acute respiratory response syndrome“) – ein Virus, das dem gegenwärtigen Coronavirus ähnlich ist – fiel auf, dass auch Monate

und Jahre nach der Infektion mit dem Virus bei einigen Menschen noch gesundheitliche Probleme bestanden. In einer Studie aus Toronto, wo es den größten Ausbruch außerhalb Asiens gegeben hatte, berichteten 60 Prozent von 117 Befragten, dass sie noch ein Jahr nach der Entlassung aus dem Krankenhaus an Fatigue litten. In einer anderen Untersuchung aus Hong Kong gaben vier Jahre nach der Infektion 40 Prozent an, noch unter Fatigue zu leiden.

Ein einzelner Grund für residuale Symptome findet sich dabei meist nicht; vielmehr scheinen Veränderungen des Stoffwechsels, des Hormonhaushalts, gegen den eigenen Körper gerichtete Entzündungsbotsstoffe und Veränderungen der Hirnfunktion einen Teil zum Leiden von Fatigue-Patienten beizutragen. Eine verminderte Aktivität der Stresshormonachse könnte eine gewisse Erschöpfung erklären, denn niedrige Stresshormon-Level können einerseits dazu führen, dass Entzündungsreaktionen nicht gebremst werden und andererseits niedrigen Blutdruck und Kreislaufbeschwerden verursachen.

Auch Entzündungsbotsstoffe spielen eine Rolle. So waren im Blut von Menschen, die nach einer Virusinfektion eine chronische Fatigue entwickeln, in der Akutphase Interleukin-6 und -10, also exakt die für die überschießende Immunreaktion, die COVID-19 so gefährlich macht, verantwortlichen Botenstoffe, stärker erhöht. Obwohl der Mensch schon gesundet ist, sind die entzündlichen Botenstoffe bei postinfektiöser Fatigue teilweise noch erhöht – im Körper könnte also noch immer eine Entzündung schwelen. Gegenwärtig wird unter anderem die Hypothese formuliert, pro-inflammatorische Zytokine (Interferon-gamma, Interleukin-7) könnten in der post-infektiösen



Phase die Blut-Hirn-Schranke passieren und autonome Dysfunktionen verursachen, die sich in einer Dysregulation des Schlaf-/Wachrhythmus, kognitiver Dysfunktion sowie Müdigkeit und Antriebslosigkeit manifestieren können.

Thromboembolische Komplikationen im Rahmen von COVID-19, wie Pulmonalembolie, Apoplex und andere Mikroinfarzierungen, können selbstverständlich eine Vielzahl an dauerhaften Organschäden und damit einhergehende Symptome hervorrufen.

Beobachtungen anderer Rahmenbedingungen, die mit hyperinflammatorischen Zuständen einhergehen, wie ARDS, Zytokinsturm oder Post-ICU-Syndrom, erlauben jedenfalls Spekulationen über mögliche Folgen eines kritischen Verlaufes von COVID-19. In diesem Zusammenhang lautet eine Hypothese, dass ein Post-COVID-Syndrom mit einer chronischen subklinischen systemischen Entzündung (Inflammation) einhergehen könnte, wie dies im Alterungsprozess (Aging) beobachtbar ist. Dieses „Inflammaging“ hätte das Potential, bestehende Komorbiditäten zu verschlechtern und altersabhängige Probleme zu verstärken.

Inzwischen ist bekannt, dass eine SARS-CoV-2-Infektion eine starke und oftmals unkontrollierte Entzündungsantwort auslösen und infolgedessen zum Gewebeschaden beitragen kann. Diese als „Zytokinsturm“ bezeichnete schwere, systemische Inflammation ist in allen Altersgruppen beobachtbar. Vielfach wurde bei Kindern eine schwere Multisystem-Inflammation mit Ähnlichkeiten zum Kawasaki-Syndrom beschrieben. Hält eine Entzündungsreaktion jedoch über lange Zeit an, wird angenommen, dass dies zu zellulärer Seneszenz mit Hemmung der Zellproliferation und Resistenz gegenüber Apoptose führt.

Viele Intensivpatienten verzeichnen lange anhaltende, auch als „Post-Intensive Care Syndrome“ (PICS) bezeichnete, Beschwerden. PICS manifestiert sich dabei durch physische, psychologische und kognitive Einschränkungen, die sich in einem relevanten Ausmaß nicht vollständig zurückbilden. Insofern ist gut nachvollziehbar, dass auch eine SARS-CoV-2-Infektion in Einzelfällen Langzeitfolgen hinterlässt.

Im Rahmen des SARS-Ausbruchs 2003 wurden auch längerfristige Auswirkungen auf die Lungenfunktion untersucht, etwa fibrotische Lungenparenchymveränderungen. Noch sechs Monate nach der Entlassung von Patienten aus der stationären Behandlung zeigten Studienergebnisse bei immerhin 16 Prozent der Betroffenen eine Einschränkung der Diffusionskapazität und bei 30 Prozent Auffälligkeiten im Thorax-Röntgen. Bei ARDS (unabhängig von der Ursache) ist zumindest bei 25 Prozent der Überlebenden mit bleibenden Folgen im Sinne einer restriktiven Ventilationsstörung beziehungsweise Lungenerkrankung zu rechnen.

Radiologisch ersichtliche pulmonale Langzeitfolgen mit Verformung des Lungenparenchyms und konsekutiven Einschränkungen der Lungenfunktion müssen nicht unbedingt der klinischen Symptomatik entsprechen. In der Bildgebung können Zeichen schwerer viraler Pneumonien jedenfalls für einen langen Zeitraum oder sogar dauerhaft ersichtlich bleiben. Die organisierende Pneumonie scheint in dieser Hinsicht in einer signifikanten Anzahl viraler Lungeninfektionen der Ursprung der späteren Veränderungen und Komplikationen zu sein. Bei COVID-19 scheinen die organisierende Pneumonie und der diffuse Alveolarschaden (Diffuse Alveolar Damage, DAD), die sich beide in einer weitgehend vorhersehbaren Art und Weise entwickeln, bei weitem als häufigste Formen von assoziierten Lungenparenchymschäden aufzutreten.

Bei einer Auswertung von Daten von 145 COVID-19-Patienten an der Innsbrucker Universitätsklinik zeigten sich bei 41 Prozent noch 100 Tage nach Beginn der Erkrankung persistierende Symptome, mit 36 Prozent am häufigsten Atemnot. Im CT waren bei 63 Prozent noch Veränderungen in der Lunge, hauptsächlich Milchglastrübungen und/oder retikuläre Muster in den unteren Lungenabschnitten ersichtlich. Im Verlauf von zwei bis drei Monaten verbesserten sich jedoch sowohl die Symptome als auch der kardiopulmonale Zustand deutlich.

Eine koordinierte Nachversorgung beziehungsweise geplante Überleitungs- und Überleitungspflege von COVID-19-Patienten mit schwerem Krankheitsverlauf ist essentiell, um mögliche pulmonale oder kardiovaskuläre Folgen rechtzeitig zu erkennen, zu behandeln und Verschlechterungen des Zustands abzumildern.

Für eine rasche und vollständige Genesung sowie die Linderung eines Post-COVID-Syndroms kann sich eine gezielte Rehabilitation günstig auswirken. Solche Rehabilitationsprogramme sind dabei sowohl direkt als auch auf Distanz („remote rehabilitation“) möglich und effektiv. Gerade auch im Hinblick auf die Vermeidung oder günstige Beeinflussung eines Post-COVID-Syndroms muss auf extrapulmonale (insbesondere neurologische, muskuloskeletale und kardiovaskuläre) Manifestationen und Folgeerscheinungen Bedacht genommen werden, auch wenn die Reha-Maßnahmen einen pneumologischen Schwerpunkt haben.

Mit oder ohne erkennbarem Post-COVID-Syndrom: Es sind jedenfalls alle Anstrengungen gerechtfertigt, die eine vollständige funktionelle Wiederherstellung und eine Rückkehr in ein „Leben nach Corona“ ermöglichen. ←

Literatur beim Verfasser

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

Die meisten COVID-Patienten in der Rehabilitation sind noch Monate nach der überstandenen Erkrankung in ihrem Alltag und Arbeitsleben eingeschränkt – dies unabhängig von Krankheitsverlauf, Alter oder Vorerkrankungen. Die Heterogenität der Beschwerden macht es schwer, den Einschränkungsgrad klinisch einzuschätzen.



Rehabilitation post COVID-19

HETEROGENE BESCHWERDEN

Die „erste COVID-19-Welle“ im Frühjahr 2020 war rückblickend gesehen relativ flach; die „zweite Welle“ hat dazu geführt, dass wir in der Rehabilitation mittlerweile über 50 Prozent unserer Arbeitszeit mit „Post-COVID-Patienten“ verbringen. Erstaunlich ist, dass Patienten, die in Statistiken als vermeintlich genesen gelten, die die Infektion vor vielen Monaten hatten, noch immer Beschwerden haben. Der Wiedereinstieg dieser Menschen ins Leben und in den Arbeitsprozess ist die primäre Aufgabe der Post-COVID-Rehabilitation.

Wir wissen, dass ein beträchtlicher Teil der Patienten bald nach der Erkrankung wieder völlig beschwerdefrei ist. Es gibt derzeit Diskussionen darüber, ob so etwas wie ein Post-COVID-Syndrom beziehungsweise Long COVID existiert. Hier gab es bereits Mitte 2020 die erste Publikation, die zeigen konnte, dass nicht nur im akuten Setting, sondern auch Wochen nach der Entlassung Fatigue, Dyspnoe, Schmerzen und andere Beschwerden wie neurokognitive Störungen bestehen bleiben. Die anfangs bestehende Anosmie und Dysgeusie sind meist regredient. Diese Patienten sollten alle multiprofessionell abgeklärt und nach Entlassung auch kontrolliert werden. Hier spielen der Pneumologe, der Kardiologe/Internist und auch der Neurologe eine zentrale Rolle, um entsprechende

Veränderungen wie milchglasartige Verschattungen im Thorax-CT, Diffusionsstörungen, myo-/epikardiale oder neurologische Residuen nicht zu übersehen. Übersehen wird häufig ein Gewichtsverlust, der meist einen Verlust an Muskelmasse bedeutet.

Rehabilitation: für welche Patienten?

Die Heterogenität der Beschwerden unabhängig vom Verlauf der Erkrankung macht es so schwer, den Einschränkungsgrad der Post-COVID-Patienten klinisch einzuschätzen. Eine rezente Publikation von Jänner 2021 hat über 1.700 Patienten sechs Monate nach Entlassung untersucht: 76 Prozent von ihnen hatten nach wie vor Beschwerden. Um dies klinisch besser einschätzen zu können, hilft die Post COVID Functional Scale (Abb. 1), die Patienten in Grad 0 (keine Beschwerden) bis Grad 4 (Pflegebedarf) einteilt. Die meisten Patienten, die wir in der Rehabilitation sehen, sind Grad 2 oder 3 und somit in ihrem Alltag und/oder in der Arbeit eingeschränkt – dies überraschenderweise unabhängig von Krankheitsverlauf, Alter oder Vorerkrankungen. Eine Objektivierung wie die Post COVID Functional Scale oder der Fatigue Assessment Test machen es uns mittlerweile einfach, den betroffenen Patienten bildhaft zu machen, dass sie nicht arbeitsfähig sind und noch an

einer postinfektiösen Fatigue leiden. Das gibt Sicherheit und Klarheit, die Verbesserungen im Rahmen des Rehaprozesses sind darstellbar und damit beim Abschlussgespräch erklärbar. Zum Glück besteht in Österreich der Idealfall, nämlich die flächendeckende Möglichkeit einer stationären oder ambulanten Rehabilitation. Man kann also anhand der Einschränkungen wählen, den Patienten nach Intensivaufenthalt bald auf eine stationäre Reha schicken, danach eine ambulante Reha anschließen beziehungsweise die milderen Verläufe ambulant betreuen.

Welche Intervention ist hilfreich?

Bisher war die medizinische Trainingstherapie mit Kraft-, Ausdauertraining, Bewegungs- und Koordinationsübungen das Zentrum des Handelns und des Erfolgs. Erstmals hatten wir Bedenken, dass wir die Patienten mit einem zu hohen Trainingsreiz in eine „post exertional malaise“ treiben, also eine Verschlechterung der Leistungsfähigkeit durch einen Trainingsreiz induzieren. Die Fatigue ist derzeit als postinfektiöse Fatigue definiert. Dies ist aus Erfahrungen mit vielen viralen Infekten, wie auch bei der SARS-Pandemie, bekannt, wo Studien zum Teil bis zu 60 Prozent Fatigue ein Jahr nach Entlassung nachweisen konnten. Hinzu kommen neurokognitive Veränderungen. All diese Faktoren müssen dem multiprofessionellen Rehabilitationsteam klar sein; es wird noch mehr als bisher eine Patientenzentrierung notwendig sein, die das subjektive Empfinden des Patienten in den Mittelpunkt stellt. Ein vorsichtiges Herantasten an die Belastungsgrenzen ist denkbar schwierig, aber möglich, indem man den Patienten folgende einfachen Fragen stellt:

- Ist das Training
- zu leicht?
 - zu schwer?
 - richtig dosiert?

Evidenz besteht bereits zum Thema Atemmuskultraining. Hier konnten Kollegen aus China 2020 zeigen, dass bei der Vielzahl an Patienten, die eine anhaltende Atemmuskelschwäche haben, ein Atemmuskultraining die Situation verbessert. Diese Erfahrungen können wir bisher teilen. Die Diffusionsstörung und Atemmuskelschwäche ist nach der Rehabilitation in der Regel gebessert. Weiters haben wir in den letzten Monaten die Erfahrung gemacht, dass sich auch komplexe internistische Probleme wie Koagulopathien bessern und die Antikoagulation abgesetzt werden kann.

Wir haben erstmals interdisziplinäre Schulungen mit Ärzten, Physiotherapeuten, Ergotherapeuten, Sportwissenschaftlern, Psychologen und Ernährungswissenschaftlern eingeführt. Dies

war die einzige Form, um die sehr heterogenen Beschwerden der Patienten – von Muskelschmerzen bis zu gastrointestinalen Beschwerden, Angst oder Fatigue – im Detail besprechen zu können. Daraus hat sich vor allem der hohe Bedarf an psychologischen und ergotherapeutischen Interventionen bei Fatigue und neurokognitiven Residuen herauskristallisiert. Außerdem sind Ängste, posttraumatische Belastungsstörungen bis hin zu Depressionen zu erkennen und zu behandeln. Hier helfen ebenfalls Screeningtools in Form von Fragebögen.

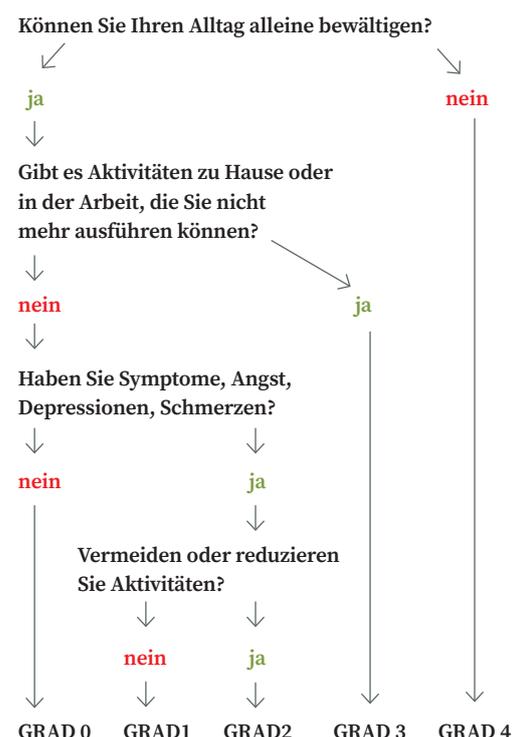
Die langanhaltende subklinische Infektion führt zwar zu tagesabhängigen Schwankungen in Leistungsfähigkeit, Konzentration oder Fatigue; die Tendenz ist jedoch in der Regel im Rahmen einer mehrwöchigen Reha aufsteigend. Das gibt den Betroffenen Vertrauen zurück, nimmt die Angst und lässt sie Mut für den langen Kampf schöpfen, den sie meist hatten. ←

Literatur beim Verfasser

Dr. Ralf Harun Zwick

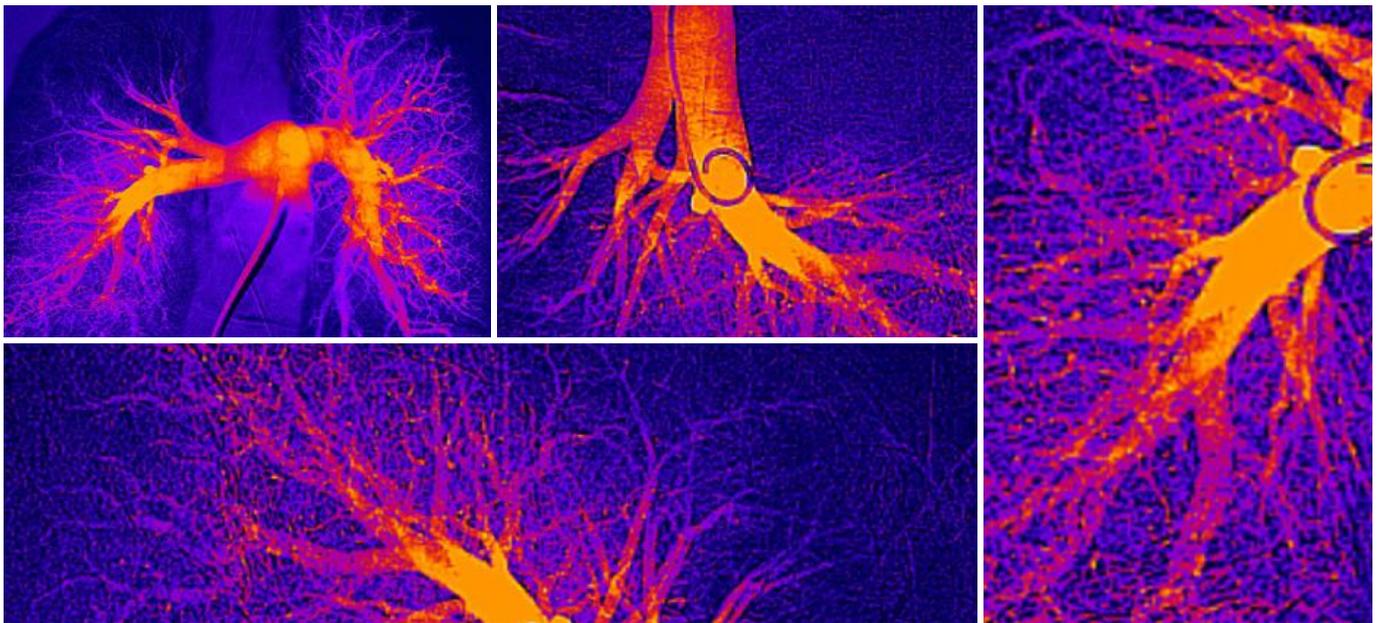
Ambulante Internistische Rehabilitation; Therme Wien Med

Abb. 1: Post COVID Functional Status Scale (Klok et al 2020)



Chronischer Husten bei Erwachsenen und Kindern

DIE NEUEN EUROPÄISCHEN GUIDELINES
ZUR DIAGNOSE UND THERAPIE*



Bei Kindern muss chronischer Husten immer als Zeichen einer zugrundeliegenden Erkrankung gesehen werden. Bei Erwachsenen ist der Ansatz der Guideline insofern neu, als Husten nicht nur als Symptom einer Grunderkrankung, sondern als Überbegriff und Diagnose einer Hypersensitivität der afferenten Vagusnerven gesehen wird.

* Dies ist eine deutsche Kurzversion und Zusammenfassung des TF Reports durch eine der Autorinnen.

ERS guidelines on the diagnosis and treatment of chronic cough in adults and children. Alyn H. Morice, Eva Millqvist, Kristina Bieksiene, Surinder S. Biring, Peter Dicpinigaitis, Christian Domingo Ribas, Michele Hilton Boon, Ahmad Kantar, Kefang Lai, Lorcan McGarvey, David Rigau, Imran Satia, Jacky Smith, Woo-Jung Song, Thomy Tonia, Jan W.K. van den Berg, Mirjam J.G. van Manen and Angela Zacharasiewicz. *Eur Respir J* 2020; 55: 1901136. *Eur Respir J*. 2020 Nov 19;56(5):1951136. doi: 10.1183/13993003.51136-2019. Erratum for: *Eur Respir J*. 2020 Jan 2;55(1): PMID: 33214170.

Husten ist ein wesentlicher protektiver Reflex, der die Atemwege vor Aspiration und Fremdkörpern schützt und außerdem zur Reinigung beiträgt. Man unterscheidet zwischen akutem, subakutem und chronischem Husten. Übersteigender und prolongierter Husten kann als Symptom 1) ein ernstzunehmender Hinweis auf eine mögliche zugrundeliegende Erkrankung und 2) für den betroffenen Patienten ein durchaus schwerwiegendes Problem sein.

Eine Vielzahl von vorwiegend respiratorischen, aber auch Systemerkrankungen kann sich sowohl bei Kindern als auch bei Erwachsenen unter anderem durch chronischen Husten manifestieren.

Ein wesentlicher Unterschied besteht darin, dass chronischer Husten bei Kindern immer als Zeichen einer zugrundeliegenden Ursache, einer Erkrankung gesehen werden muss. Bei Erwachsenen existiert zusätzlich auch die Hustenreflex-Hypersensitivität. Dies ist ein Überbegriff für eine überschießende Hypersensitivität der Hustenrezeptoren (Cough Reflex Hypersensitivity, CRH) und des Hustenreflexbogens per se. Diese CRH soll bei unterschiedlichen respiratorischen Erkrankungen eine wesentliche Ursache für den chronischen Husten sein. Hier kommt es zu einer besonderen Sensitivität gegenüber der Inhalation von Toxinen, Duftstoffen, kalter Luft, Tabakrauch etc., die dann starken Hustenreiz auslösen. Die CRH tritt bei Frauen häufiger auf.

Chronischer Husten bei Erwachsenen ist definiert als Husten über mindestens acht Wochen; zusätzlich gibt es den prolongierten akuten Husten, der nach respiratorischen Infekten auftreten kann und zwischen drei und acht Wochen andauert. Bei Kindern ist Husten schon ab einer Dauer von über vier Wochen als chronisch zu bezeichnen.

Epidemiologie

Die Prävalenz ist bei allen Altersgruppen weltweit sehr unterschiedlich; wesentlich ist sicherlich, dass sowohl Umwelteinflüsse als auch Qualitätsunterschiede und Zugang zu medizinischer Versorgung zu unterschiedlichen Prävalenzen führen. Genaue Studien über weltweite Vergleiche der Prävalenz, so wie es sie beim Asthma bronchiale gibt, fehlen bei chronischem Husten derzeit noch.

Cough Reflex Hypersensitivity

Die neue Guideline unterscheidet zwischen Kindern und Erwachsenen. Bei Kindern wird chronischer Husten immer als Symptom einer zugrundeliegenden Erkrankung gesehen, die es zu finden und gezielt zu behandeln gilt. Bei Erwachsenen ist der Ansatz der Guideline insofern neu, als Husten hier nicht nur als Symptom einer anderen Grunderkrankung, sondern als Überbegriff und Diagnose einer Hypersensitivität der afferenten Vagusnerven gesehen wird. Husten wurde bei Erwachsenen bisher nur als Symptom anderer Erkrankungen interpretiert. Die Guideline stellt nun die Cough Reflex Hypersensitivity in den Vordergrund, mit dem wesentlichen Ziel, beim Patienten „treatable traits“ zu finden, die dann gezielt behandelt werden können.

Wenngleich dies zum selben Ergebnis führen soll – nämlich nach intensiver Suche der möglichen Ursache des Hustens, diese gezielt zu behandeln –, hat der neue Ansatz einen entscheidenden Vorteil: Auch wenn im Einzelfall keine „treatable traits“ gefunden werden sollten, bleibt jedenfalls die Diagnose einer CRH als Überbegriff bestehen. Hierfür gibt es neue therapeutische Ansätze, die in Zukunft Linderung der Beschwerden versprechen.

Für den Patienten hat die Bezeichnung CRH außerdem den Nutzen, dass er, auch wenn keine Ursache für den oft quälenden Husten gefunden wird, dennoch eine Diagnose erhält, die die Beschwerden erklären kann. Die Auswirkungen auf die Lebensqualität ebenso wie die Awareness für das Symptom „Husten“ werden dadurch in den Vordergrund gestellt. Dies führt auch zu einer gewissen Entlastung der psychisch oft stark angespannten Situation, die bei quälendem Husten ähnlich wie bei chronischen Schmerzen vorliegt.

Der wichtigste vermeidbare Risikofaktor ist Tabakrauch, in aktiver und passiver Form. Kinder sind hier insofern besonders benachteiligt, als ihre Tabakexposition nicht frei gewählt ist und eine häufige und bei ihnen wesentliche Ursache für chronischen Husten darstellt. Die Wirkung ist sowohl direkt als auch indirekt durch kontinuierliche Schädigung der Reinigungsfunktion der Atemwege und damit auftretenden häufigen Infekten. Auch neue Nikotin-Applikationsmethoden wie E-Zigaretten und Vaping sind wesentliche vermeidbare Auslöser von chronischem Husten.

Hintergrund der neuen Leitlinie

In der neuen europäischen Leitlinie wurde in Zusammenarbeit mit Patienten, Experten, Forschern und Klinikern ein gemeinsamer Konsens gefunden. Acht essenzielle Fragen, deren Analyse und Antwort der Task force besonders dringlich erschienen, wurden analysiert, die gesamte Literatur gesichtet und nach GRADE evaluiert. Die gewählten Fragen wurden anhand von PICO (Population, Intervention, Control und Outcome) analysiert, und es wurde nach randomisierten, kontrollierten Studien gesucht, die Husten als zentralen Outcome-Parameter enthalten, unabhängig von der zugrundeliegenden Diagnose. So wurden die Auswirkungen verschiedener therapeutischer Ansätze unabhängig von der zugrundeliegenden Diagnose, aber bezogen auf Husten analysiert. Da der Placebo-Effekt bei Husten bedeutsam ist und Husten auch unter kortikaler Kontrolle steht, war es wichtig, nur RCT-Studien zu inkludieren, da diese Störfaktoren des Studiendesigns bei Beobachtungsstudien zu groß sind. Außerdem kann Husten vor allem bei Kindern im Sinne einer Natural Resolution manchmal auch ohne weitere Therapie abklingen.

Abklärung des chronischen Hustens

Jede klinische Erstuntersuchung muss neben einer genauen Anamnese des Hustens, einer eingehenden körperlichen Untersuchung, auch ein Lungenröntgen und (wenn vom Patienten durchführbar) eine Spirometrie umfassen. Die Expertenkommission hat sich gegen die generelle Durchführung eines CT-Thorax bei jedem chronisch hustenden Patienten mit normalem Lungenröntgen und normaler physikalischer Untersuchung ausgesprochen. Beweggrund war die doch nicht unerhebliche Strahlenbelastung und der im Gegensatz dazu seltene diagnostische Mehrwert des CT-Thorax. Bei entspre- →

Chronischer Husten bei Erwachsenen und Kindern

→ chendem Verdacht kann das CT-Thorax aber natürlich eine sinnvolle Untersuchung sein.

Wichtig in der Beurteilung des chronischen Hustens ist auch der subjektive Schweregrad. Hier bieten sich Fragebögen oder visuelle Scores von 1 bis 10 an. Von den möglichen Ursachen des chronischen Hustens sind bei erwachsenen Patienten häufig Postnasal Drip, Asthma, Cough-variant Asthma und gastroösophagealer Reflux angeführt. In einer genauen Anamnese können aber auch vorangegangene Infektionen, die Einnahme von Medikamenten (ACE-Hemmern, ...), zentral liegende Tumore, Autoimmunerkrankungen, Systemerkrankung und selten auch Fremdkörperaspiration u.v.m. als mögliche Ursache gefunden werden.

Um treatable traits zu finden, bieten sich je nach Verdachtsdiagnose verschiedene weitere Untersuchungen an. Eine HNO-ärztliche Abklärung ist sinnvoll bei Verdacht auf Postnasal Drip. Weitere Diagnostik wie Laryngoskopie, Bronchoskopie, Ösophagusmanometrie, Sputumdiagnostik, Bronchoprovokationsmethoden, Schweißtest, umfangreiche immunologische Untersuchungen etc. sollen je nach differentialdiagnostischen Überlegungen durchgeführt werden. Messungen von exhalieren NO (FeNO), der eosinophilen Inflammation im induzierten Sputum oder der Eosinophilenzahl im Blut sind bei Verdacht auf asthmatischen Husten sinnvoll (Cough-variant Asthma), wobei es dazu keine eindeutigen Studien gibt. Bei eosinophiler Bronchitis kann ebenso der Nachweis der eosinophilen Inflammation sinnvoll sein.

Die Gabe von anti-asthmatischer Therapie wird als kurzer Therapieversuch zwischen zwei und vier Wochen bei Erwachsenen und auch bei Kindern mit chronischem trockenem Husten (auch hier nach Ausschluss anderer Ursachen, bei normaler Spirometrie und normalem Lungenröntgen und bei Fehlen von Warnhinweisen in Richtung zugrundeliegender anderer Erkrankung) empfohlen. Obwohl die Studienlage dazu sehr heterogen ist, spricht aufgrund der wenigen Nebenwirkungen nichts gegen einen Therapieversuch. Dieser soll jedoch nach vier Wochen re-evaluiert werden. Auch bei Therapieansprechen empfiehlt sich ein Auslassversuch, um nicht ein zufälliges Zusammentreffen der ICS-Wirkung mit einer Natural Resolution des trockenem Hustens zu verwechseln. Bei fixierter Atemwegobstruktion kann eine Kombinationstherapie ICS mit LABA versucht werden.

Betreffend Leukotrienrezeptorantagonisten (LTRA) kann eine Empfehlung versuchsweise nach vorliegender Evidenz nur bei Erwachsenen abgegeben werden, bei Kindern gibt es dazu keine Empfehlung. Die Gabe von Protonenpumpeninhibitoren (PPI) kann nur bei dyspeptischen Beschwerden empfohlen werden; in Abwesenheit von peptischen Symptomen sind PPI

explizit bei chronischem Husten nicht empfohlen. Aufgrund fehlender Studien kann es bei Kindern keine Empfehlung dafür oder dagegen geben. Makrolide mit positiver Wirkung auf die Darmmotilität könnten bei chronischer Bronchitis, die nicht auf andere Therapien anspricht, für ein Monat als Therapieversuch empfohlen werden.

Bei Kindern wird zwischen trockenem und produktivem Husten unterschieden, wobei chronischer feuchter Husten ohne Warnhinweise, wenn er über lange Zeit besteht, auch antibiotisch behandelt werden sollte – im Sinne einer Therapie einer protrahierten bakteriellen Bronchitis. Bei ausbleibender Besserung muss die Diagnose in Frage gestellt und nach einer Ursache der Beschwerden gesucht werden.

In zwei RCT-Studien zu Physiotherapie und Husten-Kontrolltherapie durch Atemtherapeuten oder Logopäden fanden sich positive Effekte, sodass die Task Force hier einen Therapieversuch vorschlägt; dieser sollte von erfahrenen Therapeuten durchgeführt werden.

Bei manchen Patienten findet sich keine Erklärung für den chronischen Husten außer der Cough Reflex Hypersensitivity. Hier wird der Terminus refraktärer Husten (oder idiopathischer Husten) verwendet, was auch bedeutet, dass konventionelle Therapeutika wie ICS oder PPI nicht erfolgreich waren. Erfolgreiche Gaben von neuromodulatorischen Substanzen wie Opiaten, Gabapentin, Pregabalin und P2X3-Antagonisten lassen bei einer Untergruppe von Patienten eine veränderte Neurophysiologie stark vermuten. Bei Erwachsenen mit chronisch refraktärem Husten wird daher ein Versuch mit einem niedrig dosierten Morphin empfohlen; ein Versuch mit Gabapentin oder Pregabalin kann ebenso stattfinden.

Offene Fragen zu chronischem Husten sind unter anderem die tatsächliche weltweite Prävalenz, der natürliche Verlauf vor allem von refraktärem Husten, die tatsächlichen Kosten für den individuellen Patienten und die Gesellschaft sowie die Auswirkungen auf Kinder und Erwachsene im Langzeitverlauf. Vielversprechende therapeutische Ansätze mit neuen pharmakologischen Wirkmechanismen existieren vor allem zu refraktärem Husten.

Jeder Therapieversuch bei chronischem Husten muss jedenfalls re-evaluiert und bei Nichtansprechen beendet werden. Manchmal ist auch eine mehrfache Suche nötig, bevor eine Ursache für die oftmals quälenden Beschwerden gefunden werden kann. ←

*Literatur bei der Verfasserin**

OÄ Univ. Prof. Dr. Angela Zacharasiewicz, MBA
Abteilung für Kinder- und Jugendheilkunde,
Klinik Ottakring, Wien

COPD und inhalative Kortikosteroide

INDIKATIONEN UND KONTRAINDIKATIONEN

Eine Therapie mit inhalativen Kortikosteroiden sollte bei jedem COPD-Patienten individuell abgewogen werden. Dabei sind Faktoren wie eine asthmatische Komponente, die Eosinophilenzahl im peripheren Blut, die Häufigkeit akuter Exazerbationen sowie durchgemachte Pneumonien in der Vergangenheit entscheidend.

Die chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) ist ein heterogenes Krankheitsbild, welches durch eine persistierende und üblicherweise progrediente Atemwegsobstruktion charakterisiert ist, und durch langjährige Exposition gegenüber inhalativen Noxen verursacht wird. Die pathophysiologische Reaktion der Lunge auf inhalative Noxen ist eine Entzündungsreaktion, die überschießend abläuft. Daher ist es naheliegend, eine antiinflammatorische Therapie zur Unterdrückung der überschießenden Entzündungsreaktion – in erster Linie eine inhalative Kortikosteroid-Therapie (ICS) – einzusetzen.

Die meisten Studien mit ICS-Therapie allein zeigten allerdings, dass damit weder der Abfall der Lungenfunktion über die Zeit noch die Exazerbationsrate und die Mortalität signifikant modifiziert werden konnten. Die Kombination eines ICS mit einem langwirksamen Betamimetikum (LABA) bei Patienten mit mittelschwerer und schwerer COPD ist jedoch effektiver als die Einzelsubstanzen hinsichtlich Verbesserung der Lungenfunktion und Reduktion von Exazerbationen. Eine Verbesserung der Mortalität konnte allerdings auch mit dieser Kombinationstherapie nicht erzielt werden.

Das letzte Jahrzehnt war geprägt von der Diskussion, ob eine Fixkombination aus LABA und LAMA (langwirksame Muskarin antagonist) oder eine Kombination aus LABA und ICS in der Therapie der COPD effizienter sei. In der FLAME-Studie wurden mehr als 3.000 COPD-Patienten eingeschlossen und 1:1 auf ICS + LABA und LABA + LAMA randomisiert. Es zeigte sich, dass die LABA+LAMA-Kombination zu einer signifikant stärkeren Senkung der Exazerbationsrate führte als das ICS+LABA-Präparat, vor allem bei schweren Exazerbationen. Außerdem gab es unter ICS + LABA signifikant mehr Pneumonien (3,2 Prozent versus 4,8 Prozent).

In der 2014 publizierten WISDOM-Studie (2.500 Patienten, die alle unter ICS Therapie standen; 1:1 randomisiert und verblindet) wurde bei einer Gruppe das ICS gegen Placebo ausgetauscht, in der anderen Gruppe das ICS weitergegeben. Der primäre Endpunkt war die Exazerbationsrate. Dieser Endpunkt zeigte keine Unterlegenheit von Placebo gegenüber ICS, jedoch eine Verschlechterung der Lungenfunktion (Obstruktion), wobei diese nur bei COPD-Patienten mit erhöhten Eosinophilenzahlen im Blut auftrat.

Diese beiden Studien haben sicherlich dazu beigetragen, dass die Kombinationstherapie zweier lang wirksamer Bronchodilatoren auch heute noch als Basistherapie der weiter fortgeschrittenen COPD gilt.

Danach wurden mehrere Studien publiziert, die zeigten, dass die Eosinophilenzahl im Blut den zu erwarteten positiven Effekt einer ICS-Therapie voraussagen kann. Es besteht bei COPD offensichtlich eine direkte Beziehung zwischen Blut-eosinophilenzahl und ICS-Effekt. Haben Patienten eine Eosinophilenzahl $> 300/\mu\text{l}$, so ist anzunehmen, dass sie von einer ICS-Therapie profitieren werden. Liegt dagegen die Eosinophilenzahl $< 100/\mu\text{l}$, werden sie wahrscheinlich keinen Vorteil durch die ICS-Therapie haben. Neben der Eosinophilenzahl im Blut dürfte die anamnestic erhobene Anzahl der Exazerbationen im letzten Jahr ebenfalls einen Einfluss auf den Effekt einer ICS-Therapie bei COPD haben und sollte daher bei der Entscheidung einer ICS-Therapie mitberücksichtigt werden. Andere Faktoren (Raucherstatus, Herkunft, Body Mass Index, Umwelteinflüsse), die die Beziehung zwischen ICS-Therapie und Eosinophilenzahl im Blut möglicherweise beeinflussen können, müssen noch genauer untersucht werden. Ein weiterer Faktor sind rezidivierende Pneumonien in der Vorgesichte: Diese Patienten werden wahrscheinlich auch in Zu-

kunft vermehrt Pneumonien aufweisen und eine ICS-Therapie kann somit für sie zu einem vital bedrohlichen Faktor werden.

Im letzten Jahr wurden schließlich zwei Studien publiziert (IMPACT und ETHOS), die eine Triple-Inhalationstherapie (ICS/LABA/LAMA) mit LABA/ICS beziehungsweise LABA/LAMA-Kombinationen verglichen haben und bei denen die Mortalität als sekundärer Endpunkt mitanalysiert wurde. Um in die Studien aufgenommen zu werden, mussten Patienten häufige Exazerbationen und respiratorische Symptome aufweisen.

Die IMPACT-Studie hat etwa 10.000 Patienten 2:2:1 auf LAMA + LABA + ICS versus ICS + LABA versus LABA + LAMA randomisiert und ein Jahr lang nachverfolgt. Der primäre Endpunkt war die jährliche Exazerbationsrate. Die Studie zeigte einen signifikanten Vorteil für die Triple-Therapie, insbesondere gegenüber der ICS-freien Kombinationstherapie (HR 0,66 [0,56–0,78]). Außerdem ergab die Studie einen signifikanten Mortalitätsvorteil für jene Therapiearme, in denen ICS verabreicht wurde.

Die ETHOS-Studie hat mehr als 8.500 COPD-Patienten 1:1:1 auf eine LABA+LAMA+ICS-Therapie mit einem hochdosierten und niedrigdosierten ICS, auf ICS + LABA und auf LABA + LAMA randomisiert und ein Jahr lang beobachtet. Der primäre Endpunkt war die jährliche Exazerbationsrate. Es zeigte sich, dass die beiden Triple-Präparate gegenüber LABA + LAMA eine signifikant niedrigere Exazerbationsrate hatten (HR 0,76 [0,69–0,83]) und dass damit auch ein signifikanter Vorteil hinsichtlich der Mortalität mit der höherdosierten ICS-Therapie verbunden war. →

Tab. 1: Faktoren, die bei Einleitung (zusätzlicher Gabe) einer ICS-Therapie berücksichtigt werden sollen (immer in Kombination mit einem oder zwei langwirksamen Bronchodilatoren)

Für ICS-Therapie:

- Spitalsaufenthalt wegen akuter Exazerbation einer COPD
- > zwei Exazerbationen einer COPD/Jahr
- Eosinophilenzahl im peripheren Blut > 300/ μ l
- wenn ein Asthma bronchiale nicht ausgeschlossen werden kann

ICS-Therapie kann überlegt werden:

- eine mittelschwere Exazerbation einer COPD/Jahr
- Eosinophilenzahl im peripheren Blut 100 - 300/ μ l

Gegen ICS-Therapie:

- Rezidivierende Lungenentzündungen
- Eosinophilenzahl im peripheren Blut > 300/ μ l
- Tuberkulose in der Anamnese



→ Interpretation der Daten und Empfehlungen

Das Management der chronischen Phase der COPD sollte sich primär am Ausmaß der Symptome und dem Risiko für spätere Exazerbationen orientieren, wobei deren Reduktion das wesentliche Ziel sein soll.

Die Analyse der rezenten Publikationen zeigt zunächst, dass deren Ergebnisse aufgrund unterschiedlicher Ein- und Ausschlusskriterien, verwendeter Pharmaka und Devices, unterschiedlicher Untersuchungszeiten und Endpunkte etc. nicht verglichen werden können. Daher ist es für den Kliniker wichtig, zu analysieren, um welchen Phänotyp des COPD-Patienten es sich handelt, bevor man sich zu einer ICS-Therapie entschließt. Eine asthmatische Komponente, die Eosinophilenzahl im peripheren Blut, die Häufigkeit akuter Exazerbationen sowie durchgemachte Pneumonien in der Vergangenheit helfen bei einem individuellen Patienten die richtige Entscheidung zu treffen (Tab. 1). ←

Literatur beim Verfasser

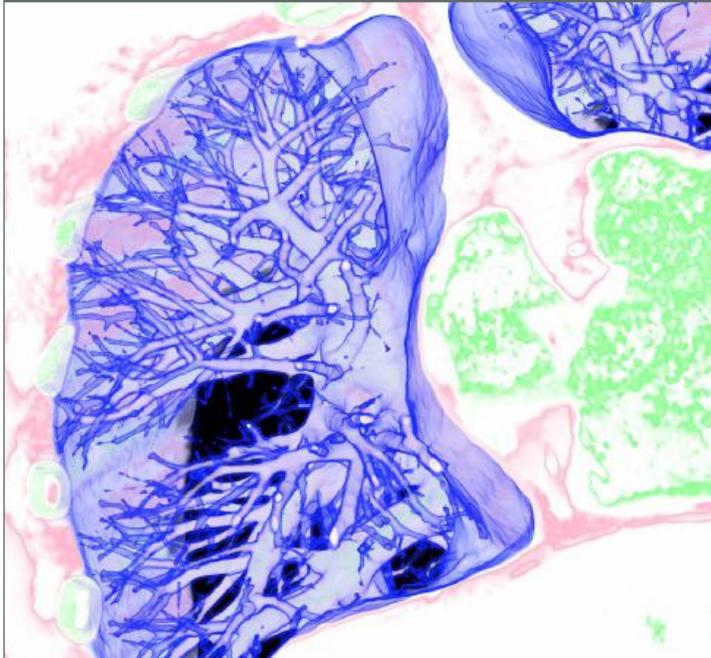
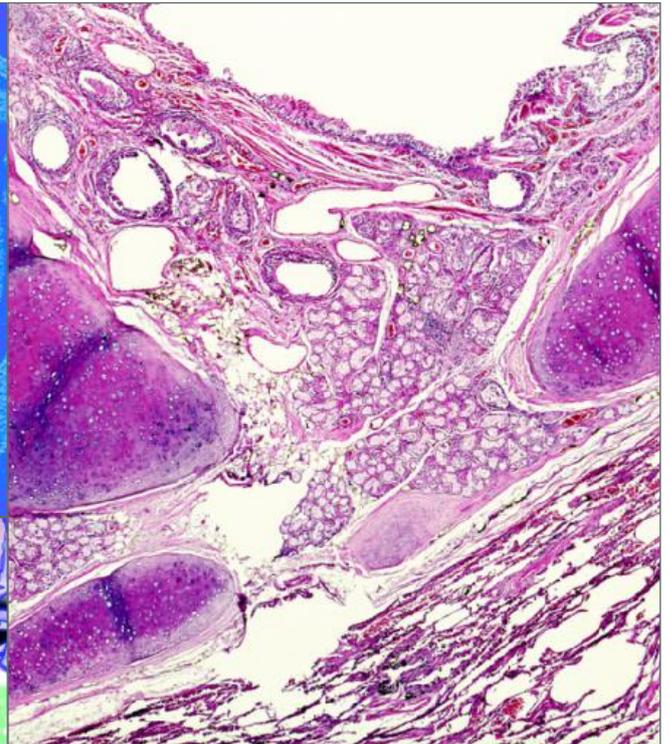
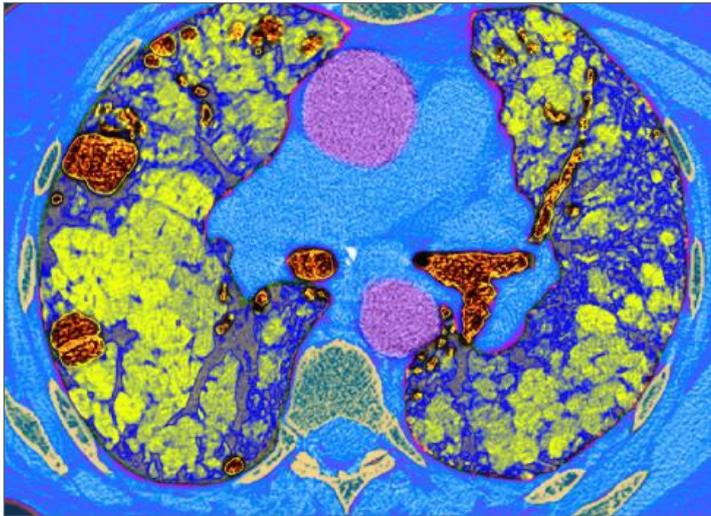
Prim. Univ. Prof. Dr. Otto. C. Burghuber

Facharzt für Herz- und Lungenkrankheiten, Wien;

Professor für Pneumologie, Sigmund Freud Universität

Zusammenfassung

- Eine ICS-Monotherapie ist bei COPD nicht indiziert.
- Die Kombination eines ICS mit einem LABA verbessert die Lungenfunktion und vermindert Exazerbationen und kann bei weiter bestehenden Exazerbationen trotz Therapie mit lang wirksamen Bronchodilatoren eingesetzt werden.
- Die regelmäßige Inhalation eines ICS erhöht bei Patienten mit schwerer COPD das Risiko für Pneumonien.
- Bei einer Eosinophilenzahl $> 300 /\mu\text{l}$ ist eine ICS-Therapie bei COPD indiziert, insbesondere dann, wenn häufige Exazerbationen vorliegen.
- Bei niedriger Eosinophilenzahl ($< 100 /\mu\text{l}$) liegt keine ausreichende Evidenz für einen positiven ICS-Effekt vor, insbesondere dann, wenn keine oder nur wenige Exazerbationen vorliegen.
- Die Triple-Inhalationstherapie (ICS/LABA/LAMA) verbessert Lungenfunktion und Symptome und reduziert Exazerbationen signifikant besser als ICS-freie Kombinationstherapien. Zudem konnte mit ICS-hältigen Regimen eine Reduktion der COPD-Mortalität gezeigt werden.



Fakten



FAKTEN

Idiopathische Lungenfibrose

Krankheitsbild und Symptome

- chronische progrediente interstitielle Lungenerkrankung
- Verdacht auf idiopathische Lungenfibrose (IPF) bei Patienten über 60 Jahren mit **Belastungsatmenot, Husten und positiver Nikotinanamnese**
- Männer sind häufiger betroffen.
- Beschwerden werden zunächst einer Pneumonie oder Bronchitis zugeordnet.
- In der **Auskultation** ist ein **knisterndes Geräusch** (Sklerosiphonie) über den Lungenbasen charakteristisch.
- Ohne Therapie beträgt die Mortalität etwa acht Prozent im ersten Jahr nach Diagnosestellung.

Untersuchungen und Diagnostik

- 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
- **IPF = Ausschlussdiagnose**; sorgfältige differentialdiagnostische Abgrenzung von anderen interstitiellen Pneumopathien
- In differentialdiagnostische Überlegungen auch Autoimmunerkrankungen, exogen allergische Alveolitis (EAA), Sarkoidose oder die toxische Wirkung eines Medikamentes einbeziehen

Therapie

- **Medikamentöse Therapie so früh wie möglich einleiten**, um Fortschreiten der Erkrankung zu verzögern
- Behandlung kann zum heutigen Zeitpunkt nur Progression verlangsamen; **Prozess ist nicht reversibel**
- **Zwei antifibrotische Medikamente aktuell zugelassen**
- Pirfenidon (Esbriet®) für die Therapie der leichten bis mittelschweren IPF (d.h. forcierte Vitalkapazität (FVC) von 50 bis 90 Prozent vom Sollwert und 30 bis 90 Prozent der Diffusionskapazität (TLco)
- Nintedanib (Ofev®) - unabhängig vom Schweregrad der Erkrankung
- Beide Medikamente verlangsamen Krankheitsprogression; Effektivität in jedem Stadium der Erkrankung vorhanden
- Nikotinkarenz bei allen interstitiellen Lungenerkrankungen bzw. Rauchentwöhnung
- Impfungen (Pneumokokken, Influenza, SARS-CoV-2)
- Begleiterkrankungen optimal behandeln
- Lungentransplantation rechtzeitig erwägen
- Psychosoziale Unterstützung, Selbsthilfegruppen
- Pneumologische Rehabilitation
- Sauerstoff-Langzeittherapie, Indikation Hypoxämie $pO_2 < 55$ mmHg, Sauerstoffsättigung $sO_2 < 90\%$

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

Asthma bronchiale

Welche Neuerungen es in der Therapie des Asthma bronchiale gibt und was es in Zusammenhang mit SARS-CoV-2 zu beachten gilt, erklärt **Univ. Prof. Dr. Wolfgang Pohl**, Leiter der Abteilung für Atmungs- und Lungenerkrankungen an der Klinik Hietzing in Wien im Gespräch mit **Sophie Fessl**.

Welche Neuigkeiten gibt es in der Behandlung des Asthma bronchiale? Jedes Jahr werden die Guidelines der Global Initiative for Asthma, GINA, gemäß den neuen robusten Studiendaten angepasst. Hier hat eine Wachablöse stattgefunden, sowohl bei der Behandlung von Patienten mit Asthma der Stufe 1 als auch bei Patienten mit Asthma der Stufe 4 und 5. In Stufe 1 wird nicht mehr ein kurzwirksames Beta-2-Sympathomimetikum – also ein SABA – als alleinige, primäre Intervention gegeben. Zwar wird weiterhin eine bedarfsorientierte Therapie empfohlen, allerdings sollten Patienten bei Bedarf ein inhalatives Cortison in Kombination mit einem langwirksamen Beta-2-Sympathomimetikum – ein LABA – verwenden.

Was ist der Grund für diese veränderte Empfehlung? Da Asthma eine chronische Entzündungserkrankung ist, sollte man sofort – auch bei Stufe 1 – mit einer anti-inflammatorischen Intervention reagieren. Die Therapie mit SABA kann angeboten werden, aber dann muss immer auch ein inhalatives Cortison mitverabreicht werden. Diese Therapie ist aber nur die Alternative.

Welche Empfehlungen gibt es für die Behandlung von Stufe 2 und Stufe 3? Stufe 2 wird ähnlich behandelt wie Stufe 1, mit einer Kombinationstherapie aus inhalativem Cortison und LABA bei Bedarf. Formoterol bietet sich an, da es über zwölf Stunden wirksam ist und man die Möglichkeit hat, den Patienten variabel zu therapieren. Auch



„Asthmatiker müssen besonders in Zeiten wie COVID auf die regelmäßige Einnahme ihrer Medikation achten. Das betrifft auch die Applikation von Antikörper-Therapien.“

in Stufe 2 ist niedrig dosiertes inhalatives Cortison mit SABA als Alternative zur Verfügung zu stellen, falls Patienten mit dem Konzept ‚bei Bedarf‘ nicht zurechtkommen – vor allem bei Patienten mit mangelnder Symptomperzeption. In Stufe 3 erfolgt eine konsequente Therapie mit inhalativem Cortison und LABA; bei zusätzlichen Beschwerden kann entsprechend des Kombinationspräparats (ICS-LABA) ein SABA oder ein ICS-Formoterol genommen werden. Die wichtigste Neuerung ist also: kein SABA als alleinige Therapie, nur mehr als Notfallmedikation, wenn der Patient bereits inhalatives Cortison nimmt.

Wie haben sich die Empfehlungen für die Behandlung der Stufe 4 verändert?

In den Stufen 4 und 5 wird eine Kombination aus inhalativem Cortison und LABA als Therapieoption bevorzugt. Zeigt dies nicht den gewünschten Therapieerfolg, kann nun ein langwirksames Anticholinergikum hinzugenommen werden. Dies kann bereits als fixe Tripletherapie angeboten werden und wird vor allem angewendet, wenn Patienten das Bedürfnis nach einer besseren Lungenfunktion haben. Die Patienten der Stufe 5 müssen einer genauen Phänotypisierung unterzogen werden.

Wozu dient die Phänotypisierung?

Wir empfehlen, die Phänotypisierung bei allen Asthma-Patienten zu Beginn durchzuführen. Bei schwerem Asthma ist die Phänotypisierung allerdings essentiell. Bei Patienten ab Stufe 5 kann eine Therapie mit einem Biologikum additiv zur inhalativen Therapie (ICS/LABA/LAMA) angewendet werden. Der Phänotyp des jeweiligen Asthmas wird anhand von Biomarkern identifiziert, um das Biologikum auszuwählen, mit dem ein Therapieerfolg zu erwarten ist. Bei schwerem allergischem Asthma ist das Omalizumab, bei schwerem eosinophilem Asthma Benralizumab, Reslizumab und Mepolizumab. Innerhalb kürzester Zeit wird eine bessere Asthmakontrolle und Lungenfunktion erzielt, so wie wir es in unseren Real-Life-Studien zeigen konnten. In den letzten zwei Jahren kam Dupilumab hinzu, das sowohl bei allergischem als

auch bei eosinophilem Asthma zusätzlich zur klassischen Antikörpertherapie eingesetzt werden kann. Generell geht es aber darum, dass wir die Therapie mit oralem Cortison vermeiden können wenn eine genaue phänotypische Diagnostik durchgeführt wird.

Ab wann spricht man von ‚schwerem‘ Asthma? Der springende Punkt ist, zwischen schwerem und schwer kontrollierbarem Asthma zu unterscheiden. Erst wenn alle beeinflussenden Faktoren (Therapieadhärenz, Inhalationstechnik,...) und Komorbiditäten, die die Asthmakontrolle erschweren können, behandelt sind, können wir von schwerem Asthma sprechen. Zu diesen Komorbiditäten gehören Rhinosinuitis, Polyposis nasi, Adipositas, Reflux, Schilddrüsendysfunktion, Schlafapnoe und psychosoziale Faktoren. Ansonsten handelt es sich um schwer kontrollierbares Asthma.

Wie ist die Asthmakontrolle generell? Nur rund 20 bis 30 Prozent der Patienten zeigen gut kontrolliertes Asthma. Somit sind zwei Drittel nur schlecht oder partiell kontrolliert.

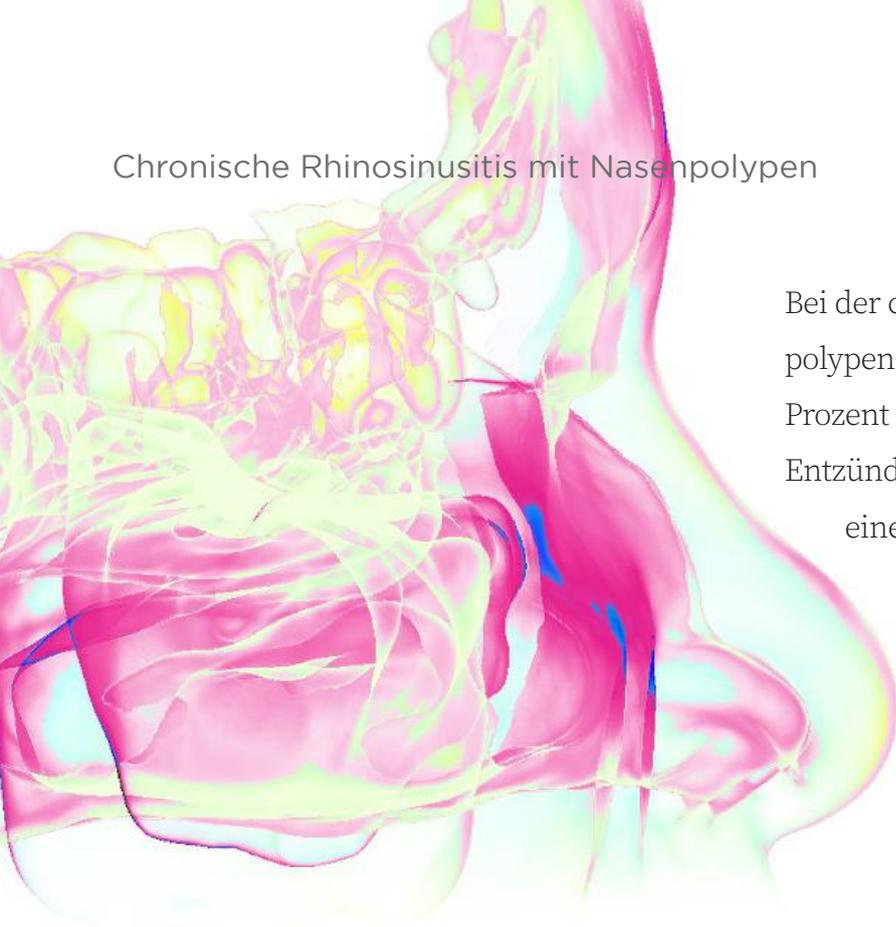
Spielt die Therapieadhärenz hier eine Rolle? Die Adhärenz ist bei Asthma ge-

nerell schlecht, weil die Asthmamedikation rasch wirkt. Patienten sprechen gut darauf an, wenn sie entsprechend ihrem Schweregrad therapiert werden. Leider setzen viele Patienten nach wenigen Wochen die Therapie selbständig ab oder nehmen sie nicht mehr so konsequent. Daher sollte man den Patiententypus genau evaluieren: Kann man sich darauf verlassen, dass der Patient eine Therapie regelmäßig einnimmt, oder hat er die optimale Wahrnehmung seiner Symptome, damit er die Therapie bei Bedarf einnimmt? Bei der Inhalation kommt es auch zu Anwendungsfehlern. Daher ist die korrekte Schulung wichtig. Bei der Kontrolle sollte man sich vom Patienten zeigen lassen, wie er die Inhalation durchführt. Außerdem sollte die Asthmakontrolle immer mittels Asthma-Control-Test evaluiert werden.

Haben Asthma-Patienten ein höheres Risiko einer Infektion mit SARS-CoV-2? Nein. Wir konnten im letzten Jahr auch zeigen, dass sogar Patienten mit schwerem Asthma keinen schweren COVID-Verlauf fürchten müssen – selbst, wenn sie mit Antikörpern therapiert werden. Wenn Patienten gut therapiert sind und ihre Therapie regelmäßig einnehmen, sind sie gut geschützt.

Gibt es bezüglich SARS-CoV-2 Impfung besondere Hinweise für Asthma-Patienten? Patienten mit Asthma müssen genauso geimpft werden wie alle anderen Personen. Auch eine Antikörpertherapie ist keine Kontraindikation für eine Impfung. Es sollte lediglich auf einen Abstand von einer Woche zwischen Impfung und Verabreichung der Antikörpertherapie geachtet werden. Bei einer Allergie auf einen in der Impfung enthaltenen Stoff sollte der Patient länger beobachtet werden. Sollte es bereits zu einer anaphylaktischen Reaktion auf eine Impfung gekommen sein, sollte die Impfung nicht oder nur unter ganz kontrollierten Bedingungen durchgeführt werden.

Welche Neuerungen in der Therapie sind in nächster Zeit zu erwarten? In der kürzlich vorgestellten NAVIGATOR-Studie, an der wir auch beteiligt waren, untersuchten wir die Wirkung von Tezepelumab. Dieses Biologikum beeinflusst vielfältige Entzündungswege und könnte in der Behandlung von eosinophilem und nicht-eosinophilem Asthma eingesetzt werden. Weiters wird an langwirksamen Biologika geforscht, die nur mehr rund zweimal im Jahr injiziert werden müssten. <



Bei der chronischen Rhinosinusitis mit Nasenpolypen handelt es sich in Europa bei circa 75 Prozent der Betroffenen um eine Th2-medierte Entzündung, bei der eine Vielzahl an Zytokinen eine Rolle spielt. Durch die gezielte Blockade der wichtigsten Zytokine mittels Biologika werden die Symptome der Erkrankung gelindert und die Behandlung kann besonders bei schwierigen Fällen zielführend sein.

Chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen

GEZIELTE BLOCKADE VON ZYTOKINEN

Chronische Entzündungen der Nase und der Nasennebenhöhlen (chronische Rhinosinusitis, CRS) sind häufige Erkrankungen der oberen Atemwege. Ihre Prävalenz liegt in Europa bei ungefähr zehn Prozent mit einer Schwankungsbreite von 6,9 bis 27,1 Prozent. Nach den europäischen Richtlinien der Europäischen Rhinologischen Gesellschaft spricht man von chronischer Rhinosinusitis, wenn die Erkrankung länger als zwölf Wochen andauert und zumindest zwei der folgenden Symptome aufweist: nasale Obstruktion oder Sekretion; weiters sind Schmerz/Druckgefühl im Gesicht oder Geruchsminderung klassische Symptome der Erkrankung. Es sollten eine Nasenendoskopie und eine Computertomographie der Nasennebenhöhlen zur Diagnose durchgeführt werden.

Formen der CRS

Früher unterschied man bei CRS ausschließlich zwei Formen: jene mit Nasenpolypen (CRSwNP) und ohne Nasenpolypen (CRSsNP). Bei CRSsNP führen häufig enge anatomische Verhältnisse im Bereich der Ausführungswege der Nasennebenhöhlen zu chronischen (rezidivierenden) Entzündungen der Nasenschleimhaut. Wenn eine kurzzeitige Gabe von nasalen

Steroiden mit/ohne Nasenspülungen keine Besserung bringt, wird die CRSsNP meist durch endoskopische Nasennebenhöhlenoperationen therapiert. Das Prinzip der Chirurgie ist die natürlichen Ausführungsgänge wieder herzustellen beziehungsweise zu erweitern.

Die chronische Sinusitis mit Polypen (CRSwNP) stellt hingegen eine komplexe, systemische immunologische Erkrankung dar, deren Auslöser nach wie vor nicht geklärt ist. Aus klinischer Sicht kommt es nach der operativen Sanierung der Nasennebenhöhlen (inklusive Abtragung der polypös veränderten Nasenschleimhaut) sehr häufig zu Rezidiven, die wiederum medikamentös und chirurgisch behandelt werden müssen. Entgegen der CRSsNP handelt es sich bei CRSwNP in Europa bei circa 75 Prozent der Betroffenen um eine Th2-medierte Entzündung, bei der eine Vielzahl an Zytokinen wie Interleukin-(IL)-4, -5 und -13 oder das Immunglobulin E (IgE) eine Rolle spielt. In letzter Zeit wurde auch dem Epithel selbst eine wichtige Rolle zugesprochen und das Augenmerk auf weitere Mediatoren wie IL-33 und thymisches stromales Lymphopoietin (TSLP) gelegt. Dies unterstreicht die Komplexität dieser Erkrankung und die Bedeutung der genaueren Klassifizierung in Endotypen, um von der einfachen Einteilung nach dem Vor- →

→ handensein von Polypen wegzukommen. Wie bei der CRSsNP kommen bis dato topische und auch systemische Steroide sowie die funktionelle Nebenhöhlenchirurgie zum Einsatz. Trotz optimaler Behandlung kommt es dennoch häufig schon bald nach der Operation zu einem Rezidiv und es gibt mitunter Patienten, die mehrere Male operiert werden (müssen).

Bedeutung von Endotypen

Früher war das Vorhandensein von Polypen die einzige Einteilung der Erkrankung in ihre zwei Formen (CRSsNP und CRSwNP). Aufgrund unterschiedlicher Erfolgsraten bei der klassischen Behandlung und der Entdeckung verschiedenster Immunmodulatoren wurde der Fokus stark auf Endotypen gelegt u.a. durch das Vorhandensein und die Intensität der Mediatoren, die Subtypen/Cluster der CRS erkennen ließen. Der zugrundeliegende Pathomechanismus beleuchtet zum Beispiel, ob es sich eher um eine Th2- oder Th1-medierte Entzündung handelt und ob eosinophile Granulozyten eine Rolle spielen. Da es noch keinen eindeutigen Biomarker für die CRS gibt, bedient man sich bei der Einteilung auch der Höhe des Serum-IgE, der Serum-Eosinophilen oder der Gewebeseosinophilen. Ein weiterer wichtiger Aspekt ist, ob es sich um primäre oder sekundäre Erkrankungen handelt und ob sie ein- oder beidseitig auftritt, um andere Grunderkrankungen wie etwa granulomatöse Gefäßerkrankungen oder einfache Polypen wie den einseitig vorkommenden Antrochoanalpolypen abzugrenzen.

Neuer Therapieansatz: Biologika

Die zunehmende Erforschung und das Verständnis der unterschiedlichsten Mechanismen bei CRSwNP haben zur Entwicklung von gezielten Antikörpern, den „Biologicals“, geführt. Diese Moleküle sind vollständig humanisierte Antikörper gegen Schlüsselzytokine, deren Rezeptoren und Effektorzellen bei CRS eine tragende Rolle spielen. Durch die gezielte Blockade der wichtigsten Zytokine, die pro-inflammatorische Wirkungen entfalten können, werden die Symptome der Erkrankung gelindert und die Behandlung kann besonders bei „schwierigen“ Fällen zielführend sein. Die wichtigsten Antikörper richten sich derzeit gegen IL-5, IL-4, IL-13 und IgE; letzteres mit besonderer Wirkung bei (allergischem) Asthma.

Bei Anti-IgE handelt es sich um den Wirkstoff Omalizumab. IgE spielt eine bedeutende Rolle bei der Aktivierung von Mastzellen, aber auch von Basophilen und dendritischen Zellen, die den inflammatorischen Prozess bei CRS beeinflussen. In randomisierten kontrollierten Studien konnte ein deutlich positiver Effekt auf die Lebensqualität der Patienten sowie auf endoskopische Polypenscores und Scores gezeigt werden.

Bei Anti-IL-5 handelt es sich um die Wirkstoffe Mepolizumab, Benralizumab und Reslizumab, die im Rahmen von randomi-

sierten placebokontrollierten Studien getestet wurden. Mepolizumab und Reslizumab binden an IL-5 und verhindern die Interaktion mit dessen Rezeptor. Benralizumab bindet direkt an den IL-5-Rezeptor und soll eine breitere Wirkung auf eosinophile und basophile Vorläuferzellen haben und eine erhöhte Verminderung dieser Populationen nach sich ziehen, was die Entzündungskaskade bei CRS deutlich hemmt.

Dupilumab ist ein monoklonaler Antikörper gegen IL-4/13. Beide Zytokine wirken ähnlich auf Th2-Mechanismen, Eosinophile und deren Bewegung ins Gewebe beziehungsweise die Schleimhaut sowie bei der allergischen Rhinitis, bei der sie den Wechsel der Bildung von IgG auf IgE medieren. Bei den Eosinophilen, deren Rekrutierung, Überleben und Chemotaxis wirken sie auf die IL-5- und Eotaxin-Synthese, setzen also ähnlich wie das Anti-IL-5 an, nur höher in der Kaskade. In einer großen Lancet-Studie konnte dadurch der Gebrauch von Steroiden um 74 Prozent verringert werden und die Revisionschirurgie um 83 Prozent. Ebenso verringerten sich CT-Scores und Lebensqualität-Scores signifikant im Vergleich zu Placebo.

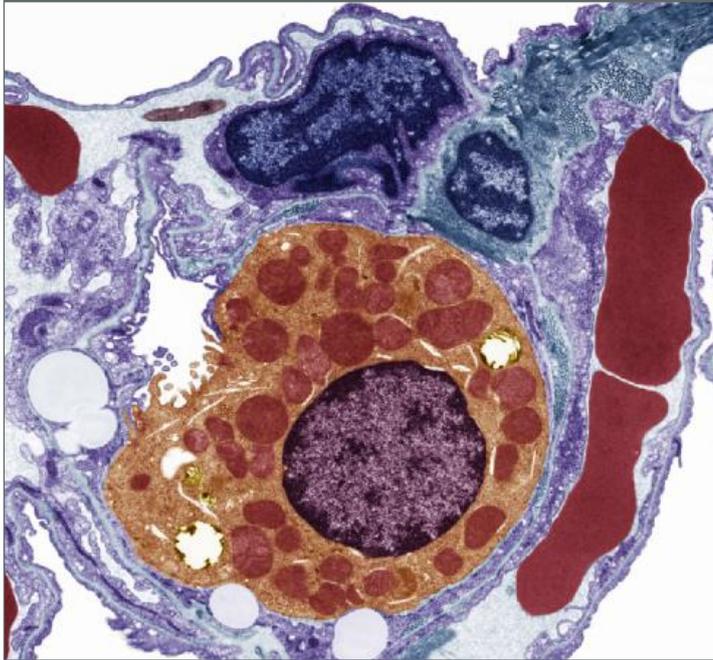
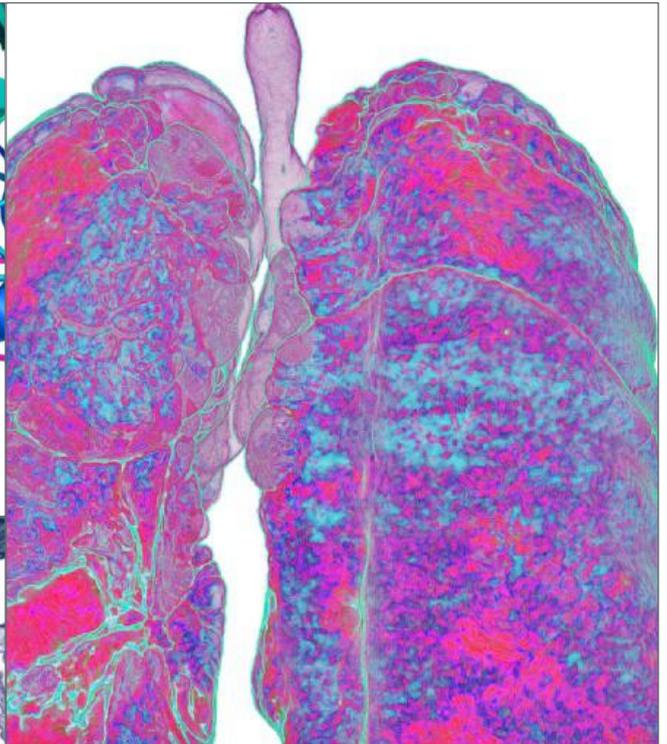
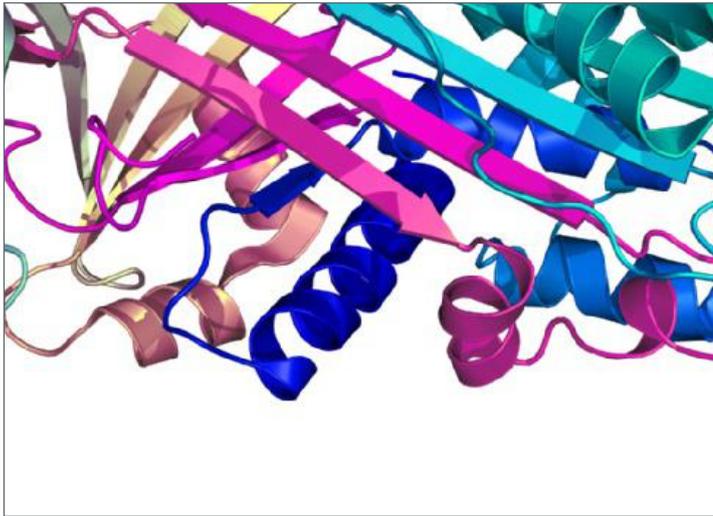
Was die nähere Zukunft bringt...

Bis zur Entdeckung des Auslösers der chronischen Sinusitis und besonders der polypösen eosinophilen Th2-medierte Form bedarf es noch eines signifikanten Forschungsaufwandes. Biologika sind ein wichtiger Schritt, die Erkrankung – wenn auch nicht kausal – gezielt, nebenwirkungsarm und im Sinne der Präzisionsmedizin zu behandeln. In Zukunft werden höchstwahrscheinlich noch weitere Stoffwechselwege entdeckt und damit weitere Antikörper zur Verfügung stehen. Parallel dazu wird intensiv nach prädiktiven und einfachen Biomarkern gesucht, um zu ermitteln, welche Therapie im Sinne der personalisierten Präzisionsmedizin die besten Erfolge bietet und zu analysieren, welche Antikörper oder Antikörperkombinationen am besten bei welchen Patienten wirken.

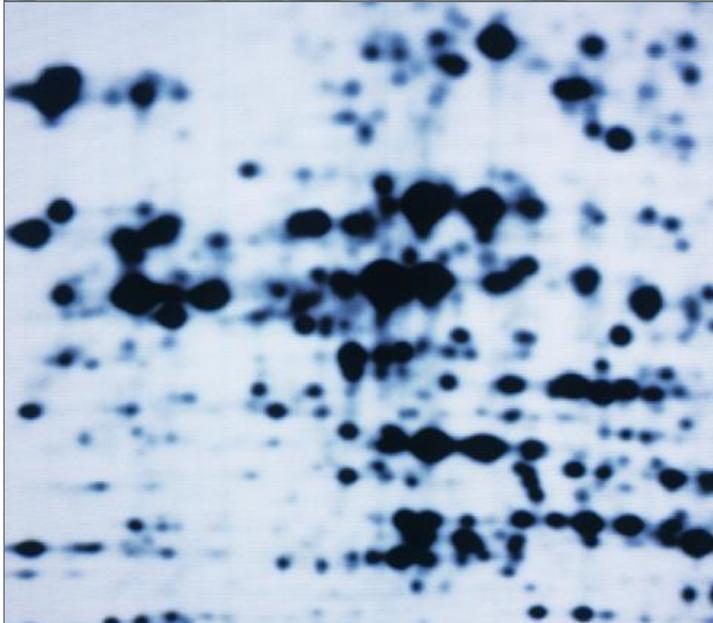
Derzeit sind das größte Problem die (noch) hohen Kosten der Biologika sowie das teilweise noch fehlende Bewusstsein für die Wichtigkeit dieser Medikamente bei der Behandlung der CRSwNP. Wichtig ist die genaue Diagnose und die Eingrenzung der Th2-medierte Entzündung. Obwohl spezifische Biomarker noch fehlen, sind erhöhte IgE-Werte im Blut beziehungsweise Eosinophile in Blut und Gewebe sehr gute Wegweiser zur gezielten Diagnose, Endotypisierung und weiteren Verordnung von Biologika. ←

Literatur beim Verfasser

Assoz. Prof. Priv. Doz. Peter Valentin Tomazic
Klinische Abteilung für Allgemeine HNO,
HNO-Universitätsklinik Graz, Medizinische Universität Graz,
Facharzt für HNO, E-Mail: mail@hno-tomazic.at



Fakten



FAKTEN

Alpha-1-Antitrypsin-Mangel

Krankheitsbild und Symptome

- **seltene, aber potentiell lebensbedrohliche** autosomal kodominant vererbte **Erkrankung** – häufigste klinisch relevante Mangelform in unseren Breiten durch das Z-Allel codiert
- Symptome: (Belastungs-) **Dyspnoe, Husten** und **Auswurf**
- Erste Symptome in Form von Belastungsdyspnoe bei Rauchern meist zwischen 30. und 40. Lebensjahr, bei Nichtrauchern eventuell erst nach 65. Lebensjahr
- Bei Voranschreiten: Husten und Auswurf
- **Im weiteren Verlauf** kann sich ein **fortschreitendes Lungenemphysem** mit Zeichen der chronischen respiratorischen Insuffizienz und Ruhedyspnoe entwickeln.
- Bei fehlender inhalativer Schadstoffexposition möglicherweise trotz genetischem Defekt zeitlebens keine relevante klinische Symptomatik
- 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.
- Durch starke Ähnlichkeit zu Symptomen von Asthma und COPD wird AAT-Mangel **häufig – wenn überhaupt – erst nach Jahren korrekt diagnostiziert** und oft unspezifisch therapiert.
- In Österreich laut Schätzungen etwa 2.500 Betroffene mit einem Vollbild der Erkrankung; allerdings nur etwa 350 Patienten mit ZZ-Phänotyp registriert.

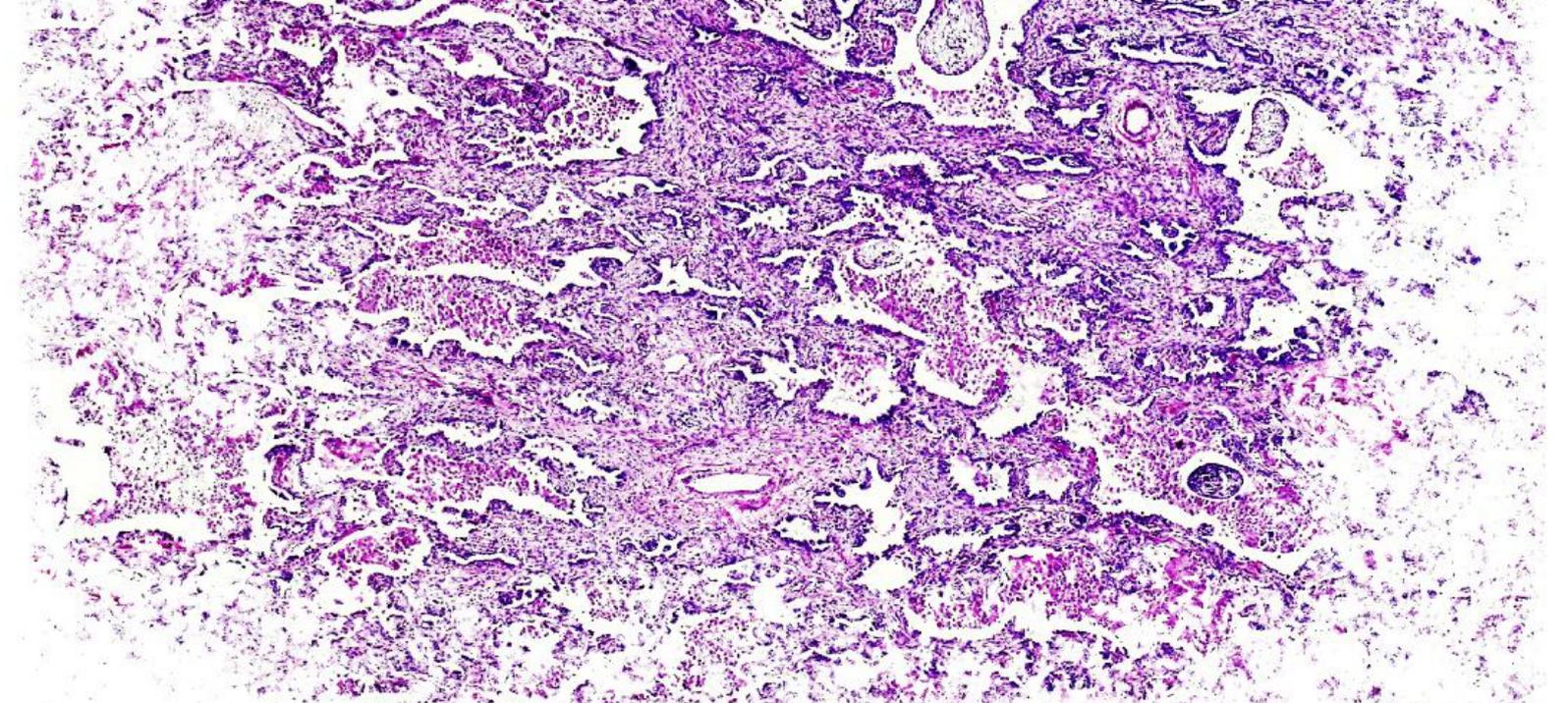
Diagnosekriterien

- **Anamnese, Familienanamnese, klinischer Befund**
- **Lungenfunktionstest** (Bodyplethysmographie, DCO-Messung)
- **Röntgenaufnahme** beziehungsweise **CT-Thorax**: panlobuläres basal betontes Emphysem, Bronchiektasen
- Eiweiß-Elektrophorese des Bluteserums
- **AAT-Blutspiegelbestimmung**
- alternativ: alpha-Kit-Quick-Screen zum Ausschluss des Z-Allels (Sensitivität 97 Prozent, Spezifität 98 Prozent)
- Feststellen des AAT-Genotyps
- Bestimmung der Leberfunktionsparameter
- Sonographie des Abdomens (Fibroscan)

Therapie

- **Substitutionstherapie**
Bei schwerem AAT-Mangel in Verbindung mit einem Lungenemphysem, steht die Substitutionstherapie mit AAT zur Verfügung.
- Rauchstopp (cave: Passivrauchen) auch bei bekannter Herterozygotie (MZ) unbedingt anstreben
- Expositionsprophylaxe (Staub, Abgase, offene Kamine, Landwirtschaft 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: Langzeitsauerstofftherapie, gegebenenfalls Heimbeatmung
- bei heterogenem Lungenemphysem: eventuell endoskopische Lungenvolumsreduktion (Ventile etc.)
- Ultima Ratio: Lungentransplantation

Quelle: Prim. Dr. Markus Rauter, Abteilung für Pulmologie, Klinikum Klagenfurt am Wörthersee



Therapie des kleinzelligen Lungenkarzinoms

FORTSCHRITTE BEI FORTGESCHRITTENER ERKRANKUNG

Gab es bei fortgeschrittenen kleinzelligen Lungenkarzinomen jahrzehntlang keine großen Entwicklungen in der Therapie, konnte durch den Einsatz von PD-L1-Inhibitoren gemeinsam mit einer Chemotherapie zuletzt auch bei diesen Patienten ein signifikanter Gesamtüberlebensvorteil erzielt werden.

Zehn bis 15 Prozent der Lungenkarzinome sind kleinzellige Bronchialkarzinome (SCLC). Typischerweise treten diese zwischen dem 50. und 80. Lebensjahr auf; Männer und Frauen sind gleich häufig betroffen. Hauptrisikofaktor ist das Rauchen: Nahezu alle Patienten sind Raucher oder ehemalige Raucher.

Das kleinzellige Lungenkarzinom ist durch eine aggressive Biologie charakterisiert. Nach heutigem Wissensstand stammt es von den endokrinen Zellen der Lunge, den sogenannten Kulchitsky-Zellen, ab. Das SCLC wird daher auch synonym als neuroendokrines Karzinom Grad 3 bezeichnet. Dies erklärt auch, dass diese Tumorart häufiger mit einem paraneoplastischen Syndrom (bis 15 Prozent) verbunden ist. Das SCLC hat eine hohe Mitoserate; die Tumorverdopplungsrate liegt bei circa 50 Tagen. Im Umkehrschluss weist das SCLC eine hohe Sensitivität zur Chemotherapie und Strahlentherapie auf. Leider neigen die kleinzelligen Tumorzellen jedoch früh dazu, chemoresistente Zelllinien zu entwickeln, was die Behandlung oft sehr schwierig gestaltet. Zusätzlich weisen sie ein hohes invasives Wachstum auf, das eine frühzeitige Metastasierung begünstigt.

Stadieneinteilung

Beim kleinzelligen Bronchialkarzinom wird sowohl die TNM-Klassifikation geführt, als auch die Einteilung in „very limited disease“ (VLD; T1-2 N0-1 M0/prinzipiell operabel), „limited disease“ (LD, auf ein Strahlenfeld beschränkte Ausdehnung) und „extensive disease“ (ED, fernmetastasiertes Tumorstadium). Um auch die Lymphknotensituation adäquat abzubilden, wird heute primär die TNM-Klassifikation angeführt, begleitet von der Angabe, ob eine limited oder extensive disease vorliegt. Nur ein Drittel der Patienten weist zum Diagnosezeitpunkt eine limited disease auf. Eine very limited disease stellt eine Seltenheit dar; daher spielt die Chirurgie beim SCLC eine untergeordnete Rolle.

Tumormarker NSE

Bei etwa zwei Drittel der kleinzelligen Lungenkarzinome ist die Neuronen-spezifische Enolase (NSE) positiv und kann im Behandlungsverlauf gut als Tumormarker dienen. Zum Screening ist dieser Marker nicht empfohlen.

Tab. 1: Übersicht zur aktuellen Therapie des SCLC

limited disease	extensive disease
„Potentiell kurativer“ Therapieansatz	Palliative Therapie
4 (- 6) Zyklen Chemotherapie	Chemotherapie mit PD-L1-Inhibitoren (Atezolizumab oder Durvalumab)
Simultane oder sequentielle thorakale Radiotherapie	Palliative thorakale Radiotherapie (optional)
Prophylaktische Ganzhirnbestrahlung bei kompletter Remission	Prophylaktische Ganzhirnbestrahlung (optional)

Staging

Aufgrund der typischen Metastasierungsorte wie Gehirn, Leber, Nebenniere und Knochen sollten diese Regionen zur Beurteilung des Tumorstadiums dargestellt werden. Eine Computertomographie von Thorax und Abdomen, eine Magnetresonanztomographie des Schädels sowie ein Knochen-Scan werden nach europäischen Richtlinien empfohlen. Optional kann auch eine PET-CT durchgeführt werden. Eine wie früher oft übliche Beckenkammbiopsie ist heute nicht mehr empfohlen.

Diagnosestellung - Materialgewinnung

Die Bronchoskopie ist der Goldstandard für die Gewebegewinnung. Je nach Lokalisation des Tumors erfolgt die Materialgewinnung mittels Katheter- oder Bürstenzytologie, transbronchialer Feinnadelaspiration (TBNA), endobronchialer und/oder peripherer transbronchialer Biopsie (TBB). Sie erlaubt eine sichere histologische Diagnose von bis zu 95 Prozent der zentralen und bis zu 75 Prozent der peripheren Tumoren. Zusätzlich ermöglicht sie auch die Festlegung des endobronchialen Tumorstadiums. In den letzten Jahren hat vor allem die Durchführung des endobronchialen Ultraschalls (EBUS) in der Diagnostik an Bedeutung gewonnen. Damit können gezielt Proben nach exakter Darstellung von mediastinalen und hilären Lymphknoten gewonnen werden. Zusätzlich bietet die Bronchoskopie die Möglichkeit zur endobronchialen Intervention im Bedarfsfall (zum Beispiel Stenting, Tumorabtragung, ...) Bronchoskopisch nicht zugängliche Tumore (periphere Lage oder an der Thoraxwand anliegend) können mit hoher Trefferquote (90 Prozent) mittels CT-gezielter Punktion histologisch gesichert werden – allerdings zum Preis einer etwas höheren Komplikationsrate (Pneumothorax 20 bis 30 Prozent, Hämoptysen zehn Prozent, Tumorverschleppung <1 Prozent).

Die Diagnose kann auch über eine, in der Regel sonographisch gezielte, Biopsie eines Pleuraergusses, einer Fernmetastase oder via extrathorakale Lymphknoten erfolgen.

Biomarker

Im Unterschied zum nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom (NSCLC), wo prädiktive Marker wie PD-L1, EGFR, ALK, ROS1, u.v.m. den Schlüssel zur Therapie darstellen, gibt es derzeit beim SCLC keinen Biomarker, der eine ähnliche Rolle spielt. Einige Marker wie PD-L1 und Tumor Mutational Burden (TMB) wurden zwar in den großen Studien untersucht, brachten bislang aber keinen Nutzen in der therapeutischen Entscheidung.

Prognose

Die Prognose von Patienten, die sich nicht therapieren lassen, ist sehr ungünstig: Im Stadium limited disease im Durchschnitt 11 bis 14 Wochen, im Stadium extensive disease nur fünf bis sieben Wochen. Eine rasche Diagnostik und Therapieeinleitung können die Prognose deutlich verbessern. Mittels Therapie ist eine deutliche Lebensverlängerung möglich: auf 15 bis 20 Monate bei limited disease und sieben bis zehn Monate bei extensive disease. Durch den Einsatz der Immuntherapie (PD-L1-Inhibitoren) konnte kürzlich auch bei Patienten mit extensive disease eine Verbesserung im Gesamtüberleben erzielt werden.

Rauchstopp

Wie wichtig der sofortige Rauchstopp ist, konnten Videtic et al. bereits 2003 im Journal of Oncology zeigen. Patienten, die nach der Diagnosestellung sofort mit dem Rauchen aufhörten, lebten um das Doppelte länger als jene, die weiter rauchten. Andere Risikofaktoren wie pulmonale Vorerkrankungen (unter anderem COPD, interstitielle Lungenerkrankungen, ...), Asbestexposition oder genetische Faktoren können ebenso von prognostischer Relevanz sein. →

Abb. 1: Ansprechen eines rechts zentral lokalisierten SCLC extensive disease unter Chemotherapie in Kombination mit PD-L1-Inhibitor (Carboplatin/Etoposid/Atezolizumab) mit Vollremission – Patientin seit 2,5 Jahren in Remission



© OA Dr. Maximilian J. Hochmair

Bronchialkarzinome in Österreich

Nach wie vor steigt die Inzidenz von Bronchialkarzinomen, ebenso wie der Anteil der betroffenen Frauen. 2017 wurden in Österreich 4.716 Patienten mit Lungenkrebs diagnostiziert, 3.908 Patienten starben an den Folgen. Insgesamt sind 85 bis 90 Prozent der Bronchialkarzinome tabakassoziiert. Österreich war lange Zeit im Vergleich zu anderen EU-Ländern Schlusslicht im Nichtraucherschutz. Durch die am 1. November 2019 in Kraft getretene Gesetzesänderung kam es zu einer Verbesserung in den rechtlich verbindlichen Maßnahmen zum Nichtraucherschutz. Bis jedoch die Inzidenz des Lungenkarzinoms sinkt, werden vermutlich noch mindestens 10 bis 20 Jahre vergehen.

→ Limited disease

Nur ein Drittel der Patienten weist zum Diagnosezeitpunkt eine limited disease auf. Hier umfasst das potentiell kurative Behandlungskonzept generell die Chemo- und Radiotherapie sowie eine Ganzhirnbestrahlung (WBRT). Die Strahlentherapie sollte im besten Fall simultan (also gleichzeitig mit der Chemotherapie) und hyperfraktioniert erfolgen. Sollte die Tumorgöße oder die körperliche Verfassung des Patienten dies nicht zulassen, kann die Strahlentherapie auch sequentiell (nach Abschluss der Chemotherapie) erfolgen. In der Regel wird aus chemotherapeutischer Sicht die Kombination aus Cisplatin und Etoposid eingesetzt. Bei einer kompletten Remission ist eine prophylaktische Ganzhirnradiatio empfohlen.

Extensive disease

Bei der extensive disease konnten die systemischen Therapien erst sehr rezent durch effektive Optionen erweitert werden. Zuvor fanden jahrzehntelang keine relevanten Entwicklungen statt. Vor 30 Jahren wurde die Chemotherapie-Kombination aus Cisplatin und Etoposid zugelassen, vor 20 Jahren das Schema Carboplatin/Etoposid. Zahlreiche Studien, die insgesamt über 60 Substanzen allein oder in Kombination bei diversen Therapielinien evaluierten, ergaben keine Outcome-Verbesserungen.

Umso bemerkenswerter ist, dass im September 2019 Atezolizumab plus Carboplatin/Etoposid und im September 2020 Durvalumab plus Carbo- oder Cisplatin/Etoposid von der European Medicine Agency (EMA) die Zulassung für die Erstlinienbehandlung von SCLC-Patienten mit extensive disease erhalten haben. Bei beiden Substanzen handelt es sich um PD-L1-Antikörper, die gemeinsam mit der Chemotherapie appliziert werden. Die Substanzen bewirken einen signifikanten Gesamtüberlebensvorteil im Umfang von zwei bis drei Monaten, während gleichzeitig kein wesentlicher Anstieg an Toxizität bei bekannten immunvermittelten Nebenwirkungen verzeichnet wurde. Etwa zehn Prozent der Patienten weisen einen Langzeitverlauf unter Immuntherapie auf. Patientencharakteristika wie Alter, Geschlecht, Raucherhistorie, Ort der Metastasierung und andere Faktoren könnten hier eine prädiktive Rolle spielen. Ähnlich wie beim nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom zeigt sich auch ein verbessertes Gesamtüberleben bei jenen Patienten, die immunassoziierte Nebenwirkungen entwickeln. ←

Literatur bei den Verfassern

OA Dr. Maximilian J. Hochmair, Prim. Priv. Doz. Dr. Arschang Valipour
Abteilung für Innere Medizin und Pneumologie, Karl-Landsteiner-Institut
für Lungenforschung und pneumologische Onkologie, Klinik Floridsdorf, Wien

Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom

Beim nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom kann die Kombination einer platinhaltigen Chemotherapie mit einer immuntherapeutischen Checkpoint-Inhibition unabhängig von der Höhe der gemessenen PD-L1-Expression eingesetzt werden. Auch bei Patienten mit negativer PD-L1-Expression ist die Kombination einer alleinigen Chemotherapie klar überlegen.

Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom

CHEMO- UND IMMUNTHERAPIE

Das nicht-kleinzellige Lungenkarzinom (NSCLC) wird mittlerweile in zahlreiche Subtypen unterteilt. Hervorzuheben sind die sogenannten Treibermutationen, die mit zielgerichteter medikamentöser Therapie maßgeschneidert behandelt werden können. Diese „genetischen Lungenkrebsformen“ kommen in erster Linie bei den nicht-squamösen Karzinomen mit negativer Nikotinanamnese vor; es überwiegt das weibliche Geschlecht mit Erstmanifestation in jüngerem Alter verglichen mit den „klassischen“ Lungenkrebserkrankungen ohne vorliegende Treibermutation.

Bei einem entsprechenden Patientenprofil ist daher eine Reflexion auf EGFR, ALK, ROS1, BRAF V600E, NTRK, RET, KRAS G12C sowie MET-Exon-14-„skipping mutation“ durchzuführen, bevorzugt mittels Next-Generation-Sequencing (NGS). Während für EGFR, ALK, ROS1 und BRAF klare leitlinienkonforme Erstlinienempfehlungen für den Einsatz entsprechender zielgerichteter Therapeutika vorliegen, müssen wir uns bei den anderen genannten Mutationstypen noch gedulden: Aktuell werden hier bevorzugt Daten bei vorbehandelten Lungenkrebspatienten aus Phase I/II-Studien präsentiert

während Erstlinienstudien – teilweise in Kombination mit immuntherapeutischen Checkpoint-Inhibitoren – gegenwärtig rekrutieren.

„Biomarker“ PD-L1-Expression

Bei einem Großteil der Lungenkarzinome (circa 66 bis 75 Prozent) kaukasischer Ethnizität gelingt kein Nachweis einer Treibermutation; dennoch unterscheiden sich die Therapieansätze teilweise grundlegend. Verantwortlich dafür ist die Messung der PD-L1-Expression – in erster Linie auf den Tumorzellen –, die sich trotz zeitlicher und örtlicher Heterogenität als breit verfügbarer Biomarker durchgesetzt hat. Letzteres ist der Tumormutationslast trotz initial vielversprechender Ergebnisse bislang verwehrt geblieben.

Wenn man beim nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom von Immuntherapie spricht, bezieht man sich in erster Linie auf eine Blockade der PD-1/PD-L1-Interaktion, die – vereinfacht ausgedrückt – in der Tumorumgebung zu einer Aktivierung der T-Zell-vermittelten Tumorabwehr führt. Dass dies beim NSCLC gut funktioniert, wissen wir bereits aus den Zweitlinienstudien

mit Nivolumab, Pembrolizumab und Atezolizumab. Diese zeigen außerdem eine klare Korrelation zwischen der Höhe der PD-L1-Expression und dem Ansprechen der Immuntherapie.

Immuntherapie als Monotherapie bei hoher PD-L1-Expression

Diese Korrelation findet sich auch in der Erstlinie. Die Keynote-024 untersuchte den Anti-PD1-Antikörper Pembrolizumab beim fortgeschrittenen NSCLC (squamös und non-squamös) mit einer PD-L1-Expression ≥ 50 Prozent verglichen zu platinhaltiger Chemotherapie-doulette. Das Gesamtüberleben ist bei einer Hazard Ratio (HR) von 0,63 positiv. Ein Update des Fünf-Jahres-Überlebens wurde am ASCO 2020 präsentiert und beträgt beeindruckende 32 Prozent. Bei einer effektiven Crossover-Rate von 66 Prozent ist das Fünf-Jahres-Überleben auch im Vergleichsarm mit 16 Prozent gut, vor allem im Vergleich mit „historischen Daten“ aus der Vor-Immuntherapie-Ära, die ein mittleres Fünf-Jahres-Überleben beim fortgeschrittenen NSCLC von durchschnittlich fünf Prozent zeigten.

Den deutlichsten Benefit einer Immuntherapie in diesem Setting erfahren PD-L1-Höchstexprimerer, wie u.a. eine retrospektive Multicenteranalyse zeigt. (Abb. 1) Die Ansprechrate in der Kohorte mit 90- bis 100-prozentiger PD-L1-Positivität liegt bei beeindruckenden 60 Prozent. In der Kohorte der PD-L1-Expression zwischen 50 und 80 (bis 90) Prozent bevorzugen manche Experten die Verwendung einer Chemo-Immuntherapie-Kombination, welche allerdings nebenwirkungsreicher ist, sodass in die Überlegung der Therapiewahl auch der Allgemeinzustand des Patienten, etwaige Komorbiditäten sowie auch die Patientenpräferenz miteinzubeziehen sind.

In der IP-110-Studie wurde der Anti-PD-L1-Antikörper Atezolizumab in der Monotherapie bei PD-L1-Hochexprimierern untersucht, wobei in dieser Studie die PD-L1-Expression nicht nur auf Tumorzellen, sondern auch auf Immunzellen gemessen wurde. Bei positiven Ergebnissen mit einer HR für das Gesamtüberleben von 0,59 wird bald eine EMA-Zulassung erwartet.

Noch besser dürfte Atezolizumab bei PD-L1-Hochexprimierern in der Kombination mit dem Anti-TIGIT-Antikörper Tiragolumab wirken. Analog der PD-L1-Achse können sich Tumorzellen über die Interaktion des „polio virus receptors“ (PVR) mit dem auf der Oberfläche von Immunzellen lokalisierten TIGIT-Rezeptor dem Angriff des Immunsystems entziehen. Eine antikörpergezielte Blockade beider Pathways wurde in der Phase-II-Studie CITYSCAPE untersucht. Die HR für das Gesamtüberleben in der Gruppe der PD-L1-Hochexprimierer (≥ 50 Prozent) war mit 0,30 hochpositiv bei einer Ansprechrate von 66 Prozent, sodass dieser Ansatz in der laufenden Phase-III-Studie SKYSCRAPER-01 weiterverfolgt wird.

Neben Pembrolizumab und Atezolizumab (+/- Tiragolumab) könnte uns schon bald eine weitere Option bei PD-L1-Hochexprimierern zu Verfügung stehen, nachdem am ESMO 2020 positive Daten zum Anti-PD1-Antikörper Cemiplimab aus der EMPOWER-Lung 1 Studie präsentiert wurden. Das Gesamtüberleben nach 24 Monaten war mit 50,4 Prozent nahezu ident zur Keynote-024, die Subgruppenanalyse bei squamöser Histologie vorteilhaft. Mit Spannung wird die weitere Reifung der Daten erwartet.

Chemo-Immuntherapie in Kombination bei PD-L1 „all-comer“

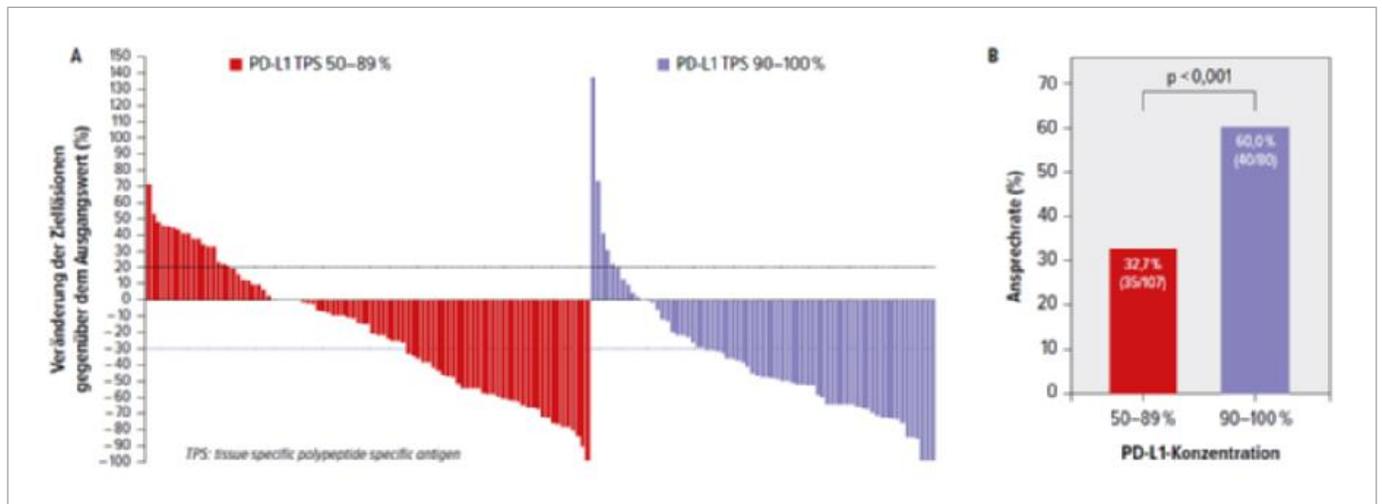
Gut zwei Drittel der nicht-kleinzelligen Lungenkarzinome ohne Treibermutation gehören nicht zur Gruppe der PD-L1-Hochexprimierer. Hier bietet sich eine Kombination mit einer Chemotherapie an, um den zytostatikainduzierten Zelltod als Treiber für die Generierung einer immunogenen Tumorumgebung zu nutzen, die der Immuntherapie den Nährboden zur Entfaltung ihrer Wirksamkeit bietet.

Als „Landmark Trial“ für das nicht-squamöse NSCLC darf hier die Keynote-189 gesehen werden, die Pembrolizumab kombiniert mit einer Chemotherapie bestehend aus Platin (mehrheitlich Carboplatin) und Pemetrexed mit alleiniger Chemotherapie vergleicht. Das mittlere Überleben in der ITT-Population wurde im letzten Update am virtuellen WCLC 2020 mit 22 Monaten angegeben; alle PD-L1-Subgruppen profitieren. Das mittlere PFS2 – also die Zeit vom Beginn der Erstlinientherapie bis zum Progress unter Zweitlinientherapie – ist mit 17,0 Monaten im Kombinationsarm verglichen zu 9,0 Monaten im Chemotherapiearm bei einer HR von 0,52 deutlich überlegen und unterstreicht die Sinnhaftigkeit, diese Kombination bereits „upfront“ einzusetzen.

Eine weitere Möglichkeit einer Kombinationstherapie beim nicht-squamösen NSCLC besteht aus dem anti-PD-L1-Antikörper Atezolizumab mit dem Chemotherapie-Backbone Carboplatin-nab-Paclitaxel, wobei letzteres wöchentlich verabreicht werden muss. Die Studie Impower-130 zeigt für diese Kombination eine HR für das Gesamtüberleben von 0,79 beziehungsweise ein OS von 18,6 Monaten im Median.

Einen Schritt weiter geht die Impower-150-Studie, die die Kombination Atezolizumab mit Carboplatin/Paclitaxel um den Angiogenesehemmer Bevacizumab ergänzt. Bei positiven Ergebnissen für die Gesamtkohorte mit einem mittleren Überleben von knapp 20 Monaten und einer HR von 0,76 verglichen zur Chemo-Bevacizumab-Kombination scheint vor allem die Subgruppe der Patienten mit Lebermetastasierung sowie Vorliegen einer EGFR-Treibermutation zu profitieren. Dies ist vor allem von Bedeutung, weil treibermutierte Tumore in der Regel aus Immuntherapiestudien ausgeschlossen werden. →

Abb. 1: Differenziertes Ansprechen von Pembrolizumab bei PD-L1-Expression $\geq 50\%$



(Aguilar: Ann Oncol 2019)

→ Festzuhalten ist, dass diese Kombination erst nach Ausschöpfen der zielgerichteten Therapieoptionen angedacht werden sollte.

Die gängigste Chemo-Immuntherapie-Kombination für das plattenepitheliale NSCLC wird in der Studie Keynote-407 abgebildet und besteht aus Pembrolizumab mit Carboplatin und einem Taxan, bevorzugt Paclitaxel. Die Daten sind bei einer Ansprechrate von über 60 Prozent gut, das mittlere Überleben mit 17 Monaten naturgemäß kürzer als in den zuvor genannten Studien zum nicht-squamösen NSCLC.

Die gepoolte Analyse der KN-Studien 189, 407 und 21G verdeutlicht nochmals das gute Ansprechen der Chemo-Immunkombinationen bei PD-L1-negativen Patienten.

Immuntherapeutische Kombinationstherapie

Ein anderer Ansatz einer Kombinationstherapie besteht in der Verwendung zweier Immuntherapeutika, indem neben der Blockade der PD-1-Achse in der Tumorumgebung bereits im Lymphknoten durch Blockade des CTLA-4-Rezeptors eine vermehrte T-Zell-Aktivierung ermöglicht wird.

Dieser Ansatz wurde in der Studie Checkmate-227 untersucht. Das mehrarmige Studiendesign war komplex, der koprimäre Endpunkt des Gesamtüberlebens in der Gruppe der PD-L1-positiven Patienten zwar positiv, die absolute Verlängerung des OS um lediglich zwei Monate allerdings überschaubar, sodass der Antrag auf EMA-Zulassung zurückgezogen wurde. Auffallend ist ein Durchhängen der OS beziehungsweise PFS-Kurven in den ersten Monaten bei fehlender Verwendung einer Chemotherapie mit späterem „crossing“.

Um das initiale Ansprechen zu verbessern, wurde in der Checkmate-9LA die Nivolumab-Ipilimumab-Kombination um zwei Induktions-Chemotherapiezyklen ergänzt. Tatsächlich teilen sich die OS-Kurven nun bereits früh auf. Das mittlere Überleben für beide histologischen Hauptgruppen ist positiv, auch alle PD-L1-Subgruppen profitieren nahezu ident mit Hazard Ratios für das Gesamtüberleben zwischen 0,61 und 0,66. Expertenmeinungen bezüglich des bevorzugten Einsatzgebietes dieser nebenwirkungsträchtigen Kombination sind bislang divergent, wenngleich sich das PD-L1-negative Plattenepithelkarzinom als Favorit herauskristallisiert.

Fazit

- Die Kombination einer platinhaltigen Chemotherapie mit einer immuntherapeutischen Checkpoint-Inhibition kann unabhängig von der Höhe der gemessenen PD-L1-Expression eingesetzt werden und ist auch bei Patienten mit negativer PD-L1-Expression einer alleinigen Chemotherapie klar überlegen.
- Bei einer PD-L1-Expression ≥ 50 Prozent kann eine alleinige Checkpoint-Inhibition als Monotherapie in der Erstlinienbehandlung angewandt werden. Das Fünf-Jahres-Überleben ist mit 32 Prozent beeindruckend.
- Die ersten Ergebnisse zur Kombination von Antikörpern gegen den CTLA-4-sowie PD-L1-Pathway nach kurzzeitiger Induktionschemotherapie sind vor allem beim PD-L1-negativen Plattenepithelkarzinom vielversprechend. ←

Literatur beim Verfasser

Prim. Dr. Markus Rauter
 Abteilung für Pulmologie,
 Klinikum Klagenfurt am Wörthersee

Lungentransplantation bei zystischer Fibrose

WENIGER HÄUFIG BEI KINDERN UND JUGENDLICHEN

In den letzten Jahren ist ein klarer Trend zu sehen, dass weniger Kinder und Jugendliche mit zystischer Fibrose zur Lungentransplantation überwiesen werden. Dies ist mit der verbesserten medikamentösen Therapie durch CFTR-Modulatoren und der früheren Diagnose durch das Neugeborenen-Screening zu erklären.

Die Durchführung einer Lungentransplantation (LuTX) ist seit mehr als 30 Jahren eine etablierte Therapieoption bei Patienten mit verschiedenen Lungenerkrankungen im Endstadium. Jährlich werden weltweit mehr als 4.500 Lungentransplantationen (inkl. kombinierter Verfahren) dem internationalen Register gemeldet (ISHLT).

Bei den Indikationen für eine LuTX macht die zystische Fibrose (CF) weltweit bei Erwachsenen etwa 15 Prozent und bei Kindern mehr als 60 Prozent aus. In Österreich wurden seit 1989 insgesamt 390 (davon 68 Kinder) CF-Patienten im AKH Wien und 14 an der Universitätsklinik Innsbruck transplantiert.

Bei CF sind gegenüber den anderen Indikationen Besonderheiten bei der Indikationsstellung und spezielle Probleme perioperativ und im Langzeitverlauf zu beachten (Tab. 1). Das

Durchschnittsalter von CF-Patienten zum Zeitpunkt der Lungentransplantation liegt in Österreich bei 25,6± 8,5 Jahren.

Grundsätzlich muss bei der Lungentransplantation bei CF-Patienten eine enge Kooperation zwischen Transplantationsteam und CF-erfahrenen Pulmologen und/oder Pädiatern gefordert werden. Da CF eine Multi-Organerkrankung ist, bleiben auch nach LuTX die übrigen Organmorbiditäten wie etwa Leberzirrhose, Pankreasinsuffizienz, Diabetes mellitus, etc., im Gegensatz zu anderen Patientengruppen, die ein ausschließliches Lungenproblem hatten, erhalten. Diese führen zu sehr spezifischen postoperativen Komplikationen, die bei guter Zusammenarbeit rechtzeitig erkannt und vermieden werden können.

Listung zur Lungentransplantation

CF-Patienten sollten zur Lungentransplantation vorgestellt werden, wenn die FEV1 weniger als 30 Prozent vom Soll beträgt, die FEV1 trotz optimierter Therapie rasch abfällt (besonders bei jungen Frauen). Weiters wenn häufige stationäre oder intensivmedizinische Behandlungen wegen Exazerbation erfolgt sind, ein komplizierter Pneumothorax oder wiederholte oder schwere pulmonale Blutungen bestanden, eine zunehmende Gewichtsabnahme und muskuläre Dekonditionierung sowie ein Abfall des Sechs-Minuten-Gehtests auf < 400m auftreten. Zu diesem Zeitpunkt (Transplantfenster) sollten die Patienten evaluiert werden und bei weiterer Verschlechterung (Hyperkapnie > 50mmHg, Hypoxämie <60mmg, pulmonale Hypertension mPAP> 35) auf die TX-Wartelist genommen werden. Die Kontraindikationen entsprechen denen aller LuTX-Kandidaten mit einigen speziellen Erweiterungen bezüglich multiresistenter oder schwer therapierbarer Keime (Burgholteria cenocepacia, Mycobacterium abscessus, ...; Tab. 2)

Tab. 1: Mit reduzierter Langzeitprognose assoziierte Faktoren (preTX)

- respiratorische Insuffizienz (PO₂ < 55mmHg, pCO₂ > 50 mmHg)
- FEV1 < 30% Soll
- Sechs-Minuten-Gehtest < 400m
- PAPm > 35 mmHg
- Diabetes mellitus
- Infektexazerbationen ≥ 3 pro Jahr
- Untergewicht
- Pneumothorax
- Katheter-Embolisation bei Hämoptoe
- rascher FEV1-Abfall
- Exazerbation mit Intensivaufenthalt
- weibliches Geschlecht

Ergebnisse der Transplantation

Die Ergebnisse der LuTX bei CF-Patienten sind im Vergleich zu anderen Indikationen wie COPD oder Lungenfibrose besser mit signifikant höheren Überlebenszahlen: Zehn-Jahres-Überleben von 71 Prozent versus 56 Prozent bei non-CF.

Auch die Lebensqualität ist, im Gegensatz zu älteren Patienten, deutlich besser; außerdem entwickeln Patienten mit CF nach LuTX auch deutlich seltener das Bild einer chronischen Abstoßung. Trotzdem gibt es bei guten und sich im Laufe der letzten Jahre bessernden Resultaten immer noch viele Probleme, die postoperativ auftreten können, sowohl im Früh- als auch im Langzeitverlauf (Tab. 1 und 2)

In den letzten zehn Jahren wurden einige neue Therapieansätze bei Lungentransplantationen entwickelt. Einerseits ist das chirurgische Management perfektioniert worden, was sich vor allem in der deutlichen Reduktion des früher häufig auftretenden Reperfusionsoedems widerspiegelt. Andererseits gibt es seit einigen Jahren das Konzept der maßgeschneiderten Immunsuppression, was bedeutet, dass nicht jeder Patient die gleiche postTX-Immunsuppressions-Therapie erhält.

Immunsuppression und Komplikationen

Gerade Patienten mit CF stellen eine unterschiedliche Empfänger-Gruppe dar; sie sind jung, seit Jahren chronisch infiziert, mit einem hochregulierten Immunsystem und ohne einer (schon präoperativen) immunsuppressiven Therapie. Im Gegensatz dazu erhalten Patienten mit Lungenemphysem oder -fibrose schon präoperativ häufiger eine systemische Immunsuppression.

Aufgrund dieser Fakten und der Erfahrung unseres TX-Zentrums werden alle Patienten mit CF mit einer Induktionstherapie (Antikörper gegen T-Lymphozyten) innerhalb der ersten postoperativen Tage behandelt, selbstverständlich bei laufender breiter antibiotischer Abschirmung. Mit diesem Therapiekonzept können frühzeitige schwere →

Tab. 2: Kontraindikationen bei CF-Patienten

Absolut

Koronare Mehrgefäßerkrankung oder eingeschränkte systolische LV-Funktion
Aktive systemische Infektion
Aktive Tumorerkrankung (> 2 -5 Jahre Rezidivfreiheit, abhängig von Tumor)
Schwere Brustwand-oder Wirbelsäulendeformität
Mangelnde Therapieadhärenz
Suchterkrankung (zB. Rauchen)

Relativ

Burgholderia cenocepacia
Mycobacterium abscessus
Leberzirrhose /MELD >15 – ev. kombinierte Leber-Lungen-TX
GFR <40ml/min 8 – ev. kombinierte Nieren/Lungen-TX
Pleurodese/Voroperationen
Beatmung/ECMO/instabile Situation

Tab. 3: Evaluierung

- Sputumkultur – mindestens alle sechs Monate
- Herz-Echo – Abschätzung der pulmonalen Hypertension
- Abdomen- und Thorax-CT (alle sechs Monate aktualisieren)
- Koloskopie (>30a)
- HNO-Begutachtung (NNH)
- Zahnstatus
- Gynäkologische Begutachtung
- Gefäßstatus: Carotiden, Koronarangio (>45 Jahre oder Nikotinanamnese)

→ Abstoßungsreaktionen verhindert und entsprechend die Überlebensraten deutlich verbessert werden.

Als eine weitere neue Entwicklung wäre die Einführung der sogenannten mTOR-Inhibitoren zu nennen. Der Vorteil ist die geringe Nierentoxizität bei vergleichbarer immunsuppressiver Wirkung. Durch die kombinierte Anwendung der dosisreduzierten Standardimmunsuppression (Ciclosporin und Tacrolimus) mit Everolimus kann in den meisten Fällen die Nierenfunktion im Langzeitverlauf verbessert oder stabilisiert werden.

Im Schnitt warten Patienten circa sechs bis neun Monate auf eine TX, bei akuten Fällen kann die Wartezeit auch deutlich kürzer sein. Es konnte auch die Mortalität in der Wartezeit deutlich gesenkt werden (in Österreich unter fünf Prozent, international bis 20 Prozent).

Die Entstehung einer „chronischen Abstoßung“ (CLAD) ist eine der Hauptkomplikationen im Langzeitverlauf und eine der häufigsten Todesursachen. Die Häufigkeit bei CF-Patienten ist allerdings deutlich niedriger als bei allen anderen Transplantindikationen, beträgt aber doch nach fünf Jahren circa 25 Prozent (Daten Wien). Die genauen Mechanismen für die Entstehung einer CLAD sind nicht vollständig geklärt; in den letzten Jahren wurden mehrere neue Therapieansätze publiziert, die sehr vielversprechend sind. Untersucht wurde der Einsatz von entzündungshemmenden Medikamenten wie Azithromycin, Roflumilast, Montelukast oder eine extrakorporale Phototherapie, um eine CLAD im Frühstadium zu behandeln. Auf jeden Fall ist es wichtig, diese Erkrankung der kleinen Atemwege frühzeitig zu diagnostizieren, da dann das Therapieansprechen am Vielversprechendsten ist. Weitere Komplikationen im Langzeitverlauf sind die Entstehung von Tumoren sowie Niereninsuffizienz, arterielle Hypertonie, chronische Sinusitis oder Diabetes mellitus.

Die Nachsorge nach Transplantation ist ein komplexer Prozess mit einem qualitativ und quantitativ hohen personellen und apparativen Aufwand. Akut auftretende Probleme erfordern die unmittelbare Verfügbarkeit zahlreicher und komplexer diagnostischer Methoden und langjährige Erfahrung auf dem

Gebiet der Lungentransplantation und der zystischen Fibrose. Erforderlich ist eine enge Kooperation zwischen Patient (inkl. sozialem Umfeld), dem niedergelassenen Arzt, einem heimatnahen Krankenhaus und dem Transplantationszentrum.

Lebensqualität und körperliche Leistungsfähigkeit

Für die meisten Lungentransplantierten bedeutet der Eingriff eine deutliche Verlängerung der Lebenserwartung, eine Verbesserung der Lebensqualität sowie der Lungenfunktion. Häufig besteht vor der LuTX eine schwere muskuläre Dekonditionierung, die nach Transplantation selbst unter körperlichem Training nur teilweise ausgeglichen werden kann. Für CF-Patienten sollte aufgrund des jüngeren Lebensalters und der besseren Ergebnisse die Chance, nach Transplantation einem Beruf nachzugehen, höher sein. ←

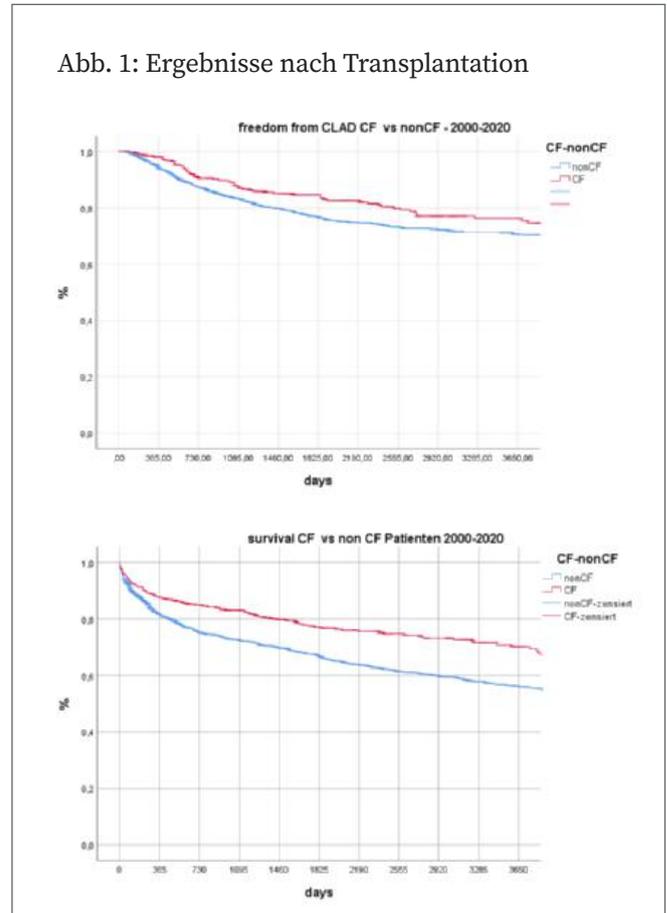
Literatur beim Verfasser

Priv. Doz. Dr. Peter Jaksch

Universitätsklinik für Thoraxchirurgie,

Lungentransplantationsprogramm, Medizinische Universität Wien

Abb. 1: Ergebnisse nach Transplantation





FAKTEN

Pulmonal arterielle Hypertonie

Diagnosekriterien

- **Keine spezifischen Labortests** zur Diagnostik
- Bei begründetem Verdacht: Zuweisung an Kardiologie beziehungsweise spezialisierte Einrichtung
- Wichtigste weiterführende Untersuchung: Rechtsherzkatheter. Mittlerer Pulmonalarteriendruck >25mmHg und mittlerer pulmonalkapillärer Verschlussdruck <15mmHg sind diagnostisch

Therapie

- Exakte Abklärung der Ätiologie und des Krankheitsstadiums sind für Therapiewahl entscheidend.
- **Medikation ist abhängig von Schweregrad der Erkrankung, der Ko-Medikation und Komorbiditäten.**
- Fünf Medikamentengruppen verfügbar:
 - **Kalziumantagonisten** (Diltiazem, Nifedipin, Verapamil) bei positivem akutem Vasoreaktivitätstest bei Rechtsherzkatheteruntersuchung
 - **Endothelinrezeptorantagonisten** (Ambrisentan, Bosentan, Masisentan)
 - **Prostazyklinanaloga** (Iloprost, Treprostinil)
 - **Phosphodiesterasehemmer** (Sildenafil, Tadalafil)
 - **Lösliche Guanylatzyklasestimulatoren** (Riociguat)
- Bei Rechtsherzversagen und Retentionszeichen sind Diuretika indiziert.
- Für alle PAH-Patienten ohne Kontraindikation sollte eine zeitlich unbegrenzte Antikoagulation angedacht werden.
- Nicht-medikamentöse Behandlung: Rauchstopp, körperliche Aktivität, Gewichtskontrolle; langfristige Sauerstofftherapie nicht obligat, sondern individuell gemäß Empfehlungen für COPD
- Lungentransplantation ist Option für Patienten, die nicht ausreichend auf Medikation ansprechen und für eine Transplantation infrage kommen.

Krankheitsbild und Symptome

- Zentraler Mechanismus in der Pathogenese: Proliferation glatter Muskulatur in den Lungenarterien, Remodelling von Gefäßwänden und progrediente Obstruktion der Lungenarterien – dadurch erhöhter pulmonaler Gefäßwiderstand, was schließlich zu Rechtsherzversagen führt
- Prävalenz: etwa 15 pro 1 Million
- Von allen Patienten mit pulmonal arterieller Hypertonie (PAH) leiden etwa die Hälfte an idiopathischer pulmonal arterieller Hypertonie (IPAH); die Hälfte an einer mit anderen Erkrankungen assoziierten PAH (Bindegewebserkrankung, angeborener Herzfehler...)
- Symptome entwickeln sich meist langsam: **gestörte Belastungstoleranz, Belastungsdyspnoe**; außerdem oft **Abgeschlagenheit, Palpitationen, Thoraxschmerzen, Husten**
- Im fortgeschrittenen Stadium: **Stauungszeichen** (zB. Beinödeme, Aszites); Synkopen möglich
- Auskultation des Herzens: häufig ein betonter zweiter Herzton
- möglicherweise zusätzlich Zeichen einer Grunderkrankung (zB. Raynaud-Phänomen)
- Thoraxröntgen in Frühstadien unauffällig. Bei Diagnosestellung liegen meist bereits eine Erweiterung der zentralen Pulmonalarterie, eine abgeschwächte periphere Gefäßzeichnung und eine Rechtsherzvergrößerung vor.
- EKG: „P pulmonale“, T-Welleninversion in V1-V3 und nach rechts abweichende Herzachse