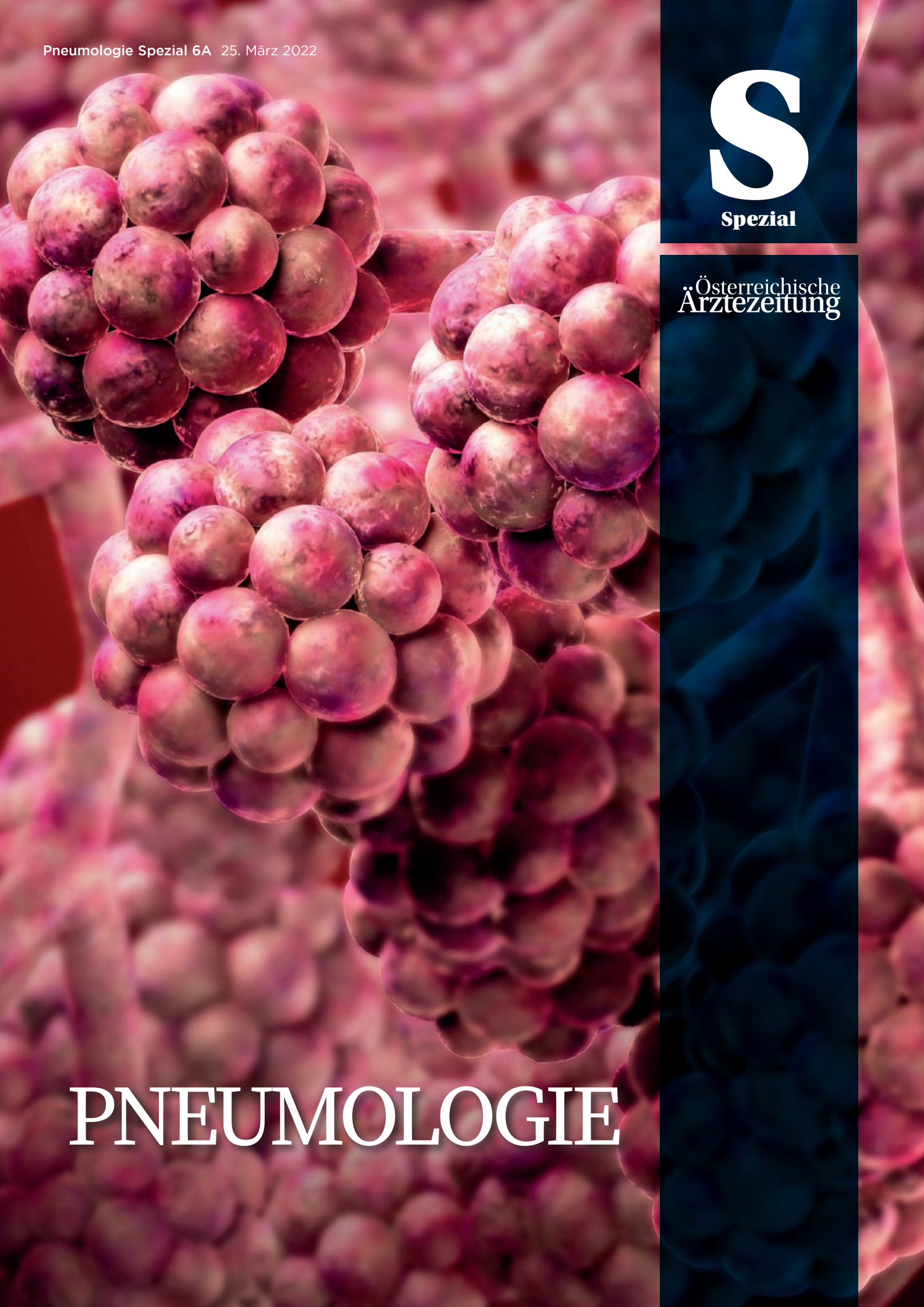
Pneumologie Spezial 6A 25. März 2022

S
Spezial

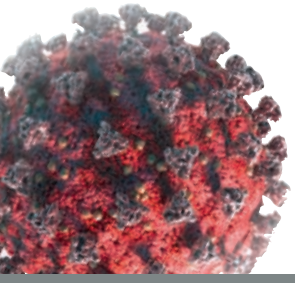
Österreichische Ärztezeitung



PNEUMOLOGIE

Rehabilitation „Post-COVID“

Rehabilitation bietet die Möglichkeit einer effektiven Therapie von schweren oder kritischen COVID-Verläufen, zusätzlich kann Rehabilitation Patienten mit milden oder moderaten Verläufen diagnostisch helfen. *Seite 7*

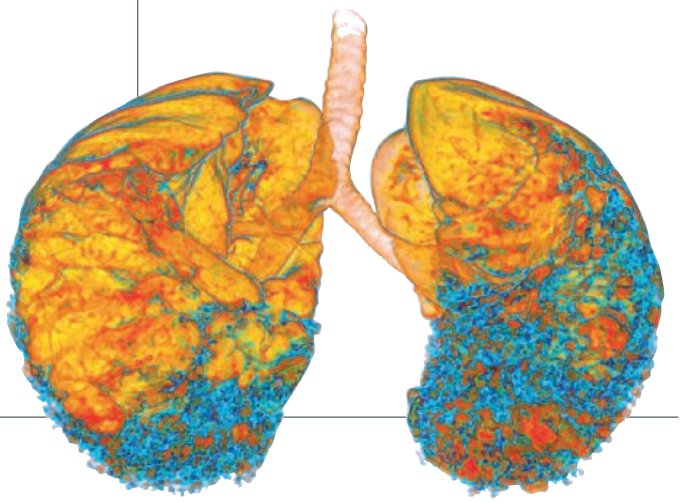


Schlafbezogene Atemstörungen

Schlafbezogene Atemstörungen beeinträchtigen die Erholung signifikant. Sie sind mit verminderter Leistungsfähigkeit assoziiert, ihre Therapie ist meist komplex. *Seite 21*

Interstitielle Lungenerkrankungen

Interstitielle Lungenerkrankungen sind ein heterogenes Krankheitsbild, mehr als 150 unterschiedliche Formen sind beschrieben. Die Diagnosestellung gleicht oft einer Detektivarbeit. *Seite 33*



Inhalt

Editorial Assoz. Prof. Dr. Gabor Kovacs 5

COVID-19 – Aktuelles in der Therapie 6

Rehabilitation „Post-COVID“ 7

Interview Univ. Prof. Dr. Wolfgang Pohl 10
Asthma bronchiale

Fakten: Pulmonale Hypertonie 14

Interview Prim. Priv. Doz. Dr. Arschang Valipour 18
COPD

Schlafbezogene Atemstörungen 21
Nicht erholsamer Schlaf

Bronchuskarzinom 24
Zielgerichtete Therapien

Interview OA. Dr. Helmut Salzer 28
Infektionen in der Pneumologie

Fakten: Cystische Fibrose 30

Interstitielle Lungenerkrankungen 33
Übersicht und aktuelle Empfehlungen

Interview Prim. Dr. Markus Rauter 39
Alpha-1-Antitrypsin-Mangel

Rauchprävention 42
Aktuelle Empfehlungen

Medieninhaber und Verleger: Verlagshaus der Ärzte GmbH, Nibelungengasse 13, A-1010 Wien, www.aerztezeitung.at, Tel.: +43 1 512 44 86-0 // **Auflage:** 27.950 Stück // **ÖÄZ Sonderausgabe** // **Wissenschaftliche Leitung:** Assoz. Prof. Priv. Doz. Dr. Gabor Kovacs // **Projektorganisation:** Dr. Sophie Fessl // Verkaufsleitung Österreichische Ärztezeitung: Bernhard Mitterhauser // Key Account: Andrei Neuwirth // **Disposition:** Anna Hisch // Grafik & Layout: Nicole Neiger, Eva-Christine Lichtensteiner // Nachdruck und Wiedergabe, auch auszugsweise, nur mit schriftlicher Genehmigung der Verlagshaus der Ärzte GmbH // **Druck:** Ferdinand Berger & Söhne GmbH, A-3580 Horn // © Coverfoto: Harvinder Singh / Science Photo Library, Foto Editorial: ÖGP // **Mit freundlicher Unterstützung von:** AOP Health, AstraZeneca, Böhringer Ingelheim, Chiesi, CSL Behring, Infectopharm, Janssen, Menarini, Sanofi, Sanova, Vertex. 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, die Meinung des Autors/der Autoren muss nicht der Meinung der Projektleitung oder des Verlagshauses der Ärzte als Verleger entsprechen. Der besseren Lesbarkeit halber werden die Personen- und Berufsbezeichnungen nur in einer Form verwendet; sie sind natürlich gleichwertig auf beide Geschlechter bezogen.

EDITORIAL

Liebe Kolleginnen, liebe Kollegen, liebe Leserinnen und Leser,

es ist mir eine große Ehre gewesen, dass ich in der Zusammenstellung der aktuellen Spezialausgabe der ÖÄZ beitragen durfte. Ich hoffe, dass für jede Leserin und jeden Leser aus den Beiträgen erkennbar wird, wie aktuell und wie faszinierend das Fach Pneumologie ist. Ich bin natürlich „biased", da ich meinen Vater seit meiner Kindheit zu Pneumologiekongressen begleiten und die verschiedenen Bereiche des Faches allmählich im Detail kennenlernen durfte, bevor ich selbst Pneumologe wurde. Es hat mich aber immer mit Faszination erfüllt, dass viele der wichtigsten Bereiche der Inneren Medizin etwas mit der Pneumologie zu tun haben.

Wir haben versucht, durch aktuelle Berichte aus den verschiedenen Bereichen des Faches Pneumologie diese Faszination zu vermitteln. Nehmen wir als Beispiel den Bereich pneumologische Infektiologie. Ohne Zweifel gehören Atemwegsinfekte zu den häufigsten Ursachen, warum Leute einen Arzt aufsuchen oder im Krankenhaus stationär aufgenommen werden. In den letzten zwei Jahren hat die Covid-Pandemie zusätzlich beigetragen, dass jeder in unserer Gesellschaft sich mit dem Thema auseinandersetzen musste. In der Spezialausgabe der ÖÄZ ist ein kurzer Überblick über die Aktualitäten der Pandemie von Univ. Prof. Dr. Horst Olschewski zu lesen, der auch Erstautor der Stellungnahme der Österreichischen Gesellschaft für Pneumologie über die Covid-19 Infektion ist. Nach einer Covid-Infektion leiden Patientinnen und Patienten oft an langfristigen Symptomen. Von einer gezielten „post-COVID" Rehabilitation schreibt Dr. Ralf Harun Zwick, Co-Autor der entsprechenden S2-Leitlinie. Über die Entwicklung anderer pulmonaler Infektionen redet in einem Interview OA. Dr. Helmut Salzer und fokussiert auf die Frage, was sich im Bereich der non-COVID respiratorischen Infekten in den letzten beiden Jahren getan hat.

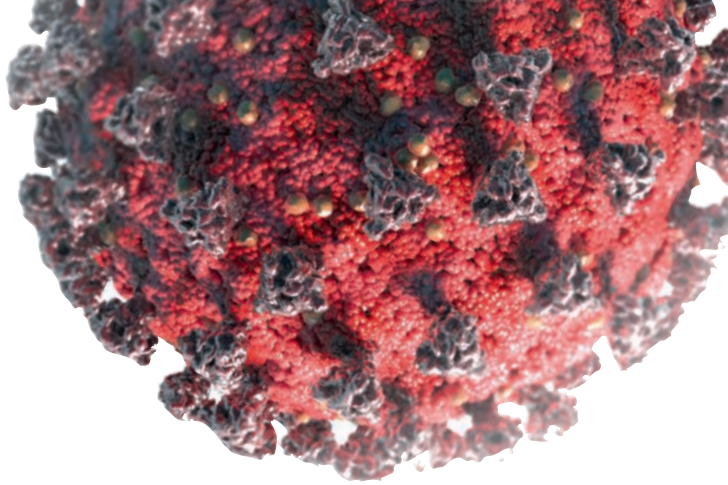
Ein weiterer wichtiger und sich schnell entwickelnder Bereich der Pneumologie ist die pneumologische Onkologie. In den letzten Jahren haben sich die therapeutischen Möglichkeiten in diesem Bereich vervielfacht und die Aussichten der Patientinnen und Patienten haben sich endlich gebessert. Ein ausgewiesener Experte, OA Dr. Maximilian Hochmair, gibt einen Überblick über die aktuellen zielgerichteten Therapien des Bronchialkarzinoms. Weitere Bereiche des Faches, welche eine dramatisch positive Entwicklung erlebt haben, sind unter anderem die Zystische Fibrose, sowie die interstitiellen Lungenerkrankungen. In der Spezialausgabe der ÖÄZ werden die wichtigsten Fakten und die neuesten Empfehlungen auch über diese Erkrankungen zusammengefasst.
Zu den „Klassikern" der Pneumologie gehören die obstruktiven Atemwegserkrankungen wie COPD und Asthma bronchiale. Internationale Empfehlungen werden jährlich aktualisiert, sie sind für nicht-Experten manchmal schwer zu folgen. Die wichtigsten Neuigkeiten werden in Interviews mit Univ. Prof. Dr. Wolfgang Pohl, Prim. Priv. Doz. Dr. Arschang Valipour und Prim. Dr. Markus Rauter erläutert.

In der Entwicklung von vielen der erwähnten Lungenerkrankungen stehen die schädlichen Auswirkungen von Rauchen im Fokus. Deswegen wird es immer eine wichtige Aufgabe der Pneumologie bleiben, die Raucherprävention zu unterstützen. Univ. Prof. Dr. Manfred Neuberger beschäftigt sich bereits seit Jahren mit diesem Thema und engagiert sich national und international im Interesse der Raucherprävention. Die aktuellen Empfehlungen in diesem Bereich werden durch ihn zusammengefasst. Viele Menschen würden nicht glauben, dass im Hintergrund ihrer Beschwerden ein nicht erholsamer Schlaf bzw. ein Schlafapnoe-Syndrom stehen könnte. Dennoch ist es eine der wichtigsten Erkrankungen, bei denen eine sehr effektive Therapie zur dramatischen Besserung der Beschwerden führen kann. Über schlafbezogene Atemstörungen können Sie eine Zusammenfassung von OA Dr. Sabin Handzhiev in dieser Ausgabe der ÖÄZ lesen. Schließlich dürfen wir Ihnen wichtige Aktualitäten über die pulmonalen Gefäßerkrankungen präsentieren. Diesen Sommer werden voraussichtlich die aktuellen ESC/ERS-Leitlinien über pulmonale Hypertonie veröffentlicht, aber viele wichtige Themen aus diesem Bereich wurden bereits bei den rezenten Weltkongressen ausführlich diskutiert.

Ich hoffe, ich konnte in dieser Einleitung die Vielfalt des Faches darstellen und wir können Ihnen eine spannende, aktuelle und praktisch hilfreiche Spezialausgabe der ÖÄZ überreichen.

Assoz. Prof. Dr. Gabor Kovacs
Klinische Abteilung für Pulmonologie, Universitätsklinik für Innere Medizin, Medizinische Universität Graz

© ÖGP



COVID-19

AKTUELLES IN DER THERAPIE

Über die Wirksamkeit von verschiedenen medikamentösen Ansätzen bei allen wichtigen Varianten (VOCs) bis Delta ist viel bekannt, aber es gibt nur ganz spärliche Erkenntnisse über die Wirksamkeit dieser Medikamente bei Omikron.

Wenn ich jetzt also die aktuelle Therapie von COVID-19 darstelle, so ist damit eigentlich die Therapie der Varianten bis Delta gemeint, die aber derzeit alle keine Rolle spielen, weil Omikron sie mehr oder weniger komplett verdrängt hat. Prinzipiell setzen die therapeutischen Maßnahmen bei der Vermeidung der COVID-Infektion an und finden ihre Fortsetzung in der Präinfektions-Prophylaxe mittels der Impfungen und der Postexpositions-Prophylaxe mittels monoklonaler Antikörper oder Medikamente. Wenn Funktionseinschränkungen im Bereich des Gasaustausches in Form einer Hypoxämie vorliegen, zielen die etablierten Medikamente auf die Vermeidung einer Hyperinflammation mit einem pulmonalen endothelialen Schaden und einer Immunothrombose. Zu diesem Zweck werden Corticosteroide, bestimmte Biologika und die Antikoagulation mit einem Heparinoid verwendet. Wenn die Patienten hypoxämisch werden, steht eine Sauerstofftherapie, die high-flow Sauerstofftherapie, die nichtinvasive Ventilation (NIV), die Intubation und Beatmung sowie die extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO) zur Verfügung. In Einzelfällen wurden auch erfolgreiche Lungentransplantationen wegen therapierefraktärem COVID-19 ARDS durchgeführt. Eine aktuelle Übersicht aus Perspektive der Österreichischen Gesellschaft für Pneumologie liefert www.ogp.at/management-of-patients-with-sars-cov-2-infections-with-focus-on-patients-with-chronic-lung-diseases.

Vermeidung einer Infektion

COVID-19 gehört nach Angaben der Centers for Disease Control (CDC) zu den „airborne infections". Vor den größeren Tröpfchen schützen Masken und Abstandregeln sehr gut, nicht aber vor dem Aerosol. Gegen dieses schützt am besten das regelmäßige Lüften oder das Betreiben eines Luftreinigungsgerätes. Weil auch Sonnenlicht ein hervorragender Schutz ist, gab es bisher kaum eine Infektionskette im Freien.

Impfung

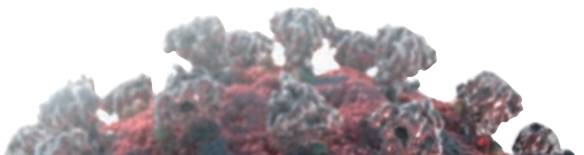
Die bisher erfolgreichsten Impfstoffe waren die mRNA-basierten Präparate von BioNTech/Pfizer und Moderna. Die vektorbasierten Impfstoffe von AstraZeneca und Johnson & Johnson wurden ebenfalls in großem Umfang eingesetzt, es kam aber unter dem Impfstoff von AstraZeneca zu sehr seltenen tödlichen Nebenwirkungen im Rahmen einer Immunreaktion mit Thrombozytenverbrauch, besonders bei Frauen unter 60 Jahren und bei dem anderen Präparat wurde ein unzureichender Effekt bei einmaliger Impfung festgestellt. Aktuell wurde der proteinbasierte Impfstoff von Novavax zugelassen, welcher in einem „konventionellen" Verfahren gewonnen wird. Für alle Impfstoffe gilt, dass die Wirkung zeitlich begrenzt ist und dass Boosterimpfungen erforderlich sind. Es besteht kein Zweifel, dass die Impfungen die Mortalität ganz entscheidend gesenkt haben und auch die Inzidenz von Long-Covid. Klar ist auch, dass die Impfstoffe weniger gut gegen die Omikron-Variante wirksam sind, aber nicht klar ist, wie groß der Unterschied zu den früheren Varianten ist.

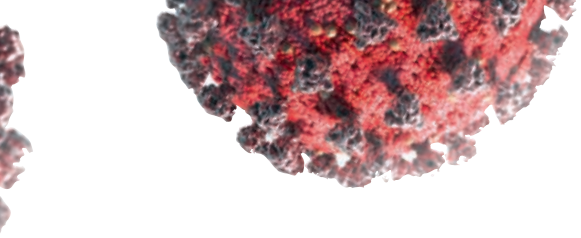
Virustatika

Derzeit sind drei Virustatika bei uns zugelassen und in Verwendung, Remdesivir, Molnupiravir und PF07321332/Ritonavir. Für alle diese Virustatika gilt, dass sie dann besonders gut wirksam sind, wenn sie früh im Laufe der Infektion appliziert werden. Während Remdesivir als Infusion an fünf aufeinanderfolgenden Tagen appliziert wird, sind Molnupiravir und PF07321332/Ritonavir als orale Präparate verfügbar und werden fünf Tage lang zweimal täglich verabreicht. Während für Molnupiravir ein teratogenes Risiko besteht, gibt es bei PF07321332/Ritonavir mögliche Medikamenteninteraktionen zu bedenken. Die Therapie soll spätestens fünf Tage nach Symptombeginn begonnen werden. Wirksamkeitsdaten zur Omikron-Variante liegen nicht vor und außerdem wurden keine Studien bei geimpften Personen durchgeführt, sodass für diese Populationen keine Wirksamkeitsdaten vorliegen.

Hyperimmunseren

Zu Beginn der COVID-19 Pandemie gab es begeisterte Berichte über die Effekte von Serum, welches man Patienten entnommen hat, die gerade eine SARS-CoV-2 Infektion überstanden hatten und anderen verabreichte, die gerade schwer erkrankt waren. In randomisierten kontrollierten Studien ließen sich diese Erfolge aber nicht reproduzieren. Derzeit zugelassen sind drei





Präparate, Casirivimab/Imdevimab, Regdanvimab und Sotrovimab. Leider konnte nur für Sotrovimab eine Wirksamkeit gegen Omikron nachgewiesen werden. Alle monoklonalen Antikörper müssen als Infusion verabreicht werden.

Corticosteroide

Bereits in den Berichten über die erste COVID-19 Welle in Wuhan wurde über gute Erfolge von Corticosteroiden berichtet. Erst seit ca. einem Jahr hat sich die Erkenntnis breit durchgesetzt, dass Corticosteroide einen günstigen Effekt auf den Verlauf des COVID-19 ARDS haben. Das gilt allerdings nur für Patienten, die sauerstoffpflichtig oder beatmungspflichtig sind. Für weniger kranke Patienten fanden sich keine oder sogar negative Effekte des Cortisons.

Biologika

Drei verschiedene Medikamente, welche für die rheumatoide Arthritis zugelassen sind, wurden positiv für die Behandlung des COVID-19 ARDS getestet und erhielten von der EMA eine entsprechende Zulassungserweiterung. Dies sind Tocilizumab, Anakinra und Baricitinib. Für alle diese Medikamente gilt, dass sie dann indiziert sind, wenn auch Cortison indiziert ist. Sie werden zusätzlich zum Cortison verabreicht.

Antikoagulation

Für alle krankenhauspflichtigen Patienten wird eine Antikoagulation mit einem niedermolekularen Heparin empfohlen. Dies geschieht normalerweise in einer prophylaktischen Dosis. Bei Patienten mit einem hohen Thromboserisiko oder sehr hohem D-Dimer oder einem Thrombosenachweis kann eine therapeutische Dosis indiziert sein. Bei beatmungspflichtigen Patienten ist allerdings wieder das erhöhte Komplikationsrisiko unter einer therapeutischen Antikoagulation zu bedenken. Eine kaum überblickbare Flut an Publikationen hat die Effekte verschiedener Maßnahmen und Medikamente beschrieben und es gibt eine Vielzahl neu zugelassener Präparate bzw. Zulassungserweiterungen. Ob und in wie fern dies relevant für die Omikron-Variante ist, lässt sich derzeit nicht sicher abschätzen. ←

Literatur beim Verfasser

Univ. Prof. Dr. Horst Olschewski
Klinische Abteilung für Lungenkrankheiten, Universitätsklinikum Graz

© Medical Graphics / Michael Hoffmann / Science Photo Library

Rehabilitation „Post-COVID“

FUNKTIONELLE VERBESSERUNG BEI LONG-/POST COVID

Rehabilitation bietet die Möglichkeit einer effektiven Therapie von schweren oder kritischen Verläufen, zusätzlich kann Rehabilitation Patienten mit milden oder moderaten Verläufen diagnostisch helfen.

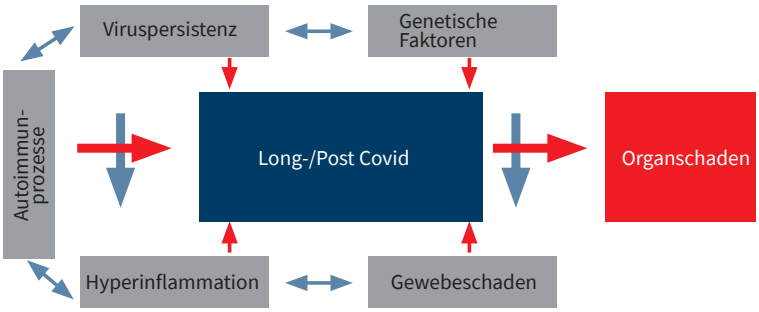
Nach 18 Monaten Pandemie müssen wir feststellen, dass es neben der akuten COVID-19 Erkrankung eine zweite Pandemie gibt, die der Patienten mit überstandener COVID Erkrankung. Viele dieser Betroffenen hatten keinen schweren oder gar kritischen Verlauf. Die interdisziplinäre Abklärung ist komplex, eine Therapieoption bietet die Rehabilitation.

So manche Intensivstation in Österreich war in den letzten zwei Jahren an der Grenze der Belastbarkeit, was Struktur und Personal betrifft. Dort wurden Patienten mit einer SARS-CoV-2 Infektion intubiert, zum Teil mit extrakorporaler Membranoxygenierung behandelt oder gar für eine akut-Transplant gelistet.

Das Robert Koch Institut hat bereits im Mai 2020 eine Einteilung der Schweregrade wie folgt empfohlen:
- milder Verlauf: Husten und Fieber (Influenza-like-Illness)
- moderater Verlauf: Pneumonie (ohne Hospitalisierung)
- schwerer Verlauf: hospitalisierte Fälle
- kritischer Verlauf: Intensivstation

Dass fast alle mit schwerem oder kritischem Verlauf im Anschluss eine Rehabilitation benötigen, scheint schlüssig und ist dank der hervorragenden →

Abb.1: Pathomechanismus von Long-/ Post Covid. Nach: S1-Leitlinie Post-COVID/Long-COVID - AWMF



→ Infrastruktur in Österreich mit der Möglichkeit der stationären und/oder ambulanten Rehabilitation gut abgedeckt. Dass es aber eine nicht unbeträchtliche Zahl an Patienten gibt, die nach mildem oder moderatem Verlauf über lange Zeit Beschwerden haben, ist nicht selbstverständlich.

Die Österreichische Gesellschaft für Allgemeinmedizin (ÖGAM) hat zusammen mit Experten aus vielen Fachgesellschaften eine S1-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Long Covid Patienten publiziert.

Definition Long Covid

Die Definition von Post Covid Syndrom bzw. Long Covid ist eine rein zeitliche und nicht klinisch symptomorientierte.

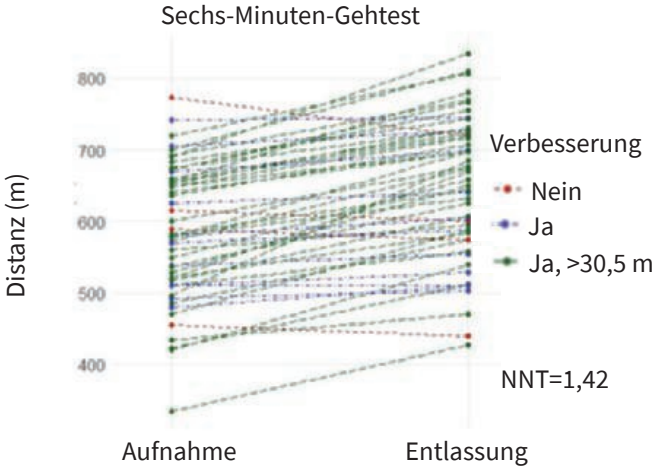
1. Die akute Phase der COVID-19 Erkrankung wurde durch Symptome für vier Wochen definiert.
2. An diese anschließend können bis zu 12 Wochen COVID-19 assoziierte Beschwerden andauern.
3. Das Post Covid Syndrom ist definiert durch Symptome, die länger als 12 Wochen andauern.
4. Long Covid ist ein Überbegriff für anhaltende oder neu aufgetretene Symptome, die länger als vier Wochen andauern, also Punkt 2+3 beinhalten.

Wir sollten also daran arbeiten, die Patienten zu phänotypisieren und in Gruppen einzuteilen, die unterschiedlich zu bewerten sind.

Pathomechanismus

Der Pathomechanismus ist multifaktoriell und in der S1- Leitlinie der AWMF übersichtlich dargestellt (siehe Abb.1).

Abb. 2: Verbesserungen im 6-Minutengehtest zwischen Aufnahme und Entlassung bei ambulanter Rehabilitation.



nach: Nopp S, Moik F, Klok FA, Gattinger D, Petrovic M, Vonbank K, Koczulla AR, Ay C, Zwick RH. Outpatient Pulmonary Rehabilitation in Patients with Long COVID Improves Exercise Capacity, Functional Status, Dyspnea, Fatigue, and Quality of Life. Respiration. 2022 Feb 24:1-9. doi: 10.1159/000522118.

Rehabilitation

In Österreich haben wir flächendeckend das Angebot zu stationärer Rehabilitation mit viel Erfahrung und hohem Spezialisierungsgrad. Dazu gibt es in den Ballungszentren von Bregenz bis Eisenstadt das Angebot der ambulanten Reha.

Erste Publikationen zum Thema Rehabilitation bei Long Covid konnten die Machbarkeit, Sicherheit und Effektivität nach einem schweren Verlauf zeigen. Nach einer dreiwöchigen stationären Rehabilitation verbesserten sich sowohl körperliche Leistungsfähigkeit klinisch relevant (6-Minuten Gehtest: mittelschwer Betroffene +48 m, schwer Betroffene +124 m) wie auch die psychosomatischen Parameter Angst, Traumatisierung und Depression.

Dieselben Erfahrungen haben wir in sechs Wochen ambulanter Rehabilitation gemacht. Es kommt zu einer klinisch relevanten Verbesserung des 6-Minutengehtests: +62.9m, mit einer number needed to treat (NNT) von 1.4. Die Mehrzahl der Patienten verbesserte sich mehr als der minimal clinical important difference (MCID) von 30.5, nur sehr wenige hatten keinen Benefit (siehe Abb. 2.) zu einer Reduktion der Fatigue – NNT 1.9, zu einer Verbesserung der Dyspnoe – NNT 1.8 (publication accepted 1/22). Weitere Studien zeigten eine Verbesserung der restriktiven Lungenfunktionsveränderungen, der Diffusionsstörung und der Atemmuskelkraft.

Vermeintlich „milder Verlauf“

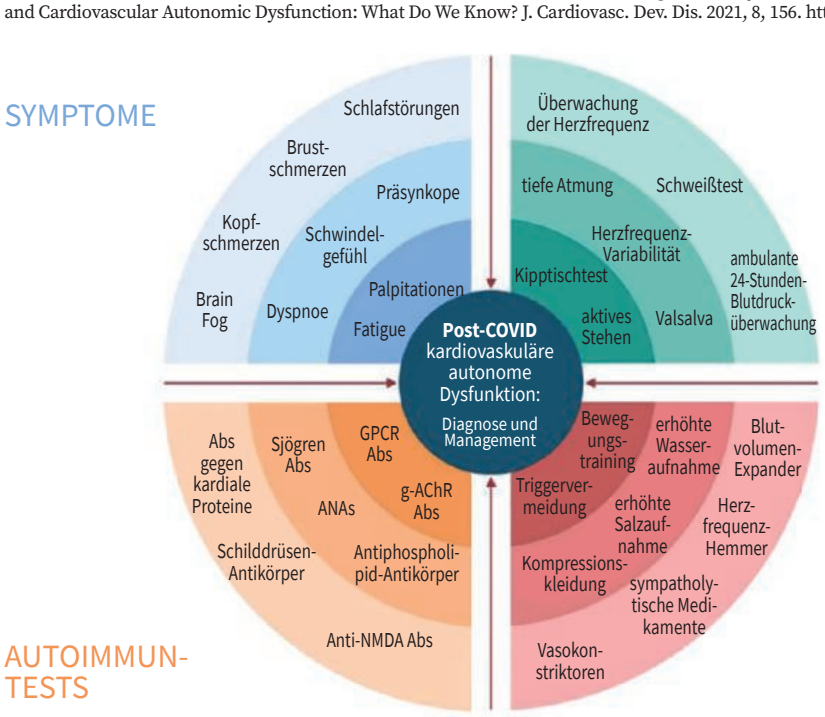
Wir haben in den letzten 18 Monaten viele Patienten mit Long Covid gesehen und behandelt und haben diese in unserer Publikation in Form des Schweregrades des initialen Verlaufs in hospitalisierte und nicht hospitalisierte eingeteilt. Das erstaunliche ist, dass auch viele Patienten mit vermeintlich „milden“ Verläufen nach 4.4 Monaten dieselben Beschwerden haben wie diejenigen, die hospitalisiert oder gar auf der Intensivstation waren. In unserem Kollektiv hatten unabhängig vom Schweregrad der Infektion fast 70 Prozent Dyspnoe, 63 Prozent Fatigue und fast 40 Prozent neurokognitive Defizite.

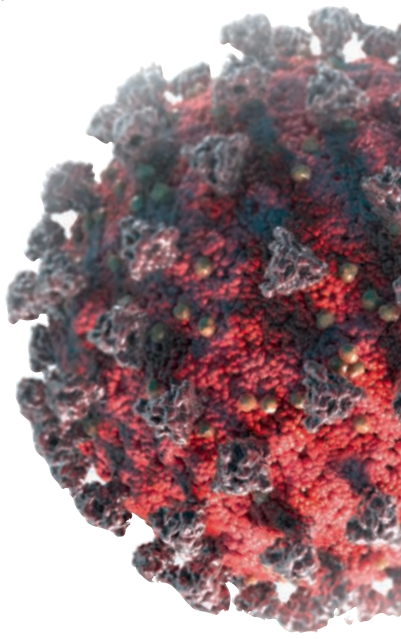
Autonome Dysfunktion

Diese Beschwerden sind häufig auf eine autonome Dysfunktion zurückzuführen. Diese lässt sich einfach mit einem Schellong Test diagnostizieren, der beim Wechsel vom Liegen zum Aufstehen eine überschießende hypersympatikotone Dysfunktion mit überproportionalem Anstieg der Herzfrequenz, des diastolischen und systolischen Blutdrucks zeigt. Wir schicken diese Patienten dann weiter zur neurologischen Abklärung inklusive Kipptischuntersuchung. Als Therapie konnten in prospektiv randomisierten Studien einfache Maßnahmen wie Kompressionsstrumpfhose Klasse II, 10g NaCl/Tag und 3-4 Liter Flüssigkeit/Tag Erfolge zeigen. Eine rezente Publikation fasst die Symptome (blau), Tests (grün) und Therapiemöglichkeiten (rot) sehr gut zusammen (Abb. 3). Die Domäne der Rehabilitation ist hier die erstmalige Diagnostik der autonomen Dysfunktion, die Therapie

Abb. 3: Symptome, Diagnostik und Therapiemöglichkeiten bei Post-COVID kardiovaskulärer autonomer Dysfunktion.

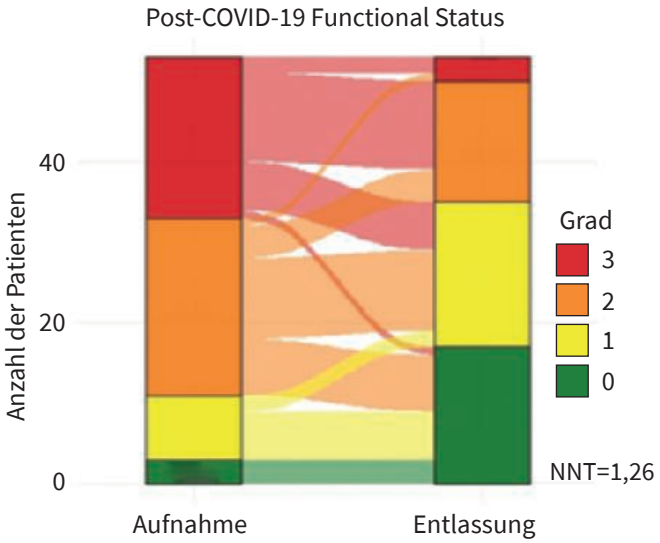
nach: Bisaccia, G.; Ricci, F.; Recce, V.; Serio, A.; Iannetti, G.; Chahal, A.A.; Ståhlberg, M.; Khanji, M.Y.; Fedorowski, A.; Gallina, S. Post-Acute Sequelae of COVID-19 and Cardiovascular Autonomic Dysfunction: What Do We Know? J. Cardiovasc. Dev. Dis. 2021, 8, 156. https://doi.org/10.3390/jcdd8110156





mit Pacing und Training sowie nichtmedikamentöse Interventionen, wie oben beschrieben. Nach fachärztlicher Begutachtung durch Neurologen kann diese um medikamentöse Therapien (rot) erweitert werden. Hierzu gibt es weiters verschiedenste neue Konzepte, von der Behandlung der endothelialen Dysfunktion, Durchblutungsstörungen/Thrombozytenaktivierung, Mastzellaktivierung bis hin zu Immunglobulinen (gelb) oder Plasmapharese, die spezialisierten Zentren überlassen bleiben.

Abb. 4: Verbesserung der funktionellen Einschränkung zwischen Aufnahme und Entlassung.



nach: Nopp S, Moik F, Klok FA, Gattinger D, Petrovic M, Vonbank K, Koczulla AR, Ay C, Zwick RH. Outpatient Pulmonary Rehabilitation in Patients with Long COVID Improves Exercise Capacity, Functional Status, Dyspnea, Fatigue, and Quality of Life. Respiration. 2022 Feb 24:1-9. doi: 10.1159/000522118.

Das Kollektiv der „milden Verläufe" war in unserem Kollektiv durchwegs jünger (im Schnitt 43 Jahre alt) und zu 60 Prozent weiblich. Das bestätigt die Autoimmunhypothese, da bei Frauen auch Autoimmunerkrankungen gehäuft vorkommen. Das Kollektiv der „schweren Verläufe" war im Schnitt 10 Jahre älter und zu 85 Prozent männlich. Dies deckt sich mit anderen Erfahrungen im klinischen Alltag, dass Kollegen berichten, sie könnten klinisch Patienten mit Long Covid so schwer einschätzen.

Die funktionelle Einschränkung ist initial messbar, ab dem Grad 2 ist laut Leitlinien eine Reha indiziert, hier kam es zu einer deutlichen Verbesserung der Post Covid Functional Scale – NNT 1.2 bei der Mehrzahl der Patienten (siehe Abb. 4).

Zusammenfassend bietet die Rehabilitation die Möglichkeit einer effektiven Therapie von schweren oder kritischen Verläufen, zusätzlich aber konnten wir vielen Menschen mit milden oder moderaten Verläufen diagnostisch helfen. Rehabilitation führt zu einer Verbesserung von Leistungsparametern und zu einer funktionellen Verbesserung der Patienten mit Post/Long Covid. ←

Literatur beim Verfasser

Dr. Ralf Harun Zwick
Ärztlicher Leiter Ambulante Internistische Rehabilitation, Therme Wien Med

Asthma bronchiale

THERAPIE NACH STUFENPLAN

Welche Therapien die derzeitigen GINA-Empfehlungen für Patienten mit Asthma bronchiale vorsehen, bespricht Univ. Prof. Wolfgang Pohl, Vorstand des Karl-Landsteiner-Instituts für experimentelle und klinische Pneumologie, im Gespräch mit Sophie Fessl.

Die GINA-Empfehlungen sehen ja einen Stufenplan bei der Asthmatherapie vor. Wie sieht die Therapie bei mildem Asthma aus? Wir unterscheiden prinzipiell zwei Behandlungswege, beginnend ab der Stufe 1 (siehe Abb.1). Der erste Weg sieht die frühzeitige Gabe von niedrig dosiertem inhalativem Cortison und einem langwirksamen Beta-2-Mimetikum in fixer Kombination vor – in dem Fall ein Formoterol, da die Wirkung rasch (gleich wie bei einem kurzwirksamen Beta-2-Mimetikum, SABA) einsetzt und lang wirksam ist. Diesen Inhalator nehmen Patienten bei Bedarf ein. Der zweite Behandlungsweg sieht ein kurzwirksames Beta-2-Mimetikum von Anfang an vor. Wenn es als Notfalltherapie eingenommen wird, muss allerding zusätzlich ein inhalatives Cortison eingenommen werden. Der erste Weg wird wegen der einfacheren Handhabung bevorzugt.

Weshalb? Die Monotherapie mit einem kurzwirksamen Beta-2-Mimetikum ist direkt assoziiert mit einer Zunahme schwerer Exazerbationen. Wird ein kurzwirksames Beta-2-Mimetikum öfters als 13-Mal im Jahr verschrieben, so kommt es zu einer dramatischen (90%igen) Zunahme an schweren Exazerbationen. Eine Monotherapie mit kurzwirksamen Beta-2-Mimetika ist höchstgefährlich für Patienten, denn sie können die Entzündungsreaktion nicht beherrschen

Monotherapie mit SABA ist direkt assoziiert mit einer Zunahme schwerer Exazerbationen.

und eine häufige Verschreibung von systemischen Kortison ist bei Exazerbationen, die naturgemäß auftreten, erforderlich. Bei einer Single-Inhaler-Therapie mit inhalativem Cortison und Formoterol bei Bedarf werden die Symptome unmittelbar behoben und eine notwendige anti-inflammatorische Medikation zugeführt. Bei mildem Asthma kommt es mit einem inhalativen Cortison und langwirksamen Beta-2-Mimetikum bei Bedarf zu einer Verminderung der Exazerbationen, der Hospitalisierungsrate und der Anzahl an ungeplanten Arztbesuchen. Gleichzeitig wird die Belastung mit inhalativem Cortison niedrig gehalten. Diese Therapie ist in der Stufe 1+2 beim Behandlungsweg 1 vorgesehen. Der alternative Behandlungsweg sieht in der Stufe 2 bereits eine Dauertherapie mit niedrigdosiertem Kortison vor plus einem kurzwirksamen Beta-2-Mimetikum bei Bedarf.

Wann sollte eine Dauertherapie mit inhalativem Cortison erfolgen? Ab Stufe 3 ist eine Dauertherapie mit inhalativem Cortison und langwirksamen Beta-2-Mimetikum als Maintenance vorgesehen. Zusätzlich können Patienten diese Kombination beim Auftreten von Symptomen als Reliever einnehmen. Der Vorteil: Der Patient ist nur auf einen Inhalator angewiesen. Aber auch für den zweiten Behandlungsweg ist eine Eskalation vorgesehen, nämlich auf inhalatives Cortison und langwirksames Beta-2-Mimetikum (andere Subtanzen), mit einem kurzwirksamen Beta-2-Mimetikum als Notfallmedikation.

Wie sieht die weitere Eskalation aus? In Stufe 4 kann man den Patienten einen weiteren Controller in Form eines langwirksamen Anti-Cholinergikums verabreichen. Eine rezente Studie an 12000 Kindern und Erwachsenen zeigte, dass eine Triple Therapie mit inhalativem Cortison, langwirksamem Beta-2-Mimetikum und langwirksamen Anti-Cholinergikum einer dualen Therapie überlegen ist. Diese reduziert schwere Exazerbationen um 17 Prozent und verbessert die Asthmakontrolle, es konnte aber kein Effekt auf Lebensqualität oder Mortalität nachgewiesen werden.

© beigestellt

Wie werden Patienten mit mittel- bis schwergradigem Asthma behandelt? Wird keine optimale Asthmakontrolle unter einem ICS und einem langwirksamen Beta-2-Mimetikum erzielt, so gibt es zwei Orientierungspunkte, nämlich ob beim Patienten Exazerbationen oder die Einschränkung der Lungenfunktion im Vordergrund stehen und diese vorrangig verbessert werden müssen. Hat ein Patient mehr Exazerbationen, so sollte man die Dosis oder Konzentration des inhalativen Cortisons erhöhen und kann aber auch eine add-on Therapie mit einem Anticholinergikum überlegen. Gerade die Triple Therapie kann die Exazerbationen besser abfangen als eine duale Therapie. Hat ein Patient eine schlechtere Lungenfunktion, so sollte man primär eine add-on Therapie mit einem langwirksamen Anti-Cholinergikum anbieten und könnte in weiterer Folge eine Erhöhung des inhalativen Cortisons überlegen. Somit resultieren beide Vorgangsweisen in einer Triple Therapie, um eine optimale Asthmakontrolle zu etablieren.

Wenn trotz Triple Therapie keine Asthmakontrolle erreicht wird, so sollte eine Biologika-Therapie

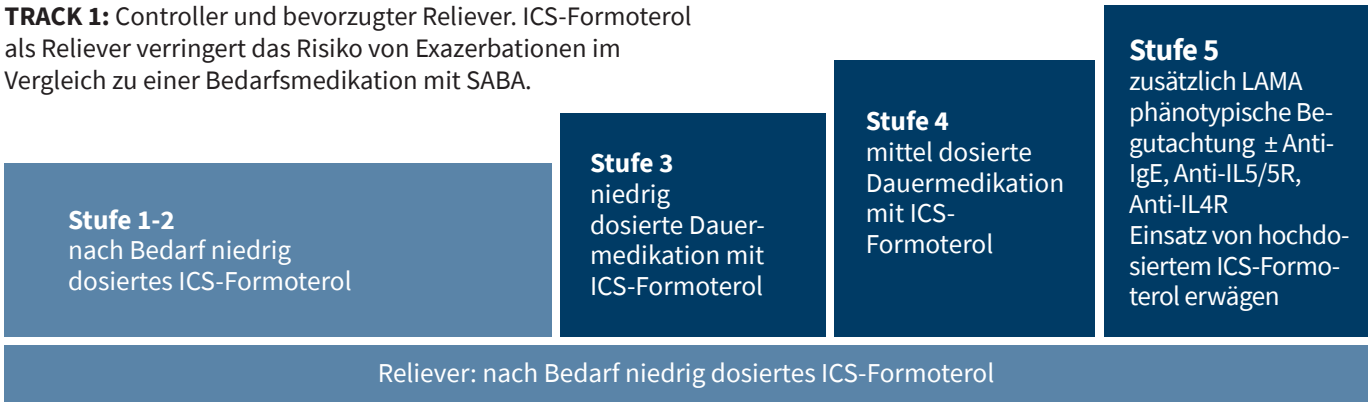
Wie sollte schweres Asthma behandelt werden? Wenn trotz Triple Therapie weiterhin keine Asthmakontrolle erreicht wird, so sollte – bevor systemisches Cortison verabreicht wird – eine Biologika-Therapie angedacht und der Patient dahingehend evaluiert werden. Real-Life Studien, die unter anderem in unserem Asthmazentrum durchgeführt wurden, bestätigen und erweitern die Studienergebnisse von randomisierten klinischen Untersuchungen und belegen, dass Biologika hervorragend wirken. Vorweg muss aber differenziert werden, ob es sich um schwer behandelbares oder schweres Asthma handelt. So müssen zum Beispiel Begleiterkrankungen ausgeschlossen, die Compliance und die Inhalationstechnik überprüft und psychologische sowie sozio-ökonomische Faktoren beleuchtet werden.

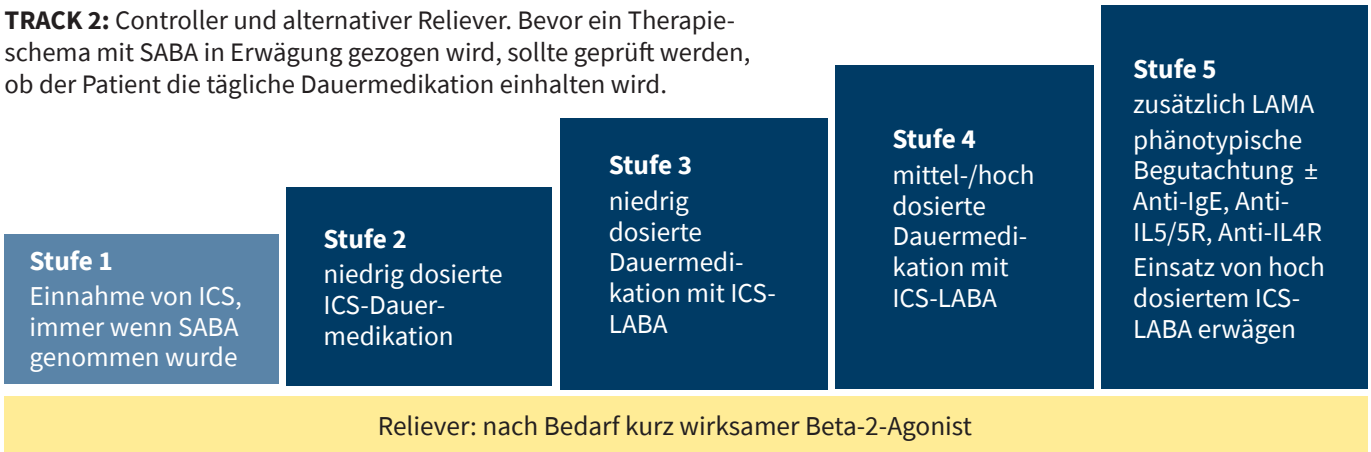
Welche Biologika stehen zur Verfügung? Das längst gediente Biologikum ist Omalizumab. Patienten, die mit Omalizumab einen guten Therapieerfolg haben, zeigen eine Erhöhung des totalen IgEs und des FeNO sowie eine allergische Symptomatik, es handelt sich meist um ein childhood-onset Asthma. Weiters gibt es die Gruppe der Anti-Interleukin →

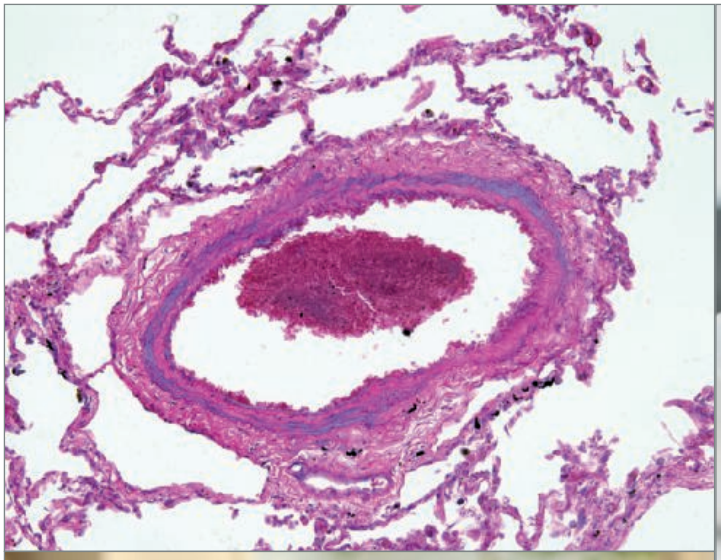
-5-Rezeptor Blocker, die darauf abzielen, Patienten mit erhöhten Eosinophilen zu behandeln. Diese haben ein late-onset Asthma mit schweren Exazerbationen in den letzten Monaten sowie eine sehr hohe Eosinophilen-Zahl im peripheren Compartment. Auf Anti-Interleukin 4-/11-Rezeptor Antagonisten sprechen meist Patienten an, die sich mit einem Type-2 high Asthma präsentieren. Diese zeigen eine Erhöhung der Eosinophilen und ein hohes FeNO. Mit Biologika werden auch Komorbiditäten mitbehandelt, wie Urtikaria, chronische Rhinosinusitis und Polyposis nasi oder atopische Dermatitis.

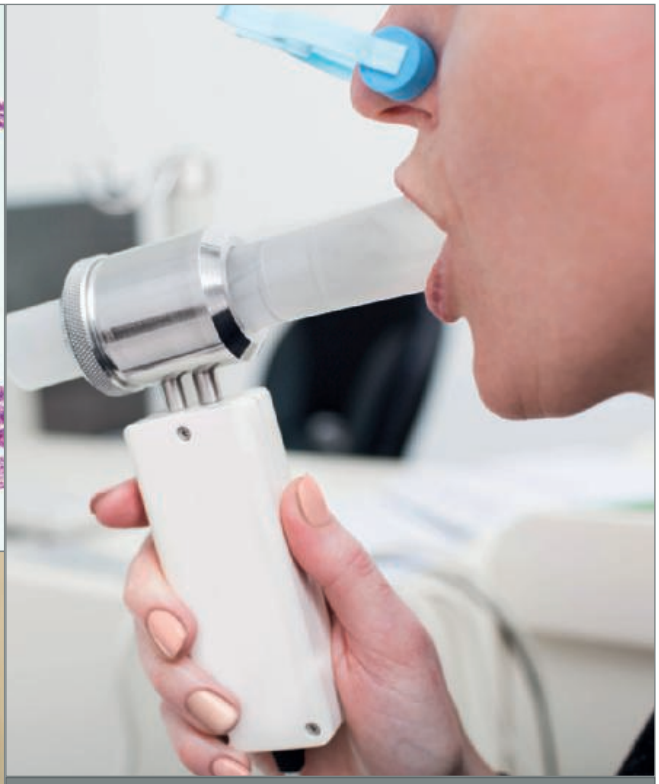
Nach zwei Jahren Corona-Pandemie, was sollten Patienten mit Asthma in Bezug auf COVID beachten? Asthma-Patienten müssen sich in Bezug auf eine Infektion nicht fürchten: Sowohl bei der Einnahme von inhalativem Cortison als auch von Biologika sind Patienten gut geschützt und haben kein erhöhtes Risiko eines schweren Verlaufs, wir wie es in eigenen Studien darstellen konnten. Ausnahme ist eine Dauertherapie mit oralem Cortison: Wer regelmäßig systemisches Cortison einnimmt, hat ein höheres Risiko für einen schweren Verlauf und Mortalität. Hier besteht auch eine direkte Korrelation mit der Häufigkeit der Einnahme. Eine Impfung ist aus allergologischer Sicht unbedenklich, allerdings sollte man aufpassen bei Patienten mit schweren Reaktionen auf Polyethylenglykol – vorhanden in den Impfstoffen von BioNTech/Pfizer und Moderna – oder Polysorbat 80 – vorhanden in den Impfstoffen von AstraZeneca und Johnson&Johnson. Bei früheren schweren allergischen Reaktionen auf einen der Inhaltsstoffe sollte aus allergologischer Sicht keine Impfung erfolgen, bei bereits erfolgter Anaphylaxie auf eine vorherige Impfung sollte eine allergologische Abklärung durchgeführt werden. ←

Abb. 1: Stufenplan zur Behandlung von Asthma. Nach: Global Strategy for Asthma Management and Prevention (2021 Update)









Fakten

© SPL, picturedesk.com; iStock

FAKTEN

Pulmonale Hypertonie

Pulmonale Hypertonie (PH) ist eine Sammelbezeichnung für Erkrankungen, die durch einen erhöhten Blutdruck im Lungenkreislauf gekennzeichnet sind. Die Therapie ist abhängig von klinischer Klassifikation, Schweregrad und Ko-Medikationen.

Definitionen

(anhand Simonneau et al. Eur Resp J. 2019)

- PH: Anstieg des pulmonalen Mitteldruckes von > 20 mmHg, gemessen mittels Rechtsherzkatheters
- prä-kapilläre PH: Druckanstieg aufgrund einer Verengung der Pulmonalarterien (pulmonaler Gefäßwiderstand von ≥ 3 Wood Units, pulmonal arterieller Verschlussdruck < 15mmHg)
  häufigste Ursachen:
  - Lungengefäßerkrankung (pulmonal arterielle Hypertonie)
  - chronische Lungenerkrankung
  - chronische pulmonale Thromboembolien
- post-kapilläre PH: Druckanstieg im linken Herzteil (pulmonal arterieller Verschlussdruck ≥ 15mmHg)
  - Linksherzerkrankung, häufigster Grund für eine PH

Symptome

- **am häufigsten**
  - Belastungsdyspnoe
  - charakteristisch: Luftnot bei Ausübung einer Tätigkeit in gebückter Haltung (z.B. Staubsaugen)
  - Müdigkeit
- **in fortgeschrittenen Stadien**
  - Ruhedyspnoe und Zeichen einer Rechtsherzdekompensation
  - Hämoptysen bei sehr hohem intrapulmonalem Druck
  - Synkope

Klinische Klassifikation

- Gruppe 1: Pulmonal arterielle Hypertonie (PAH)
- Gruppe 2: Pulmonale Hypertonie bei Linksherzerkrankungen
- Gruppe 3: Pulmonale Hypertonie bei Lungenerkrankungen und/oder Hypoxie
- Gruppe 4: Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie (CTEPH) und andere Pulmonalarterien-Obstruktionen
- Gruppe 5: Pulmonale Hypertonie mit unklarem und/oder multifaktoriellem Mechanismus.

Diagnostik Stufe 1

von den Symptomen zur Verdachtsdiagnose

- **Anamnese:**
  - Hinweise für PH in der Familie
  - Krankheiten die häufig mit PAH assoziiert sind (z.B. Systemische Sklerose, Leberzirrhose, HIV Infektion)
  - Linksherzerkrankungen
  - Lungenerkrankungen
  - rezidivierende Lungenembolien
- **Auskultation:**
  - typisch ist betonter zweiter Herzton;
  - unauffälliger Befund bei Auskultation der Lunge (außer Gruppe 3 PH)
- **EKG - typisch sind Zeichen der Rechtsherzbelastung:**
  - Achsenabweichung nach rechts,
  - rechts-ventrikulärer Strain,
  - inkompletter Rechtsschenkelblock
- **Thorax-Röntgen:**
  - Dilatation des Truncus pulmonalis;
  - Rechtsherzhypertrophie im fortgeschrittenen Stadium
- **Lungenfunktion und Blutgasanalyse zur Erkennung einer zugrundeliegenden Lungenerkrankung**
- **Laboruntersuchung:**
  - Untersuchung dient zur Ermittlung möglicher Ursachen;
  - N-terminal pro brain natriuretic peptide (NT-pro-BNP) Wert als unabhängiger Parameter der Mortalität
- **Spiroergometrie:**
  - Hinweise für PH,
  - Hinweise für andere Ursachen einer Belastungsdyspnoe
- **Echokardiographie (Hinweise für PH und Erfassung der rechtsventrikulären Funktion):**
  - Größe der rechten Herzhöhlen,
  - rechtsventrikuläre Funktion (e.g. tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE)),
  - geschätzter systolischer pulmonal arterieller Druck,
  - Hinweis für Perikarderguss (ungünstiges prognostisches Zeichen)

Diagnostik Stufe 2

definitive Diagnose und Klassifizierung

- Rechtsherzkatheteruntersuchung,
- Thorax-CT, Ventilations-Perfusionsszintigraphie, Polygraphie – Polysomnographie, Cardiac-MRT, eventuell Pulmonalisangiographie

Therapie

- Bei PH bei Linksherz- und Lungenerkrankungen (Gruppe 2 und 3 PH) wurden bisher in Europa keine spezifische PH Medikamente zugelassen. Ziel ist die bestmögliche Behandlung der Grundkrankheit.
- Bei der CTEPH ist eine Pulmonalisenderteriektomie (PEA) die Goldstandardtherapie. Bei mehr peripher liegenden chronischen thromboembolischen Gefäßobstruktionen bzw. Verengungen kommen die Ballon Pulmonalis Angioplastie und eine medikamentöse Therapie mit dem löslichen Guanylatzyklase-Stimulator Riociguat infrage.
- Bei einer PAH wird in den meisten Fällen eine Therapie mit spezifischen PH Medikamenten initiiert.
- Therapiewahl, Einleitung und Überwachung sollten an Expertenzentren erfolgen.
- Medikation ist abhängig von Schweregrad der Erkrankung, der Ko-Medikation und Komorbiditäten.
- folgende Medikamentengruppen stehen aktuell zur Verfügung:
  - Endothelinrezeptorantagonisten
  - Prostazyklinanaloga
  - Phosphodiesterase-5-Inhibitoren
  - Lösliche Guanylatzyklase-Stimulatoren
  - Kalziumantagonisten (nur für Patienten mit einem positiven Vasoreaktivitätstest)
- Kombinationstherapie kann bei den meisten Patienten mit PAH die Prognose verbessern, Triple-Therapie bei PAH-Hochrisiko-Patienten möglich.
- Bei Rechtsherzversagen und Retentionszeichen sind Diuretika indiziert.
- langfristige Sauerstofftherapie individuell gemäß Empfehlungen für COPD
- Lungentransplantation als Option für Patienten, die nicht ausreichend auf medikamentöse Therapie ansprechen

Verlaufskontrolle, langfristige Betreuung

- regelmäßige Kontrolle im Expertenzentrum (i.d.R. 3-6 monatlich)
- wichtigste nicht-invasive Verlaufsparameter: WHO Funktionsklasse, 6-Minuten Gehtest, NT-proBNP
- Zwischenkontrollen im niedergelassenen Bereich möglich in enger Kooperation mit dem Expertenzentrum
- nicht-medikamentöse Behandlung: Rauchstopp, angepasstes Training, Gewichtskontrolle
- Impfungen (Grippeschutzimpfung, Streptococcus pneumoniae, COVID-19)
- psychosoziale Unterstützung
- besondere Beratung für gebärfähige Frauen bei stark erhöhtem Mortalitätsrisiko für Mutter und Kind bei einer eventuellen Schwangerschaft

Literatur beim Verfasser

Assoz. Prof. Dr. Gabor Kovacs
Klinische Abteilung für Pulmonologie, Universitätsklinikum Graz

COPD

AKTUELLES IN DER THERAPIE

Welche pharmakologischen und nicht-pharmakologischen Methoden zur Behandlung der COPD zur Verfügung stehen, beleuchtet Prim. Priv. Doz. Arschang Valipour, Leiter der Abteilung für Innere Medizin und Pneumologie der Klinik Floridsdorf, im Gespräch mit Sophie Fessl.

Wie wird COPD aktuell pharmakologisch behandelt? Im Wesentlichen unterscheiden wir drei Substanzklassen in der inhalativen Therapie. Im klinischen Alltag hat sich die duale inhalative Bronchodilatation mit einem langwirksamen Anticholinergikum (LAMA) und einem Beta-2-Mimetikum (LABA) durchgesetzt, diese werden von verschiedenen Firmen in einem Inhalator angeboten. Vor allem Patienten mit Symptomen wie Atemnot, Husten und Leistungseinschränkung profitieren gut von einer solchen Behandlung. Für die meisten Patienten hat sich somit die Kombination aus LAMA und LABA als Basis-Standardtherapie der COPD etabliert.

Wann kommt die dritte Substanzklasse ins Spiel? Sollten Patienten trotz dieser inhalativen Therapie Exazerbationen entwickeln, meist Infekt-getriggerte Verschlechterungen der Grunderkrankung mit Atemnot, Husten, eitrigem Auswurf und Beeinträchtigung der Lebensqualität und Leistungsfähigkeit, so sollte eine Phänotyp-gezielte Behandlung gestartet werden. Hier hat es in den letzten Jahren einen Paradigmenwechsel gegeben dahingehend, dass nach der Ursache für die Verschlechterung gesucht wird. Für manche Patienten bietet sich dann eine zusätzliche Therapie mit einem inhalativen Cortison an. Die Patienten, die sich für diese Therapie eignen, werden mittels eines Biomarkers identifiziert, nämlich den Eosinophilen im Differentialblutbild. Patienten, die mindestens 300 Eosinophile pro Mikroliter aufweisen, eignen sich für eine Behandlung mit inhalativem Cortison – es wird von einer dualen Bronchodilatation auf eine triple Therapie eskaliert.

© Wr. Gesundheitsverbund/Agnes Schedl

Goldstandard in der nicht-pharmakologischen Behandlung ist weiterhin die Lungenrehabilitation.

Was kann den anderen Patienten angeboten werden? Für Patienten, die weniger als 300 Eosinophile pro Mikroliter aufweisen, müssen andere Maßnahmen überlegt werden. Dazu zählen PDE4-Inhibitoren, die die Entzündung in den Atemwegen und die Häufigkeit der Exazerbationen verringern können. In einzelnen Fällen wird auch eine Langzeit-Antibiotika-Behandlung mit Azithromycin eingesetzt, als Prophylaxe gegen erneute Infektionen und Exazerbationen. Im Einzelfall muss auch nach anderen Triggern der Exazerbationen gesucht werden, etwa gastroösophagealer Reflux, Herzinsuffizienz, psychische Belastungsstörungen, Depressionen oder Pulmonalembolie. Es sollte daher nicht nur an eine Eskalation der inhalativen Therapie gedacht werden, sondern auch andere Trigger und Behandlungen berücksichtigt werden.

Welche Rolle spielt dabei die Compliance? Wir haben in den letzten Jahren gelernt, dass wir die Patienten nicht nur mit einer inhalativen Therapie versorgen, sondern auch sicherstellen müssen, dass sie diese regelmäßig verwenden und vor allem richtig einsetzen. Die Überprüfung der Inhalationstechnik ist entscheidend, um die Wirksamkeit der Therapie sicherzustellen. Auch der notwendige inspiratorische Fluss ist ein ausschlaggebender Faktor um sicherzustellen, dass der Patient die richtige Therapie bekommt. Wenn ein Patient aufgrund von Alter oder Lungenvolumen zu schwach ist, um die Inhalation mit einem Trockenpulverinhalator auszulösen, wirkt die Therapie nicht – unabhängig davon, welche man verschreibt.

Was sollte abseits der inhalativen Therapien beachtet werden? Da Patienten mit COPD ein deutlich höheres Risiko für einen schweren Verlauf von Grippe und Lungenentzündung haben, wird die Impfung gegen Influenza

und vor allem gegen Pneumokokken empfohlen. Diese Empfehlung gibt es auch für eine Impfung gegen SARS-CoV-2, denn COPD-Patienten sollten sich aufgrund ihres hohen Risikos für einen schweren Verlauf besonders schützen. Neben der Impfempfehlung werden 2022 erstmals in den aktuellen COPD-Leitlinien die Vorteile des Tragens von Masken und von Selbstschutz- Maßnahmen zur Vermeidung von Infektionen in der kalten Jahreszeit erwähnt. Denn dadurch besteht ein geringeres Risiko für Infektionen – während der Pandemie sind Patienten seltener wegen Infekt-getriggerter Exazerbationen ins Krankenhaus gekommen, was auch den Schutzmaßnahmen geschuldet war.

Welche nicht-pharmakologischen Behandlungsmethoden sollten beachtet werden? Goldstandard in der nichtpharmakologischen Behandlung ist weiterhin die Lungenrehabilitation, um die Leistungsfähigkeit und Lebensqualität der Patienten zu verbessern und Spitalsaufnahmen zu vermeiden. Diese sollte jedem Patienten mit COPD in regelmäßigen Abständen empfohlen werden. Bei fortgeschrittener Erkrankung und nachgewiesener schwerer Hypoxämie gibt es noch die Möglichkeit, eine Sauerstoff-Heimtherapie durchzuführen, die mindestens 15 Stunden am Tag verwendet werden sollte. Weiters wird empfohlen, Personen, die sich möglicherweise für eine Lungentransplantation eignen, vorzustellen – das sind sonst ausbehandelte Patienten, für die keine weiteren Therapieoptionen bestehen, die aber noch verhältnismäßig jung und körperlich kräftig genug sind für eine Lungentransplantation. Einschränkend muss gesagt werden, dass sich leider nicht viele Patienten für eine Transplantation eignen. Daher bedarf es alternativer interventioneller Methoden für diese Patienten.

Welche interventionellen Methoden stehen zur Verfügung? Interventionelle Behandlungsmethoden sind in der COPD zunehmend in die klinische Praxis übergegangen, welche Methode angewendet wird, hängt vom klinisch-radiologischen Phänotyp ab. Wenn das Emphysem im Vordergrund steht, stehen die Ventiltherapie und die Dampfablation zur endoskopischen Lungenvolumenreduktion zur Wahl. Ein FEV1 unter 40 Prozent mit einem Residualvolumen größer als 180 Prozent weist auf eine Überblähung hin, mittels HR-CT wird das Vorliegen eines Emphysems bestätigt. In weiterer Folge werden Emphysem-Verteilung und das Vorliegen einer kollateralen Ventilation zwischen den Lungenlappen als Entscheidungskriterium zwischen den Therapien herangezogen. Durch das Einsetzen von Einweg-Ventilen kann das Lungenvolumen minimal-invasiv reduziert werden, alternativ können mittels einer Dampfablation emphysematöse Lungenabschnitte verkleinert und die Ventilation in besser perfundierte Lungenareale abgeleitet werden.

Welche Methoden stehen bei anderen Beschwerden zur Wahl? Es wird an minimalinvasiven Verfahren gearbeitet, um bei Patienten, bei denen die chronische Bronchitis (tgl. Husten, mit mind. 2 Esslöffel Auswurf pro Tag) oder wiederholte Exazerbationen im Vordergrund stehen, mittels endoskopischen Verfahren eine Symptom-Verbesserung zu erwirken. Wir untersuchen hier zwei Verödungstechniken. Zum einen die endoskopische Vagusablation - dabei wird die cholinerge Innervation des Nervus vagus mittels Radiofrequenzablation unterbrochen. Dieses Verfahren eignet sich vorrangig für Patienten mit gehäuften Exazerbationen und einer Lungenfunktion von mindestens 30% FEV1. Bei Patienten, die den Phänotyp einer chronischen Bronchitis mit gehäuftem Husten, Sputumproduktion und Auswurf aufweisen, ist eine bronchiale Rheoplastie geeignet. Dieses neuartige Verfahren hat das Ziel einer Verödung der Becherzellenhyperplasie in der Bronchialschleimhaut durch elektrische Impulse. Eine schonende Ablation der obersten Zellreihen führt zu einer anschließenden Regeneration einer gesunden Schleimhaut aus den darunterliegenden Zellreihen. Hier laufen entsprechende Studien, mit den Ergebnissen ist in den nächsten Jahren zu rechnen. Die ersten Ergebnisse sind sehr vielversprechend.

AB SOFORT ERHÄLTLICH!

Armando Farmini
DEINE SCHILDDRÜSE
Wie sie Gesundheit, Charakter und Beziehungen prägt
€ 19,90 inkl. USt.
zzgl. € 3,90 Versandkosten
144 Seiten
Format 16,5 x 22 cm
ISBN 978-3-99052-234-9

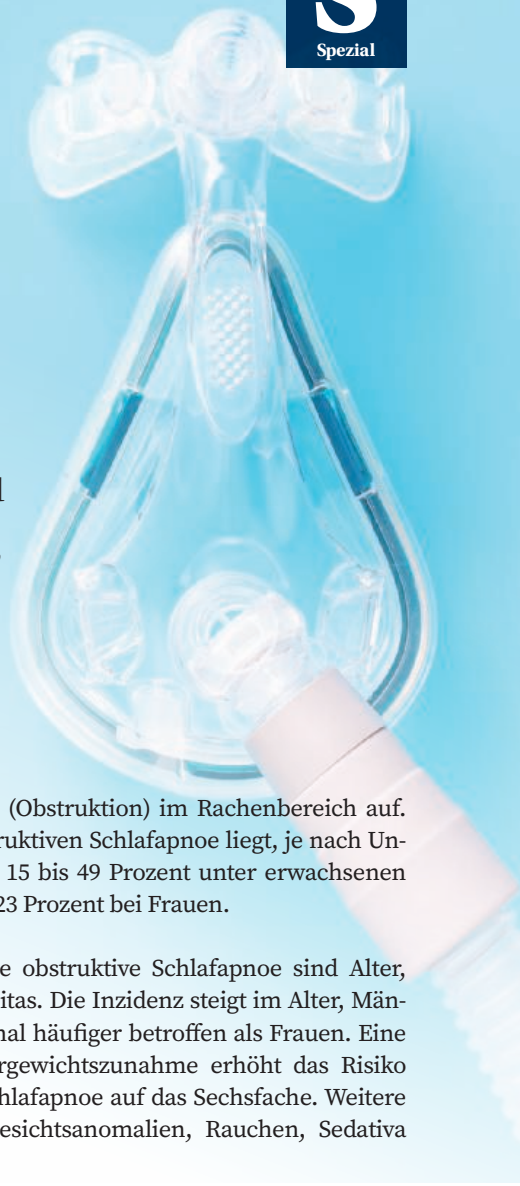
VdÄ VERLAGSHAUS DER ÄRZTE

Bestellungen unter:
Tel. 01/512 44 86-19;
Fax: 01/512 44 86-24;
office@aerzteverlagshaus.at;
www.aerzteverlagshaus.at/shop oder
im Buchhandel

Karin Gruber
WIE WIR ALT WERDEN UND JUNG BLEIBEN
Spermidin als Chance
€ 19,90 inkl. USt.
zzgl. € 3,90 Versandkosten
184 Seiten
Format 16,5 x 22 cm
ISBN 978-3-99052-233-2

Schlafbezogene Atemstörungen

NICHT ERHOLSAMER SCHLAF



Schlafbezogene Atemstörungen zählen zu den Schlafstörungen und beeinträchtigen die Erholung signifikant. Sie sind mit Schläfrigkeit, verminderter Leistungsfähigkeit und herabgesetztem Konzentrationsvermögen assoziiert, ihre Therapie ist meist komplex.

Schlaf ist ein physiologischer Prozess, der unserer Erholung dient, und die Konzentrations- und Arbeitsfähigkeit im Alltag ermöglicht. Schlaf ist nicht erholsam bei Auftreten von Beschwerden wie Ein- und Durchschlafstörungen, Schläfrigkeit tagsüber und dadurch verursachter psychischer, sozialer und körperlicher Leistungsminderung. In der aktuellen Klassifikation der Schlafstörungen (ICSD 3) werden Ein- und Durchschlafstörungen (Insomnie), Hypersomnien, Parasomnien, Schlafbezogene Atemstörungen (SBAS) und Störungen des zirkadianen Rhythmus unterschieden. Die SBAS werden wiederum in obstruktive und zentrale Schlafapnoe, nächtliche Hypoxämie und Hypoventilation eingeteilt. Die Schlafapnoe ist die häufigste Ursache für die Einweisung in ein pneumologisch geführtes Schlaflabor.

Schlafapnoe

Eine Apnoe wird definiert als eine Reduktion des Atemflusses um mehr als 80 Prozent für mindestens zehn Sekunden, während eine Hypopnoe definiert wird als Abnahme des Atemflusses um mindestens 30 Prozent, verbunden mit einem Sättigungsabfall von mindestens drei Prozent für mehr als zehn Sekunden.

Der Apnoe-Hypopnoe Index gibt die durchschnittliche Anzahl von Apnoen und Hypopnoen pro Stunde an. Eine klinisch relevante Schlafapnoe besteht bei einem Apnoe-Hypopnoe Index von über 15 oder einem AHI von über fünf pro Stunde mit subjektiven Beschwerden wie zum Beispiel Tageschläfrigkeit oder Komorbiditäten.

Obstruktive Schlafapnoe (OSA)

Die Atmung ist bei der obstruktiven Apnoe vorhanden und die obstruktiven SBAS treten aufgrund der funktionellen Atemflussbehinderung (Obstruktion) im Rachenbereich auf. Die Prävalenz der obstruktiven Schlafapnoe liegt, je nach Untersuchungsquelle, bei 15 bis 49 Prozent unter erwachsenen Männern und fünf bis 23 Prozent bei Frauen.

Risikofaktoren für eine obstruktive Schlafapnoe sind Alter, Geschlecht und Adipositas. Die Inzidenz steigt im Alter, Männer sind zwei bis dreimal häufiger betroffen als Frauen. Eine zehnprozentige Körpergewichtszunahme erhöht das Risiko für eine obstruktive Schlafapnoe auf das Sechsfache. Weitere Risikofaktoren sind Gesichtsanomalien, Rauchen, Sedativa sowie Alkoholgenuss.

Klinische Manifestationen einer obstruktiven Schlafapnoe im Schlaf sind Schnarchen, Aufwachen mit Atemnot, Albträume und Nykturie. Tagsüber äußert sich die obstruktive Schlafapnoe als Kopfschmerzen in der Früh, Schläfrigkeit, Einschlafneigung, Konzentrationsprobleme und Leistungsminderung. Leitsymptome der obstruktiven Schlafapnoe sind ein lautes unregelmäßiges Schnarchen (lautes, explosionsartiges Schnarchen nach einem Atemstillstand) und exzessive Tagesmüdigkeit (EDS). Die obstruktive Schlafapnoe verursacht durch die Komorbiditäten und die durch EDS mitausgelösten Unfälle und Arbeitsunfähigkeit jährlich Gesundheitsschäden in Milliardenhöhe. Die Obstruktive Schlafapnoe erhöht das Risiko für Unfälle, zum Beispiel im Straßenverkehr. Sie ist häufiger bei arterieller Hypertonie, Herzinsuffizienz, Herzinfarkt, Rhythmusstörungen, Diabetes mellitus sowie Schlaganfall nachgewiesen und beeinflusst die Entwicklung dieser Erkrankungen negativ. Es existiert eine höhere Inzidenz an malignen Erkrankungen bei Patienten mit OSA.

Diagnostik

Die subjektiven Beschwerden und die Fremdbeobachtung von Schnarchen oder Atemaussetzer sollten den Verdacht

© istockphoto: Андрей Клеменков

auf eine Schlafapnoe wecken. Verschiedenen Fragebögen wie zum Beispiel Epworth Sleepiness Scale (ESS), STOP Bang, Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) erleichtern die Anamneseerhebung und bestimmen die Wahrscheinlichkeit, eine Schlafstörung bzw. Schlafapnoe zu haben. Bei hoher Wahrscheinlichkeit eines OSAS wird im ambulanten Bereich eine Polygrafie (aPG) im Sinne eines Schlafapnoe-Screenings durchgeführt. Bei der üblicherweise ambulant durchgeführten Polygrafie werden mit einem portablen Gerät unterschiedliche Parameter aufgezeichnet, mindestens aber die Atembewegungen von Brustkorb und Bauch, die Sauerstoffsättigung (SO2), der Atemfluss mittels einer Nasenbrille sowie die Körperlage. Die aPG ist eine zuverlässige Untersuchung, die meistens die Diagnosestellung einer Schlafapnoe erlaubt, wenn die Vorgaben der Leitlinien hinsichtlich Anzahl der Ableitungen und manueller Validierung erfüllt sind. Die Bestätigung der Diagnose erfolgt während der Polysomnografie-Untersuchung im Schlaflabor. Die Standardparameter für eine PSG Aufzeichnung sind EEG, Atemfluss und Atmung, SO2, EEG, EMG, EKG, EOG, Körperlage, akustische Aufnahme (Mikrophon), Beobachtung in Echtzeit (Kamera).

Therapie

Erste Schritte in der Behandlung der Schlafapnoe stellen die Gewichtsreduktion sowie Maßnahmen der Schlafhygiene dar. Ein Lagetraining mit Meiden der Rückenlage im Schlaf kann empfohlen werden, falls die schlafbezogenen Atemstörungen überwiegend in Rückenlage auftreten. Das Verwenden einer Unterkieferprotrusionsschiene (UPS) lindert das Schnarchen und reduziert den AHI durch Fixieren des Unterkiefers in vorderer Position (Protrusion). Der Erfolg sollte aber durch eine aPG überprüft werden.

Die Therapie der Schlafapnoe wird üblicherweise mit einer Überdrucktherapie (PAP), Positive Airway Pressure, durchgeführt. Für die obstruktive Apnoe wird eine Behandlung im continuous PAP (cPAP) Modus oder heutzutage häufiger im automatic PAP (aPAP), einem obstruktionsadaptierten Modus, verwendet. Bei Versagen einer Überdrucktherapie kann der sogenannte Zungenschrittmacher in Erwägung gezogen werden. Bei der Methode handelt es sich um eine atemabhängige Teilstimulation von N. hypoglossus mit Tonuserhöhung des M. genioglossus, die zu einer Protrusion der Zunge führt. Die Implantation eines Zungenschrittmachers stellt derzeit noch keinen standardmäßigen Therapiemodus dar und sollte nur in gut selektierten Patientenfälle erfolgen. Operative Verfahren stehen bei Anomalien im HNO-Bereich wie zum Beispiel Nasenseptumdeviation, Zungengrundhyperplasie, Uvulahyperplasie oder angeborenen Fehlbildungen zu Verfügung. Die Indikationsstellung dafür sollte interdisziplinär erfolgen. In den letzten Jahren wurden Studien über medikamentöse Therapie des OSAS publiziert, Medikamente finden aktuell keine Anwendung in der Alltagspraxis.

Zentrales Schlafapnoesyndrome (ZSA)

Das zentrale Schlafapnoesyndrom wird definiert als Störung der Atmungsregulation mit Fehlen von Atembewegungen und daraus resultierenden zentralen Apnoen. Bei der zentralen Schlafapnoe werden im Gegensatz zur obstruktiven Apnoe keine Atembewegungen von Bauch und Brustkorb beobachtet. Zentrale Apnoen können physiologisch in der Einschlafphase auftreten und werden nicht als pathologisch bewertet.

Die ZSA ist häufig sekundär bei herz- und zerebrovaskulären Erkrankungen, Niereninsuffizienz, Dämpfung des Atemantriebes bei Behandlung mit Opiaten, seltener primär (idiopathisch). Es sind hyperkapnische (z.B. opiatinduzierte- oder neuromuskuläre) und normokapnische Formen (z.B. bei kardio-zerebrovaskulären Erkrankungen) zu unterscheiden. Eine besondere Form der nichthyperkapnischen ZSA ist die Cheyne Stokes Atmung (CSR), diese ist am häufigsten bei Herzinsuffizienz zu beobachten. Hier fällt im Gegensatz zu den anderen Formen der ZSA oft eine Hyperventilation auf, die Teil des auslösenden Pathomechanismus ist. Je nach Form und Schweregrad der Herzinsuffizienz wird bei 18 bis 37 Prozent der Patienten eine ZSA mit oder ohne CSR beobachtet. Männer sind häufiger betroffen als Frauen. Nach einem Schlaganfall wird bei bis zu 72 Prozent der Patienten eine ZSA mit CSR registriert. Die ZSA manifestiert sich – neben der Symptomen der Grunderkrankung – als Müdigkeit, Nykturie, häufiges Aufwachen mit oder ohne Atemnot, Tagessschläfrigkeit. Auch asymptomatische Fälle sind möglich.

Therapie

Die Therapie beginnt mit der Behandlung der Grunderkrankung. Bei CSR und wenn über 50 Prozent aller Apnoen und Hypopnoen als zentral eingestuft werden, sollte primär eine Behandlung mit cPAP Modus versucht werden. Bei Persistenz der zentralen Apnoen wird üblicherweise eine Beatmung mit Servoventilation eingestellt. Eine Herzinsuffizienz mit einer reduzierten Linksventrikelfunktion (LVEF) in der Echokardiografie unter 45 Prozent stellt allerdings eine Kontraindikation für diese Beatmungsform dar. Eine Sauerstoffgabe kann den Schweregrad der Entsättigungen lindern, wenn weder eine cPAP Therapie noch eine Beatmung in ASV Modus den AHI bei der ZSA ausreichend reduzieren können.

Die Stimulation des N. phrenicus mittels eines implantierbaren Schrittmachers käme als Behandlungsoption in Frage, falls keine zufriedenstellende Behandlung einer ZSA erreicht werden könnte. Dies stellt allerdings noch keine Standardtherapie dar und sollte nur in ausgewählten Fällen eingesetzt werden.

Nächtliche Hypoxämie

Eine nächtliche Hypoxämie besteht bei SO2 unter 88 Prozent für mehr als fünf Minuten, wenn der Sättigungsabfall nicht durch SBAS verursacht wird. Die häufigste Ursache ist eine Adipositashypoventilation. Bei isolierter nächtlicher Hypoxämie wird eine Sauerstoffgabe mittels Nasenbrillen eingestellt. In Kombination mit einer Schlafapnoe ist üblicherweise eine cPAP Therapie oder Beatmung im BiPAP Modus mit oder ohne Sauerstoffgabe erforderlich.

Hypoventilation

Die Hypoventilation ist eine ventilatorische Insuffizienz und kann z.B. bei Adipositas, fortgeschrittener COPD, restriktiven Lungenerkrankungen (ILD, Skoliose usw.) oder bei neuromuskulären Erkrankungen bestehen. Sie ist definiert durch eine Hyperkapnie, die mittels Blutgasanalyse (BGA) oder nächtlicher Kapnographie festgestellt wird.

Das Adipositas-Hypoventilationssyndrom, früher Pickwick Syndrom genannt, ist eine Kombination aus massiver Adipositas, Atemregulationsstörung und häufig nächtlichen obstruktiven Apnoen. Klassischerweise ist auch während des Tages eine Hyperkapnie gegeben. Klinische Manifestationen sind neben den Symptomen der Grunderkrankung auch Kopfschmerzen, Albträume, sowie eventuell die Symptome einer begleitenden Schlafapnoe.

Bei chronischer Hyperkapnie (pCO2> 45 mmHg) soll eine nichtinvasive Beatmungstherapie in BiPAP S oder BiPAP ST Modus in Erwägung gezogen werden. Sie zielt auf die Normalisierung der Ventilation ab, eine Sauerstoffgabe ist je nach Oxygenierung indiziert.

Zusammenfassung

Die SBAS führen zu einem nicht erholsamen Schlaf und sind mit Schläfrigkeit, verminderter Leistungsfähigkeit und herabgesetztem Konzentrationsvermögen assoziiert. Daraus resultiert auch ein breites Spektrum an negativen Einflüssen auf die Gesundheit. Die Behandlung der SBAS ist eine komplexe Aufgabe, bestehend üblicherweise aus einer Überdrucktherapie (PAP), begleitet von Lebensstiländerungen, Gewichtsabnahme und bei Bedarf Rehabilitationsmaßnahmen. ←

Literatur bei den Verfassern

Arbeitskreis Schlafbezogene Atemstörungen der ÖGP
Leitung: OA Dr. Sabin Handzhiev
Klinische Abteilung für Pneumologie
Universitätsklinikum Krems

Bronchuskarzinom

Zielgerichtete Therapien beim Bronchuskarzinom

In den letzten Jahrzehnten konnten beeindruckende Therapieerweiterungen für Bronchuskarzinom-Patienten mit unterschiedlichen Mutationen erzielt werden, aktuell kann rund ein Viertel der Patienten mit zielgerichteten Substanzen behandelt werden.

Noch in den 1990er-Jahren wurde jede/r PatientIn mit Bronchuskarzinom im metastasierten Stadium nahezu ident behandelt: Die systemische Therapie war auf die Chemotherapie beschränkt und die Prognose war nahezu für alle Patienten sehr ungünstig. Heute erfolgen im Rahmen der Diagnoseverfahren aus dem gewonnenen Tumorgewebe umfangreiche molekulargenetische Untersuchungen in enger Zusammenarbeit mit der Pathologie und das molekulare Profil des Tumorgewebes wird zur Therapieplanung herangezogen. Schlussendlich wird entschieden, ob der Patient eine Immuntherapie +/– Chemotherapie oder eine zielgerichtete Therapie bekommt. Diese Entwicklungen sind vor allem beim nicht kleinzelligen Bronchialkarzinom (NSCLC) zu beobachten. Dies hat in den letzten Jahren zu einer wesentlichen Verbesserung der Lebensqualität, Ansprechraten, Ansprechdauer und Verlängerung der Überlebenszeiten bei Lungenkrebs geführt.

In den letzten Jahren werden immer mehr unterschiedliche Targets für die zielgerichtete Therapie beschrieben. Wir unterscheiden hier zwischen „druggable" und „non-druggable" genetischen Aberrationen (behandelbare oder nicht-behandelbare Ziele). Unter den druggable targets sind rezent etwa die $KRAS^{G12C}$-Mutation, RET-Fusionen oder MET-Skipping-Mutationen zu nennen. Die schon länger bekannten sind EGFR, EML4-ALK oder ROS1. Insgesamt können aktuell rund 20 bis 25 Prozent der Patienten mit zielgerichteten Substanzen behandelt werden. Tab. 1 listet die in Österreich verfügbaren Wirkstoffe auf. Nachdem es diesbezüglich sehr viele neue Entwicklungen gibt, handelt es sich hier um den Stand von Februar 2022.

Keine Immuntherapie auch bei hoher PD-L1-Expression

Wenn die Testung eine Driver-Aberration ergibt, soll die Erstlinientherapie mit einem entsprechenden zielgerichteten Präparat allen anderen Optionen vorgezogen werden. Die Ausnahme wäre KRAS – hier liegt die Zulassung erst in der zweiten Therapielinie vor. Der Grund liegt darin, dass hier die besten Outcomes zu erwarten sind. Studien konnten zeigen, dass das Gesamtüberleben unter einer zielgerichteten Therapie jenes unter anderen Behandlungsformen sowie bei Patienten ohne Driver-Mutationen signifikant übersteigt ($p < 0{,}001$). Auch soll die zielgerichtete Therapie nicht auf eine spätere Linie verschoben werden.

Selbst bei hoher PD-L1-Expression ist unter einer Immuntherapie in der Population mit onkogenen Aberrationen bekanntermaßen mit keinen günstigen Outcomes zu rechnen. Eine retrospektive Analyse erbrachte bei Patienten mit EGFR-/ALK-positivem NSCLC, die PD-(L)1-Inhibitoren erhielten, eine sehr geringe Gesamtansprechrate von 3,6 Prozent. Wenn dagegen für beide Targets der Wildtyp vorlag, sprachen 23,3 Prozent der Patienten an. Ebenso zeigte die EGFR-/ALK- positive Kohorte in der ATLANTIC-Studie unter einer PD-L1-Hemmertherapie ab der dritten Linie in Bezug auf Ansprechen und progressionsfreies Überleben schlechtere Ergebnisse als die Wildtypkollektive. Es empfiehlt sich daher, das Ergebnis der molekulargenetischen Testung mittels Next Generation Sequencing (NGS) auf jeden Fall abzuwarten, auch wenn dafür eine

© Science Photo Library

zeitliche Verzögerung des Behandlungsbeginns um einige Tage in Kauf zu nehmen ist.

Nach dem Start einer zielgerichteten Therapie kommt es langfristig zum Auftreten von Resistenzen; idealerweise sollten diese identifiziert und gezielt mit Folgetherapien behandelt werden. Diese sequenzielle Vorgangsweise ist etwa bei EGFR-, ALK-, ROS1-, oder NTRK-Aberrationen möglich. Die Resistenzbestimmung, zur besseren Therapieplanung, kann dann über eine Blutabnahme (Liquid Biopsy) oder Rebiopsie erfolgen. Erst nach dem Ausschöpfen der verfügbaren Targeted Therapies werden platinhaltige Chemotherapien allein oder in Kombination mit Immuncheckpoint-Inhibitoren mit oder ohne Antiangiogenese empfohlen.

EGFR- und ALK-positive Tumore

Im Setting des EGFR-mutierten Bronchialkarzinoms etablierte die FLAURA-Studie den Drittgenerations-Tyrosinkinaseinhibitor (TKI) Osimertinib als Erstlinienoption. Allerdings erfolgte die Testung in der Studie nur gegen die Erstgenerations-TKIs Gefitinib und Erlotinib, und die Verlängerung des Gesamtüberlebens im Prüfarm war bei aller Signifikanz knapp (HR: 0,80; p = 0,046). In einigen Subgruppen, wie jener mit der häufigen L858R-Mutation, resultierte kein Benefit. Im Gesamtkonzept ergibt sich ein Nachteil nach dem Versagen von Erstlinien-Osimertinib, da Resistenzmutationen wie C797S nur in einem geringen Prozentsatz auftreten. Dagegen kann bei einem substanziellen Anteil der Patienten nach Behandlung mit Erst- oder Zweitgenerations-TKIs mit einer T790M-Resistenzmutation gerechnet werden. Hier lässt sich mit Osimertinib als Folgetherapie häufig ein ausgezeichnetes Ansprechen und somit insgesamt eine sehr lange progressionsfreie Periode erzielen. Bereits in der Erstlinie kann die Art der Mutation Hinweise in Bezug auf die Therapiewahl geben; so erscheint bei Vorliegen einer Deletion 19 der Zweitgenerations-TKI Afatinib und bei L858R-Mutation die Kombination aus Erlotinib und Ramicirumab besonders geeignet.

Eine seltene EGFR Mutation stellt die Insertion 20 dar, wo die bisher verfügbaren EGFR TKIs kaum Wirksamkeit zeigten. Seit Februar 2022 ist mit Amivantamab hier ein neuer monoklonaler Antikörper (MET und EGFR Inhibitor) in der zweiten Therapielinie zugelassen, der eine deutliche Verbesserung des Überlebens und Ansprechens bei guter erhaltener Lebensqualität bedeutet.

Auch beim ALK-positiven Lungenkarzinom ist die Sequenzierung eine vielversprechende Strategie, umso mehr, als mittlerweile fünf registrierte TKIs zur Verfügung stehen. Zuletzt wurde Lorlatinib als Erstlinientherapie auf der Basis der CROWN-Studie in den USA zugelassen. Im Vergleich zu Crizotinib bewirkte die Substanz eine Reduktion des Risikos für Progression und Tod um 72 Prozent. Als derzeitiger Erstlinienstandard gelten Brigatinib und Alectinib. Alle drei neueren ALK Inhibitoren (ALKi) Alectinib, Brigatinib und Lorlatinib weisen eine sehr gute Hirngängigkeit auf, sodass daher auch in den meisten Fällen eine Ganzhirnradiatio vermieden werden kann. Die verfügbaren ALKi werden auch häufig sequenziell gegeben, wobei die richtige Sequenz unklar ist. →

Tab. 1: Zielgerichtete Substanzen, die in Österreich für die Behandlung von Patienten mit Lungenkarzinomen verfügbar sind.

Target	Zugelassene Substanzen	Im Rahmen von Studien oder Named-Patient-Programmen verfügbare Substanzen
EGFR	Gefitinib, Erlotinib ± Ramucirumab, Afatinib, Osimertinib, Dacomitinib	
EGFR-Insertion 20	Amivantamab	Mobocertinib, Pozotinib, Tarloxotinib, CLN-081
ALK	Crizotinib, Ceritinib, Alectinib, Brigatinib, Lorlatinib	Ensartinib, Repotrectinib
KRASG12C	Sotorasib	Adagrasib
ROS1	Crizotinib, Entrectinib, Lorlatinib	Repotrectinib
BRAF	Dabrafenib/Trametinib	
NTRK	Larotrectinib, Entrectinib	
c-MET (Amplifikation/Mutation)	Tepotinib	Crizotinib, Capmatinib
HER2		Afatinib, Poziotinib, Trastuzumab deruxtecan
BRCA1/2		Olaparib
RET	Selpercatinib, Pralsetinib	Alectinib
NRG1		Afatinib

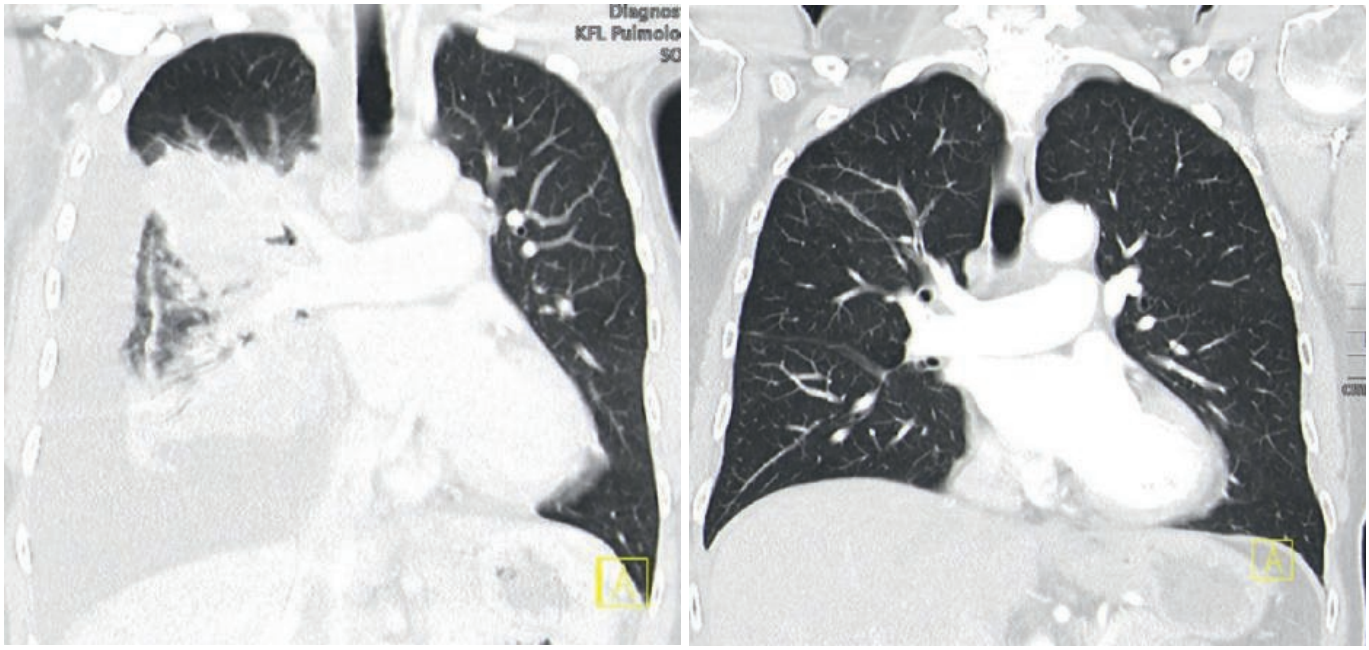


Abb. 1: 69-Jährige Nieraucherin mit NSCLC rechts zentral Stadium IV T4 N3 M1c mit malignem Pleuraerguss und Hirnmetastasen.
Bei RET-Fusion kam es zu einer Vollremission unter Selpercatinib; Patientin seit 1 ½ Jahren unter zielgerichteter Therapie Selpercatinib
a: CT Thorax vor Therapiestart
b: CT Thorax mn drei Monate nach Therapiestart
© Dr. Maximilian Hochmair

RET-Fusion & KRAS-Mutation

RET-Fusionen, die bei NSCLC mit einer Häufigkeit von zwei Prozent auftreten, zeigen eine gegenseitige Exklusivität mit anderen Driver-Aberrationen. Der selektive RET-Hemmer Selpercatinib erwies sich unter Studienbedingungen als hocheffektiv, wobei eine intrakranielle Ansprechrate von über 80 Prozent auffiel (Abb. 1). Eine von uns durchgeführte Studie in zwölf Ländern unter Real-Life-Bedingungen ergab ebenfalls anhaltende systemische und intrakranielle Aktivität von Selpercatinib bei insgesamt 50 therapienaiven und vorbehandelten Patienten. Deutliche Benefits im Bereich des zerebralen und systemischen Ansprechens brachte auch der RET-Inhibitor Pralsetinib in der Phase-I/II-Studie ARROW mit sich.

Ein maßgeblicher Fortschritt gelang im Bereich des KRAS-mutierten Lungenkarzinoms. Obwohl es sich bei der KRAS-Mutation mit ca. 13 Prozent um eine häufige Aberration handelt, existierte lange Zeit kein zielgerichteter Ansatz. In der pivotalen Phase-II-Studie CodeBreaK 100 konnte nun die Effektivität des TKI Sotorasib in der Subgruppe mit $KRAS^{G12C}$-mutierten Tumoren nachgewiesen werden. Massiv vorbehandelte Patienten erreichten unter dieser Behandlung in mehr als 80 Prozent der Fälle eine Krankheitskontrolle. Eine Zulassung für Sotorasib ist in Österreich ab dem zweiten Quartal zu erwarten. Über Early Acess Programme bzw. Studien gibt es aber schon Erfahrung mit der Substanz in Österreich. Es ist zu hoffen, dass in Zukunft auch bei anderen Subtypen der KRAS-Mutation effektive Substanzen verfügbar werden.

Erstmalige Zulassung einer zielgerichteten Therapie im frühen Erkrankungsstadium

Zielgerichtete Therapien waren bisher nur im Stadium IV zugelassen. Eine absolute Neuerung stellt der Einsatz von Osimertinib bei postoperativen Patienten seit dem Sommer 2021 dar. In der ADAURA Studie erhielten nach der Operation Patienten mit NSCLC und EGFR Mutation (Del 19 oder L858R) Osimertinib. Das Erkrankungsfreie Intervall (DFS) konnte dadurch deutlich verlängert werden. Die Gesamtüberlebensdaten fehlen zwar noch, aber aufgrund des beachtlichen DFS, welches klar statistisch signifikant war (HR 0,21), wurde erstmalig eine zielgerichtete Therapie beim Lungenkrebs in einem frühen Erkrankungsstadium gegeben. In ähnlichen Therapiesituationen wie ALK, RET … sind Studien zu erwarten, Zulassungen fehlen aber bisher noch. ←

Literatur beim Verfasser

OA Dr. Maximilian Hochmair
Leiter der pneumo-onkologischen Ambulanz und Tagesklinik, Abteilung für Innere Medizin und Pneumologie, Klinik Floridsdorf und Karl Landsteiner Institut für Lungenforschung und pneumologische Onkologie

Infektionen in der Pneumologie

EFFEKTE VON COVID-19

Wie sich COVID-19 auf andere Infektionskrankheiten ausgewirkt hat und welche Lehren aus der Pandemie gezogen werden können, erläutert OA Helmut Salzer von der Klinik für Lungenheilkunde des Kepler Universitätsklinikums und Leiter des Arbeitskreis Infektiologie und Tuberkulose der ÖGP, im Gespräch mit Sophie Fessl.

Wie hat sich COVID-19 auf andere infektiöse Lungenerkrankungen ausgewirkt? Die COVID-19 Pandemie hatte einen enormen Einfluss, vor allem auf die Tuberkulose-Pandemie. In den letzten Jahrzehnten gab es viele Bemühungen, um die Zahl der Tuberkulose-Infektionen zu reduzieren. Das war teilweise eine Erfolgsgeschichte, mit einem weltweiten Rückgang der Infektionen – doch durch COVID-19 hat sich das total verändert.

Inwiefern? Weltweit hatten wir 2020, nach Rechenmodellen der WHO, 10 Millionen Tuberkulose-Neuinfektionen, davon wurden 5,8 Millionen formell diagnostiziert. Das sind 18 Prozent weniger Diagnosen als noch im Jahr 2019, außerdem haben laut WHO 21 Prozent weniger Menschen eine präventive Therapie gegen Tuberkulose erhalten. 2020 ist auch die Anzahl der Personen, die an Tuberkulose starben, erstmal seit 2005 wieder gestiegen. Insgesamt ist das eine bedenkliche Entwicklung für eine Infektionserkrankung. Der Einbruch an diagnostizierten Zahlen kommt hauptsächlich aus Ländern, die stark von COVID betroffen waren, wie Indien. Denn

© privat

Viele Patienten, die eine präventive Tuberkulose-Therapie benötigt hätten, haben diese nicht erhalten.

COVID bindet viele Ressourcen, die auch für die Tuberkulose-Bekämpfung notwendig wären. Auch bei der Tuberkulose benötigt man eine Umgebungsdiagnostik und Contact Tracing, um dann bei Personen mit latenter Infektion eine präventive Therapie durchzuführen. Doch durch COVID haben viele Personen, die eine präventive Therapie benötigt hätten, um eine aktive Erkrankung zu verhindern, diese nicht erhalten. Global betrachtet gab es hier also enorme Rückschritte.

Wie war die Tuberkulose-Situation in Österreich? Auch in Österreich haben wir eigentlich eine Erfolgsgeschichte, mit einem kontinuierlichen Rückgang an Infektionen. Aktuell haben wir zwar keine genauen Zahlen, wie sich COVID auswirkt. Doch während der COVID-Wellen haben wir im Krankenhaus kaum Tuberkulose-Patienten gesehen. Erst wenn die Welle vorbei war, haben wir wieder vermehrt Tuberkulose-Patienten aufgenommen – und diese hatten einen schwereren Verlauf. Gemäß Meldungen der AGES wurden in Österreich 2021 nur 388 Tuberkulose-Fälle diagnostiziert, ein Rückgang im Vergleich zum Durchschnitt von rund 500 Neudiagnosen pro Jahr. Das hängt nicht damit zusammen, dass tatsächlich weniger Personen infiziert wurden, sondern dass die Infektionen unentdeckt blieben.

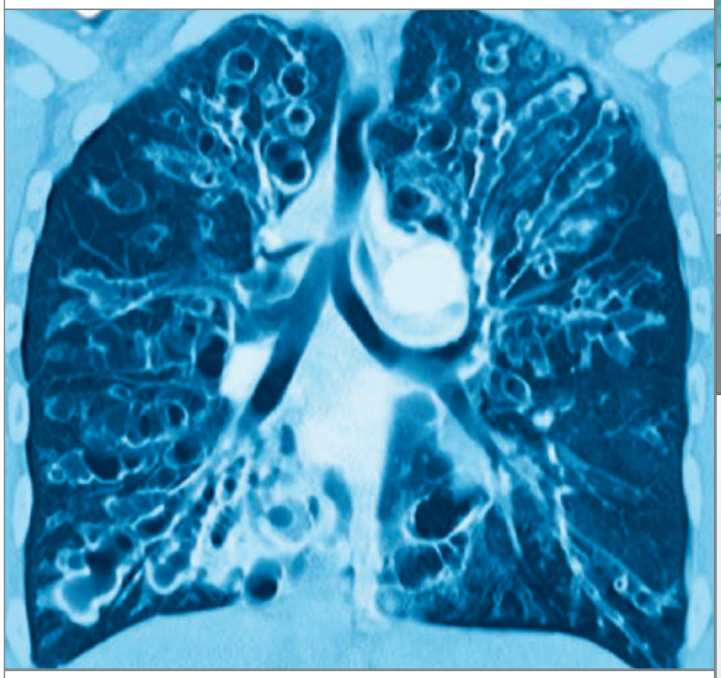
Wie wirkte sich COVID auf andere Lungeninfektionen aus? Wir sahen während der COVID-Pandemie auch eine Abnahme an anderen Infektionskrankheiten der Lunge. Ein Beispiel sind Infekt-assoziierte Exazerbationen der COPD. Diese Ereignisse sahen wir zum Höhepunkt der Pandemie-Wellen viel seltener als sonst. Einerseits aufgrund →

des negativen Effekts, dass nämlich diese Patienten den Besuch im Krankenhaus scheuten. Andererseits aber wegen des positiven Effekts durch die Hygienemaßnahmen. Aufgrund des Maskentragens und der Kontaktbeschränkungen kam es zu weniger Infektionen und damit weniger Exazerbationen. Daten aus Südkorea zeigten, dass die Pneumonie- und Influenza-assoziierten Exazerbationen im Zeitraum von Februar bis Juli 2020 im Vergleich zu den vier Jahren vor der COVID-Pandemie deutlich zurückgegangen sind.

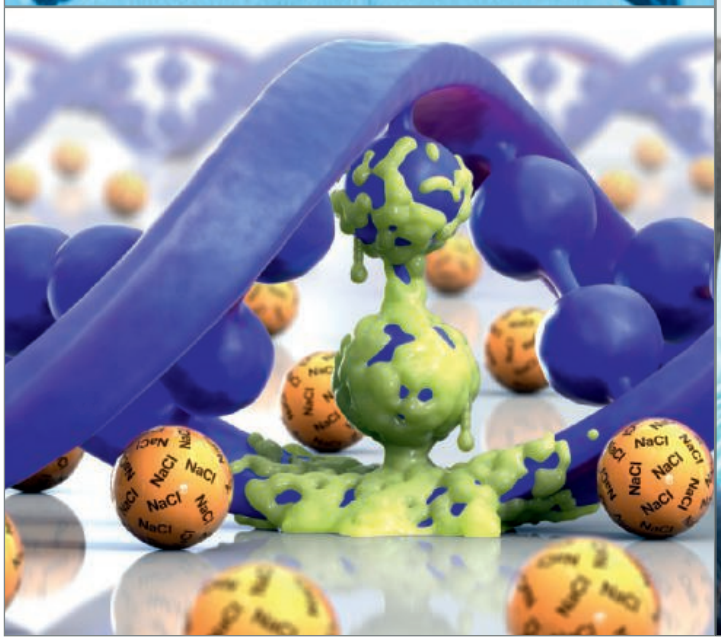
Welche positiven Effekte aus der COVID-Pandemie könnten mitgenommen werden? Das Maskentragen hat positive Auswirkungen auf andere Virusinfektionen, wie z.B. die saisonale Influenza. In den letzten Jahren hatten wir in den Wintermonaten viele stationäre Patienten aufgrund von Influenza. Im Winter 20/21 aber hatten wir stationär keinen einzigen Influenza-Patienten, auch im Winter 21/22 haben wir noch keine Influenza-Patienten aufnehmen müssen. Das ist enorm, wenn man bedenkt, dass wir laut Schätzungen im Winter 2016/17 über 4000 Todesfälle aufgrund von Influenza hatten. Das ist ein erheblicher Unterschied zu jetzt, wo wir Influenza nur sporadisch sehen – es bleibt spannend abzuwarten, wie die Entscheidungsträger in Zukunft damit umgehen, im Wissen, dass die saisonale Influenza durch Maskenpflicht im Winter stark beeinflusst werden kann.

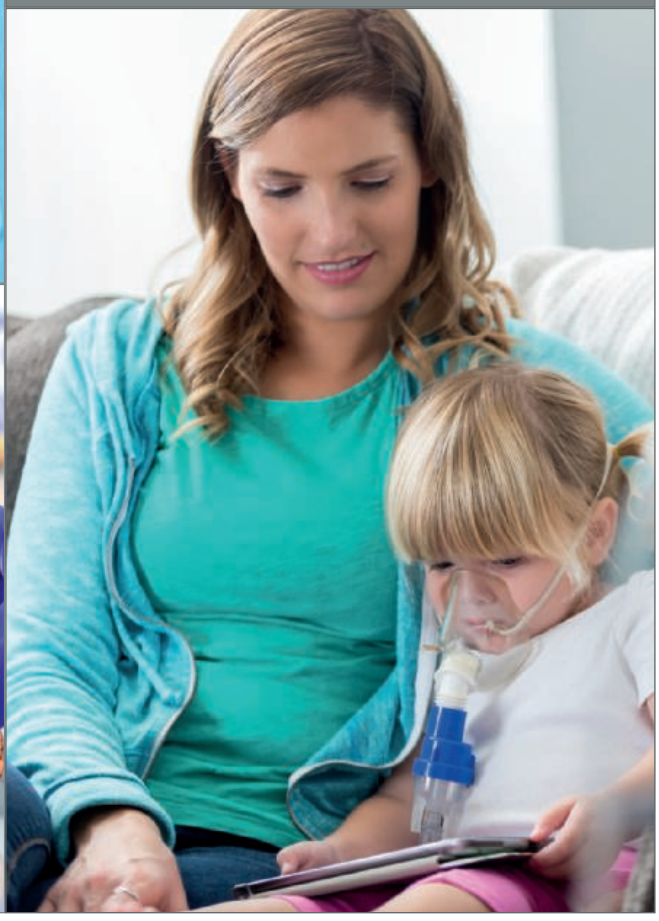
Die für COVID geschaffenen Ressourcen könnten in Zukunft positiv genutzt werden, um saisonale Virusinfektionen besser zu beherrschen.

Welche Lehren würden Sie ziehen? Die für COVID geschaffenen Ressourcen könnten in Zukunft positiv genutzt werden, etwa indem Influenza und RSV meldepflichtige Infektionen werden. Das IT-System von COVID könnte auf diese Erkrankungen angewendet werden, was einen sehr positiven Effekt zur Beherrschung dieser saisonalen Virusinfektionen hätte. Auch im Hinblick auf die Tuberkulose könnten wir COVID positive Aspekte abgewinnen. In Ressourcen-limitierten Ländern wurde während der COVID-Pandemie die molekulare Diagnostik aufgebaut, etwa mit PCR-Geräten zum Virusnachweis. Mit diesen Geräten gelingt natürlich auch der Tuberkulose-Nachweis, somit könnte man die Tuberkulose-Diagnostik in diesen Ländern erheblich verbessern. ←



Fakten





© SPL, picturedesk.com; iStock

FAKTEN

Cystische Fibrose

Cystische Fibrose trifft mehrere Organsysteme, daher ist eine multiprofessionelle und interdisziplinäre Behandlung bei dieser häufigsten der angeborenen seltenen Erkrankungen notwendig.

Diagnose

- Verdachtsdiagnose bei Nachweis erhöhter Pankreas-Proteine im Säuglingsalter durch Neugeborenen-Screening
- Bestätigung bei 25 Prozent der Screening-positiven Kinder durch Schweißtest
- Schweißtest ab 3kg Körpergewicht und einem Alter von zwei Wochen durchführbar
  - pathologisch bei Chloridwerten >60 mÄ/l
  - grenzwertig bei Werten zwischen 30 und 60 mÄ/l
- genetische Bestimmung der Mutationsart
  - mehr als 2.000 Mutationen bekannt
  - Mutation dF508 kommt in Österreich homozygot bei 49 Prozent der Patienten und compound heterozygot bei 35 Prozent der Patienten vor
- Mutation führt zu Fehlbildung des CFTR-Proteins, in Folge verminderter Salztransport und verstärkte Schleimbildung

Heterogene Symptome

- chronische Bronchitis
- oftmalige Pneumonie
- Nebenhöhlenentzündungen
- NNH-Polypen
- Verdauungsschwäche mit Diarrhoe, fettigen Stühlen und Bauchkoliken
- vermindertes Gedeihen
- vermehrter Salzverlust
- Leberbeteiligung
- ab dem Jugendalter zusätzliches Auftreten eines Diabetes mellitus möglich

Therapie

Symptomatische Therapie

- ab Diagnosestellung, organspezifisch
- Inhalationstherapie: zweimal täglich als Feuchtinhalation mit Beta-2-Mimetika, hypertoner NaCL-Lösung oder Dornase-alpha
- Physiotherapie: angepasst an Alter und Zustand des Patienten, Ziel ist eine sekretfreie Lunge zur Verminderung der Besiedelung mit Bakterien.
- Antibiotika: bei pulmonaler Exazerbation und bei Keimnachweis im Respirationstrakt. Dosierung meist doppelt so hoch wie bei gesunden Personen, Therapie sollte zwei Wochen nicht unterschreiten; auch i.v. Antibiose zum Teil erforderlich
- Inhalative Antibiotika: Eckpfeiler der Therapie bei Erstnachweis von Pseudomonas aeruginosa und bei chronischer Besiedelung
  - On/off-Schema mit Tobramycin, Colistin, Aztreonam, Levofloxacin bei chronischer Pseudomonasbesiedelung – sequentiell oder alternierend

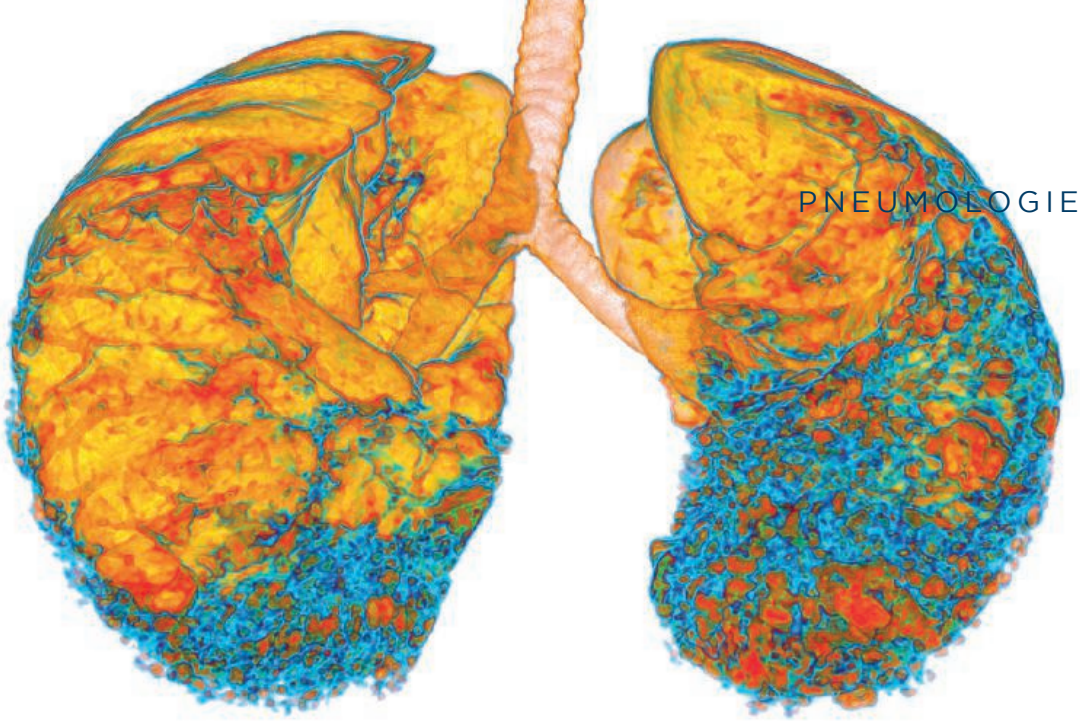
Gastroenterologische Therapie

- bei nachgewiesener Pankreasinsuffizienz ab Diagnosestellung
- Enzyme als Mikropellets in Kapseln verabreicht
- Gabe bei jeder Mahlzeit erforderlich
- Dosierung hängt vom Fettgehalt der Ernährung ab
- zusätzlich Substitution mit fettlöslichen Vitaminen & Therapie mit Ursodesoxycholsäure
- orale Salzsubstitution

Kausale Therapie

- beeinflusst Aufbau und Funktion des CFTR-Proteins
- systemisch wirksam mit Verbesserung aller betroffenen Organsystemen
- Correctoren – verbessern den Aufbau des CFTR-Proteins
- Potentiatoren – aktivieren die Funktion des CFTR-Proteins
- Kombination Tezacaftor-Elexacaftor-Ivacaftor aktiviert CFTR-Protein auf 40 Prozent und ist für 85 Prozent der CF-Bevölkerung geeignet
- Klinische Vorteile:
  - signifikant verbesserte Gewichtszunahme
  - Lungenfunktionsverbesserung
  - Reduktion der pulmonalen Exazerbationen mit späterer Keimbesiedelung
  - Reduktion der Antibiotika-Gabe

Quelle: OÄ Dr. Sabine Renner, Cystische Fibrose, ÖÄZ-Spezial Pneumologie 2020 und OÄ Dr. Sabine Renner & Kevin Cobb, BSc, Cystische Fibrose, ÖÄZ-Spezial Rare Diseases 2021



© KH Fung / Science Photo Library

Interstitielle Lungenerkrankungen

ÜBERSICHT UND AKTUELLE EMPFEHLUNGEN

Bei den interstitiellen Lungenerkrankungen handelt es sich um ein heterogenes Krankheitsbild, mehr als 150 unterschiedliche Formen sind beschrieben. Die korrekte Diagnosestellung erfordert interdisziplinäre Zusammenarbeit und gleicht oft einer Detektivarbeit.

Interstitielle Lungenerkrankungen (Interstitial lung disease, ILD) sind durch entzündliche, granulomatöse und fibrosierende Prozesse unterschiedlicher Ausprägung charakterisiert. Obwohl die interstitiellen Lungenerkrankungen zu den seltenen Erkrankungen gezählt werden, sind mehr als 150 unterschiedliche Formen beschrieben. Ihnen ist gemein, dass die Pathologie im Lungeninterstitium stattfindet. Die Behandlung richtet sich nach den auslösenden Faktoren und pathologischen Prozessen und umfasst antifibrotische, antiinflammatorische, immunmodulierende sowie präventive Maßnahmen.

Klinisch präsentiert sich diese Krankheitsgruppe oft durch Dyspnoe, trockenen Husten, sowie inspiratorisches Knisterrasseln (Sklerosiphonie). Funktionelle Einschränkungen manifestieren sich durch eine lungenfunktionelle Restriktion, Diffusionsstörung, sowie verminderte Compliance und Hypoxämie. Die korrekte Diagnosestellung ist essentiell für die Wahl der Therapie, und ist häufig eine fächerübergreifende Detektivarbeit.

Häufigkeit und Klassifikation

Die aktuell gültige Klassifikation der ILD umfasst vier Gruppen (siehe Abb. 1). Zunächst wird zwischen ILD mit bekannter und unbekannter Ursache unterschieden. Zu den ILD mit bekannter Ursache werden unter anderem die Arzneimittel-induzierten ILD (z.B. durch Amiodaron oder Methotrexat) oder die Kollagenose- und Rheumatisch-assoziierten ILD gezählt. Die Ursache einer Reihe von weiteren heterogenen ILD ist nach wie vor nicht restlos geklärt, sie werden als idiopathische interstitielle Pneumonien (IIP) zusammengefasst. Die häufigste und wichtigste Subgruppe ist hier die idiopathische pulmonale Fibrose (IPF). Weitere Formen sind zum Beispiel die idiopathische nicht spezifische interstitielle Pneumonie (iNSIP), die raucherassoziierte respiratorische Bronchiolitis ILD (RB-ILD), oder die kryptogen organisierende Pneumonie (COP). Die dritte Gruppe umfasst granulomatöse ILDs, zu denen die Sarkoidose und die exogen allergische Alveolitis (EAA) gerechnet werden. Die EAA wird gemäß rezenten Empfehlungen wiederum in eine fibro- →

→ tische und in eine nicht-fibrotische Form unterschieden. Der vierten Gruppe werden schließlich „andere", sehr seltene ILD zugerechnet, wie zum Beispiel die Lymphangioleiomyomatose (LAM), oder die Langerhanszellhistiozytose (HX).

In den letzten Jahren wurde außerdem eine Gruppe von ILD definiert, der theoretisch jegliche der oben genannten Entitäten zugerechnet werden kann. Sie zeichnen sich durch einen progredienten Verlauf aus, trotz optimaler therapeutischer Maßnahmen. Die Verschlechterung wird klinisch und/oder radiologisch festgestellt und diese Gruppe wird als progredient fibrosierende ILD (pf-ILD) zusammengefasst.

Exakte Zahlen zur Epidemiologie der ILD in Österreich sind nicht vorhanden. Zusätzlich muss auch von einer Dunkelziffer ausgegangen werden. Schätzungsweise sind in Österreich zumindest 8.500 Menschen betroffen. Die Sarkoidose ist mit einer Prävalenz von mindestens 30 pro 100.000 Einwohner die häufigste interstitielle Lungenerkrankung in Europa und dürfte demnach auch in Österreich die häufigste ILD Diagnose darstellen. Kollagenose- und rheumatisch-assoziierte ILD weisen eine Prävalenz von 12 pro 100.000 auf. Die IPF stellt mit einer Prävalenz von 8,2 pro 100.000 etwa 12 Prozent aller ILD-Fälle dar. Mindestens fünf Prozent werden aber auch den „nicht-klassifizierbaren" ILD zugeschrieben.

Diagnostische Möglichkeiten

Die Diagnostik von ILD kann durchaus herausfordernd sein. Oft ist eine Kombination aus Anamnese, klinischer Untersuchung, Laborbefunden, lungenfunktioneller Funktionsuntersuchungen, bildgebenden Untersuchungen, sowie Lungenbiopsie und bronchoalveolärer Lavage erforderlich.

Bei der Anamneseerhebung sollte die Exposition potenziell fibrosierender Substanzen im beruflichen und privaten Umfeld beachtet werden, wobei einige Noxen erst mit einer Latenzzeit eine ILD auslösen können. Darüber hinaus sollte eine vollständige Medikamentenanamnese erhoben werden. Die Website www.pneumotox.com (auch als App verfügbar) hilft potentielle Medikamente zu identifizieren. Eine Allergie-Anamnese bzw. Details zum Beschwerdebeginn oder auslösende Situationen sind insbesondere hinsichtlich der Differentialdiagnose EAA unabdingbar: Auslöser sind Antigene von Tierproteinen (z.B. Vogelproteine, u.a.), Mikroorganismen (z.B. Pilzsporen, Aktinomyzeten, u.a.) oder chemische Stoffe (z.B. Isocyanate, u. a.).

Auch die Familienanamnese spielt eine Rolle. Zwar tritt z.B. die familiäre Form der IPF nur selten auf, die Anamnese kann aber entscheidende Hinweise liefern. Vordefinierte Fragebögen können eine fokussierte Anamnese erleichtern (z.B. über die Webseite der österreichischen Gesellschaft für Pneumologie abrufbar; www.ogp.at)

Die Symptomatik von ILD ist meist unspezifisch und besteht häufig aus Dyspnoe und trockenem Husten. Die Patienten berichten oftmals von Belastungsdyspnoe als initialem Symptom. Bei der Auskultation findet sich aber bereits früh ein typisches Knisterrasseln. Die Auskultation ist daher ein unverzichtbares Instrument in der Diagnosestellung und im Krankheitsverlauf. Uhrglasnägel und Trommelschlegelfinger werden in variabler Frequenz vorgefunden.

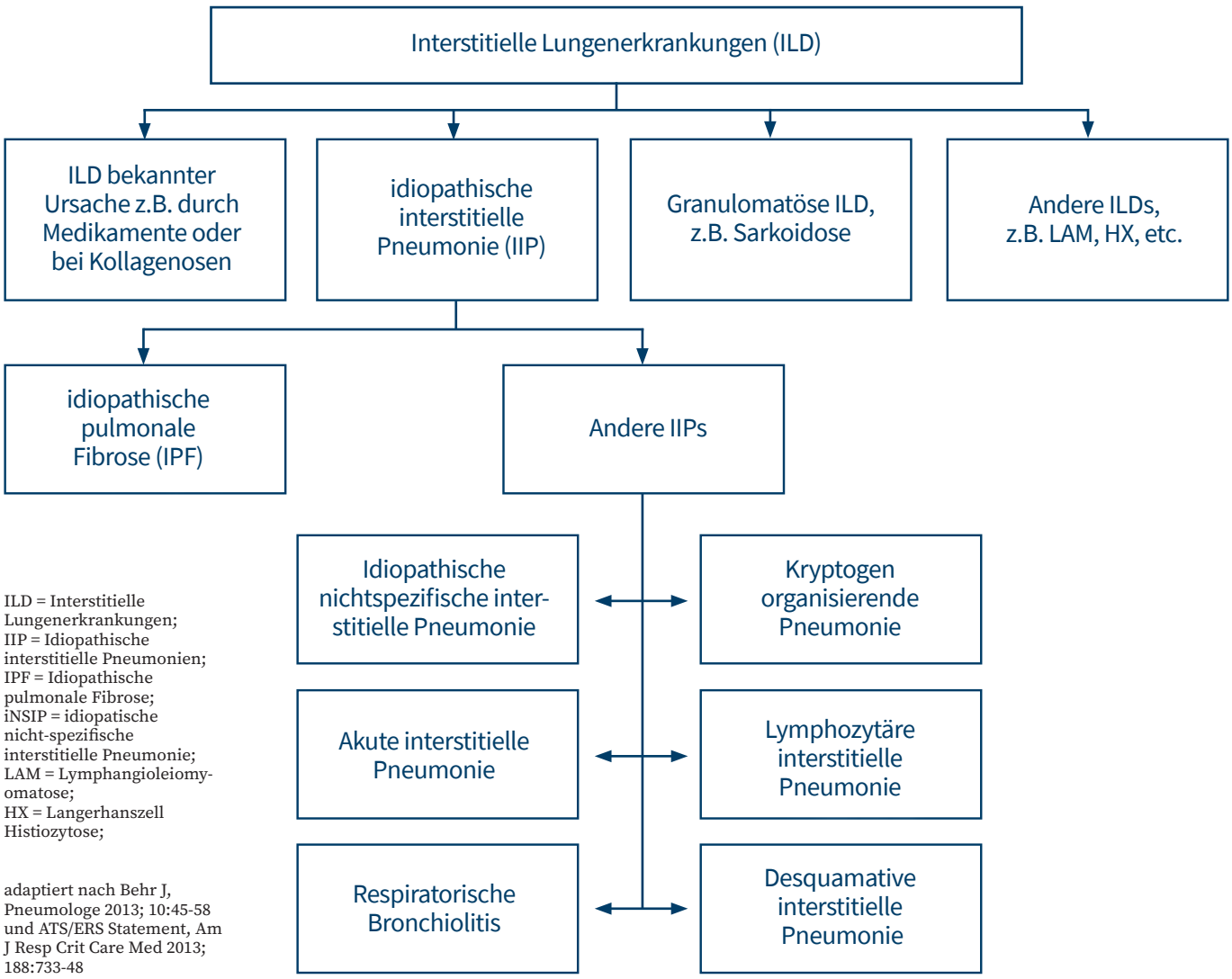
Laborserologische Untersuchungen umfassen die Bestimmung des Blutbildes und Differentialblutbildes, Nieren- und Leberfunktionsparameter sowie Entzündungsparameter. Weiters sollte auch eine Autoimmunserologie bestimmt werden: antinukleare Antikörper und Subsets, antineutrophile zytoplasmatische Antikörper, Anti-Basalmembran-Antikörper, Rheumafaktor und Anti-CCP-Antikörper können entscheidende Hinweise liefern. Manchmal stellt die Lunge auch die erste Organmanifestation einer Kollagenose dar. Bei Verdacht auf eine EAA ist die Bestimmung von spezifischen Immunglobulin-G-Antikörpern (sIgG) hilfreich. Neben einem Panel mit den gängigsten Antigenen (z.B. Schimmelpilze und Vogelproteine) können je nach Anamnese spezifische Antigene ergänzt werden. Allerdings muss bedacht werden, dass bei den sIgG nicht zwischen Sensibilisierung und krankheitsauslösender Exposition unterschieden werden kann. In ca. 60 Prozent der Fälle bleibt die auslösende Quelle unerkannt.

Die Auskultation ist ein unverzichtbares Instrument in der Diagnosestellung und im Krankheitsverlauf.

Lungenfibrosen verursachen in der Lungenfunktion typischerweise eine restriktive Ventilationsstörung, die sich in einer Reduktion der totalen Lungenkapazität und der Vitalkapazität äußert. In der frühen Phase kann bei normaler Lungenfunktion oftmals bereits eine Diffusionsstörung gefunden werden. Variable gemischte Befunde wie das Vorliegen einer gleichzeitigen Obstruktion und Restriktion sind aber ebenfalls möglich. Die Lungenfunktion sollte immer in Kontext zur klinischen Symptomatik und den weiteren diagnostischen Parametern gesetzt werden. Sie ist aber auch unverzichtbar im Rahmen der Verlaufskontrollen.

ILD verursachen eine Gasaustauschstörung (Hypoxämie) und später im Verlauf eventuell auch eine ventilatorische Insuffizienz. Die Hypoxämie tritt zunächst erst bei Belastung auf. Demgemäß zeigt sich unter Belastung ein Abfall des Sauerstoffpartialdruckes und ein Anstieg der alveolar-arteriellen-Druckdifferenz, die durch die verminderte Permeabilität der vernarbten, verdickten alveolokapillären Membran verursacht wird.
Die Bildgebung spielt bei ILD eine zentrale Rolle. Der Goldstandard ist die hochauflösende Computertomographie des Thorax (HR-CT), mit einer Schichtdicke von 1 mm. Das Thoraxröntgen spielt meist nur eine untergeordnete Rolle. Etliche Erkrankungen zeigen bei der HR-CT ein charakteristisches Bild, weshalb dann oftmals auf eine Biopsie verzichtet werden kann. Insbesondere für die IPF gibt es klare bildgebende Di-

Abb. 1: Klassifikation/Einteilung der ILD.



ILD = Interstitielle Lungenerkrankungen;
IIP = Idiopathische interstitielle Pneumonien;
IPF = Idiopathische pulmonale Fibrose;
iNSIP = idiopatische nicht-spezifische interstitielle Pneumonie;
LAM = Lymphangioleiomyomatose;
HX = Langerhanszell Histiozytose;

adaptiert nach Behr J, Pneumologe 2013; 10:45-58 und ATS/ERS Statement, Am J Resp Crit Care Med 2013; 188:733-48

agnosekriterien, die als „usual interstitial pneumonia" Muster (UIP) summiert werden. Für ein UIP Muster ist das Vorhandensein eines Honigwaben-Musters (Honeycombing) essentiell. Hinzu kommen netzartige fibrotische Veränderungen (Retikulationen), Traktionsbronchiektasen und eine basale und subpleurale Prädominanz der Fibrose. Fehlt bei den beschriebenen Veränderungen das Honeycombing, so spricht man von einem „wahrscheinlichem" UIP Muster (probable UIP). Die IPF ist dann noch nicht bestätigt, aber sehr wahrscheinlich und bei Ausschluss anderer Diagnose kann unter Umständen bereits eine antifibrotische Therapie eingeleitet werden. Findet sich weder ein typisches UIP Muster, noch ein „wahrscheinliches" UIP Muster, wird aber trotzdem eine Frühphase der IPF vermutet, so spricht man von einem „unbestimmt für UIP" Muster (Indeterminate for UIP). Eine weitere Diagnostik ist hier in der Regel unerlässlich (siehe Tabelle 1).

Zeigen sich neben den retikulären Verdichtungen mit basaler Prädominanz zusätzlich Milchglastrübungen bei fehlendem oder wenig Honeycombing, so passt das Bild zu einer „nicht spezifischen interstitiellen Pneumonie" (NSIP). Auch andere ILD Formen zeigen einige typische HR-CT Merkmale.

Wenn mittels HR-CT keine eindeutige Diagnose möglich ist, sollte eine invasive Diagnostik angestrebt werden. Die chirurgische Lungenbiopsie ist der bisherige Goldstandard. Sie wird allerdings zunehmend durch die endoskopische transbronchiale Kryobiopsie abgelöst, nicht zuletzt durch positive Daten, z.B. im Rahmen der COLDICE Studie. Die diagnostische Ausbeute der Kryobiopsie ist gering schlechter, bei kürzerer Spitalsaufenthaltsdauer und niedrigerer Mortalität im Vergleich zur chirurgischen Biopsie. Die Komplikationsraten (Pneumothorax und endobronchiale Blutungen) sind akzeptabel und können mittels Einsatz von Bronchusblocker und Durchleuchtung weiter gesenkt werden. Abb. 2 zeigt exemplarisch ein Schnittpräparat einer transbronchialen Kryobiopsie. Die Technik sollte allerdings standardisiert und in erfahrenen Zentren durchgeführt werden. →

Im Falle einer Bronchoskopie kann auch eine Bronchoalveoläre Lavage erfolgen. Die Beurteilung des prädominanten Zellbildes der BAL oder Lymphozytentypisierung kann bei der Differenzierung verschiedener ILD hilfreich sein.

Diagnostik der Idiopathischen Lungenfibrose

Die IPF ist eine Ausschlussdiagnose. Ein UIP Muster ist wegweisend, kann aber auch als Endstadium von progredient fibrotischen Prozessen diverser ILD auftreten. Die IPF Diagnose basiert daher auf dem klinischen Bild (typisch ist ein Auftreten ab dem 60. Lebensjahr; Männer und (Ex-)Raucher sind häufiger betroffen), Vorhandensein eines UIP-Musters in der HR-CT und falls vorhanden eine typische Histologie. Die Diagnose sollte letztlich in einer multidisziplinären Diskussion (MDD) zwischen Pneumologie, Radiologie, Rheumatologie und Pathologie erfolgen. Eine MDD wird jedoch grundsätzlich für sämtliche ILD empfohlen um die Rate an unklassifizierbaren Erkrankungen signifikant zu senken.

ILD-Therapie

Die Therapie der ILD richtet sich nach den auslösenden Faktoren und den jeweiligen pathologischen Prozessen. Aufgrund der Komplexität der verschiedenen Entitäten ist eine Therapieauswahl in einem spezialisierten Zentrum ratsam. Verlaufskontrollen sollten individuell vereinbart werden, dabei kann eine Verknüpfung von Spitals- und niedergelassenen Bereich durchaus sinnvoll sein.

Bei bekanntem Auslöser steht die Beendung oder Vermeidung der auslösenden Noxen im Vordergrund, zum Beispiel bei Raucher-assoziierten Erkrankungen oder Medikamenten-assoziierten ILD. Die Allergenkarenz spielt bei der EAA eine entscheidende Rolle, daher ist eine akribische Suche nach der Ursache essentiell.

Bei der medikamentösen Therapie spielen die immunmodulierende und antifibrotische Therapie eine wesentliche Rolle. Eine immunmodulierende Behandlung sollte zum Beispiel bei Sarkoidose mit Organeinschränkung, bei COP oder iNSIP und anderen ILD erwogen werden. Glukokortikoide stellen in der Regel die Erstlinientherapie dar, der Behandlungszeitraum ist jedoch je nach Erkrankung unterschiedlich. Der Einsatz weiterer Immunsuppressiva zur Cortison-Reduktion ist ebenfalls möglich. Auch Biologika finden zunehmend Anwendung, z.B. bei Vaskulitiden oder therapieresistenten Verlaufsformen.

Die IPF sollte jedenfalls mit den antifibrotischen Medikamenten Nintedanib oder Pirfenidon behandelt werden. Aufgrund von Daten der INBUILD-Studie und der SCENSIS-Studie hat sich der Anwendungsbereich der Antifibrotika zuletzt deutlich erweitert. Sie werden mittlerweile auch bei progredient-fibrosierenden ILD sowie der Sklerodermie-assoziierten ILD angewendet. Fibrotische Veränderungen sind leider kaum reversibel, sodass die Verhinderung einer fortschreitenden funktionellen Einschränkung das primäre Therapieziel darstellt. Dazu leisten auch die pulmonale Rehabilitation, Langzeitsauerstofftherapie und Schulung der Patienten einen wesentlichen Beitrag. Bei bestimmten ILD und bereits deutlicher Einschränkung sollte auch frühzeitig an eine Lungentransplantation gedacht werden. ←

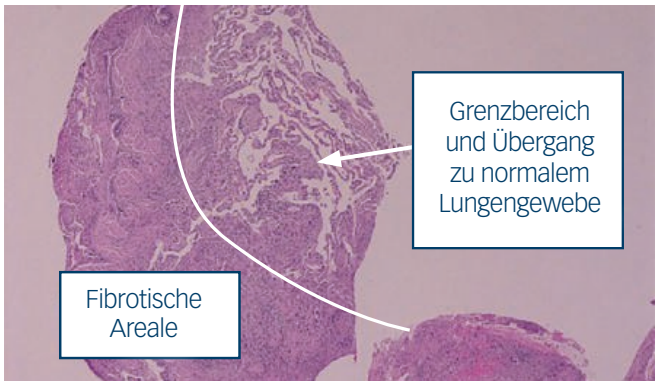


Abb. 2: Histologisches Präparat einer transbronchialen Kryobiopsie bei Lungenfibrose.

In den fibrotischen Arealen sind kaum noch alveoläre Strukturen erkennbar, die alveolokapilläre Membran ist deutlich verbreitert.
© Dr. Klaus Hackner

Literatur bei den Verfassern

OA Dr. Klaus Hackner, Ass. Dr. Felix Schragel
Abteilung für Pneumologie, Universitätsklinikum Krems
Karl Landsteiner Universität für Gesundheitswissenschaften

Tab. 1: Übersicht der HR-CT Muster von idiopathischer Lungenfibrose (IPF) und nicht spezifischer interstitieller Pneumonie (NSIP).

UIP Muster:
- Retikulationen (netzartige fibrotische Veränderungen)
- Basale (manchmal auch diffuse) und subpleurale Betonung der Fibrose
- Periphere Traktionsbronchiektasen oder -bronchiolektasen
- Honeycombing (Honigwabenmuster)
- Fehlen von Veränderungen, die auf eine andere Diagnose hinweisen

Wahrscheinliches (probable) UIP Muster:
- wie UIP aber fehlendes Honeycombing

Unbestimmt (indeterminate) für UIP Muster:
- Subpleurale und basale Betonung
- geringe Retikulationen, ggf. geringe Milchglastrübungen
- Merkmal und/oder Verteilung die auf keine andere spezifische ILD hinweist

NSIP:
- Milchglastrübungen
- Retikuläre Verdichtungen
- Basale Prädominanz mit diffuser oder peripherer Betonung
- Kein oder wenig Honeycombing.

UIP = usual interstitial pneumonia
adaptiert nach Koschel D, Pneumologe 2020; 17:162-68

Alpha-1-Antitrypsin-Mangel

DIAGNOSE UND THERAPIE

Wie sich ein Mangel an Alpha-1-Antitrypsin auswirkt und welche Therapiemöglichkeiten bestehen, beleuchtet Prim. Dr. Markus Rauter, Vorstand der Abteilung für Lungenkrankheiten am Klinikum Klagenfurt, im Gespräch mit Sophie Fessl.

Was versteht man unter einem Alpha-1-Antitrypsin-Mangel? Alpha-1-Antitrypsin schützt die Lunge vor Gewebezerstörung: Makrophagen und neutrophile Granulozyten bauen schädliche Substanzen in den Lungenbläschen ab und setzen dabei das Enzym neutrophile Elastase frei, das die elastischen Fasern der Lunge zersetzt. Bei einer chronischen Schadstoff-Exposition etwa ist die Aktivität der neutrophilen Elastase besonders hoch. Dieser Zersetzung wirkt das Enzym Alpha-1-Antitrypsin entgegen, das in der Leber gebildet wird. Wenn Alpha-1-Antitrypsin fehlerhaft oder mangelhaft gebildet wird, bewirkt das eine überschießende Aktivität der proteolytischen neutrophilen Elastase, die dann das Lungengewebe zerstören kann.

Wie wirkt sich der Alpha-1-Antitrypsinmangel aus? Bei einer genetischen Veränderung wird fehlerhaftes Alpha-1-Antitrypsin gebildet. Diese nichtfunktionsfähigen Proteinvorstufen lagern sich – unter anderem – in der Leber ab, wo sie eine Leberentzündung hervorrufen. Außerdem kann das fehlerhafte Alpha-1-Antitrypsin die Aktivität der neutrophilen Elastase in der Lunge nicht mehr neutralisieren, so kommt es zu chronischen Lungenschäden mit Emphysem und Bronchiektasien.

Welche genetischen Veränderungen sind bekannt? Weltweit wurden über 100 verschiedene Allele des SERPINA1-Gens beschrieben, das für Alpha-1-Antitrypsin kodiert. Diese Allele werden nach der Wanderungsgeschwindigkeit des Proteins in der Serum-Elektrophorese eingeteilt. Während die Normvariante das M-Allel ist, werden häufige, klinisch relevante Mangelformen durch das Z-Allel ausgelöst. Vor allem auf der iberischen Halbinsel ist das S-Allel häufig, das bei uns aber selten klinisch relevant ist. Sehr selten ist die 0-Variante, bei der kein Alpha-1-Antitrypsin nachweisbar ist. Sie macht weniger als ein Prozent aller Alpha-1-Antitrypsin-Allele aus und führt besonders früh zu klinischen Manifestationen.

© Kärntner Ärztezeitung

Geschätzt sind rund 2.500 Menschen in Österreich von einem Alpha-1-Antitrypsin-Mangel betroffen.

Wie viele Menschen sind von einem Alpha-1-Antitrypsin-Mangel betroffen? Geschätzt gibt es in Österreich 2500 im Vollbild mit dem ZZ-Genotypen erkrankte Personen. Allerdings ist das ein Schätzwert, registriert sind derzeit 350 Patienten mit einem ZZ-Genotyp, dazu kommt eine sehr hohe Dunkelziffer. Der Alpha-1-Antitrypsin-Mangel wird autosomal rezessiv vererbt, heterozygote Träger haben in der Regel noch einen ausreichenden Alpha-1-Antitrypsin-Spiegel, sodass keine Symptome hervorgerufen werden.

Wie hoch ist ausreichend? Der Normwert liegt zwischen 80 und 200 mg/dl. Heterozygote Träger produzieren dementsprechend weniger Alpha-1-Antitrypsin, doch der protektive Schwellenwert von 50 mg/dl wird in der Regel nicht unterschritten. Schätzungsweise rund 150 000 Personen in Österreich sind heterozygote Träger des MZ-Genotyps. Bei Menschen mit einem homozygoten Mangel liegen die Serumwerte häufig unter dem protektiven Schwellenwert und man geht davon aus, dass die Erkrankungsschwere umso ausgeprägter ist, je niedriger der Serumwert ist. Es ist davon auszugehen, dass das führende klinische Erkrankungsbild die COPD ist. Schätzungsweise rund zwei bis drei Prozent der COPD-Patienten sind homozygote Träger des ZZ-Genotyps und weisen damit eine relevante Mangelerkrankung auf.

Wie kann ein Alpha-1-Antitrypsin-Mangel diagnostiziert werden? Mit einem Schnelltest kann das Vorliegen eines Z-Alleles, die häufigste Ursache für einen Alpha-1-Antitrypsin-Mangel, ausgeschlossen werden. Dieser einfache Schnelltest kann mit Kapillarblut

durchgeführt werden. Wenn ein Z-Allel vorliegt, kann man den Alpha-1-Antitrypsin-Blutspiegel bestimmen und gegebenenfalls eine Genotypisierung durchführen. In unserer Ambulanz wird jeder neudiagnostizierte COPD-Patient sowie jeder bereits länger erkrankte, nicht getestete COPD-Patient einem Schnelltest unterzogen. Was nicht empfohlen wird, ist ein Screening aller Raucher mit normaler Lungenfunktion oder aller Asthmatiker mit positiver Bronchospasmolyse.

Welche Symptome treten typischerweise bei einem Alpha-1-Antitrypsin-Mangel auf? Wesentlich ist, wenn Patienten einen Mangel haben, entwickeln sie schon in jüngeren Jahren eine COPD mit Lungenüberblähung und Bronchiektasien. Wenn diese Symptome schon in der dritten oder vierten Dekade auftreten, muss man an einen Alpha-1-Antitrypsin-Mangel denken. Im CT-Schnittbild ist das Emphysem panlobulär und basal betont. Andere klinische Manifestationen, bei denen man an einen Alpha-1-Antitrypsin-Mangel denken kann, sind refraktäres Asthma mit inkompletter Bronchospasmolyse, das Vorliegen von Bronchiektasien, sowie Lebererkrankungen unklarer Ursache. Zu den seltenen Manifestationen zählen die nekrotisierende Pannikulitis und die c-ANCA positive Vaskulitis.

Wie können Patienten mit einem Alpha-1-Antitrypsin-Mangel behandelt werden? Therapeutisch kann das Alpha-1-Antitrypsin substituiert werden. Eine wöchentliche Infusionstherapie wird auch in Österreich bei Patienten eingesetzt, die eine eingeschränkte Lungenfunktion und nachgewiesene COPD sowie einen Alpha-1-Antitrypsin-Mangel aufweisen. Hierfür wird Alpha-1-Antitrypsin aus dem Plasma gesunder Spender verabreicht. Es stehen zwei Präparate zur Verfügung: Die ursprüngliche Zulassung war für Patienten mit mittelgradig reduzierter Lungenfunktion, gegenwärtig ist mit einem zweiten Präparat auch die Behandlung unabhängig von der Lungenfunktion möglich. Durch die wöchentliche Infusion wird der Alpha-1-Antitrypsin-Spiegel angehoben, sodass der protektive Schwellenwert von 50 mg/dl überschritten wird. Studien zeigen, dass dadurch die Emphysem-Progression verlangsamt wird, allerdings gibt es keine guten Daten, dass die Substitutionstherapie die Mortalität reduziert oder die Lungenfunktion verbessert.

Gibt es weitere Therapiemöglichkeiten? Wesentliche Voraussetzung für einen Therapieerfolg ist der Nikotinverzicht, im Rahmen der Expositionsprophylaxe muss auch das Passivrauchen eliminiert werden. Neben der Substitution ist auch eine leitlinienkonforme COPD-Therapie mit den entsprechenden inhalativen Präparaten wichtig. Bei einem schweren Emphysem sollten gegebenenfalls eine Langzeitsauerstofftherapie oder eine Heimbeatmung erfolgen. Bei einem heterogenen Lungenemphysem könnte eine Lungenvolumenreduktion beispielsweise mit Ventilimplantation angedacht werden. Um Infektionen vorzubeugen, sollten Patienten gegen Pneumokokken, Influenza und Hepatitis geimpft sein. Wichtig sind außerdem Atemgymnastik, Lungensport und entsprechende Rehabilitationsaufenthalte. Um mit der Erkrankung umgehen zu lernen, können Patienten autogenes Training, Angstabbau und Yoga betreiben.

An welchen Therapieoptionen wird derzeit geforscht? Eine künftige Therapieoption ist rekombinantes Alpha-1-Antitrypsin, das seltener verabreicht werden muss – daran wird derzeit gearbeitet. Ein anderer Ansatz ist die inhalative Verabreichung von Alpha-1-Antitrypsin, allerdings haben Studien noch keinen Beleg für eine klare Verbesserung des Lungenfunktionsabfalls oder einer Mortalitätsreduktion erbracht. Auch an der Herstellung von Inhibitoren der neutrophilen Elastase wird geforscht, wie auch an gentherapeutischen Ansätzen, um den Alpha-1-Antitrypsin-Mangel direkt in den Leberzellen zu therapieren.

Rauchprävention

ÜBERSICHT UND AKTUELLE EMPFEHLUNGEN

Feinstaubbelastung und Tabakrauch führen weiterhin zu vorzeitigen Todesfällen, auch E-Zigaretten sind mit einem bedeutenden Risiko für die Gesundheit verbunden.

Rauch entsteht bei thermischer oder chemischer Zersetzung größerer Moleküle durch unvollständige Verbrennung oder Pyrolyse, das sich bildende Aerosol besteht aus kleinen Staubpartikeln und Flüssigkeitströpfchen, die in der Luft (oder einem anderen Trägergas) schwebefähig sind. Gesundheitliche Folgen von Rauch in der Atemluft wurden zuerst an Arbeitsplätzen erkannt und in der Allgemeinbevölkerung bei den historischen Luftkatastrophen in Ballungsräumen durch Abgase von Industrie, Hausbrand und motorisierten Verkehr, die im Winter bei Inversionswetterlagen in Tal- und Beckenlagen niedergehalten wurden.

Gesundheitliche Auswirkungen von Immission

Zur Prävention akuter Rauchgasvergiftungen bewährten sich in der Umgebungsluft von Städten und Industriegebieten Emissionsbeschränkungen bei Verursachern der Luftverschmutzung. Das Monitoring der Immission und ihrer gesundheitlichen Auswirkungen zeigte, dass akute Folgen mit kurzen Latenzzeiten überwiegend als kardiopulmonale Erkrankungen bei vorgeschädigten und älteren Personen auftreten und deren Lebenserwartung verkürzen. Wesentlich mehr Menschen aller Altersgruppen erfahren durch Rauchpartikel in ihrer Atemluft chronische Folgen und Spätfolgen als Herz-Kreislauf-, Lungen- und Krebserkrankungen.

Allein im Jahr 2016 sind nach Schätzungen der WHO 4,2 Millionen vorzeitige Todesfälle durch Feinstaub (PM2.5) verursacht worden, davon 58 Prozent durch ischämische Herzkrankheiten und Schlaganfälle, 18 Prozent durch COPD und Pneumonien und sechs Prozent durch Lungenkrebs. Außerdem werden durch PM2.5 bakterielle Infektionen (z.B. Tuberkulose) und virale Infektionen (z.B. Influenza, COVID-19) gefördert, besonders in Innenräumen, wo wir die meiste Lebenszeit verbringen. Gesundheitlich sind Masse (PM), Anzahl (PNC), Oberfläche (LDSA) und Chemie lungengängiger Partikel relevant.

Hauptquellen von Rauch sind in Innenräumen entstehende Schadstoffe, die z.B. aus Arbeitsräumen durch Absauganlagen entfernt werden. Zu den wichtigsten Rauchquellen in Wohn-

© Science Photo Library

räumen zählen in Entwicklungsländern Heiz- und Kochstellen ohne funktionierenden Abzug bzw. Kamin, während Tabakrauch in vielen Industrieländern zur häufigsten lebensgefährlichen Luftverunreinigung wurde.

Die Quellstärke der von der Zigarettenspitze entweichenden Schadstoffe ist so hoch, dass die Luftwechselzahlen Sturmstärke erreichen müssten, um das Gesundheitsrisiko in akzeptablen Grenzen zu halten. Erst nachdem der letzte Raucher ein Lokal verlassen hat, sinken die Luftbelastungen durch moderne Lüftungsanlagen auf akzeptable Werte. Ein 30 Minuten lang in einem 60m^3-Raum laufender PKW-Dieselmotor führte zu zehnmal geringerer Feinstaubbelastung als drei nacheinander im Aschenbecher verglosende Zigaretten. Nebenstromrauch von der Zigarettenspitze enthält wesentlich mehr krebsfördernde Schadstoffe (z.B. Nitrosamine) als der Hauptstromrauch. Die Partikelgröße ist im Nebenstromrauch geringer und seine Oberfläche größer, mit der er mit Schleimhautoberflächen in Kontakt kommt. Die kleinsten Partikel gelangen über die Alveolen ins Blut und damit in alle Organe.

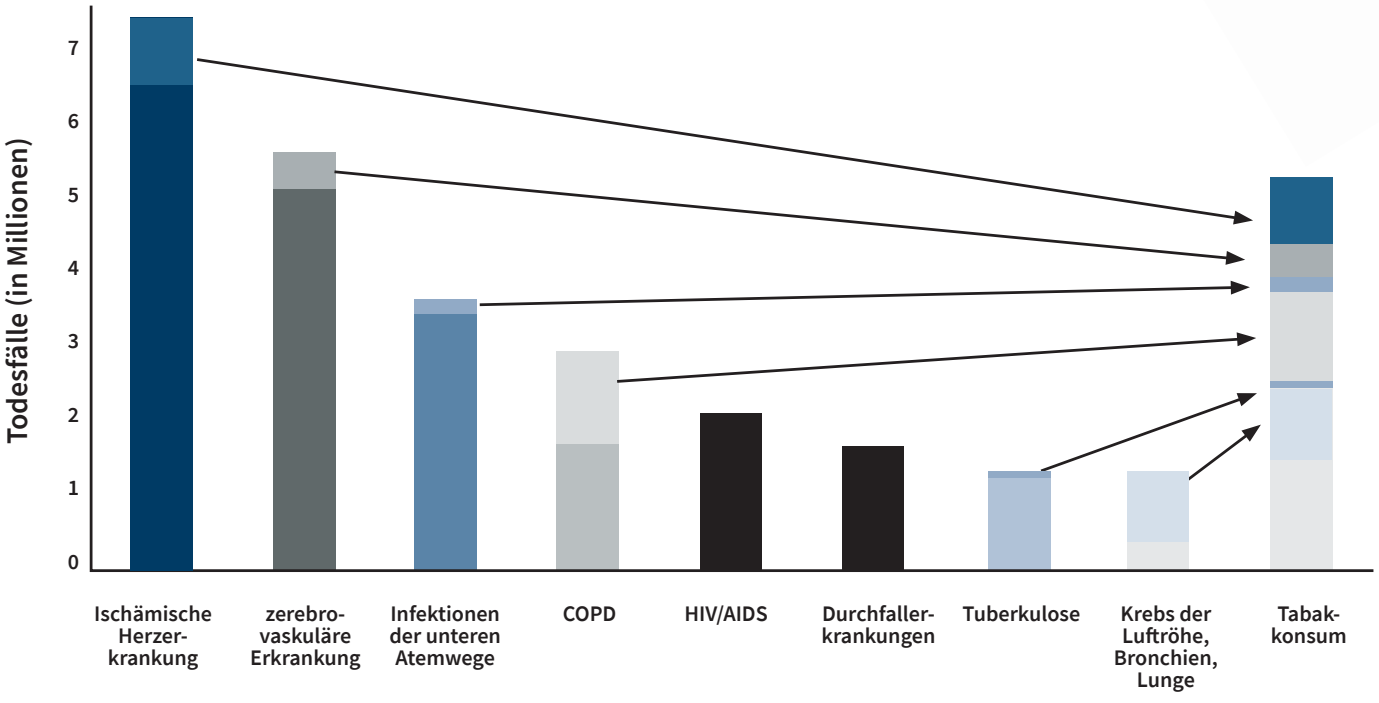
Weder für die Wirkung lungengängiger Rauchpartikel auf das Herz-Kreislaufsystem noch für Karzinogene waren Schwellen nachweisbar, unterhalb derer keine Gefährdung gegeben ist. Die Dosis-Wirkungskurven sind für Tabakrauch im unteren Konzentrationsbereich wesentlich steiler und dürften durch den Nullpunkt verlaufen. Das Rauchen einer einzigen Zigarette pro Tag hat etwa die halbe Risikoerhöhung für Herzinfarkt und Schlaganfall zur Folge wie das Rauchen von zwanzig Zigaretten pro Tag.

Regelmäßiges Passivrauchen erhöht ischämische Herzkrankheiten in vergleichbarem Ausmaß wie leichtes Aktivrauchen. Nur der völlige Verzicht auf das Aktivrauchen reduziert das Gesundheitsrisiko des Rauchers nachhaltig. Gleichzeitig wird die Raumluft für alle von gesundheitsschädigendem Rauch befreit, der über Jahre bei Passivrauchern zu COPD, Herzinfarkt, Insult und Lungenkrebs führt. Auch in Brustdrüse, Harnblase, Cervix, Magen, Pankreas, Mundhöhle und Nasopharynx wird Krebs gefördert, außerdem tritt Diabetes bei Passivrauchern signifikant häufiger auf. Raucher verdoppeln ihr eigenes Diabetesrisiko, erhöhen das Diabetesrisiko ihrer nichtrauchenden Mitmenschen um 22 bis 33 Prozent und verschlimmern die gefürchteten Folgeerkrankungen von Diabetes.

Auswirkungen auf Kinder

Arterien werden durch Sauerstoffradikale und Gifte im Passivrauch geschädigt, wobei auch Wechselwirkungen mit anderen Umweltgiften auftreten. Funktionsstörungen, Versteifung und Wandverdickung durch Passivrauchen sind schon in den Arterien von Kindern und Jugendlichen nachweisbar. Dazu kommen Sympathicus-Aktivierung, Erhöhungen des Blutdrucks und später Störungen des Herzrhythmus und Entwicklung einer Arteriosklerose. Tabakrauchbestandteile wie Nikotin gefährden schon im Mutterleib eine normale Entwicklung →

Abb. 1: Die acht häufigsten Todesursachen (2005) und die Anteile, die auf das Rauchen zurückzuführen sind (WHO, 2008). Nach: WHO Report on the Global Tobacco Epidemic, 2008



→ von Gehirn und Lunge des Kindes, und sind mit Geburtskomplikationen, unreifen und untergewichtigen Neugeborenen assoziiert. Später ist prä- und postnatales Passivrauchen ein Risikofaktor für plötzlichen Säuglingstod (SIDS), Defizite der Lungen- und Hirnfunktion, Hyperaktivität (Aufmerksamkeits- und Konzentrationsstörungen) und Asthma.

Raucher tragen auch mit ihrer Ausatemluft, Haaren, Haut und Kleidung Schadstoffe und Karzinogene in die Wohnung. Diese reichern sich im Hausstaub und an Oberflächen (Teppiche, Vorhänge, Tapeten, Bettzeug, Polstermöbel, Stofftiere) an und werden von dort auch wieder an die Raumluft abgegeben oder über die Haut aufgenommen. Tabakspezifische Nitrosamine nehmen mit der Alterung von „kaltem Rauch" (THS) zu, sind im Hausstaub langlebig und vor allem für Kinder ein Krebsrisiko. Dieser „Rauch aus dritter Hand" verursacht im Tierversuch oxidativen Stress, hormonelle Störungen, sowie erhöhte Insulinresistenz und könnte daher bei Kindern ein Risikofaktor für einen späteren Diabetes Typ II sein. Im Tierversuch verursacht THS Lungenkrebs und in vitro stört er die Entwicklung von Samenzellen. Das Rauchen im Auto oder in der Wohnung hinterlässt also trotz Lüftung eine gesundheitsgefährdende Kontamination, die auch durch Luftreiniger nur ungenügend reduziert wird.

Am gefährlichsten ist Passivrauch aus der Tabak-Zigarette, aber auch E-Zigaretten, erhitzter Tabak und orale Nikotinprodukte sollten in der Schwangerschaft und Stillzeit dem Kind zuliebe gemieden werden. Wahrscheinlich schädigen sogar nikotinfreie E-Zigaretten die Mitochondrien, erhöhen das Asthmarisiko des Kindes und beeinträchtigen seine Hirndurchblutung bis

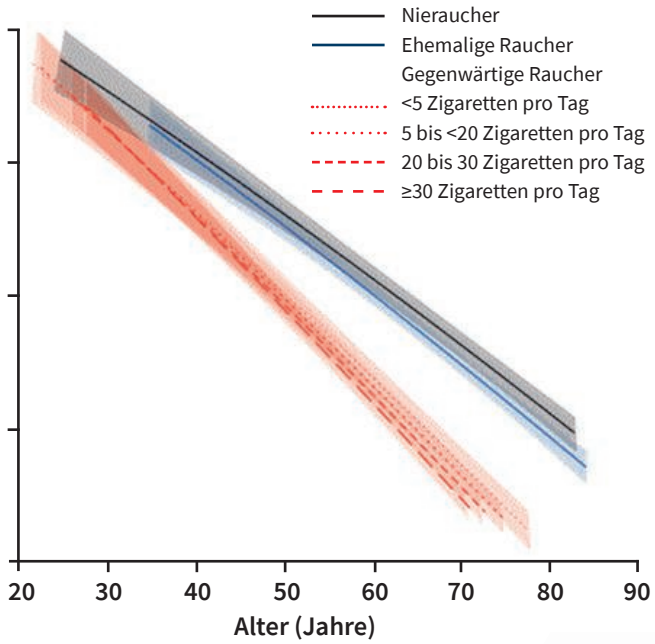


Abb. 2: Rückgang des forcierten Atemzugvolumens in der ersten Sekunde (FEV1) nach Alter und Rauchen.

nach: Oelsner et al. Lung function decline in former smokers and low-intensity current smokers: the NHLBI Pooled Cohorts Study. Lancet Respir Med. 2020 January ; 8(1): 34–44.

ins Erwachsenenalter. Rauchenden Schwangeren kann beim Rauchstopp geholfen werden, aber nicht mit Nikotinersatz, sondern mit spezieller Beratung, Motivation und Psychotherapie durch Experten, auch zusammen mit finanziellen Belohnungen wie beim früheren Mutter-Kind-Pass und nur in ganz besonderen Fällen mit unterstützenden Medikamenten wie Vareniclin oder Bupropion.

Risiken von E-Zigaretten

In E-Zigaretten wurden Nanopartikel, freie Radikale, Reiz- und Giftstoffe wie z.B. Schwermetalle sowie Spuren krebsfördernder Stoffe im Aerosol nachgewiesen, ebenso im Harn und Speichel ihrer Konsumenten. Erhitzter Tabak schädigt Arterien ähnlich wie Tabakzigaretten, Shisha und E-Zigaretten. Tabakerhitzer (HTPs) und E-Zigaretten sind nicht wie Arzneimittel aus der Apotheke getestet, enthalten wechselnde Nikotindosen sowie ähnliche Schadstoffe und Nikotinsucht-Verstärker wie Tabakzigaretten. Es ist daher nicht überraschend, dass sie zur Tabak-Entwöhnung nicht erfolgreich waren, die Nikotinsucht unterhalten und beim Absetzen zu Entzugssymptomen führen. Studien bestätigten, dass ein Rückfall ins Tabakrauchen durch E-Zigaretten nicht verhindert, sondern gefördert wird.

Die Nikotinaufnahme ins Gehirn erfolgt aus modernen E-Zigaretten so schnell wie aus Tabakzigaretten und die Nikotindeposition im oberen Atem- und Verdauungstrakt ist sogar höher. Entwöhnung von der Zigarette zur Risikominderung (harm reduction) ist höchstens ein Vorwand, denn viele Raucher benützen schließlich E-Zigaretten und echte Zigaretten abwechselnd, kommen nicht vom Nikotin los und kehren bald wieder zu konventionellen Zigaretten zurück. Das Risiko für Herzinfarkt und andere Herz-Kreislauf-Erkrankungen ist bei abwechselndem Gebrauch von Tabak- und E-Zigaretten höher als das Risiko beim Gebrauch von Tabakzigaretten allein. Ähnliches gilt für chronische Lungenerkrankungen wie COPD. Metaanalysen fanden für E-Zigaretten ein erhöhtes Risiko für Asthma von 39 Prozent und für COPD von 49 Prozent, sie stellten durch E-Zigaretten auf dem freien Markt keine Hilfe beim Rauchstopp fest.

Kohlenmonoxid und Pyrolyseprodukte von E-Zigaretten sind zwar geringer als bei verbranntem Tabak, aber um wieviel weniger schädlich E-Zigaretten als Tabakzigaretten sind, lässt sich wegen der noch zu kurzen Erfahrung mit E-Zigaretten nicht sagen, auch nicht beim Lungenkrebs. Giemen und ähnliche Symptome der Atemwege nehmen beim Konsum von E-Zigaretten um 67 Prozent zu, sind bei abwechselndem Konsum mit →

Tabakzigaretten gleich häufig wie beim Rauchen und können bei Asthmatikern schon nach einmaligem Konsum auftreten. Akutes Lungenversagen (ARDS) trat vor allem nach Konsum von E-Zigaretten mit Vitamin-E-Azetat auf (EVALI).

Häufiger sind die chronischen Gefahren durch E-Zigaretten für Herz und Arterien, diese sind ähnlich wie bei Tabakprodukten. Zwar zeigten sich bei Rauchern beim Wechsel zu E-Zigaretten Verbesserungen der Endothelfunktion und Gefäßsteife, aber es ist noch offen, ob diese länger als einen Monat anhalten. EKG-Veränderungen deuten auf ähnliche Gefahren für plötzlichen Herztod wie durch Tabakzigaretten hin.

Epithelzellen der Nase, Atemwege und der Mundhöhle zeigen durch den „Dampf" von E-Zigaretten ähnliche Veränderungen wie durch Tabakrauch, wobei die Immunabwehr in der Nasenschleimhaut bei „Dampfern" sogar stärker unterdrückt war als bei Rauchern. Raucher und Dampfer erkrankten schwerer an COVID-19. Zumindest im Querschnitt zeigte sich, dass Dampfer häufiger depressiv sind, was auch einen Teil des Rückfallrisikos ins Tabakrauchen erklären könnte. Denn nur die Nikotinabstinenz scheint langfristig die Stimmungslage zu verbessern und damit auch das Selbstvertrauen.

Selbstvertrauen hilft auch Kindern, nicht mit dem Rauchen zu beginnen. Neben dem Einfluss von Freunden, Familie und Schule wären auch audiovisuelle Medien für die Primärprävention wichtig. Österreich hinkt der europäischen Entwicklung bei fiskalischen und legislativen Maßnahmen zum Schutz seiner Jugend noch hinterher. Wissenschaftler und NGOs, die für saubere Atemluft und gegen Verführung von Kindern und Jugendlichen zum Nikotinkonsum kämpfen, müssen mehr Einfluss auf die Tabakpolitik gewinnen. ←

Literatur beim Verfasser, siehe auch www.aerzteinitiative.at

Univ. Prof. Dr. Manfred Neuberger
Zentrum für Public Health der Medizinischen Universität Wien, Kommision Klima und Luftqualität der Österreichischen Akademie der Wissenschaften

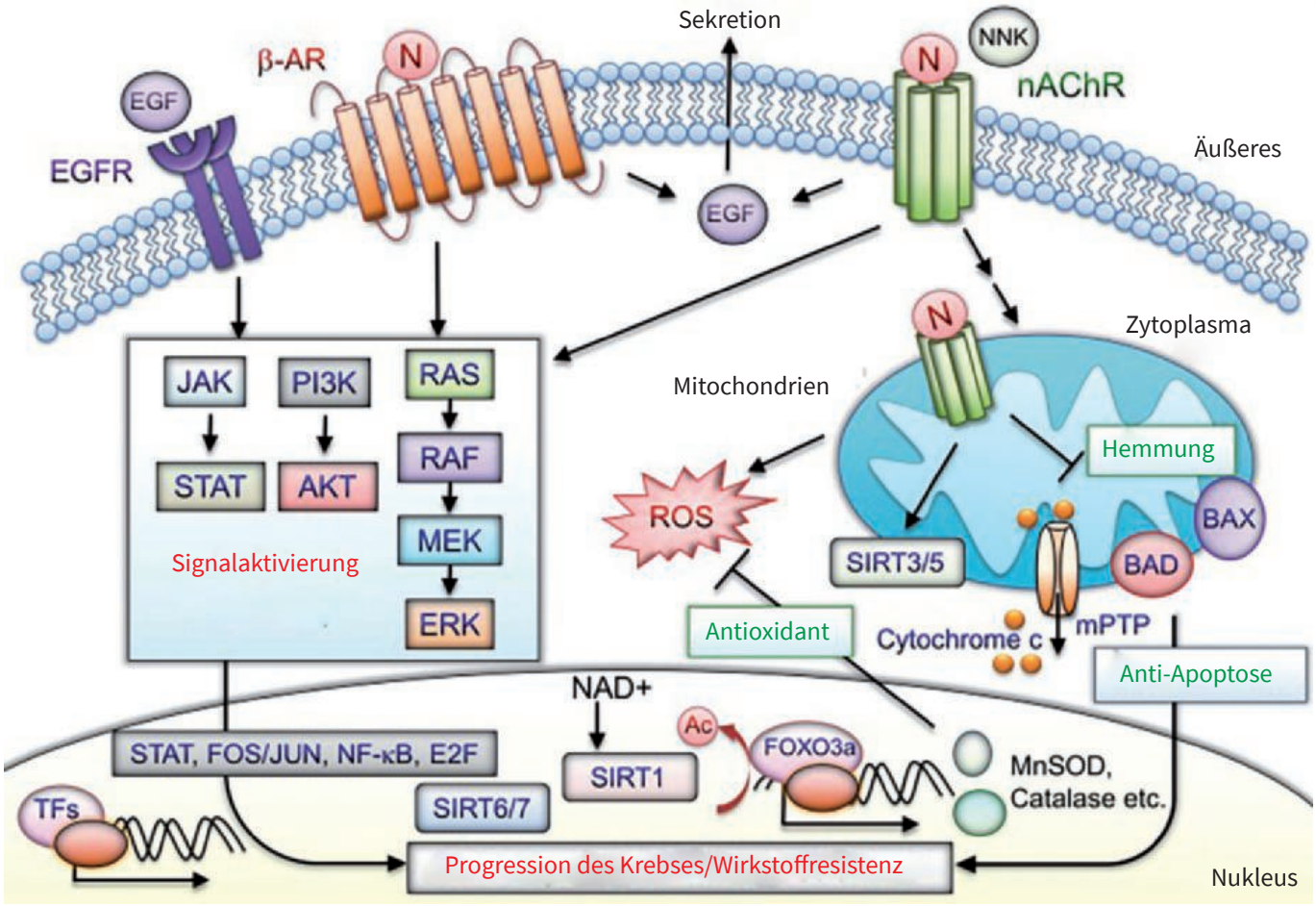


Abb. 3: Förderung von Lungenkrebs durch Nikotin: Signalwege, die den nAChRs nachgeschaltet sind und Wirkstoffresistenz und Antiapoptose fördern.

(adaptiert von: Nicotinic-nAChR signaling mediates drug resistance in lung cancer. Wan-Li Cheng, Kuan-Yuan Chen, Kang-Yun Lee, Po-Hao Feng, Sheng-Ming Wu.J Cancer. 2020; 11(5): 1125–1140. doi: 10.7150/jca.36359; CC-BY)