

S

Spezial

Österreichische  
Ärztezeitung

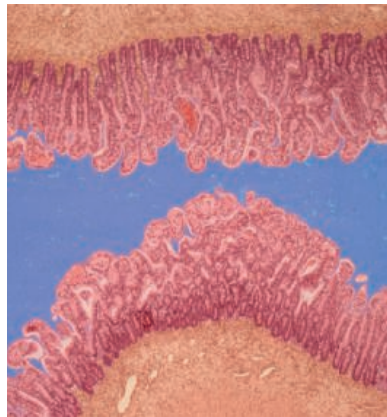
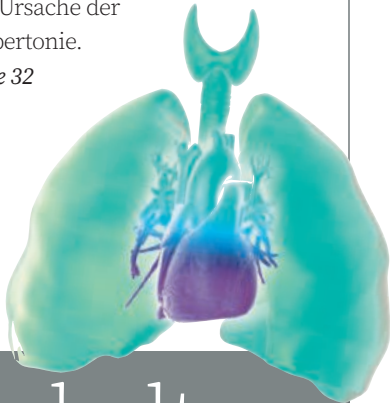
# PNEUMOLOGIE



## Pulmonale Hypertonie

Pulmonale Hypertonie ist charakterisiert durch Atemnot, trotz ähnlicher Symptomatik der verschiedenen Untergruppen erfolgt ihre Behandlung angepasst an die Ursache der Hypertonie.

Seite 32

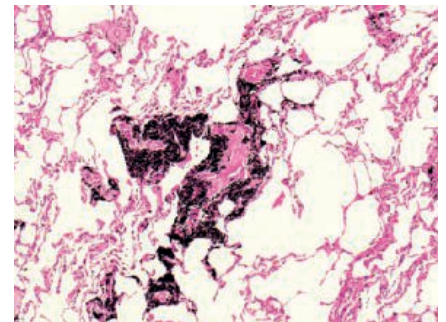


## Cystische Fibrose

CFTR-Modulatoren bedeuten eine Trendwende in der Behandlung der cystischen Fibrose, trotzdem bleibt die Therapielast für die Patienten hoch. Seite 21

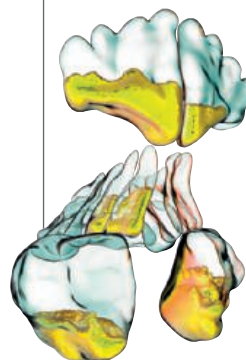
## Interstitielle Lungenerkrankungen

Interstitielle Lungenerkrankungen umfassen eine Bandbreite an Diagnosen, ihre Therapie richtet sich vor allem nach der Pathophysiologie. Seite 36



# Inhalt

<b>Editorial</b>	5	<b>RSV</b>	28
<b>Ambulant erworbene Pneumonie</b>		Interview Prim. Dr. Herbert Kurz	
Update & Überblick	6	<b>Pulmonale Hypertonie</b>	32
<b>COPD</b>		Gefährlicher Lungenhochdruck	
Interview Prim. Univ. Prof. Dr. Bernd Lamprecht	10	<b>Interstitielle Lungenerkrankungen</b>	36
<b>Asthma</b>		Vielfältige Krankheitsbilder	
Interview Univ. Doz. Dr. Felix Wantke	12		
<b>Chronische Rhinosinuitis</b>		<b>Chronische Rhinosinuitis</b>	
mit Nasenpolypen	16	Chronische Rhinosinuitis mit Nasenpolypen geht mit einer zermürbenden Beeinträchtigung des Wohlbefindens einher, doch bis dato existiert keine ursächliche Behandlungsmöglichkeit. Seite 16	
<b>Cystische Fibrose</b>			
Verbesserung dank Modulatoren	21		
<b>Lungenkarzinom</b>			
Interview Prim. Dr. Markus Rauter	26		



**Medieninhaber und Verleger:** Verlagshaus der Ärzte GmbH, Nibelungengasse 13, A-1010 Wien, www.aerztezeitung.at, Tel.: +43 1 512 44 86-0 // **Auflage:** 27.730 Stück // **ÖÄZ Sonderausgabe** // **Wissenschaftliche Leitung:** Prim. Univ. Prof. Dr. Bernd Lamprecht // **Projektorganisation:** Dr. Sophie Fessel // **Verkaufsleitung Österreichische Ärztezeitung:** Bernhard Mitterhauser // **Senior Key Account:** Michaela Thenius // **Key Account:** Andrei Neuwirth // **Disposition:** Anna Hisch // **Grafik & Layout:** Nicole Neiger // Nachdruck und Wiedergabe, auch auszugsweise, nur mit schriftlicher Genehmigung der Verlagshaus der Ärzte GmbH // **Druck:** Ferdinand Berger & Söhne GmbH, A-3580 Horn // **© Coverfoto:** Vsevolod Zviryk/Science Photo Library, **Foto Editorial:** JKU Linz // **Mit freundlicher Unterstützung von:** AOP Health, ALK-Abello, AstraZeneca, Chiesi, Gebro, GSK, Infectopharm, Lungenunion, Menarini, Sanofi, Schwabe, Stallergenes. Den vollständigen Firmenwortlaut entnehmen Sie bitte den jeweiligen Fachkurzinformationen auf den Seiten 40 bis 43 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 und Kollegen,**

Die Pneumologie ist gegenwärtig und in der absehbaren Zukunft sehr gefordert, da wesentliche akute und chronische Erkrankungen aus diesem Formenkreis sowohl aufgrund der demografischen Entwicklung wie auch durch nach wie vor unzureichend beherrschte Risikofaktoren in Zunahme begriffen sind. So finden sich beispielsweise unter den fünf häufigsten Ursachen für Mortalität gleich drei pneumologische Krankheitsbilder: COPD, Lungenkarzinom und Pneumonie.

Das Rauchverhalten der letzten Jahre und der letzten wenigen Jahrzehnte nimmt Einfluss auf die Inzidenz von Erkrankungen, die als direkte Folge inhalativer Schadstoffbelastung anzusehen sind. Die sich kontinuierlich verbessernden Behandlungsmöglichkeiten chronischer Erkrankungen beeinflussen deren Prävalenz und zugleich die sogenannte Krankheitslast, der wir unausweichlich gegenüberstehen.

Bei einzelnen Erkrankungen, wie beispielsweise dem Lungenkarzinom oder der COPD, verwandelt sich zunehmend auch das klinische Bild, beziehungsweise erhalten diese Erkrankungen ein zunehmend weibliches Gesicht.

Awareness für und bessere Diagnosemöglichkeiten bei pulmonaler Hypertonie und interstitiellen Lungenerkrankungen erlauben frühere Erfassung und bessere Behandlungsmöglichkeiten.

Bei der Cystischen Fibrose (CF) und bei schwerem Asthma hat sich die Therapielandschaft in aufsehenerregender Weise verändert und die pneumologische Infektiologie stellt auch abseits von COVID mit RSV-Infektionen, Bronchitiden und bakteriellen Pneumonien eine kontinuierlich wachsende Herausforderung dar.

Zu besonders wichtigen Krankheitsbildern aus der Pneumologie haben ausgewählte Spezialistinnen und Spezialisten für die vorliegende Spezialausgabe den aktuellen Stand der Wissenschaft sowie die kurz- und mittelfristigen Perspektiven in kompakten Beiträgen zusammengefasst. Ich wünsche Ihnen viel Vergnügen beim Lesen und bin überzeugt, dass Sie durch diese Spezialausgabe viel Wissenswertes und Aktuelles aus der Pneumologie erfahren werden.

Ihr  
Bernd Lamprecht



© JKU Linz

Univ. Prof. Dr. Bernd Lamprecht  
*Vizepräsident der Österreichischen  
Gesellschaft für Pneumologie  
Vorstand der Universitätsklinik für  
Innere Medizin 4 – Pneumologie  
Kepler Universitätsklinikum Linz*

# Ambulant erworbene Pneumonie

## UPDATE UND ÜBERBLICK

Pneumonie ist eine der häufigsten infektionsbedingten Todesursachen, gerade im Alter nehmen Häufigkeit und Letalität zu.

Der Begriff „ambulant erworbene Pneumonie“ (community acquired pneumonia, CAP) umfasst alle erregerebedingten Pneumonie-Formen, die nicht in Zusammenhang mit einer Hospitalisierung in den letzten drei Monaten stehen. In Österreich ist die Pneumonie die häufigste infektionsbedingte Todesursache, Häufigkeit und Mortalität der CAP nehmen dabei ab dem 50. bis 60. Lebensjahr deutlich zu. Während leichte CAP meist komplikationslos ambulant behandelt werden können, muss eine schwere CAP in der Regel stationär behandelt werden. Im klinischen Alltag ist die CAP abzugrenzen von der – viel häufigeren – akuten Bronchitis, die im Gegensatz zur CAP in den meisten Fällen harmlos verläuft und keiner antiinfektiven Therapie bedarf.

Das Kardinalsymptom bei beiden Krankheitsbildern, der Bronchitis und der Pneumonie, ist der Husten. „In den meisten Fällen ist bei Bronchitis das Allgemeinbefinden aber nicht schwer beeinträchtigt, die Patienten haben keine Luftnot und auch keine ungewöhnliche Schmerzsymptomatik im Bereich des Brustkorbs“, erklärt OA Dr. Holger Flick von der Universitätsklinik für Innere Medizin der Medizinischen Universität Graz.

Die akute Bronchitis wird, wie die CAP, durch ein gut bekanntes virales und bakterielles Erregerspektrum bedingt. Bei der unkomplizierten akuten Bronchitis liegt in 90 Prozent der Fälle eine virale Infektion vor. Bakterielle Bronchitiden sind dementsprechend selten (meist bedingt durch *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*) und in den meisten Fällen ebenfalls selbstlimitierend. Somit wird eine akute unkomplizierte Bronchitis primär nicht antiinfektiv und wenn überhaupt rein symptomatisch behandelt.

„Zur symptomatischen Therapie der akuten Bronchitis gibt es interessanterweise kaum qualitativ hochwertige Studien. Da die akute Bronchitis im Erwachsenenalter in fast allen Fällen eine harmlose und selbstlimitierende Erkrankung ist, sind auch symptomorientierte Medikamente mit potentiellen Nebenwirkungen primär nicht indiziert.“ Dringlich zu empfehlen sei aber eine sofortige Nikotinkarenz, auch eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr scheint sinnvoll, so Flick.

### Diagnostik

Bei einem akuten Husten muss eine CAP von der häufigeren, harmloseren und meist nicht behandlungsbedürftigen Bronchitis unterschieden werden. „Fieber an sich ist kein guter Unterscheidungsmarker, da es variabel auch mit einer viralen Bronchitis eingeht“, erklärt Flick. Andere Symptome, wie Dyspnoe, seien zur Unterscheidung zwischen Bronchitis und Pneumonie vorrangig heranzuziehen (Abb. 1). „Warnsignale sind ein stark eingeschränktes Allgemeinbefinden sowie Luftnot“, betont Flick.

Die Standarddiagnostik in der Ordination umfasst die Anamnese, körperliche Untersuchung inklusive RR, HF, Atemfrequenz, Auskultation, Perkussion, allgemeine Inspektion, SpO<sub>2</sub> (Pulsoxymetrie) sowie Labor (point-of-care CRP und Blutbild).

„Wichtig ist die Sauerstoffsättigung, diese sollte unbedingt gemessen werden. Wenn die Sauerstoffsättigung niedrig ist, ist das ebenfalls ein Warnsignal“, betont Flick. Außerdem sollte auf eine eventuelle kardiale Dekompensation oder Nierenversagen geachtet werden. „Eine virale Bronchitis kann auch nur ein Baustein der Gesamterkrankung



sein. Eine Influenza kann zu einer kardialen Dekompensation führen, was gefährlicher ist als die Bronchitis.“

Der CRB-65-Score ist einer der Eckpfeiler der CAP Evaluation im niedergelassenen Bereich und umfasst akute Bewusstseinsstörung, Atemfrequenz  $\geq 30$ /Minute sowie Blutdruck systolisch  $\leq 90$  mmHg. Als Faustregel gilt, dass eine stationäre Einweisung notwendig ist, sollte in der Ordination eines der folgenden Kriterien erfüllt sein:

- CRB-65  $\geq 1$  oder SpO<sub>2</sub>  $\leq 91\%$  bei RL
- ausgeprägte klinische Symptomatik
- instabile Komorbidität
- unsichere soziale Versorgung.

„Wenn man im niedergelassenen Bereich einen Patienten hat, bei dem man auskultatorisch die Pneumonie hört, vielleicht sogar ein Röntgenbild mit sichtbaren Infiltraten hat, kann man anhand dieser Parameter die Entscheidung treffen, ob man den Patienten ambulant behandelt oder ins Krankenhaus schickt“, berichtet Flick.

Wird die Entscheidung zu einer ambulanten Behandlung getroffen, so sollte eine Blutabnahme erfolgen. „Auch wenn es in der Akutsituation keinen Einfluss hat, so ist es wichtig im Follow-up über Nierenfunktion, Elektrolyte, CRP und Blutbild Bescheid zu wissen und, wenn nötig, zu reagieren.“

Patienten, die zumindest ein Kriterium der Faustregel erfüllen, sollten als Risikopatienten stationär behandelt werden. In der Notaufnahme werden umfangreichere Parameter erfasst, um das Risiko, mögliche Komplikationen sowie den Erreger zu eruieren. Die Standarddiagnostik in der Notaufnahme umfasst:

- Anamnese
- Körperliche Untersuchung (inklusive RR, HF, Atemfrequenz, Auskultation, Perkussion, allgemeine Inspektion)
- SpO<sub>2</sub> (Pulsoxymetrie), BGA wenn SpO<sub>2</sub> bei Raumluft  $< 90\%$
- EKG, Lungenröntgen (in zwei Ebenen), ggf. Pleurasonographie bzw. -punktion, CT-Thorax bei Immunsuppression,
- Labor: Blutbild, CRP, Elektrolyte, Kreatinin (ggf. auch PCT, NTproBNP und Troponin)
- Sputum-Mikroskopie/-Kultur, Blutkulturen (bei schwerer CAP), Urinantigentest auf Legionella und Pneumokokken, Nasenrachenabstrich für SARS-CoV-2-PCR und saisonale Influenza-/RSV-PCR

## Risikobewertung

Eine CAP sollte in seiner potentiellen Gefährlichkeit nicht unterschätzt werden. Für hospitalisierte Erwachsene mit einer CAP liegt die Letalitätsrate bei etwa zehn Prozent. „Das ist vergleichbar mit der Letalitätsrate von einem akuten ST-Hebungsinfarkt“, betont Flick. Ein schwerer oder →

## Ambulant erworbene Pneumonie

gar letaler Verlauf wird durch die folgenden Komplikationen bedingt:

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

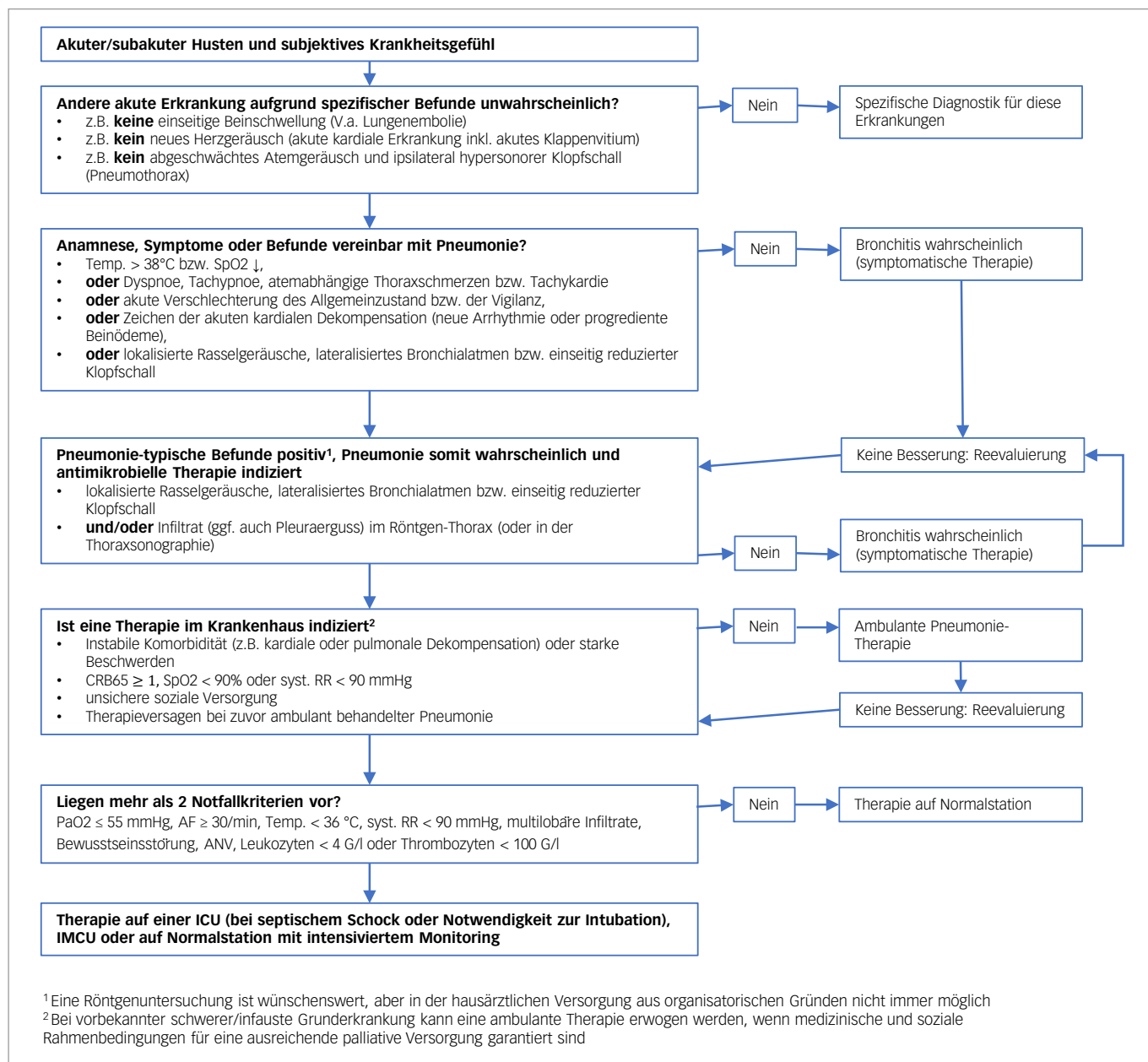
„Die Komplexität der Pneumonie liegt darin, dass nicht nur die Lunge, sondern oftmals mehrere Organsysteme betroffen sind. Gerade bei hospitalisierten Patienten ist eine Pneumonie ein multimodales Geschehen.“ Sowohl in der Akutphase als auch in den Wochen nach der CAP muss auch auf eine mögliche Dekompensation oder Aggravierung von Grunderkrankungen geachtet werden. Bei einer Pneumonie steigt das Risiko für ein akutes kardiovaskuläres Ereignis um das Drei- bis Vierfache, bei einer Pneumo-

nie mit Sepsis um das Sechs- bis Siebenfache. Der optimale Behandlungsort ist abhängig vom Allgemeinzustand (Funktionalität), dem CRB-65, den Komorbiditäten, der sozialen Situation und den Möglichkeiten der ambulanten medizinischen Versorgung, wie eingangs beschrieben.

## Therapie

Neben den allgemeinen therapeutischen Maßnahmen wie Ausgleich von Hypoxie und Flüssigkeitsverlust ist bei einer bakteriellen Pneumonie die Antibiotika-Therapie wichtig. Die Therapie sollte drei bis fünf Tage erfolgen. Bei leichter CAP ohne Komorbidität ist das Antibiotikum der ersten Wahl Amoxicillin, bei Vorliegen von Komorbiditäten Amoxicillin/Clavulansäure.

Abb. 1: Unterscheidung zwischen der Symptomatik von Bronchitis und Pneumonie und Vorgehen bei CAP





Bei einer SARS-CoV-2 Infektion sollten Risikopatienten, etwa Patienten älter als 65 Jahre, frühestmöglich eine ambulante SARS-CoV-2-Therapie erhalten, um eine COVID-19 Pneumonie und andere Komplikationen zu verhindern. „Für Risikopatienten gibt es solide und bereits publizierte wissenschaftliche Daten, dass ältere geimpfte Patienten auch bei einer Infektion mit der Omikron-Variante von einer spezifischen antiviralen Therapie profitieren.“ Falls eine Influenza-Infektion wahrscheinlich ist, sollten gerade ältere Risikopatienten mit Oseltamivir behandelt werden, bei Anhalt für eine Influenza-Pneumonie auch in Kombination mit der Antibiotika-Therapie.

Bei ambulanter Betreuung einer CAP sollte eine Reevaluierung innerhalb von 72 Stunden erfolgen und eventuell eine Blutabnahme umfassen. Zeichen der klinischen Besserung bzw. Stabilität sind:

- Besserung des Allgemeinzustandes
- gesicherte Nahrungsaufnahme möglich
- normale Bewusstseinslage
- Herzfrequenz < 100/min
- Atemfrequenz < 24/min
- Blutdruck (syst.) > 90 mmHg
- Körpertemperatur < 37,9 °C
- SpO<sub>2</sub> > 90 %
- nach drei Tagen CRP-Reduktion von über 50 %

Im Fall einer Verschlechterung sollten Patienten zur weiteren Abklärung und Therapie an ein Krankenhaus verwiesen werden. Wird bei der Reevaluierung 72 Stunden nach Therapiebeginn keine Besserung festgestellt, kann bei stabilen Patienten zunächst das Antibiotikum gewechselt werden. „Gerade bei jungen Patienten und Kindern sollte dann ein Makrolid eingesetzt werden, da Mykoplasmen eine Rolle spielen können und diese gegen Betalaktame unempfindlich sind.“ Außerdem sollte gerade bei älteren oder komorbiden Patienten evaluiert werden, ob Komplikationen vorliegen, und Differentialdiagnosen überprüft werden. „Möglicherweise imponierte die Pneumonie zwar am Anfang, war aber in Wirklichkeit eine Fehldiagnose. Auch im Krankenhaus reevaluieren wir nach 72 Stunden, falls keine Besserung auftritt, um die Ursache zu eruieren.“

## Gesundheitskompetenz

Viele Patienten können gut einschätzen, ob sie wegen einer Atemwegsinfektion den Arzt aufsuchen sollen, erklärt Flick. „Als Hilfestellung können online-Leitfäden herangezogen werden, wie etwa die des Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (<https://www.gesundheitsinformation.de/husten.html>;) beispielsweise unter den Stichwörtern Husten, Lungenentzündung oder Bronchitis. Anhand dieser können Patienten besser einschätzen, wann ein Arztbesuch notwendig wird.“ ←

# COPD

## NEUE EMPFEHLUNGEN

Welche Änderungen die GOLD-Empfehlungen für die Behandlung der COPD vorschlagen, beleuchtet Univ. Prof. Prim. Dr. Bernd Lamprecht, Vorstand der Universitätsklinik für Innere Medizin 4 – Pneumologie des Kepler Universitätsklinikums, im Gespräch mit Sophie Fessl.

**W**elche neuen Empfehlungen betreffend die COPD gibt es? Neue GOLD-Empfehlungen betreffen die unterschiedlichsten Aspekte der Erkrankung und ihrer Therapie. Ein neuer Vorschlag ist die angepasste Nomenklatur der COPD. Bei Patienten, bei denen COPD und Asthma auftreten, sollte diese als COPD-A bezeichnet werden, bei COPD mit unbekannter Ursache wird die Bezeichnung COPD-U (U für englisch „unknown“) empfohlen.

**Gibt es neue Empfehlungen zur Diagnose?** Ja, denn derzeit ist es so, dass die Lungenfunktion zum Zeitpunkt der Diagnosestellung meist schon stark abgenommen hat. Das jetzige Szenario ist so, dass Patienten meist viel Lungenfunktion verloren haben, damit stellen sich die ersten Symptome ein und auf Basis dieser Symptome wird die Diagnose COPD gestellt. Das gewünschte zukünftige Szenario ist eine frühzeitige Messung der Lungenfunktion, so dass die COPD rechtzeitig erkannt wird. Mit entsprechenden Lebensstilmodifikationen und einem frühen Behandlungsbeginn könnte der Verlauf der COPD früh beeinflusst werden. Hier sollte eine Trendwende hin zur Frühdiagnose anstelle des allzu späten Entdeckens einsetzen.

**Kann hier ein Screening unterstützen?** Wir erwarten, dass in den nächsten Jahren eine Entwicklung in Richtung eines Lungenkrebs-Screenings stattfindet, wie es in Deutschland durch-



*Die wesentliche Therapie der COPD ist die Bronchodilatation.*

aus in Erwägung gezogen und vorbereitet wird. Dann werden durch das regelmäßig stattfindende CT auch häufiger COPD-bedingte Veränderungen wie das Emphysem gesehen werden, was die Diagnose der COPD mit unterstützen könnte.

**Wie wird derzeit die Diagnose gestellt?** Unverändert wird ein Lungenfunktionstest durchgeführt, um die Diagnose COPD zu bestätigen. Danach werden die Patienten in GOLD-Grade eingeteilt. Hier wird eine neue Einteilung vorgeschlagen. Früher erfolgte eine Einteilung in die Gruppen A, B, C und D. C und D waren Personen mit häufigen Exazerbationen, unterschieden nach Symptomstärke. Diese werden nun zusammengefasst in den Grad E, Patienten mit Exazerbationen. Weiters gibt es

die Grade A und B, Personen mit COPD die nicht häufig schwere Exazerbationen erleiden. A bedeutet weniger Symptome, B mehr Symptome. Die Gruppe E ist unabhängig von der Symptomausprägung durch das Vorhandensein von Exazerbationen charakterisiert.

**Gibt es auch Änderungen der Behandlungsempfehlung?** Bei der Behandlung hat sich bestätigt, was sich davor bereits in den letzten Leitlinien abgezeichnet hat, nämlich dass die wesentliche Therapie der COPD die Bronchodilatation ist. Patienten sollten jedenfalls bronchienerweiternde Medikamente erhalten. In Patienten der Gruppe B, mit stärkeren Symptomen, empfiehlt man nicht mehr eine Auswahl zwischen LABA oder LAMA, sondern bereits zu Behandlungsbeginn eine Kombination mit zwei langwirksamen bronchienerweiternden Substanzen. Damit kann den Patienten eine sehr kräftige Bronchodilatation angeboten werden.

**Spielt Bronchodilatation in allen Kategorien der COPD eine Rolle?** Ja, denn bereits Patienten der Gruppe A sollten eine Bronchodilatation erhalten, entweder LAMA oder LABA oder ein kurzwirksames Betamimetikum. In der Gruppe B erhalten Patienten LABA und LAMA, und auch in der Gruppe E jedenfalls LABA und LAMA. Wenn Patienten eine Eosinophilie aufweisen, können sie auch ICS (Inhalatives Corticosteroid) erhalten, aber Bronchodilatation ist jedenfalls die zentrale Säule der Therapie bei COPD.



**Welche interventionellen Therapien stehen bei der COPD zur Verfügung?**

Mehrere interventionelle Therapien können in Erwägung gezogen werden, je nach Ausprägung der Symptome. Die GOLD-Empfehlungen zeigen bekannte Interventionen auf wie auch neue, die noch in Studien untersucht werden, und kategorisieren diese nach den Symptomen, die adressiert werden. Zu den neueren Interventionen zählt etwa die Rheoplastie bei chronischer und übermäßiger Mukusproduktion. Bei dieser Intervention wird durch Energieanwendung ein Abbau der chronisch veränderten Schleimhaut und ein anschließender Neuaufbau der Schleimhaut in den Bronchien erwirkt. Bei der Dyspnoe hat sich vor allem die Ventil-Implantation bewährt, in Hinblick auf Exazerbationen können aber auch noch andere Interventionen und Strategien versucht werden.

**Was ist bei Exazerbationen zu empfehlen?**

Daten zweier großer Studien zeigen, dass für Patienten der Gruppe E mit gehäuften Exazerbationen eine Therapie mit ICS – zusätzlich zur Bronchodilatation – durchaus einen Vorteil haben kann. Es gibt einen günstigen Einfluss nicht nur in Hinblick auf die Reduktion zukünftiger Exazerbationen, sondern auch in Hinblick auf die Mortalität.

**Bleibt die gängige Definition von Exazerbationen bestehen?**

Nein, auch die Herangehensweise an Exazerbationen hat sich verändert. Früher war das eine sehr dehnbare Definition, eine Exazerbation bezeichnete den Zustand in dem Betroffene mehr Symptome als sonst aufweisen und eine Intensivierung der Therapie notwendig ist. Das hat dazu geführt, dass manchmal auch andere Begleiterkrankungen als COPD-Exazerbationen eingeschätzt wurden.

**Wie werden Exazerbationen in Zukunft definiert?**

Der Vorschlag ist, Exazerbationen der COPD in drei Kategorien einzuteilen: mild, moderat und schwer. Dafür möchte man härtere, messbare Parameter heranziehen, nicht die Zunahme der Symptome oder die Notwendigkeit der Therapiesteigerung. Der Vorschlag ist, die Atemnot zu quantifizieren – durch Messung der Sauerstoffsättigung, Bestimmung der Atemfrequenz und der Entzündungsparameter, und Messung der Blutgase. In Abhängigkeit dieser Befunde kann eine Exazerbation bestätigt und ihr Schweregrad eruiert werden. Dadurch kann sichergestellt werden, dass keine andere Ursache hinter der Symptomverschlechterung steht. Denn Differentialdiagnosen wie Herzinsuffizienz, Pneumonie oder Lungenembolie sollten bei einer Verschlechterung immer bedacht werden. ←

# Asthma & schweres Asthma

## THERAPIEUPDATE

Inhalatives Cortison ab Therapiebeginn sowie der Einsatz von Biologika bei schwerem Asthma haben die Behandlung von Asthma revolutioniert.

Welche Punkte in der Therapie von Patienten mit Asthma und schwerem Asthma zu beachten sind, erläutert Univ. Doz. Dr. Felix Wantke, Leiter des Floridsdorfer Allergiecenters, im Gespräch mit Sophie Fessl.

**W**ie unterscheiden sich leichtes und schweres Asthma? Asthma ist an sich eine häufige Erkrankung der Bronchien, die zumeist durch eine Typ-2-Inflammation bedingt ist. Diese kann eine allergische Reaktion als Ursache haben, was wir vor allem bei Kindern und Jugendlichen beobachten, oder eosinophiler Natur sein, vor allem bei älteren Menschen. Die Unterscheidung in leichtes oder schweres Asthma entsteht prinzipiell durch die Klinik. Patienten mit schwerem Asthma haben immer wieder Beschwerden bzw. Exazerbationen, trotz vollem Ausschöpfens der Therapie auch in höchster Dosierung. Auch Komorbiditäten wie kardiale Erkrankungen oder gastrointestinaler Reflux sind voll behandelt, trotzdem haben die Patienten Beschwerden.

**Wie erfolgt die Diagnose Asthma?** Die Diagnose Asthma wird zum einen durch die klinische Präsentation des Patienten gestellt. Asthmatiker präsentieren sich mit immer wiederkehrendem Husten, eventuell pfeifendem Atemgeräusch sowie anfallsartiger Atemnot. Bei Allergikern treten diese Symptome bei Kon-



*In letzter Zeit hat die Messung des FeNO an Bedeutung gewonnen, insbesondere bei allergischen Asthmatikern.*

takt zu Allergenen auf. Bei Kindern und Jugendlichen ist immer auch an eine allergische Genese zu denken, die Diagnostik beinhaltet daher auch eine Allergietestung. Bei Verdacht auf Asthma sollte ein Lungenfunktions-Test durchgeführt werden, hier findet man zumeist eine reversible bronchiale Obstruktion. Der FEV1 verbessert sich nach der Gabe eines Betamimetikums um 200ml oder 12 Prozent. Aber eine nicht geringe Menge an Asthmatikern haben eine teil-reversible Ob-

struktion, nach diagnostischer Gabe eines Betamimetikums erweitern sich die Bronchien nicht vollständig.

### **Ist weitere Diagnostik durchzuführen?**

In letzter Zeit hat die Messung des FeNO an Bedeutung gewonnen, insbesondere bei allergischen Asthmatikern ist diese Messung essenziell. Zuletzt muss Asthma auch von anderen Erkrankungen unterschieden werden. Bei Verdacht kann auch eine kombinierte Therapie aus Betamimetikum und inhalativem Steroid gegeben und beobachtet werden, ob eine Besserung eintritt. Bei deutlicher klinischer Verbesserung ist ein Verdacht auf Asthma gegeben. Auch neu ist, dass ein Differentialblutbild gemacht wird, um die Eosinophilen zu bestimmen. Sind diese erhöht, spricht das ebenfalls für das Vorliegen von Asthma – allerdings gibt es auch Asthmatiker mit normalen Werten an Eosinophilen.

**Wie erfolgt die initiale Therapie?** Nach der Erstdiagnose sollte mit einer entsprechenden Stufentherapie begonnen werden, also ein inhalatives Betamimetikum plus ICS in Kombination fix morgens und abends oder, bei



leichtgradigen Symptomen, auch nur bei Bedarf. Diese Kombination kann zusätzlich auch bei Bedarf gegeben werden. Bei allergischem Asthma sollte auch an eine Sensibilisierungstherapie gedacht werden. Greift diese Therapie nicht, so wird das inhalative Steroid erhöht. Zusätzlich zu Cortison und Betamimetikum kann bei schwerem Asthma ab Stufe 5 ein anti-Cholinergikum zusätzlich gegeben werden, ab Stufe 5 wird also eine Triple Therapie angeboten. Orales Cortison sollte nur in Ausnahmefällen, und dann so niedrig dosiert wie möglich gegeben werden. Führt das zu keiner Verbesserung, ist in Richtung schweres Asthma zu denken und eine Biologikatherapie wird angestrebt.

**Cortison wird also auch initial gegeben?** Ja, Cortison sofort war eine Neuerung der GINA ab dem Jahr 2019. Da Asthma eine chronische Atemwegs-

entzündung ist, ist es günstig, die Inflammation sofort zu behandeln. Damit werden weniger Exazerbationen und eine deutliche klinische Besserung des Patienten beobachtet. Früher wurden Patienten eventuell nur mit einem einfachen Betamimetikum bei Bedarf behandelt. Dieses Behandlungsschema wird in den Leitlinien nicht mehr empfohlen. Inhalatives Cortison ist der Key player und führt zu einer besseren Asthmakontrolle. Wir raten absolut von der alleinigen Gabe eines Betamimetikums ab, denn wir möchten das Asthma behandeln, nicht nur die Symptome.

**Welchen Fortschritt hat die Biologikatherapie gebracht?** Die Biologikatherapie hat einen deutlichen Schritt nach vorn gebracht, denn damit ist das schwere Asthma auch gut behandelbar. Mindestens die Hälfte der Patienten spricht auf Biologika an und zeigt

eine klinische Verbesserung um fast 50 Prozent, bis hin zur Beschwerdefreiheit.

**Welche Biologika stehen zur Verfügung?**

Die Biologikatherapie ist eine spezifische patientenorientierte Therapie. Aufgrund der Phänotypisierung anhand von Biomarkern – IgE, Eosinophile, FeNO – wird der Patient spezifisch auf ein Biologikum eingestellt. Entsprechend der Klinik erhalten Patienten anti-IgE Präparate bei allergischem Asthma, anti-IL-5 bei eosinophilem Asthma oder IL-4 bei eosinophilem Asthma mit erhöhtem FeNO. TSLP ist eine weitere Substanz, die in nächster Zeit für die Behandlung des schweren Asthmas auf den Markt kommt. Allerdings ist noch unklar in welcher Indikation, ob wir bei Patienten mit bzw. ohne Nasenpolypen diese Substanz anwenden können. →

## Interview Asthma & schweres Asthma

bei Patienten mit bzw. ohne Nasenpolypen diese Substanz anwenden können.

**Welche Rolle spielt die Immuntherapie?** Früher hat die spezifische Immuntherapie bei Asthmatikern eine geringere Rolle gespielt, da sie aufgrund fehlender Asthmatherapie mit Gefahren und Risiken verbunden war. Bei einem FEV1-Wert von größer als 70 Prozent und teilkontrolliertem Asthma wird die Immuntherapie in den GINA-Guidelines ab Stufe 2 dezidiert empfohlen. Insbesondere am Anfang der spezifischen Immuntherapie ist eine gute Asthmakontrolle notwendig, mit einer konsequenten

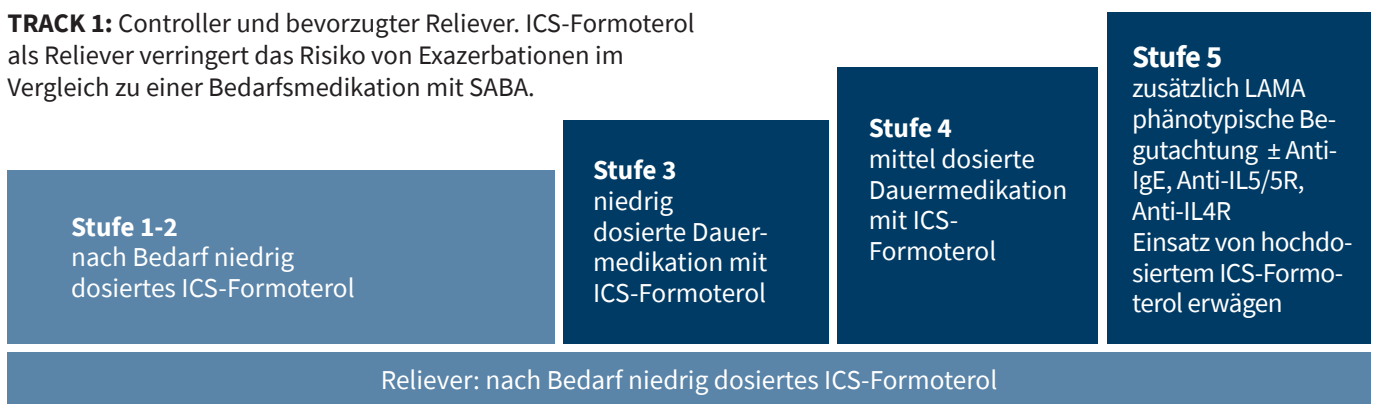
Inhalation des Kombinationspräparats lässt sich die Immuntherapie gut durchführen. Die spezifische Immuntherapie ist bei Patienten mit allergischem Asthma sinnvoll, da sie als einzige Therapie die Erkrankung kausal behandelt, und außerdem die Asthmakontrolle verbessert sowie die Inhalation von Kortison reduziert.

**Was sollte in der Behandlung von Schwangeren mit Asthma beachtet werden?** Asthma ist eher eine Krankheit des jüngeren Alters, daher werden auch viele Patientinnen mit Asthma schwanger. Wichtig ist, schwangere Asthmatikerinnen ent-

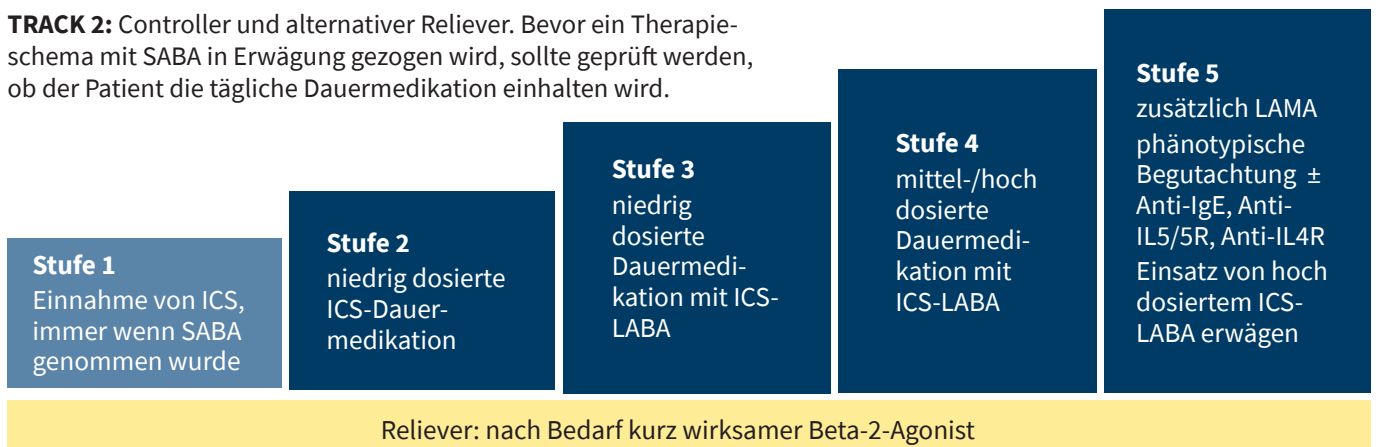
sprechend zu behandeln. Die heutigen Medikamente und das inhalative Cortison sind als weitgehend sicher eingestuft, auch Betamimetika werden als nicht gefährlich eingestuft. Es ist auch deshalb wichtig, eine gute Asthmakontrolle während der Schwangerschaft zu erhalten, weil Exazerbationen mit Atemnot für das Kind gefährlich werden können. Auch hier gilt das Step up, Step down Prinzip. Falls zusätzlich Allergien bestehen, dürfen Antiallergika gegeben werden. Bei Biologika ist die Situation noch nicht konklusiv beantwortet, in der Schwangerschaft sollte eine Risiko-Nutzen Abwägung im individuellen Fall gemacht werden. ←

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

**TRACK 1:** Controller und bevorzugter Reliever. ICS-Formoterol als Reliever verringert das Risiko von Exazerbationen im Vergleich zu einer Bedarfsmedikation mit SABA.



**TRACK 2:** Controller und alternativer Reliever. Bevor ein Therapie-schema mit SABA in Erwägung gezogen wird, sollte geprüft werden, ob der Patient die tägliche Dauermedikation einhalten wird.





# Kompetenz in Medizin und Gesundheit

[www.aerzteverlagshaus.at](http://www.aerzteverlagshaus.at)



# Chronische Rhinosinusitis

## MIT NASENPOLYPEN

Chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen geht mit einer zermürbenden Beeinträchtigung des Wohlbefindens einher, doch bis dato existiert keine ursächliche Behandlungsmöglichkeit.

**D**ie chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen (CRSwNP) ist eine chronisch entzündliche Erkrankung der Schleimhäute der Nase und der Nasennebenhöhlen mit durchgehenden Beschwerden von mindestens 12 Wochen Dauer.

Typische, bei den Betroffenen auftretende Beschwerden sind:

- Nasenatmungsbehinderung
- Nasale Sekretion anterior und/oder posterior
- Gesichtsschmerz/Druck
- Minderung bis Verlust des Geruchsinns

Laut EPOS2020-Leitlinien (European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps) ist die Diagnose gesichert, wenn zumindest zwei dieser Symptome länger als 12 Wochen bestehen und zugleich in der endoskopischen Untersuchung der Nase Polypen ersichtlich sind. Aus epidemiologischen Studien ist bekannt, dass etwa zwei bis vier Prozent der Bevölkerung in der westlichen Welt von dieser Erkrankung betroffen sind und dass die Erstmanifestation typischerweise im frühen Erwachsenenalter auftritt.

Die krankheitstypische und auch in der Definition festgelegte langfristige Beeinträchtigung des Wohlbefindens, welche auf basale Therapien oft nur unzureichend anspricht, ist für die meisten Patienten sehr zermürbend. Symptome wie dauerhafte Schmerzen und Schlafstörungen durch eingeschränkte Nasenatmung und postnasale Sekretion, genauso wie Appetitlosigkeit aufgrund von Einschränkungen des Geruchs- und Geschmacksinns können bei manchen Menschen bis hin zu Konzentrationsstörungen und Depression führen.

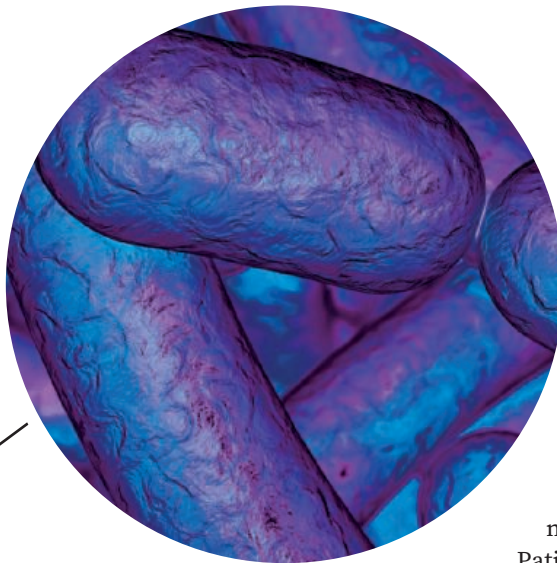


Die Wahrnehmung der krankheitsspezifischen Belastung durch den Patienten ist ähnlich stark ausgeprägt wie z.B. bei Asthma oder chronischer Herzinsuffizienz. Unter anderem dadurch erklären sich auch die ausgeprägten sozioökonomischen Auswirkungen dieser Erkrankung, welche durch direkte Krankheitskosten (Medikamente, Operationskosten,...) und indirekte Kosten, verursacht durch Krankenstandszeiten und eingeschränkte berufliche Effektivität, zustande kommen.

## Pathophysiologie

Zur Pathophysiologie der chronischen Rhinosinusitis mit Nasenpolypen gab es in den letzten fünf bis zehn Jahren viele neue Erkenntnisse, in weiterer Folge wurde auch hinsichtlich neuer Therapieoptionen einiges dazugelernt. Im Gegensatz zur chronischen Rhinosinusitis ohne Nasenpolypen (CRSsNP), bei der die Ursache zumeist anatomische Hindernisse im Abflussbereich einzelner Nebenhöhlen sind, liegt bei der CRSwNP zumeist eine komplexe entzündlich-immunologische Erkrankung mit überschießender Reaktion der Nasenschleimhaut zugrunde.

In der westlichen Welt handelt es sich bei rund 80 Prozent der Betroffenen um eine sogenannte Typ-2-Entzündungsreaktion. Am Anfang einer solchen steht die Störung der epithelialen Barriere der Nasenschleimhaut durch Patho-



gene und Irritantien wie z.B. Allergene oder Bakterien. Dies führt in weiterer Folge zu einer überschießenden immunologischen Reaktion. Th2-Zellen werden gebildet und vom Epithel werden die Alarmine Thymic Stromal Lymphopoetin (TSLP), Interleukin (IL)-25 und IL-33 ausgeschüttet. Diese Alarmine stimulieren direkt Innate Lymphoid Cells 2 (ILC2), welche wiederum gemeinsam mit den Th2-Zellen die für eine Typ-2-Entzündung charakteristischen Zytokine IL-4, IL-5 und IL-13 sezernieren.

IL-4 ist unter anderem verantwortlich für den B-Zell Immunklassen-Switch von der IgG- und IgM- hin zur IgE-Produktion. Dieses IgE bindet bevorzugt an Basophile sowie Mastzellen und kann bei Aktivierung zu zusätzlicher Ausschüttung von Histamin und IL-5 führen. IL-5 ist verantwortlich für die Eosinophilen-Rekrutierung aus dem Knochenmark und die Aktivierung sowie das Überleben der Eosinophilen im Gewebe. IL-13 führt zu einer Becherzellhyperplasie und damit vermehrter Schleimbildung, zu Gewebsumwandlung durch vermehrte Kollagenbildung und damit zur eigentlichen Ausbildung von Polypen, weiters spielt es eine Rolle bei der Einwanderung von Eosinophilen vom Blut ins betroffene Gewebe (eosinophil trafficking).

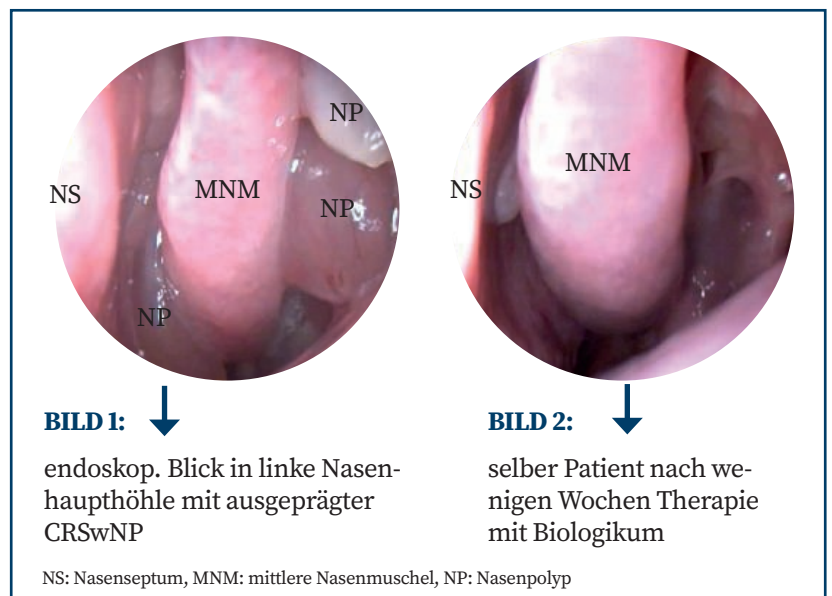
Aber nicht nur bei der CRSwNP spielt die Typ-2-Inflammation eine große Rolle. Diese überschießende Immunreaktion zeigt sich auch bei Asthma, atopischer Dermatitis und eosinophiler Ösophagitis und es ist bekannt, dass auch gehäuft Komorbiditäten auftreten können. Die häufigste Komorbidität ist das

adult oder late-onset Asthma, das bis zu 50 Prozent der CRSwNP-Patienten betrifft.

Von der anderen Seite betrachtet, zeigt sich bei allen Patienten mit bestehender Asthmaerkrankung, je nach zugrunde liegenden Daten, eine Prävalenz für CRSwNP von sieben bis 26 Prozent. Da bei komorbiden Patienten die Symptome oft schlechter kontrolliert sind, häufigere Exazerbationen auftreten und dadurch die Lebensqualität dieser Patientengruppe deutlich reduziert ist, sollte jeder behandelnde Pneumologe und auch HNO-Arzt über den Tellerrand blicken, um mögliche Komorbiditäten zu erkennen und so auch therapeutisch das Bestmögliche für den Patienten erreichen zu können.

Eine weitere Komorbidität ist die Non-steroidal anti-inflammatory drug-Exacerbated Respiratory Disease (NERD, früher Samter-Trias oder Morbus Widal). Etwa zehn bis 20 Prozent der Patienten mit CRSwNP und komorbidem Asthma sind hiervon betroffen. Durch eine zugrundeliegende Störung im Arachidonsäurezyklus kommt es bei diesen Patienten zu einer Verschlechterung der Symptome in den oberen als auch unteren Atemwegen bei Einnahme von NSARs. Diese Patientengruppe ist auch diejenige mit den ausgeprägtesten Beschwerden und der am schwierigsten kontrollierbaren Krankheitssymptomatik. →

Abb. 1: Endoskopischer Blick in Nasenhaupthöhle.



# Chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen

## Therapie

Da bis dato keine ursächliche Behandlungsmöglichkeit der CRSwNP existiert, zielen die aktuell zur Verfügung stehenden Therapieoptionen auf eine Symptomreduktion und somit Kontrolle der Erkrankung ab. Laut den zuvor erwähnten EPOS2020-Guidelines wird die CRSwNP nach einem Stufenkonzept behandelt.

Die Basis jedweder Therapie bilden täglich verwendete salinische Nasenspüllösungen und topische Steroide (z.B. Mometasonfuroat-hältige Nasensprays 2 x 2 Hub täglich). Sollte die Erkrankung hierunter nicht kontrolliert sein, wäre die nächste Stufe, falls keine Kontraindikationen bestehen, der Einsatz systemischer Steroide. Hier gibt es verschiedenste Therapieschemata, ein mögliches wäre Betamethason 0,5 mg 2 x täglich über ein bis zwei Wochen und anschließend 0,25 mg 2 x täglich über weitere ein bis zwei Wochen.

Hierauf ist bei den meisten Patienten ein sehr gutes Ansprechen gegeben, obschon nach Absetzen der systemischen Steroidtherapie die Symptome zumeist nach wenigen Wochen bereits wieder zurückkehren. Aufgrund der bekannten Nebenwirkungen oraler Glukokortikoide sind diese in dieser Indikation nicht als Dauertherapie vertretbar und sollten maximal zwei- bis dreimal pro Jahr verwendet werden.

Falls diese konservativen Maßnahmen nicht die gewünschte Krankheitskontrolle bringen, wäre der nächste Schritt im therapeutischen Stufenkonzept die chirurgische Sanierung der Nasennebenhöhlen (FESS – Functional Endoscopic Sinus Surgery). Hierbei werden auf endoskopisch, endonasalem Wege sämtliche Polypen entfernt und zusätzlich die knöchernen Abflusswege zu allen Nasenneben-

höhlen chirurgisch so optimiert, dass in weiterer Folge auch eine bessere Zugänglichkeit für die topische Therapie gegeben ist.

Da die Erkrankung an sich aber nicht „wegoperiert“ werden kann, sind auch nach einer Nebenhöhlen OP nicht alle Patienten kontrolliert.

Bei Vorliegen von Komorbiditäten gestaltet sich die Krankheitskontrolle noch schwieriger. Man weiß aus Studiendaten, dass bis zu 40 Prozent der CRSwNP-Patienten nach drei Jahren unter Rezidivpolypose leiden, besteht ein komorbides Asthma erhöht sich diese Zahl auf 60 Prozent und bei komorbidem N-ERD auf 90 Prozent.

*Die Zulassung von Biologika zur Behandlung der CRSwNP brachte eine deutliche Erweiterung der Therapiemöglichkeiten.*

Dies waren bis vor ein paar Jahren die zur Verfügung stehenden Therapieoptionen. Patienten mit hoher Krankheitslast und wiederkehrenden Beschwerden erhielten immer wieder Gaben von systemischem Steroid bzw. wurden wiederholt Operationen durchgeführt, um die Symptome wieder für einen gewissen Zeitraum kontrollieren zu können. Eine deutliche

Erweiterung der Therapiemöglichkeiten brachte vor wenigen Jahren die Zulassung von Biologika zur Behandlung der CRSwNP, welche unter Standardtherapie nicht ausreichend kontrolliert ist.

Als Erster erhielt der monoklonale Antikörper Dupilumab Ende 2019 die EMA-Zulassung zur Behandlung der CRSwNP bei Erwachsenen. Dupilumab ist ebenso zugelassen zur Behandlung von schwerem Asthma, atopischer Dermatitis und seit kurzem auch eosinophiler Ösophagitis. Der Wirkmechanismus beruht auf einer Blockade des IL-4 $\alpha$ -Rezeptors, der in weiterer Folge die Signalweiterleitung von IL-4 und IL-13 hemmt. →



**Wir suchen besser. Sie auch?**

arztjobs.at ist das Karriereportal der Österreichischen Ärztezeitung und der umfangreichste ärztliche Stellenmarkt Österreichs. Einfach besser finden – in Print, online oder der mobilen Version.

einfach besser finden.

**arztjobs.at**



2020 folgte der monoklonale Antikörper Omalizumab, welcher bereits zur Behandlung von Asthma und chronisch-spontaner Urtikaria zugelassen war. Omalizumab bindet freies Ig E, wodurch die Fortleitung der Entzündungskaskade an Mastzellen und basophile Granulozyten gehemmt wird. Seit 2021 ist der monoklonale Antikörper Mepolizumab in der Indikation CRSwNP verfügbar, welcher zusätzlich auch in der Behandlung von schwerem Asthma, eosinophiler Granulomatose mit Polyangiitis und hypereosinophilem Syndrom verwendet wird. Mepolizumab bindet IL-5 und beeinflusst dadurch Differenzierung, Rekrutierung und Überleben von Eosinophilen.

Alle drei Biologika zeigten in den Zulassungsstudien eine signifikante Besserung hinsichtlich Nasenpolypengröße, Verstopftheitsgrad der Nase, krankheitsspezifischer Lebensqualität, Geruchssinn und einiger anderer Endpunkte im Vergleich zu Placebo.

Somit ist diese Therapieform sicherlich ein Gamechanger für lange Zeit nicht oder nur schlecht kontrollierte Patienten, insbesondere für solche mit komorbidem Asthma oder N-ERD, da diese Komorbiditäten zusätzlich positiv beeinflusst werden.

### Zusammenfassung

Das Ziel der Therapie der CRSwNP sollte eine effektive und langanhaltende Symptomkontrolle ohne Polypenrezidive, idealerweise mit gleichzeitiger Kontrolle der Komorbiditäten im Bereich der unteren Atemwege, sein. Zeitgleich sollte man auf eine Minimierung der Risiken und Nebenwirkungen abzielen, die durch den Bedarf an systemischem Kortikoid und wiederholten operativen Eingriffen entstehen. Hierzu ist in vielen Fällen eine enge interdisziplinäre Zusammenarbeit zwischen behandelndem Pneumologen und HNO-Arzt sicherlich hilfreich.

Wir sind auch sicher noch nicht am Ende der therapeutischen Reise. Die nächsten Jahre werden eventuell weitere zur Verfügung stehende Biologika bringen und hoffentlich noch zusätzliche Erkenntnisse zur Individualisierung der Therapie, um das optimale Biologikum für den jeweiligen Patienten auswählen zu können. ←

**OA Dr. Martin Bruch**

*Abteilung für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde,  
Ordensklinikum Linz*

# Cystische Fibrose

## VERBESSERUNG DANK MODULATOREN

© SFL/Steve Gschmeissner

CFTR-Modulatoren bedeuten eine Trendwende in der Behandlung der cystischen Fibrose, trotzdem bleibt die Therapielast für die Patienten hoch.

**D**ie Cystische Fibrose ist als häufigste unheilbare monogenetische Stoffwechselerkrankung Auslöser einer bereits im frühen Kindesalter symptomatisch werdenden und chronisch fortschreitenden Erkrankung. Der ursächliche Gendefekt, ein Fehlen bzw. eine Fehlfunktion des CFTR-Proteins, einem Transporter in der Zellmembran von Epithelzellen, bedingt einen besonders zähflüssigen Schleim in vielen Organen des Körpers. Dieser führt durch Obstruktion zu Entzündungen, Infektionen und Vernarbungen in den Atemwegen, im Verdauungstrakt und in anderen Organen des Körpers.

Das bekannte klinische Bild eines mangelernährten Kindes mit chronisch produktivem Husten hat sich aber in den letzten Jahrzehnten deutlich gewandelt beziehungsweise in höhere Altersklassen verschoben. Den meisten jungen Menschen mit CF sieht man ihre Erkrankung nicht an, es kann mit wenigen hygiene-bedingten Einschränkungen Sport und anderen Hobbies nachgegangen werden, und oftmals lange eine normale Berufsausübung erfolgen.

Die prognostizierte mediane Lebenserwartung Neugeborener mit CF hat sich vom frühen Kindesalter auf heute knapp 60 Jahre verschoben. Diese deutliche Verbesserung von Krankheitslast und Überleben wird erreicht durch ein, gemeinsam mit einem besseren Krankheitsverständnis gewachsenes, komplexes Therapiekonzept, welches dank des Neugeborenen Screenings bereits in den ersten Lebensmonaten begonnen werden kann. Dieses multimodale Therapiekonzept umfasst unter anderem die Optimierung der Ernährung, die frühzeitige und regelmäßige Reinigung der Atemwege und die konsequente Infektionsbehandlung.

Eine weitere deutliche Verbesserung hat sich in den letzten Jahren durch die Entwicklung einer neuen Therapiemöglichkeit ergeben, den sogenannten CFTR-Modulatoren, welche den ersten kausalen Therapieansatz der CF darstellen.

### CFTR-Modulatoren

„Die CFTR-Modulatoren haben eine weitere immense Besserung in der Behandlung der CF gebracht“, erklärt OÄ →

Dr. Saskia Gruber, Leiterin der Cystische Fibrose Ambulanz der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde an der Medizinischen Universität Wien.

CFTR-Modulatoren können die Aktivität des bei CF defekten CFTR-Proteins zu einem gewissen Grad wiederherstellen. Derzeit sind vier Produkte aus dieser Wirkstoffklasse am Markt. Der erste Modulator, Ivacaftor, ist als Monotherapie in Österreich seit 2012 erhältlich, zwei Doppeltherapien, einerseits eine Kombination aus Lumacaftor und Ivacaftor und andererseits eine Kombination aus Tezacaftor und Ivacaftor, gelangten in den folgenden Jahren auf den Markt. Als vorerst letztes Präparat ist 2020 die Triple-Therapie aus Ivacaftor / Tezacaftor und Elexacaftor für einen großen Teil der CF-Patienten zugelassen worden.

Die Monotherapie mit Ivacaftor ist für Patienten mit Klasse 3 Mutationen erhältlich. „Das sind nur zwei bis drei Prozent aller CF Patienten – bei diesen ist der Wirkstoff aber sehr effektiv“, berichtet Gruber. Die Funktion des CFTR-Kanals liegt bei der klassischen CF bei unter drei Prozent vom Wert bei Gesunden. Ivacaftor erzielt in vitro eine rund 40-prozentige Funktionsverbesserung, das bedeutet für die Patienten eine Lungenfunktionsverbesserung von ca. zehn Prozent sowie eine deutliche Verbesserung in zahlreichen anderen klinischen Aspekten der CF.

Ivacaftor ist ein sogenannter Potentiator, er wirkt bei Patienten mit Klasse 3-Mutation, da bei diesen Patienten der CFTR-Kanal zwar an der Zelloberfläche vorhanden ist, die Öffnung des Kanals aber defekt ist. „Ivacaftor erhöht die Öffnungswahrscheinlichkeit des CFTR-Kanals“, erklärt Gruber. „Bei Patienten mit anderen Mutationsklassen funktioniert Ivacaftor alleine aber nicht, da der Kanal gar nicht an der Zelloberfläche vorhanden ist.“

Die nachfolgenden Kombinationspräparate setzten daher an diesem Punkt an. Die mit Abstand häufigste Mutationen bei CF ist die F508del-Mutation, sie findet sich bei rund 85 Prozent der CF-Patienten zumindest einmal. „Aufgrund dieser Mutation ist der Kanal defekt und wird in der Zelle abgebaut bevor er überhaupt an die Zelloberfläche gelangt.“ Die Addition eines weiteren Wirkstoffs aus der Gruppe der Potentiatoren, je nach Präparat entweder Lumacaftor oder Tezacaftor, bewirkt, dass der Kanal nicht in der Zelle abgebaut wird sondern die Zelloberfläche erreicht, wo Ivacaftor die Öffnung des defekten Kanals erwirken kann. „Hiermit lässt sich in vitro eine Anhebung des Funktion auf ca. zehn Prozent verglichen zu Gesunden erreichen. Das liegt zwar deutlich unter der Effektivität von

Ivacaftor in Klasse-3 Mutationen, bewirkt aber dennoch eine klinische Verbesserung, vor allem bezüglich Gewicht und Exazerbationsrate.“

### Triple Therapie

Die Triple-Therapie, die erst seit wenigen Jahren am Markt ist, enthält einen weiteren Potentiator, Elexacaftor. „Diese Kombination aus drei Wirkstoffen schafft bei Patienten mit einer F508del-Mutation eine ähnlich gute Verbesserung der CFTR-Funktion wie es Ivacaftor allein bei Patienten mit Klasse 3 Mutationen erzielt“, berichtet Gruber. Derzeit

ist die Triple Therapie erst ab 6 Jahren zugelassen, während die Mono- und Doppelpräparate bereits in jüngerem Alter erhältlich sind. „Allerdings ist zu erwarten, dass diese Altersbeschränkung, wie bisher auch, rasch fallen wird“, erläutert Gruber.

In Studien führte die Triple-Therapie zu einer zehn bis 15-prozentigen Verbesserung der Lungenfunktion, einer Reduktion der pulmonalen Exazerbationen, einer signifikanten Gewichtszunahme und einer signifikanten Verbesserung der Lebensqualität. „Diese positiven Effekte sind nicht nur über viele Monate

anhaltend, die Behandlung scheint im Wesentlichen den gesamten Krankheitsverlauf zu verbessern.“ Erste Studien zeigen unter Modulatortherapie eine deutliche Verringerung des bei CF zu erwartenden jährlichen Lungenfunktionsabfalls. Auch das Auftreten von CF-Komplikationen wie der CF-assoziierten Diabetes, könnte durch einen zeitgerechten Einsatz von CFTR-Modulatoren vermindert bzw. verzögert werden.

Eine endgültige Aussage zur Verbesserung des Überlebens kann anhand der derzeit vorliegenden Daten noch nicht getätigt werden. Jedoch gibt es bereits Modellrechnungen die eine weitere deutliche Verbesserung der Prognose vorhersagen, vor allem für Patienten, welche bereits früh im Krankheitsverlauf mit der Modulatortherapie beginnen können. „CFTR-Modulatoren sind ein Game Changer in der CF-Therapie“, bestätigt Gruber.

### Einschränkungen

Doch die CFTR-Modulatoren haben auch Einschränkungen. „Die Modulatoren können den Defekt des CFTR-Proteins nicht zur Gänze beheben. Sie sind demnach auch kein Ersatz, sondern im Wesentlichen eine zusätzliche Therapie bei einer Erkrankung, bei der die Therapielast bereits enorm ist.“ Die konventionelle multi-modale Therapie

*CFTR-Modulatoren  
können die  
Aktivität des  
bei cystischer  
Fibrose defekten  
CFTR-Proteins zu  
einem gewissen Grad  
wiederherstellen.*



umfasst von Inhalation über Antibiotikatherapie bis zur Physiotherapie, Ernährungstherapie und Sport zahlreiche Therapieformen. „Alle diese Therapien fallen – zumindest derzeit – nicht weg, zusätzlich müssen die Patienten alle zwölf Stunden den Modulator einnehmen. Ob ein Teil der Inhalationstherapie bei gutem Ansprechen der Modulatortherapie reduziert werden kann, ist allerdings bereits Gegenstand von Untersuchungen.“

Weiters können CFTR-Modulatoren bereits vorhandene strukturelle Defekte z.B. durch Vernarbungen nicht mehr rückgängig machen. „So entsteht die Destruktion der Bauchspeicheldrüse großteils bereits in utero. Wenn, wie momentan, die Triple-Therapie mit CFTR-Modulatoren erst in einem höheren Lebensalter begonnen wird, ist dieser Prozess nicht umzukehren, die Patienten bleiben pankreasinsuffizient.“ Im Gegensatz dazu kommt es bei Kindern mit Klasse 3 Mutationen, welche die Modulatortherapie mit Ivacaftor schon in den ersten Lebensmonaten erhalten können, oftmals zu einem Wiedererlangen der exokrinen Pankreasfunktion. Diese Kindern können dann in Folge

auf die lästige Gabe von Pankreasenzymen zu den Mahlzeiten verzichten. „Es ist zu hoffen, dass wir das bei einer früheren Anwendung auch in den Kindern unter Triple-Therapie erreichen können“, so Gruber.

Auch strukturelle Veränderungen an der Lunge sowie die Besiedelung mit multiresistenten Keimen bleiben unter Modulatortherapie üblicherweise bestehen. Die Besiedelung mit CF-typischen Keimen, sogenannten Feuchtkeimen, wie z.B. *Pseudomonas aeruginosa* trägt zur erhöhten Mortalität und Morbidität von CF-Patienten bei. Die antibiotische Therapie von pathogenen Keimen im Respirationstrakt bleibt daher trotz der Reduktion der Exazerbationsrate in der Behandlung von CF-Patienten ein wichtiges Thema. Hierzu gibt es neben der oralen und der parenteralen Gabe auch die Möglichkeit der inhalativen Antibiose, für die derzeit vier Wirkstoffe zur Verfügung stehen. Diese Art der Applikation hat den Vorteil der direkten Deposition der Wirkstoffe im Respirationstrakt, sodass hohe lokale Konzentrationen mit verringerten systemischen Nebenwirkungen erreicht werden können. →

Die häufigste Nebenwirkung der CFTR-Modulatoren ist die Erhöhung der Leberenzyme. Patienten mit einer schweren Leberfunktionsbeeinträchtigung sollten daher keine CFTR-Modulatoren erhalten, was die Anwendung limitiert. „Viele CF-Patienten zeigen bei Beginn der Modulatortherapie bereits eine ausgeprägte Leberbeteiligung. In manchen Fällen steigen die Leberwerte unter Modulatortherapie so stark an, dass sie leider abgesetzt werden muss.“

Der positive Aspekt der leichteren Gewichtszunahme unter Modulatortherapie kann so überschießend sein, dass ein Teil vor allem der Erwachsenen übergewichtig wird. Das hat mittlerweile zu einer grundlegenden Änderung des Ernährungskonzepts bei der Behandlung der CF geführt. „Während früher der Fokus durchwegs auf einer fettreichen, hochkalorischen Ernährung bestand, bleibt diese Empfehlung nur noch für Patienten bestehen, die keine Modulatoren erhalten können. Bei allen anderen Patienten wird darauf geachtet, dass sie anfangs ein gutes Normalgewicht erreichen, dann wird eine ausgewogene Normalkost empfohlen.“ Für ältere Patienten, die mit den ursprünglichen Ernährungsempfehlungen aufgewachsen sind, kann das problematisch werden. „Wenn Patienten 30 Jahre lang quasi gezwungen waren, ihr Sättigungsgefühl zu ignorieren, kann die Umstellung sehr schwer fallen. Hier hat sich auch die Rolle der Diätologen stark verändert.“

Auch mögliche psychische Nebenwirkungen der Modulatortherapie werden diskutiert. „Allerdings ist oftmals nicht klar ersichtlich, ob diese tatsächlich auf die Medikamente zurückzuführen sind“, berichtet Gruber. Eine CF-Erkrankung geht, wie jede andere schwere chronische Erkrankung, per se mit einem höheren Maß an psychischen Erkrankungen einher, vor allem Angst-Störungen und Depressionen werden bei CF vermehrt beschrieben. „Durch die Behandlungsmöglichkeit mit CFTR-Modulatoren kommt es oft zu einer unglaublichen Änderung im Lebenskonzept, vor allem bei Patienten, die erst spät mit der Therapie beginnen können. Die Umstellung selbst kann also neben allen positiven Aspekten zumindest vorübergehend auch belastend sein.“

Circa 15 Prozent der Patienten können aufgrund der bei ihnen vorliegenden Mutationen keinen CFTR-Modulator erhalten. Ein Teil von ihnen leidet an einer milden Form der CF, bei der die Symptome nicht so stark ausgeprägt

sind. „Leider gibt es aber auch Patienten mit Klasse 1-Mutationen, in denen überhaupt kein CFTR-Protein gebildet wird. Während wir also bei den meisten CF-Betroffenen eine unglaubliche Verbesserung des Krankheitsbildes erleben, können wir Patienten mit Klasse 1 oder anderen seltenen Mutationen derzeit keine vergleichbare neue Therapie anbieten“, berichtet Gruber aus der Praxis.

Für Klasse 1 Mutationen, würde zwar an Modulatoren geforscht, die das Stopp-Codon dieser Mutationen „überlesen“, doch diese zeigten in Phase 3 Studien noch nicht die gewünschte Wirkung. „Auch in der Gentherapie gibt es in den letzten Jahren rasante Entwicklungen. Es werden derzeit mehrere unterschiedliche Ansätze des Ersatzes oder der Reparatur des defekten CFTR-Gens auf DNA oder RNA-Ebene in klinischen Studien untersucht. Wenn auch derzeit noch nicht absehbar ist, wann diese Formen der Therapie auf den Markt kommen, sind sie dennoch auch eine Hoffnung für CF-Betroffene, welche momentan keinen Modulator erhalten können.“

Trotz der starken Veränderungen aufgrund der CFTR-Modulatoren bleibt die CF für alle betroffenen Patienten weiterhin eine Multiorgan-Erkrankung, die auf diversen Ebenen adressiert werden muss, und die trotz großer Therapiefortschritte noch nicht geheilt werden kann.

Mit älter werdenden Patienten kommen nun andere Aspekte der Krankheit dazu, zum Beispiel Patienten mit Nierenproblemen in Folge der langen chronischen Entzündung und Antibiotikagaben oder Patienten mit kardiovaskulären Komplikationen.

Als eine der großen Herausforderung für die Zukunft sieht Gruber auch die Erhaltung der für einen guten Langzeitverlauf notwendigen Therapieadhärenz trotz schwächer werdender klinischer Beschwerden.

Unverändert bleibe die für die CF charakteristische starke Diversität der Erkrankung. „Der Verlauf der CF ist sehr heterogen: während manche Patienten lange überhaupt keine Lungenfunktionseinbußen zeigen, leiden andere schon früh und mitunter trotz Modulatortherapie an Einschränkungen und Komplikationen. Die Notwendigkeit das Therapiekonzept für den individuellen Patienten je nach Genetik und Krankheitslast anzupassen wird also auch in Zukunft erhalten bleiben – oder sich sogar noch verstärken.“ ←

*Mehrere Ansätze  
des Ersatzes oder  
der Reparatur  
des defekten  
CFTR-Gens auf DNA  
oder RNA-Ebene  
werden in  
klinischen Studien  
untersucht.*

# Lungenkarzinom

## THERAPIEUPDATE

Neuigkeiten in der Therapie des NSCLC und des SCLC beleuchtet  
Prim. Dr. Markus Rauter, Vorstand der Abteilung für Pulmologie am  
Klinikum Klagenfurt Wörthersee, im Gespräch mit Sophie Fessl.

**W**as hat sich in den letzten Jahren beim Lungenkarzinom getan?

Wir haben spätestens in den letzten Jahren gelernt, dass es „das Lungenkarzinom“ als Krankheitsentität im eigentlichen Sinn nicht mehr gibt. Die Erkrankung ist zu heterogen geworden, um sie mit einem einzigen Begriff umfassen zu können. Ein sogenanntes „next generation sequencing“ mit reflektorischer Testung auf alle aktuell behandelbaren, möglicherweise zugrundeliegenden Treibermutationen ist aus der modernen Therapie des NSCLC zumindest bei nicht-squamöser Histologie nicht mehr wegzudenken und offenbart definierte Patientenpopulationen mit teilweise völlig unterschiedlicher Tumorbiologie. Zu diesen behandelbaren Alterationen zählen unter anderem EFGR, ALK, ROS1, BRAF V600E, RET, MET Exon14 skipping mutation, NTRK, HER-2 oder die seit kurzem behandelbare, speziell bei Kaukasiern hochprävalente KRAS G12C Mutation. Neben der fortwährenden Suche nach neuen „Therapie-Targets“ werden gegenwärtig insbesondere Resistenzmechanismen auf bereits etablierte Therapieformen der genetischen Krebsarten erforscht. Zur Überwindung derartiger Resistenzsituationen sind – nicht zuletzt aufgrund der häufig vorliegenden Polyklonalität – in vielen Fällen unterschiedlichste Kombinationstherapien von Nöten. Auch der Einsatz bispezifischer Antikörper, wie beispielsweise Amivan-



© Kärntner Arzzeitung

*Die rasante Entwicklung der Lungenkrebstherapie wird, davon können wir ausgehen, in den nächsten Jahren unverändert fortschreiten.*

tamab (gegen MET und EGFR), sollte in dieser Indikation zunehmend an Bedeutung gewinnen.

**Gibt es Neuerungen im Bereich der Immuntherapie?** Während die Immuntherapie bei den meisten treibermutierten NSCLC-Erkrankungen keine relevante Rolle spielt, gilt die Kombination aus Chemotherapie mit Immuntherapie mittlerweile bereits seit mehreren Jahren als „State of the art“ für Patienten mit einem fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom ohne Nachweis einer Treibermutation. So wurden am ESMO 2022 bereits 5-Jahres Daten aus den beiden Landmark Studien KN-189 und KN-407 präsentiert. Diese Studien verglichen den anti-PD1-Antikörper

Pembrolizumab in Kombination mit einer histologiebasierten Platindoublette gegen alleinige Chemotherapie. Erfreulicherweise bestätigten diese Langzeitdaten einen anhaltenden Benefit der Chemo-Immun-Kombinationstherapien, das Langzeitüberleben konnte gegenüber historischen Daten von durchschnittlich acht Monaten bei diesem Patientenkontext nahezu verdreifacht werden.

**Können Patienten auch mit einer alleinigen Immuntherapie behandelt werden?** Ja, Patienten ohne Nachweis einer Treibermutation mit einer hohen PD-L1-Expression an der Tumorzelloberfläche von  $\geq 50\%$  können alternativ auch mit einer alleinigen Immuntherapie behandelt werden. Die besten Erfolge sind hier bei einem besonders hohen PD-L1-Status (90-100%) zu erwarten. Weitere Faktoren, die in der Entscheidungsfindung bezüglich alleiniger Immuntherapie oder Kombination mit Chemotherapie bei diesen Patienten berücksichtigt werden sollten, sind patientenbezogene Faktoren wie Alter, Performance-Status, Komorbiditäten, etwaige zytotoxische Vortherapien und auch die jeweilige Patientenpräferenz. Bei besonders hoher „Tumorlast“ wird in der Regel eine Kombination mit Chemotherapie zur möglichst zeitnahen Zytoreduktion präferiert.

**Welche weiteren Neuigkeiten gibt es in der Therapie des NSCLC?** Neben den oben erwähnten Treibermutationen



gilt der Themenbereich der perioperativen Therapie beim operablen NSCLC gegenwärtig als „heißeste Aktie“. So konnte in der Impower-010 Studie für den adjuvanten Einsatz des anti-PD-L1-Antikörpers Atezolizumab eine signifikante Verbesserung des krankheitsfreien Überlebens bei Patienten mit einem nicht treiber-mutierten NSCLC mit einer PD-L1-Expression von  $\geq 50\%$  in den Stadien II-IIIa gezeigt werden.

Eine EMA-Zulassung für die neoadjuvante Kombination von Chemo- und Immuntherapie (mit dem anti-PD1-Antikörper Nivolumab) ist aufgrund der überzeugenden Daten der Checkmate-816 Studie spätestens im 2. Quartal 2023 zu erwarten.

**Welche Neuigkeiten gibt es in der Therapie des SCLC?** Nachdem viele Jahrzehnte der Forschung zum fortgeschrittenen kleinzelligen Lungenkarzinom ohne jegliche praxisrelevante Erkenntnis verlaufen waren, haben wir auch bei dieser Krankheitsentität seit einigen Jahren die Möglichkeit, eine zytotoxische Chemotherapie mit einer Immuntherapie in Form eines der beiden anti-PD-L1-Antikörpern Atezolizumab oder Durvalumab zu kombinieren. Das mittlere Gesamtüberleben

mit gut zwölf Monaten kommt dabei allerdings bei weitem nicht an die Ergebnisse des nicht-kleinzelligen Karzinoms heran, der absolute Überlebensvorteil fällt mit ca. zwei Monaten gegenüber der alleinigen Chemotherapie bescheiden aus.

**Welche weiteren Ansätze gibt es beim SCLC?** Neue Ansätze umfassen noch breitere Kombinationsbehandlungen. Nachdem die Hinzugabe des anti-TIGIT-Antikörpers Tiragolumab zur Chemo-Immun-Kombination keinen Benefit erbracht hat, wird aktuell unter anderem die Hinzugabe von Lurbinectidin – einem Hemmer der onkogenen Transkription – zur Atezolizumab Erhaltungstherapie nach einleitender Chemo-Immun-Kombination untersucht. Vielversprechende frühe Daten liefern auch PARP-Inhibitoren wie Talazoparib, welche DNA-Reparaturmechanismen in der Tumorzelle hemmen, oder „bispesifische T-cell-Engager“ wie Tarlatamab, welches neben einer T-Zell-Aktivierung über den DLL3-Rezeptor an Tumorzellen binden und so deren Apoptose einleiten kann.

**Welche Therapieneuerungen oder Innovationen sind am Horizont?** Im

metastasierten Setting nicht treiber-mutierter nicht-kleinzelliger Lungenkarzinome werden wir weitere Erkenntnisse bezüglich Wirksamkeit, Verträglichkeit sowie bevorzugt geeigneter Patientenprofile von neuen Therapieansätzen generieren. Neben der zytotoxischen Therapie, die weiterhin ein elementarer Baustein der Lungenkrebstherapie bleiben wird, und bereits heute etablierten Kombinationspartnern wie anti-PD-(L)1-Antikörpern oder Angiogenesehemmern bzw. Multikinaseinhibitoren ist hier an Antikörpertherapien gegen CTLA4, TIGIT oder LAG3 zu denken. Aber auch PARP-Inhibitoren oder CAR-T-Zelltherapien werden gegenwärtig intensiv beforscht. Ein neues Kapitel in der Lungenkrebstherapie werden auch die sogenannten „Antibody-Drug-Konjugate“ aufschlagen, wie beispielsweise Datopotamab-Dxt gegen den epithelialen Marker Trop2, welcher in bis zu 85 Prozent der Lungenkrebstumore exprimiert wird. Es ist davon auszugehen, dass die rasante Entwicklung der letzten Jahre in der Lungenkrebstherapie auch in den kommenden Jahren unverändert rasch fortschreiten wird und wir schon bald neue Therapieoptionen für unsere Lungenkrebspatienten zur Verfügung haben werden. ←

# RSV

## VOR ALLEM SÄUGLINGE BETROFFEN

Besonders im ersten Lebensjahr besteht bei Infektion mit dem Respiratorischen Synzytial-Virus (RSV) das Risiko eines schweren Verlaufs. Durch unterstützende Maßnahmen können Intensivaufenthalte vielfach vermieden werden, berichtet

Prim. Dr. Herbert Kurz, Vorstand der Abteilung für Kinder- und Jugendheilkunde der Klinik Donaustadt.

**W**ie sah die RSV-Welle im Winter 2022/23 aus? Diesen Winter hatten wir einen steilen Anstieg, der sehr früh im Oktober begann. Der Peak lag vor Weihnachten, die Aktivität sank dann im Februar. Das ist insofern nicht uninteressant, als wir vor der Corona-Pandemie im Winter 19/20 eine mäßige Aktivität hatten: Die Aufnahmezahlen pro Monat im Donaustadt zeigten eine mäßige Welle von November bis in den April hinein, mit einem Peak Ende Jänner/Anfang Februar. Das entsprach den Wellen in den anderen Jahren vor der Pandemie.

**Wie veränderten sich die RSV-Wellen in der Pandemie?** Die Präventionsmaßnahmen, insbesondere das Tragen von Masken, führten dazu, dass die RSV-Epidemie quasi eine Pause machte – die Wintersaison 20/21 fiel aus. Das galt nicht nur für RSV, sondern auch für Influenza. Im Frühjahr 2021 begann eine sehr frühe RSV-Welle, mit einem ungewöhnlich frühen Peak der Aufnahmezahlen im Oktober – an sich ging die Welle aber bis Februar. 2021 gab es keine parallele Influenza-Welle, aber RSV hat sich durchgesetzt. 2022/23 haben wir nun einen sehr frühen Beginn im Oktober mit schnell steigenden Zahlen auf ein Niveau, das fast doppelt so hoch war wie im Jahr zuvor. Interessant ist,



© Agnes Schedl/Wiener Gesundheitsverbund

*„Sie verwenden ihre ganze Kraft zum Atmen.“*

wann und ob sich der Beginn der RSV-Wellen in den kommenden Jahren wieder verschiebt und „normalisiert“.

**Welche Gründe hat die starke RSV-Aktivität diesen Winter?** Es gibt eigentlich nur Hypothesen, weshalb die Aktivität diesen Winter so stark war. Einerseits gibt es die Hypothese, dass das Immunsystem sozusagen untrainiert war, weil die Bevölkerung keinen Kontakt mit RS-Viren hatte, wodurch die Vulnerabilität stieg. Außerdem gibt es die Hypothese, dass Neugeborene bzw. Säuglinge den Nestschutz durch Antikörper in der Muttermilch nicht in dem Ausmaß erhielten wie in

sonstigen Jahren, da die Mutter selbst keinen Kontakt mit RS-Viren hatte. Dadurch würden Säuglinge mehr dazu neigen, die Infektion zu bekommen, was zu einer höheren Welle führt. Warum die Welle nun früher auftritt als vor der Corona-Pandemie ist schwierig zu sagen. Infektionswellen hängen von vielen Faktoren wie zum Beispiel auch dem Wetter ab, wie wir ja aus den Corona-Wellen wissen.

**Für welche Kinder sind RS-Viren besonders gefährlich?** Die gefährdetsten Kinder sind, immer schon, Säuglinge unter einem Jahr. Zwar können sich auch Erwachsene infizieren, in den meisten Fällen haben diese aber nur einen Schnupfen und keine weiteren Symptome. Säuglinge hingegen haben eine andere Manifestation der Erkrankung, die eine RS-Infektion für sie gefährlich macht.

**Welche Manifestation zeigt sich bei Säuglingen?** Bei Säuglingen beginnt eine Infektion meistens mit einem glasigen Schnupfen. Dann kommt es auch zu einem typischen, hochfrequenten Husten. Bei Säuglingen kann sich das in eine Bronchiolitis weiterentwickeln, eine Entzündung der kleinsten Bronchien. Die Bronchiolitis mit neutrophiler Entzündung ist das maximale Bild, das letztlich zu Atemversagen führen kann. Deswegen war eine RS-Virus-Infektion →

immer schon eine gefährliche Erkrankung für Säuglinge. Klinische Zeichen sind die Tachypnoe, Einziehungen, Nasenflügeln und Trinkverweigerung.

**Welche Symptome zeigen größere Kinder?** Größere Kinder haben meist einen hartnäckigen Schnupfen mit zähem glasigen Sekret, danach einen längerfristigen Husten, der ein bis zwei Wochen andauern kann. Sie werden normalerweise keine Bronchiolitis mehr entwickeln, bei dieser Altersgruppe steht eher der Husten im Vordergrund.

**Weshalb ist die Bronchiolitis so gefürchtet?** Säuglinge, deren Lunge stark betroffen ist, atmen extrem schnell – sie verwenden ihre ganze Kraft zum Atmen. Da sie nicht mehr trinken können, benötigen sie Flüssigkeitssubstitution, was nur im Krankenhaus möglich ist. Ein erkrankter Säugling kann auch Atempausen machen. Daher müssen Säuglinge mit Bronchiolitis oder einer RS-Virus-Infektion, bei der man die Entwicklung einer Bronchiolitis befürchtet, stationär aufgenommen werden.

**Gibt es eine Risikogruppe, bei der man besonders vorsichtig sein sollte?** Ein zusätzliches Risiko haben Frühgeborene, sowie Kinder mit angeborenem

Herzfehler, chronischer Lungenerkrankung oder Trisomie 21. Kinder, die diesen Risikogruppen angehören, nehmen wir natürlich stationär auf, da die Wahrscheinlichkeit einer Verschlechterung hoch ist. Das Leitsymptom, bei dem ein Kind unbedingt im Krankenhaus vorstellig werden sollte, ist, wenn es schlechter oder gar nicht mehr trinkt, weil es sich beim Atmen zu sehr anstrengt.

**Welche Therapiemöglichkeiten gibt es?** Leider gibt es therapeutisch keine Ursachenbekämpfung, keine Substanz hat sich etabliert zur RS-Virusbekämpfung. Aber wir haben große Fortschritte gemacht bei den unterstützenden Maßnahmen, hier hat sich viel geändert.

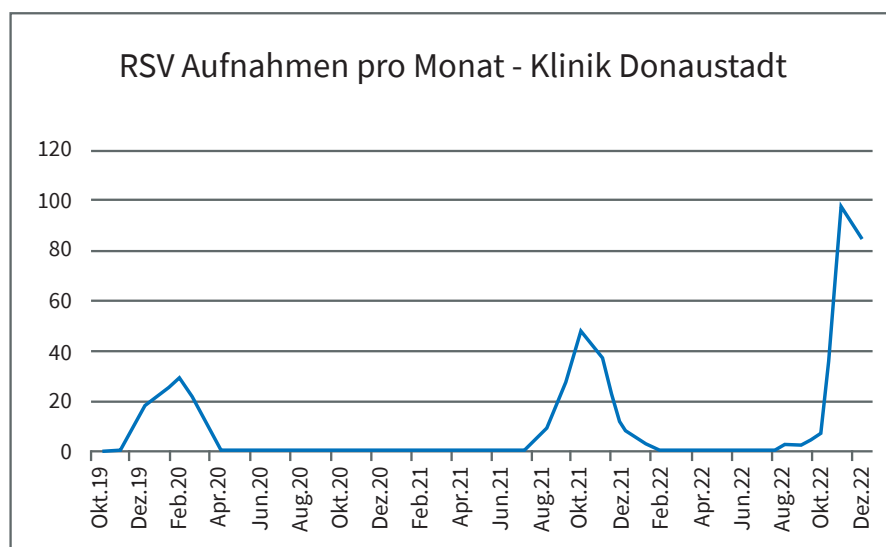
**Welche unterstützenden Maßnahmen werden gesetzt?** Die Kinder werden beobachtet und unterstützt durch Sauerstoffgabe, Flüssigkeitsgabe sowie Maßnahmen, um den Atemfluss durch die Nase zu ermöglichen. Für Kinder, die mehr Sauerstoff benötigen, wird die high flow nasal cannula (HFNC) eingesetzt. In großen Studien hat sich die HFNC als eine Maßnahme erwiesen, mit der verhindert werden kann, dass Kinder beatmet werden müssen. Bei der HFNC wird angewärmte und befeuchtete, sauerstoffangereicherte

Luft in die Nase geblasen. Mit dieser Atemunterstützung werden verschiedene Parameter verbessert, wie etwa die Atemtiefe. In den meisten Fällen können so Intubation und Beatmung vermieden werden, das Kind kann weiter auf der Normalstation betreut werden – das ist ein deutlicher Fortschritt. Die Pflege ist bei der Betreuung von Kindern mit RSV-Infektionen sehr stark gefragt und macht dies an allen Kinderkliniken extrem gut. Durch die unterstützenden Maßnahmen können Intensivaufenthalte und Beatmung vermieden werden.

**Wie ist der derzeitige Stand der RSV-Prophylaxe?** Prophylaxe erfolgt in Österreich mit einem Antikörper, der über die Wintermonate einmal pro Monat intramuskulär verabreicht wird. Dies bewirkt, dass RS-Viren nicht am respiratorischen Epithel andocken können.

**Welche Kinder erhalten eine Prophylaxe?** In Österreich ist das Risikoprofil relativ weit gefasst, eine Prophylaxe wird verabreicht, wo ein Risiko für einen schweren Verlauf erwartet wird. Das umfasst Frühgeburtlichkeit, Zwillingsskinder, Kinder mit Herzfehler, neurologischen Grunderkrankungen oder Trisomie 21. Daten zeigen, dass damit bei Risikokindern, vor allem bei den ehemaligen sehr frühen Frühgeborenen, schwere Verläufe zumindest verringert werden können. Einzelne Infektionen kommen trotzdem vor, diese verlaufen aber schwächer. Meist wird die Prophylaxe nur im ersten Winter nach der Geburt verabreicht, bei besonderem Risiko auch in der zweiten Wintersaison.

**Ist angedacht, die Indikation zu erweitern?** Eine RS-Virus-Infektion im Säuglingsalter ist eine beträchtliche Belastung, auch für das Gesundheitssystem. Wenn es eine Prophylaxe gäbe, die nicht einmal pro Monat sondern einmal pro Saison verabreicht wird, wäre eine Verbreiterung der Indikation schon zu überlegen – eine solche Prophylaxe steht in Aussicht. <





# Pulmonale Hypertonie

## GEFÄHRLICHER LUNGENHOCHDRUCK

Pulmonale Hypertonie ist charakterisiert durch Atemnot, trotz ähnlicher Symptomatik der verschiedenen Untergruppen erfolgt ihre Behandlung angepasst an die Ursache der Hypertonie.

**I**nsgesamt ist, so wird angenommen, ein Prozent der Gesamtweltbevölkerung von einer pulmonalen Hypertonie betroffen“, erklärt Assoz. Prof. Dr. Gabor Kovacs, von der Klinischen Abteilung für Pulmonologie der Medizinischen Universität Graz. „Damit ist die pulmonale Hypertonie per se keine seltene Erkrankung – auch wenn manche Formen sehr selten sind.“

Die pulmonale Hypertonie (PH) wird in fünf Hauptgruppen unterteilt (Tab 1.), von denen besonders Gruppe 2 und 3 häufig sind. „In Europa und der westlichen Welt zählen 96 Prozent aller PH-Fälle zu diesen beiden Gruppen. Die PAH, CTEPH und sonstige Formen allerdings sind selten und machen gemeinsam die restlichen vier Prozent der Fälle aus.“

Tab. 1. Hauptgruppen der pulmonalen Hypertonie.

Gruppe	Bezeichnung
Gruppe 1	Pulmonal arterielle Hypertonie (PAH)
Gruppe 2	Pulmonale Hypertonie assoziiert mit Linksherzerkrankungen
Gruppe 3	Pulmonale Hypertonie assoziiert mit Lungenerkrankungen
Gruppe 4	Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie (CTEPH)
Gruppe 5	Sonstige pulmonale Hypertonie

Unabhängig davon, zu welcher Gruppe der Patient gehört, sind die Symptome der pulmonalen Hypertonie ähnlich. „Atemnot bzw. Atemnot bei Belastung ist unabhängig von der Gruppe das häufigste Symptom.“ Bei den Gruppen 2 und 3 sind die Beschwerden in erster Linie durch die bestehende Linksherzerkrankung bzw. Lungenerkrankung zumindest teilweise erklärbar, das Vorhandensein der pulmonalen Hypertonie erschwert diese Symptome.

### Diagnostik

Lungenerkrankungen und Linksherzerkrankungen zählen zu den Volkskrankheiten und sind oft assoziiert mit einer pulmonalen Druckerhöhung. „Wichtig ist es, die Patienten zu identifizieren, bei denen die Beschwerden nicht alleine durch die zugrundeliegende Linksherz- bzw. Lungenerkrankung erklärbar sind. Sie müssen gesondert untersucht werden, um zu ergründen, ob nicht eine pulmonale Hypertonie der erklärende Faktor ist.“ Wenn keine Linksherz- oder Lungenerkrankung die Symptomatik erklärt, müsse ebenfalls eine Abklärung hinsichtlich pulmonaler Hypertonie erfolgen.

Die Diagnostik beginnt mit grundlegenden Untersuchungen wie Lungenfunktion, EKG, Blutabnahme sowie der





© SPL/Alfred Pasieka

Erfassung der Anamnese hinsichtlich Begleiterkrankung und Symptome. Auch Lungenröntgen gehört zu den wichtigen grundlegenden Untersuchungen. Bei Verdacht auf pulmonale Hypertonie oder auf Linksherzerkrankung ist ein Herzultraschall der nächste diagnostische Schritt. „Der Herzultraschall ist weiterhin die wichtigste nicht-invasive diagnostische Untersuchung zur Erkennung einer pulmonalen Hypertonie“, erklärt Kovacs. „Damit kann eine Erkrankung aber nicht diagnostiziert werden, es werden lediglich starke Hinweise darauf gefunden.“ Falls diese bestehen und eine Verdachtsdiagnose aufgrund von Echokardiographie gestellt wird, erfolgt zur Diagnosestellung eine Rechtsherzkatheter-Untersuchung.

## Therapie

Trotz ähnlicher Symptomatik der verschiedenen Gruppen der pulmonalen Hypertonie erfolgt die Therapie unterschiedlich, je nachdem zu welcher Gruppe ein Patient zählt. Für die Gruppe 2, pulmonale Hypertonie assoziiert mit Linksherzerkrankung, besteht keine zugelassene spe-

zifische Therapie. „Patienten mit dieser Form der pulmonalen Hypertonie müssen für ihre Grundkrankheit so gut wie möglich behandelt werden. Sie sollten eine adäquate Behandlung der zugrundeliegenden koronaren Herzkrankheit, diastolischen Dysfunktion, systolischen Dysfunktion etc. erhalten, aber für die pulmonale Hypertonie selbst gibt es keine zugelassene Therapie.“

Für Patienten der Gruppe 3, mit assoziierter Lungenerkrankung, wurde 2021 von der amerikanischen Arzneimittelbehörde FDA eine Therapie zugelassen: Inhalatives Treprostinil ist zur Behandlung von pulmonaler Hypertonie assoziiert mit interstitieller Lungenerkrankung in den USA zugelassen, von der EMA ist bisher keine Zulassung erfolgt. Auch für sonstige Formen der PH, die mit Lungenerkrankung assoziiert sind, besteht derzeit keine zugelassene Therapie.

„Patienten mit einer pulmonalen Hypertonie, die mit Lungenerkrankung assoziiert ist, müssen in einem Expertenzentrum evaluiert werden, das sowohl im Bereich PH als auch bei Lungenerkrankungen Erfahrung hat. Falls eine schwere PH bei Lungenerkrankung vorliegt, sollte individuell entschieden werden, welche Therapie am besten geeignet wäre“, erklärt Kovacs.

Für die Gruppe 4, Patienten mit PH bei Gefäßobstruktion – von der die chronisch thromboembolische PH die häufigste ist – existieren sehr gute Therapieoptionen. Bei zentral liegenden chronischen Thromben kann eine chirurgische pulmonale Thrombendarteriektomie durchgeführt werden. Falls die Thromben mehr peripher liegen, besteht die Möglichkeit der pulmonalen Ballonangioplastie (BPA). „Diese neue interventionelle Methode wird in den letzten Jahren vermehrt durchgeführt und wir haben damit sehr positive Erfahrungen gesammelt“, sagt Kovacs.

Eine dritte Option bei chronisch thromboembolischer PH, die zusätzlich eingesetzt werden kann oder, falls Patienten für Eingriffe aus anatomischen oder anderen Gründen nicht geeignet sind, als

Alternative dient, ist die medikamentöse Therapie. Riociguat ist zugelassen in oraler Form für nicht operable chronische thromboembolische PH, während Treprostinil subkutan zugelassen ist. „Über diese Therapieoptionen sollte ein multidisziplinäres Team entscheiden, in dem sowohl PAH Spezialisten als auch interventionelle Radiologen →

*Der Herzultraschall ist weiterhin die wichtigste nicht-invasive diagnostische Untersuchung zur Erkennung einer pulmonalen Hypertonie.*

und Chirurgen repräsentiert sind, um gemeinsam die beste Option für den Patienten zu finden.“ Für Patienten der Gruppe 5 ist noch keine Therapie zugelassen.

Für Patienten der Gruppe 1, mit pulmonaler arterieller Hypertonie, bestehen zahlreiche Therapieoptionen. „Diese Therapien sollten jedenfalls in Expertenzentren eingeleitet werden“, betont Kovacs. Für den Teil der Patienten, die sich bei der Rechtsherzkatheter-Untersuchung im Rahmen einer Austestung mit Stickstoffmonoxid als „vasoreaktiv“ erweisen, kommen hochdosierte Kalziumantagonisten in Frage.

Bei der großen Zahl der Patienten, die nicht „vasoreaktiv“ sind, können andere Medikamente eingesetzt werden, darunter Endothelin-Rezeptor-Antagonisten, Phosphodiesterase-5-Inhibitoren, Stimulatoren der löslichen Guanylatzyklase, sowie Prostacyclin-Analoga. „Bei der klassischen Form der PAH, bei der die Lungengefäße primär erkrankt sind, können wir entsprechend Medikamente einsetzen um die Lungengefäße zu behandeln. Es handelt sich aber um sehr spezielle Therapien, nur erfahrene Expertenzentren sollten die Entscheidung treffen, welche Therapie eingeleitet wird.“

Für nicht-Spezialisten sieht Kovacs eine große Rolle in der Verdachtsdiagnose. „Die Einleitung der Diagnose, mit

Überweisung an Spezialisten, sehe ich als wichtigste Rolle für Nicht-Spezialisten. Auch die weitere Betreuung sollte in Zusammenarbeit erfolgen, damit rechtzeitig bei einer Verschlechterung der Grunderkrankung oder etwa einer kardialen Dekompensation mit dem Zentrum Kontakt aufgenommen wird.“

Körperliches Training und Rehabilitation spielen eine wichtige Rolle in der Krankheitskontrolle, trotzdem sollte Training unbedingt von Spezialisten betreut werden. „Erst Patienten in einem stabilen Zustand sollten mit Training beginnen, für sie ist angepasstes Training und Rehabilitation ein wichtiges Thema.“

*Training und Rehabilitation spielen eine wichtige Rolle in der Krankheitskontrolle.*

„Auch Schwangerschaft ist immer wieder eine Frage“, berichtet Kovacs. Denn: Schwangerschaft bei PH ist mit einem deutlich erhöhten Risiko für Kind und Mutter verbunden. „Deswegen sollten sich PH-Patientinnen bei starkem Kinderwunsch rechtzeitig beraten lassen.“

Psychologische Beratung und shared decision making spielen in der Betreuung von PH-Patienten eine immer größer werdende Rolle. „Palliative Maßnahmen sollten rechtzeitig angesprochen und Entscheidungen gemeinsam getroffen werden. Pulmonale Hypertonie ist eine schwere chronische Erkrankung, daher sollten diese Aspekte berücksichtigt werden.“ ←





# Interstitielle Lungenerkrankungen

## VIELFÄLTIGE KRANKHEITSBILDER

Interstitielle Lungenerkrankungen umfassen eine Bandbreite an Diagnosen, ihre Therapie richtet sich vor allem nach der Pathophysiologie.

**I**nterstitielle Lungenerkrankungen sind ein buntes Bild, über 200 Diagnosen fallen unter diese Definition“, erklärt OA Dr. David Lang von der Abteilung Innere Medizin 4 – Pneumologie des Kepler Universitätsklinikums Linz. „Die meisten sind Orphan Diseases, aber wenn alle interstitielle Lungenerkrankungen in ihrer Vielfalt zusammengezählt werden, sind sie nicht so selten. Die Inzidenz liegt bei 30-50 pro 100,000, mit einer deutlich höheren Dunkelziffer.“

### Hauptgruppen der interstitiellen Lungenerkrankungen

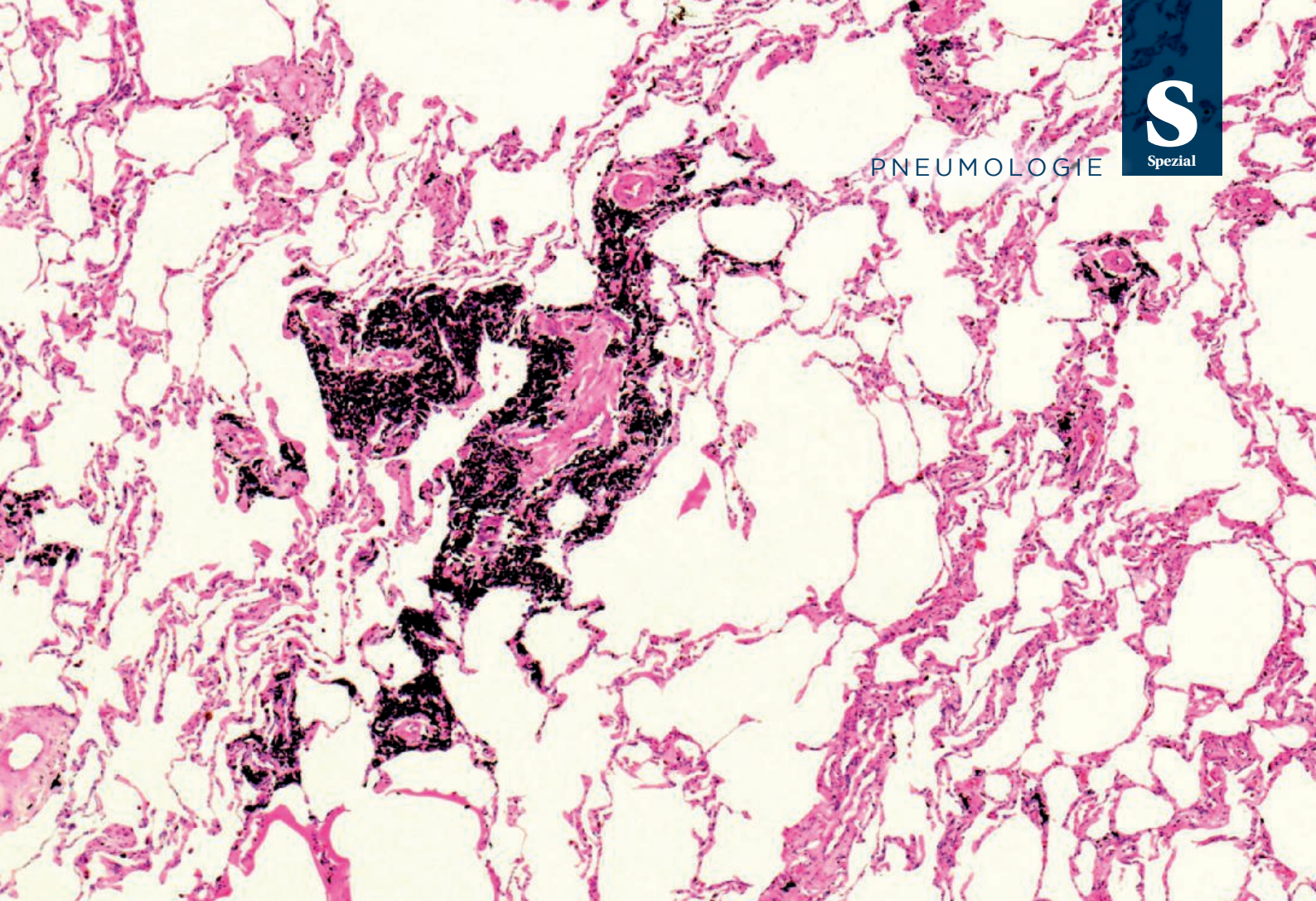
Unter den idiopathischen interstitiellen Pneumonien ist die idiopathische Lungenfibrose (IPF) die häufigste. „Sie betrifft meistens Männer über 60 Jahren mit Raucheranamnese bzw. Schadstoffexposition – das ist der Prototyp der Lungenfibrose, mit typischem Bild in der CT, dem usual interstitial pneumonia (UIP) Muster.“ Obwohl die IPF schon lange bekannt ist, hat die Erkrankung eine schlechte Prognose, nur wenige Patienten überleben fünf Jahren nach Diagnosestellung. „Durch vermehrte wissenschaftliche Tätigkeit sind seit einigen Jahren nun aber zwei Medikamente am Markt, die die Progression deutlich verlangsamen und die Mortalität senken können.“

Die zweite Hauptgruppe sind mit Autoimmunerkrankungen assoziierte interstitielle Lungenerkrankungen. Als „Modellerkrankung“ bezeichnet Lang hier die systemische Sklerose bzw. Sklerodermie, bei der der Großteil der Betroffenen eine Lungenbeteiligung zeigt. „Aus den guten Daten, die wir für die Sklerodermie-assoziierte interstitielle Lungenerkrankung haben, konnte einiges an Wissen

für die Prognose und Therapie auch bei anderen autoimmun-assoziiertenILD abgeleitet werden.“ Mittlerweile wird empfohlen, dass nach einer Sklerodermie-Diagnose sofort ein Thorax-CT erfolgt, um eine Lungenerkrankung auszuschließen bzw. nachzuweisen, da diese von Beginn an therapierelevant ist. „Einerseits ist das Ziel der Therapie, die Grunderkrankung möglichst gut mit immunmodulierenden bzw. -supprimierenden Substanzen zu hemmen, andererseits kann bei hohem Risiko oder schon Vorliegen einer fortschreitenden Fibrose auch eine antifibrotische Therapie eingeleitet werden.“

Obwohl andere Autoimmunerkrankungen, wie etwa die rheumatoide Arthritis, häufiger sind als die Sklerodermie und auch mit einerILD assoziiert sein können, ist die Lungenbeteiligung hier schlechter erforscht. „Unter Patienten mit rheumatoider Arthritis entwickeln im Lauf der Erkrankungsdauer rund 30 Prozent eine Lungenfibrose, bei zehn Prozent der Patienten ist dieILD signifikant für die Prognose.“ Durch eine gute Einstellung mit immunmodulierenden Substanzen und Immunsuppressiva sollte die Krankheitsaktivität der Grunderkrankung gering gehalten werden. „Bei Auftreten eines UIP-Musters bzw. Verschlechterung sollte zusätzlich eine antifibrotische Therapie mit Nintedanib gegeben werden. Hier extrapolieren wir von der IPF und der systemischen Sklerose, obwohl es sich nicht um die gleiche Erkrankung handelt.“

Eine weitere Gruppe derILD sind die Umweltfaktor-assoziiertenILD wie z.B. die exogen-allergische Alveolitis, bei der organische Stäube eine chronische allergische Immunreaktion auslösen. „Patienten fallen einerseits akut auf, wenn Fieber und Atemnot nach Exposition auftreten.



Andererseits gibt es chronifizierte Verläufe, bei denen es über Jahre zur Fibrose kommt. Speziell im landwirtschaftlichen Bereich treten bei vielen Personen Lungenschädigungen auf, die über viele Jahre unerkannt blieben.“

Die vierte Gruppe der ILD umfasst seltene Erkrankungen, die oft genetisch bedingt sind. Die fünfte Gruppe der ILD beinhaltet die Sarkoidose. Diese ist deutlich häufiger als restliche Formen der ILD und tritt vor allem bei jüngeren Patienten auf. „Die granulomatösen Entzündungen verlaufen häufig mild und sind manchmal selbstlimitierend.“ Die Lungenbeteiligung ist mit Cortison gut behandelbar, bei fünf bis zehn Prozent der Patienten wird eine stärkere Lungenbeteiligung und Lungenfibrose beobachtet. „Die Sarkoidose wird histologisch diagnostiziert, meist durch Lymphknotenbiopsie, und primär mit Steroiden behandelt.“ Wenn die Krankheit hierdurch nicht kontrolliert werden kann, so werden Patienten im Einzelfall auch mit stärkeren Immunsuppressiva behandelt, etwa TNF-alpha Blockern, Rituximab oder – bei Fortschreiten – antifibrotischen Therapien. „Die interstitiellen Lungenerkrankungen divergieren sehr in Genese und Häufigkeit. Es ist ein buntes Krankheitsbild, das ist das Herausfordernde“, erklärt Lang.

## Diagnose

„Bei Verdacht ist die Auskultation wichtig. Alle vernarbenden Lungenerkrankungen führen in einem hohen Prozentsatz zum klassischen Knisterrasseln beim Einatmen.“ Auch bei Symptomen wie zunehmender Atemnot oder chronischem Husten sollte, wenn COPD, Asthma oder Herzinsuffizienz ausgeschlossen wurden, der Patient zum CT verwiesen werden, da die Vortest-Wahrscheinlichkeit für eine Lungenfibrose hoch ist. „Diese Früherkennung hilft, da je früher wir die antifibrotische Therapie starten, desto länger können wir dem Patienten eine gute Lungenfunktion erhalten“, betont Lang.

*Früherkennung  
hilft, da die anti-  
fibrotische  
Therapie früher  
gestartet wird und  
die Lungenfunk-  
tion eher er-  
halten bleibt.*

Für die Diagnosestellung erfolgt eine standardisierte Abklärung mit Lungen-CT, möglichst mit dünnen Schichten und nativ gefahren, meist gefolgt von Bronchoskopie mit Lavage. „So können wir herausfinden, ob Patienten an einer entzündlich getriebenen ILD wie Sarkoidose oder an einer allergisch bedingten ILD erkrankt sind.“ Bei Bedarf erfolgt eine bronchoskopische Lungenbiopsie. Bei Hinweis auf eine exogen-allergische Alveolitis kann ein Bluttest mit spezifischen Ig-G-Antikörpern durchgeführt werden. Weiters er- →



## Interstitielle Lungenerkrankungen

folgt eine Anamnese und Autoantikörperbestimmung in Richtung Autoimmunerkrankungen wie rheumatoide Arthritis oder Sklerodermie, bei Auffälligkeiten sollten Rheumatologen hinzugezogen werden.

Bei hochgradigem Verdacht auf ILD oder bei einem CT-Befund mit Lungenfibrose sollte eine strukturierte Abklärung im Expertenzentrum erfolgen. „Die Abklärung in Richtung Lungenfibrose und Zuweisung an ein Spezialzentrum sollte eher niederschwellig erfolgen“, rät Lang.

### Therapie

Die Therapie der ILD hat sich zuletzt etwas von den einzelnen Diagnosen entkoppelt und richtet sich nun vor allem nach der Pathophysiologie. Sie basiert auf drei Säulen: antifibrotische Therapie, anti-inflammatorische Therapie sowie nicht-medikamentöse Therapie. Die antifibrotische Therapie wurde ursprünglich entwickelt und zugelassen für die IPF. Derzeit sind zwei Medikamente auf dem Markt, Pirfenidon und Nintedanib. Beide verlangsamen die Verschlechterung der Lungenfunktion, können das Fortschreiten aber meist nicht ganz aufhalten. Im Laufe der Zeit hat sich die Indikation antifibrotischer Medikamente erweitert, auf Sklerodermie sowie jede Art der fortschreitend fibrosierenden ILD. „Wenn die Krankheitsprogression in der Lungenfunktion, im CT und durch zunehmende Symptomatik evident ist, kann eine antifibrotische Therapie verschrieben werden“, erläutert Lang.

Die anti-inflammatorische Therapie wirkt immunmodulierend oder -supprimierend und wird meist bei Patienten mit autoimmun-assoziiierter ILD eingesetzt, aber auch bei Patienten mit Sarkoidose, exogen-allergischer Alveolitis und anderen ILD, bei denen eine zelluläre Inflammation die Pathogenese bedingt. „Auf die IPF trifft dies nicht zu, aber die klassischen 'rheumatischen' ILD haben, zumindest zu Beginn der Erkrankung, einen inflammatorischen Anteil.“ In der akuten Phase werden Steroide eingesetzt, weiters werden steroidsparende Basistherapeutika wie Methotrexat und Mycophenolat-Mofetil verwendet. Bei Patienten mit rheumatisch bedingter ILD werden außerdem Rituximab, bei Sarkoidose auch TNF-alpha-Blocker eingesetzt. „Hier sollte eine Behandlung mit Immunsuppressiva oder Biologika gemeinsam mit einem Rheumatologen erfolgen, aber ein großer Prozentsatz von Patienten mit entzündlich bedingten ILD erhält eine solche Therapie, um Cortison zu sparen.“

Auch nicht-medikamentöse Therapieansätze werden bei ILD angewendet. Bei signifikanter Hypoxämie besteht eine Indikation für Langzeitsauerstoff-Therapie, je nach Schweregrad bei Belastung oder auch in Ruhe. Gute Daten liegen

zur Lungenrehabilitation vor, die jedem Patienten – auch regelmäßig – angeboten werden sollte. „Da viele ILD trotz Therapie fortschreiten können und da die Symptomlast oft hoch ist, sollte auch frühzeitig an palliative Therapieansätze sowie Supportivtherapien gedacht werden, beispielsweise psychologische Betreuung, in fortgeschrittenen Stadien auch Morphine bei starker Atemnot.“

Die Lungentransplantation bleibt die einzige kurative Therapie einer fortgeschrittenen Lungenfibrose, da Vernarbungen meist irreversibel sind, selbst wenn manche entzündliche interstitielle Lungenerkrankungen wie die Sarkoidose auch ausheilen können. „Wichtig ist, die Lungentransplantation bereits frühzeitig mit geeigneten Patienten zu besprechen und speziell jüngere Patienten ohne schwere Komorbiditäten an Spezialzentren früh vorzustellen.“

### Forschung

Bei der idiopathischen Lungenfibrose sowie bei progredienten interstitiellen Lungenerkrankungen geht die Forschung dahin, dass die antifibrotischen Therapien weiterentwickelt werden. Hier steht im Fokus, bei fibrotischen Prozessen, welche ein narbenbildendes Milieu in der Lunge schaffen, anzusetzen und die Vernarbung zu hemmen. „In den nächsten Jahren sollten hoffentlich neue Substanzen auf den Markt kommen, mit denen zumindest eine bessere Stabilisierung möglich wird – von einer echten Verbesserung von vernarbten Lungenarealen sind wir aber noch weit entfernt.“

Bei inflammatorischen und autoimmunbedingten interstitiellen Lungenerkrankungen ist das Ziel der Forschung, vorhandene Medikamente wie Immunsuppressiva und Biologika gut einzusetzen. „Viele der bereits vorhandenen Substanzen sind bei ILD noch nicht zugelassen, hier werden Studien betrieben, um Vorhandenes möglichst früh einsetzen zu können.“ Auch an Kombinationen aus Immunsuppressiva und antifibrotischer Therapie wird geforscht. „Weiters wird erforscht, ob neue Medikamente, die in der Indikation der jeweiligen Grunderkrankung zugelassen sind, auch für die assoziierte Lungenfibrose eingesetzt werden kann, darf bzw. da Sinn macht – hier wird sich einiges tun.“

Für die Zukunft wäre die Früherkennung wichtig, betont Lang. „Vor allem bei progredienten Formen wie der IPF würden Patienten von einer frühzeitigen Diagnose profitieren. Wir hoffen, dass über ein kommendes Lungenkrebs-Screening, das auch viele IPF-Risikopatienten erfassen wird, auch frühe Formen der Lungenfibrose vermehrt erkannt werden können.“ ←

*Auch nicht-medikamentöse Therapieansätze wie Langzeitsauerstoff werden bei ILD angewendet.*



**ÖÄZ**

Österreichische  
Ärztezeitung

*Wir präsentieren:*

**der 800.000ste  
DFP-Punkt**



DFP-Literaturstudium in der ÖÄZ  
[www.aerztezeitung.at](http://www.aerztezeitung.at)