

MedReview

JOURNAL FÜR ÄRZTLICHE FORTBILDUNGSKONGRESSE 6-2011

7. bis 10. 4. 2011 in Dresden

52. Kongress der Deutschen
Gesellschaft für Pneumologie
und Beatmungsmedizin e. V.

Anti-Angiogenese 2011

Synergien von Netzwerken

Suche nach Biomarkern

Herausgeber und Verlag:

WILEY-BLACKWELL

Blackwell Verlag GmbH

Rotherstraße 21

10245 Berlin

Telefon 030 / 47 03 14-32

Telefax 030 / 47 03 14-44

medreview@wiley.com

www.blackwell.de

Chefredaktion:

Alexandra Pearl

Redaktion und Berichte:

Bettina Baierl

Anzeigen:

WILEY-BLACKWELL

Blackwell Verlag GmbH

Rita Mattutat

Tel.: 030 / 47 03 14-30

Fax: 030 / 47 03 14-44

rita.mattutat@wiley.com

**Verlagsrepräsentanz für Anzeigen,
Sonderdrucke und Sonderausgaben:**

Kerstin Kaminsky

Bornfelsgasse 13

65589 Hadamar

Tel.: 06433 / 94 90 935

Fax: 06433 / 94 90 936

kerstin.kaminsky@t-online.de

Produktion:

Schröders Agentur, Berlin

Die Beiträge unter der Rubrik „Aktuelles aus der Industrie“ gehören nicht zum wissenschaftlichen Programm. Für ihren Inhalt sind allein die jeweiligen Autoren bzw. Institutionen oder Unternehmen verantwortlich.

Angaben über Dosierungen und Applikationen sind im Beipackzettel auf ihre Richtigkeit zu überprüfen.

Der Verlag übernimmt keine Gewähr.

z.Zt. gültige Anzeigenpreisliste 12/2011

Nr. 6, 12. Jahrgang, Juni 2011

ISSN 1615-777X (Printversion)

ISSN 1616-8496 (Onlineversion)

ZKZ 52915

Einzelpreis: € 13,- zzgl. Mwst.

Abonnement: € 140,- zzgl. Mwst.



IWV – Informationsgemeinschaft
zur Feststellung der Verbreitung
von Werbeträgern e.V.

1/2011

www.medreviews.de

WILEY-BLACKWELL

INHALT

Von Volkskrankheiten bis zu seltenen Erkrankungen	
Pneumologie aktuell	2
Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom	
Anti-Angiogenese 2011 – Wo stehen wir?	
Niels Reinmuth & Michael Thomas, Heidelberg	4
Pneumologisch-onkologische Krankheitsbilder	
Schmerzen, Fatigue, gastrointestinale Symptome	
Martin B. Steins, Heidelberg	6
Fragmentierte Influenzaforschung überwinden!	
FluResearchNet	
Stephan Ludwig, Münster	8
German Asthma Net e. V.	
Das Deutsche Netzwerk für Schweres Asthma	
Eckard Hamelmann, Bochum	10
Obstruktive Atemwegserkrankungen	
Harninkontinenz durch chronischen Husten	
Barbara Köhler, Zürich (Schweiz)	13
Update	
Therapie und Verlauf der exogen-allergischen Alveolitis	
Jens Schreiber, Magdeburg	14
Inflammometrie bei Asthma und COPD	
Atemkondensat(e): Gibt es eine Renaissance?	
Petra Reinhold, Jena	16
Diagnostik	
Biomarker in der bronchoalveolären Lavage	
Robert Bals, Homburg	17
SYMPOSIUMSBERICHTE	
Update Fixkombinationen bei Asthma bronchiale	
Symptomkontrolle und Lebensqualität	18
Interview mit Ewald Anger	
Transnasale High-Flow-Insufflation	20
Lungenemphysem und Alpha-1-Antitrypsin-Mangel	22
Immunsupprimierte Patienten mit rheumatischen bzw. HIV-Erkrankungen	
Detektion einer latenten Tuberkulose	25
Hyponatriämie in der Pneumologie	
Tumorassoziertes SIADH erkennen und behandeln	26
Biomarker – En Voque oder nützliche Tools für die Praxis?	
PCT und proADM im Management von Atemwegserkrankungen	29
AKTUELLES AUS DER INDUSTRIE	
Neue Fixkombination aus Fluticason und Formoterol	
Potenzial zur weiteren Optimierung der Asthmatherapie	21
Randomisierte Studie bei Kindern mit Milben-Asthma	
Durch ACAROID® steroidsparender Effekt bei guter Asthmakontrolle	24
Verbesserte Lungenkrebsdiagnostik mit dem Biomarker mSHOX2	28
Pulmonale Hypertonie-Therapie soll zielorientiert und individualisiert sein	32
Esbriet® (Pirfenidon) nachgewiesen wirksam bei idiopathischer Lungenfibrose	32

Titelbild: © frank peters – Fotolia.com

Von Volkskrankheiten bis zu seltenen Erkrankungen

Pneumologie aktuell

Bereits zum 52. Mal fand vom 7. bis zum 10. April 2011 der Jahreskongress der DGP statt. Kongressort des mit etwa 3000 Teilnehmern stark besuchten Kongresses war die Messe Dresden. Der Kongress ist Plattform für den Austausch von Entwicklungen, Neuigkeiten und wissenschaftlichen Erkenntnissen zu allen Themen aus dem Bereich der Atemwege und Lungenheilkunde. Tagungspräsidenten waren Prof. Dr. Gert Höffken und Dr. Eckart Laake.

Die DGP kann auf eine über 100-jährige Entwicklung zurückblicken. Bis Mitte des 20. Jahrhunderts stand das Krankheitsbild der Tuberkulose noch ganz im Vordergrund. Seither hat sich das Fach rasant entwickelt. Heute ist die Pneumologie, neben der Kardiologie und der Gastroenterologie, eines der drei großen Schwerpunktgebiete der Inneren Medizin. Asthma, COPD, Lungenentzündungen, Lungenkrebs und eine Reihe seltener Lungenkrankheiten wie schlafbezogene Atmungsstörungen, pulmonale Hypertonie, Mukoviszidose oder Alpha-1-Antitrypsin-Mangel spielen eine wichtige Rolle. Highlights des diesjährigen Kongresses waren neben Volkskrankheiten wie Asthma/COPD unter anderem die bundesweite Behandlungszentrums-Bildung in der Pneumologie, das Thema Lungenkrebs oder die Identifizierung von Biomarkern in der pneumologischen Infektiologie.

Demographische Entwicklung

Für viele pneumologische Erkrankungen wie COPD, ambulant erworbene Pneumonie oder Lungenkrebs zeigt sich eine deutliche Altersabhängigkeit. Das hat insofern Bedeutung, da sich in den nächsten Jahren eine dramatische Veränderung der Alterszusammensetzung der Bevölkerung abzeichnet. Dies ist durch die verlängerte Lebenserwartung und den Geburtenrückgang bei unzureichender Migration nach Europa

bzw. Deutschland zu erklären. Weltweit dürfte der Anteil der Älteren über 65 Jahre von 7 auf 16 % ansteigen, der Anteil der über Achtzigjährigen könnte sich in Deutschland von zirka 4 auf 10 % an der Gesamtbevölkerung erhöhen.* Gravierende Auswirkungen auf das Gesundheitswesen (Kosten, Ressourcenauslastung) werden in diesem Zusammenhang diskutiert.

Vorsorgeuntersuchungen bei Lungenkrebs?

Die Sterblichkeit bei Lungenkrebs hat sich nach Angaben der DGP in den letzten Jahren nur unwesentlich verbessert. In den letzten Jahren konnten allerdings molekulare Marker identifiziert werden, mit denen ein mögliches Ansprechen einer Behandlung mit modernen biologischen Antitumorsubstanzen prognostiziert werden kann. Eine neue Studie, der National Lung Screening Trial, des National Cancer Institute der USA hat außerdem vorläufige Ergebnisse mitgeteilt, die zeigen, dass mit Vorsorgeuntersuchungen mittels jährlicher Niedrigdosis-Computertomographie der Lunge bei Hochrisikopatienten (aktive Raucher zwischen 55 und 74 Jahre und mindestens 30 Packungsjahre Zigarettenkonsum) eine Verringerung des Sterberisikos um zirka 20 % zu erreichen war. Dies könnte Auswirkungen auf das Vorgehen bei entsprechenden Patienten in Deutschland haben.

Risiko ambulant erworbene Pneumonie

Eine ambulant erworbene Pneumonie kommt bei zirka 0,8–1,2 Millionen Personen pro Jahr vor. Vor dem Hintergrund einer zunehmenden Resistenzproblematik in deutschen Krankenhäusern und in den niedergelassenen Praxen kommt der Darstellung von Biomarkern zur Therapiesteuerung bei Pneumonien und akuten unteren Atemwegsinfektionen eine wachsende Bedeutung zu.

Über die aktuelle Studienlage informierte das Kongresspräsidium: So konnte CAPNETZ zeigen, dass mit einem neuen Biomarker das Risiko, an einer Pneumonie zu versterben, vorhergesagt werden kann. Damit ist eine Steuerung der Antibiotikatherapie möglich (Verkürzung der Therapiedauer bedeutet weniger Selektionsdruck). Gleichzeitig kann der Verbrauch an Antibiotika bei akuten Infektionen der Atemwege mit diesem Marker signifikant gesenkt werden. Bei einem flächendeckenden Einsatz dieses Markers in der Niederlassung wird dies günstige Auswirkungen auf die Resistenzentwicklung von Atemwegserregern in Deutschland haben. Eine Hannoveraner-Studie zeigte, dass der Verbrauch von Antibiotika bei gleicher Erfolgsrate bei Atemwegsinfektionen in der Praxis gesenkt werden kann, wenn die Antibiotikatherapie erst bei einem positiven Ausfall des Biomarkers Procalcitonin im Serum des Patienten getestet worden war. Eine Studie aus dem Universitätsklinikum Dresden mit einem bundesweiten Datensatz aus CAPNETZ bei zirka 1000 Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie konnte einen anderen Biomarker (Cortisol i. S.) als prädiktiv für die Prognose der Patienten herausarbeiten.

Kongressrückblick 2011

Im Anschluss an die Tagung haben Prof. Dr. Gert Höffken und Dr. Eckart Laake für MedReview einige kurze Fragen beantwortet.

Herr Dr. Laake, mit Blick auf die demographische Entwicklung in Deutschland: Welches sind nach Ihrer Ansicht die wichtigsten Erkrankungen mit denen sich die Pneumologie mittelfristig beschäftigen wird?

Dr. Laake: Ich antworte Ihnen vom Standpunkt des für die Versorgung von Lungen-



Dr. Eckart Laake

kranken verantwortlichen Pneumologen speziell unter dem Aspekt des Pneumologen in freier Praxis.

Ungelöst ist die Behandlung des Bronchialkarzinoms und der idiopathischen Lungenfibrose. Wei-

terhin im Anstieg befindet sich auch die COPD, bei der wir infolge des Durchschlags der Rauchgewohnheiten insbesondere bei Frauen mit zunehmend schweren Verlaufsformen zu rechnen haben. Beim Asthma bronchiale wird die Gesamtzahl der Erkrankungen analog der Bevölkerungsentwicklung eher langsam zurück gehen. Leichte und mittelschwere Asthmakranke sind heute im Wesentlichen unkompliziert ambulant zu behandeln. Bei 5 bis 10 % der Asthmakran-

ken handelt es sich um schwere und schwer zu behandelnde Fälle. Hier sind neue Behandlungsansätze ebenfalls notwendig.

» In Deutschland gibt es etwa 1000 niedergelassene Pneumologen, ist der Nachwuchs gesichert?

Dr. Laake: Es gibt kaum einen niedergelassenen Pneumologen in Deutschland, der jünger als 40 Jahre alt ist. Die Mehrzahl der heute die Versorgung tragenden niedergelassenen Pneumologen ist zwischen 50 und 60 Jahre alt. Aus Befragungen in Mitteldeutschland geht hervor, dass der Nachwuchsbedarf in dieser Region in den nächsten 5 Jahren durch die Zahl der an den Kliniken ausgebildeten Pneumologen gerade so gedeckt ist. Langfristige Prognosen und Aussagen zu anderen Regionen in Deutschland kann ich nicht machen.

» Herr Prof. Höffken, wird es zukünftig bestimmte Vorsorgeuntersuchungen für Lungenkrebs bei bestimmten Patientengruppen geben?

Prof. Höffken: Zum jetzigen Zeitpunkt ist nicht damit zu rechnen, dass in Deutschland



Prof. Dr. Gerd Höffken

flächendeckend eine Vorsorgeuntersuchung für Lungenkrebs etabliert wird. Hierzu sind die sehr interessanten Daten aus dem USA als Vollpublikation abzuwarten und kritisch zu bewerten. Im Vordergrund der Bemühungen sollte immer die Raucherentwöhnung stehen.

» Wo stehen wir hinsichtlich der Identifizierung von molekularen Markern zur Charakterisierung von Lungenkrebs als Voraussetzung für eine individualisierte Medizin?

Prof. Höffken: Mittlerweile wurden in Deutschland flächendeckend an den Instituten für Pathologie entsprechende Ressourcen aufgebaut, die für jeden Patienten in Deutschland eine Untersuchung auf molekulare Marker sichert. Die Frage ist nur, bei welchem Lungenkarzinom sich eine solche, auch teure Diagnostik anbietet und welches Panel an molekularen Markern durchge-

führt werden soll. Hierzu gibt es noch keine abschließende wissenschaftliche Meinung.

» Wie ist der derzeitige Stand der Bemühungen hinsichtlich der Bildung und Zertifizierung bundesweiter Behandlungszentren in der Pneumologie in Deutschland?

Prof. Höffken: Aktuell konnten in Deutschland 25 Lungenkrebszentren nach Oncozert zertifiziert werden. Wie bekannt ist, werden noch weitere Zentren eine Zertifizierung anstreben, da damit neben einem Prestigegewinn eine Standardisierung von Behandlungsprozessen, eine Optimierung der Ressourcenausnutzung und eine Verbesserung der Behandlungsergebnisse durch konsequente Umsetzung leitliniengerechter Diagnostik und Therapie zu erzielen ist.

Herr Dr. Laake, Herr Prof. Höffken, vielen Dank.

Der Gesprächspartner war Bettina Baierl.

* Quelle für alle statistischen Angaben: DGP



Priv.-Doz. Dr. Niels Reinmuth

Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom Anti-Angiogenese 2011 – Wo stehen wir?

Niels Reinmuth & Michael Thomas, Heidelberg

Beim nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom ist die anti-angiogene Therapiestrategie mit der Zulassung von Bevacizumab bereits klinische Realität. Weiterentwicklungen, neue Substanzen und insbesondere die bisher erfolglose Suche nach belastbaren prädiktiven Markern haben jedoch in den letzten Jahren keinen entscheidenden Fortschritt dieser Therapieform erzielen können. Viele Studien sind hierzu noch nicht abgeschlossen. Durch enge Verzahnung von klinischer und präklinischer Forschung wie beispielsweise durch Inkorporation gut durchdachter Biomarkerprogramme in klinische Studien ist zu hoffen, dass neue anti-angiogene Therapieansätze, neue Therapiekombinationen und neue Hypothesen für eine Patientenselektion gefunden werden können.

Durch die allgemeine Akzeptanz der Bedeutung der Angiogenese für die Tumorentwicklung und Metastasierung wurden verschiedene anti-angiogene Substanzen entwickelt, um damit die Therapie des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) zu verbessern. Aufgrund der Daten zweier Phase-III-Studien ist mit Bevacizumab ein humanisierter monoklonaler anti-VEGF (vascular endothelial growth factor) Antikörper zur Erstlinien-Behandlung des metastasierten oder fortgeschrittenen NSCLC ohne dominierende Plattenepithelhistologie in Kombination mit Platin-basierter Chemotherapie zugelassen. Bei Patienten mit dominierender Plattenepithel-Histologie, Hämoptysen >1 Teelöffel und bronchoskopisch suspekt erscheinenden zentralen Tumoren sollte Bevacizumab aufgrund erhöhter Blutungskomplikationen weiterhin nicht eingesetzt werden. Nach retrospektiven Analysen bisheriger Studiendaten und einer publizierten Phase-II-Studie hat die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) für Bevacizumab die bisherige Kontraindikation „unbehandelte ZNS-Metastasen“ aufgehoben (Socinski, JCO 2009).

Aktuell in klinischer Testung

Neben Bevacizumab wurden zahlreiche weitere anti-angiogene Inhibitoren entwickelt, die sich aktuell in klinischer Testung befinden. Hierbei handelt es sich um unterschiedlich konstruierte Antikörper, Fusionsproteine des VEGF-Rezeptors und des humanen IgG1 Fc Fragments und Multi-Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI). Bisherige Ergebnisse von Phase-III-Studien konnten jedoch für verschiedene Multi-TKI keine sig-

nifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens zeigen. Beispielsweise zeigten Studien beim fortschreitenden NSCLC nach Erstlinientherapie bei einer Kombination Vandetanib (ein Inhibitor von VEGFR-2, VEGFR-3, RET und EGFR) mit Chemotherapie im Vergleich zu Chemotherapie allein keine signifikante Verbesserung des progressionsfreien (ZEAL) oder Gesamtüberlebens (ZODIAC). Auch konnte bei Therapie mit Vandetanib keine Verbesserung des progressionsfreien Überlebens im Vergleich zu Erlotinib (ZEST-Studie) festgestellt werden. Dennoch ist es aktuell zu früh, um die meisten Substanzen in ihrer Effektivität beurteilen zu können.

Aktuelle Phase-III-Studien rekrutieren Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC sowohl im Rahmen einer Erstlinientherapie (z. B. Cediranib oder Motesanib, jeweils in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel) als auch einer Zweitlinientherapie (z. B. Aflibercept oder BIBW1120, jeweils in Kombination mit Docetaxel). Wichtig ist bei der Betrachtung der Ergebnisse, dass alle Substanzen nicht selektiv nur einen Rezeptor oder eine Rezeptorfamilie inhibieren, sondern auch Aktivität gegen eine Reihe weiterer Rezeptoren haben. Ob dies die klinische Wirksamkeit eher begünstigt oder möglicherweise sogar beeinträchtigt, ist unklar.

Suche nach selektiven Markern

Derzeit werden vielfältige Ansätze verfolgt, um die Effektivität einer anti-angiogenen Therapie zu verbessern. Eine ungelöste Herausforderung ist die Suche nach geeigneten selektiven Markern, die ein für eine anti-

angiogene Therapie besonders geeignetes Patientenkollektiv charakterisieren. Dabei enthalten klinische Studien häufig Biomarkerprogramme, welche allerdings durch suboptimale Sammlung von Gewebe und Serum und Limitierung der zu untersuchenden Parameter bei meist kleiner Probengröße von Gewebebiopsien in der Aussagekraft limitiert sind.

Dennoch wurde eine Vielzahl möglicher prädiktiver Marker untersucht wie Serumparameter (VEGF, sVEGFR2, Adhäsionsmoleküle etc.), VEGF single Nucleotid-Polymorphismen, Gefäßdichte, VEGFR2-Expression und zirkulierende Endothelzellen. Obwohl die Untersuchungen noch nicht abgeschlossen sind oder Vollpublikationen zumeist noch ausstehen, scheint ein valider prädiktiver Marker derzeit nicht gefunden. Im Gegensatz zu anderen Tyrosinkinase-Inhibitoren, wo beispielsweise mit dem Nachweis von EGFR-Mutationen eine klinische Patientenselektion bereits stattfindet, ist die Tumor-Angiogenese sehr heterogen und umfasst eine Vielzahl unterschiedlicher Signalsysteme. Zudem ist der Wirkmechanismus einer anti-angiogenen (z. B. anti-VEGF) Substanz nicht wirklich verstanden (Ellis und Hicklin, Nat Rev Cancer 2008): Ist die Hauptwirkung eine Apoptose von Endothelzellen oder eine Gefäßkonstriktion? Führt der Gefäßuntergang zur Gefäßnormalisierung (Jain et al., Science 2005) mit verbesserter Tumorperfusion oder kommt es zur Mangeldurchblutung mit konsekutivem Tumorzelluntergang (eigentlicher postulierter anti-angiogener Wirkmechanismus)? Gibt es einen direkten Anti-Tumoreffekt? Inwieweit sind (VEGF-vermittelte) immunmodulatorische Vorgänge von Bedeutung? Oder wird eine durch zytotoxische Substanzen oder Strahlentherapie ausgelöste Gegenreaktion mit VEGF-Überexpression unterdrückt?

Weiterhin wurde in präklinischen Studien eine mögliche Resistenzinduktion unter anti-angiogener Therapie mit der Generation von Tumorzellen mit erhöhtem onkogenen Potential gezeigt. Erste explorative Datenanalysen aus klinischen Studien in

anderen soliden Tumorentitäten konnten allerdings keine signifikante klinische Bedeutung zeigen.

Durchführung einer anti-angiogenen Therapie

Auch die Durchführung einer anti-angiogenen Therapie bleibt noch unverstanden. Insbesondere die Bedeutung einer Erhaltungstherapie mit anti-VEGF Substanzen wurde bisher nicht einheitlich interpretiert. Auswertungen von Phase-IV-Studien zum Bevacizumab lassen zumindest keinen Nachteil für Patienten mit Bevacizumab-Erhaltung nach Beendigung der Erstlinientherapie beim metastasierten NSCLC vermuten, wobei diese Fragestellung nicht direkt adressiert wurde. Beim Ovarialkarzinom konnte nun in einer Phase-III-Studie (GOG-0218) ein Vorteil einer Bevacizumab-Erhaltungstherapie klar gezeigt werden (ASCO 2010, LBA1). In der dreiarmligen Stu-

die (Arm 1: nur Chemotherapie; Arm 2: Chemotherapie + Bevacizumab ohne Bevacizumab-Erhaltung; Arm 3: Chemotherapie + Bevacizumab mit Bevacizumab-Erhaltung) konnte ein signifikante Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (primärer Endpunkt) nur für den Therapiearm mit Bevacizumab-Erhaltung gezeigt werden. Das Gesamtüberleben war zum Zeitpunkt der Präsentation auf dem ASCO Jahreskongress 2010 nicht signifikant verschieden.

Zusammenfassung

Zusammenfassend müssen die Studienergebnisse zu den unterschiedlichen Multi-TKI abgewartet werden, um die einzelnen Substanzen beurteilen zu können. Auch die meisten Ergebnisse zu möglichen prädiktiven Faktoren stehen aus. Insgesamt brauchen wir aber auch neue Ansätze sowohl bezüglich anti-angiogener Therapiestrategien als auch möglicher Biomarker. Dabei sollten alle

Ansätze Hypothesen-basiert sein, die aus präklinischen Studien abgeleitet werden können. Wir brauchen also nicht nur ein „mehr“ an klinischer, sondern insbesondere auch ein mehr an „präklinischer“ Forschung. Dabei könnte sich zunehmend ein translationaler Ansatz als hilfreich erweisen mit der Möglichkeit von Re-Biopsien nach Progress unter anti-angiogener Therapie, um durch molekulare Analysen und Vergleich mit dem prätherapeutischem Gewebe tumorbiologische Vorgänge besser verstehen zu können.

KORRESPONDENZADRESSE

Priv.-Doz. Dr. Niels Reinmuth
Universitätsklinikum Heidelberg
Thoraxklinik
Internistische Onkologie der Thoraxtumoren
Amalienstraße 5
69126 Heidelberg
niels.reinmuth@thoraxklinik-heidelberg.de



Priv.-Doz. Dr. Martin B. Steins

Pneumologisch-onkologische Krankheitsbilder Schmerzen, Fatigue, gastrointestinale Symptome

Martin B. Steins, Heidelberg

In der pneumologisch-onkologischen Palliativmedizin steht neben der Therapie der Dyspnoe die Behandlung von Schmerzen im Vordergrund der Patientenversorgung. Im Weiteren stellt das Fatigue-Syndrom eine besondere therapeutische Herausforderung häufig bereits mit Krankheitsbeginn dar. Auch gastrointestinale Symptome einschließlich des Kachexie-Syndroms bedürfen über die Chemotherapiephase hinaus einer engen palliativmedizinischen Behandlung.

Die konsequente palliativmedizinische Symptomkontrolle ist eine unabdingbare Voraussetzung für die Sicherstellung von Lebensqualität bei fortgeschrittenen thorax-onkologischen Erkrankungen.

Schmerzen

Bei Schmerzsyndromen müssen dabei über die pathophysiologischen Zusammenhänge hinaus psychische, soziale und spirituelle Einflussgrößen berücksichtigt werden, um der nach der englischen Sozialarbeiterin und Palliativmedizinerin Ciceley Saunders definierten Erfassung des „Total Pain“ gerecht werden zu können. Medikamentös dürfen wir uns weiterhin an dem Schmerzstufenschema der WHO orientieren, wobei zum Erreichen einer raschen Schmerzwirkung eine Einstellung auf der dritten, Opiat-haltigen Stufe sinnvoll ist. Die Schmerzmittelwirkung sollte regelmäßig mit entsprechenden Rating-Skalen beim Patienten semiquantitativ erfasst werden und muss bei Bedarf angepasst werden. Neben retardierten Präparaten müssen Durchbruchschmerzen mit rasch wirksamen, nicht retardierten Opiaten coupiert werden.

Fatigue- oder Erschöpfungssyndrom

Bei einem Tumor-assoziierten Fatigue- oder Erschöpfungssyndrom, das sich sowohl auf physische, gefühlsmäßige wie auch kognitive Funktionen auswirkt, handelt es sich um das subjektive Gefühl einer unüblichen Müdigkeit, das unbestimmte Zeit andauert und sich durch Ruhe und Schlaf nicht beheben lässt. Fatigue tritt häufig multifaktoriell bei metastasierten Tumorleiden auf und kann metabolisch (wie bei Anämie und Elektrolytentgleisungen), medikamentös (u. a. durch Chemotherapeutika) und/oder Tumor-induziert (durch Zytokin-Ausschüttungen) bedingt sein. Trotz Optimierung der

medizinisch beeinflussbaren Parameter kann ein Fatigue-Syndrom persistieren, so dass mit den Betroffenen zu besprechen ist, wie eine tägliche Balance zwischen Aktivitäts- und Ruhephasen sinnvoll in den individuellen Tagesablauf integriert werden kann.

Gastrointestinale Symptome

Mit fortschreitender Tumorerkrankung können auch außerhalb von Chemotherapiephasen angesichts des konsumierenden Charakters der Grunderkrankung gastrointestinale Symptome wie Appetitlosigkeit, Übelkeit, Gewichtsabnahme und Kachexie behandlungsbedürftig werden. Als Antiemetika eignen sich vorrangig Prokinetika, wie Metoclopramid und Dopamin-D2-Rezeptorantagonisten wie Alizaprid (Vergentan®). Anticholinergika wie das Dimenhydrinat (Vomex®) oder Scopolamin-Pflaster wirken sekretionshemmend über den Magen-Darm-Trakt und damit antiemetogen. Auch Kortikosteroide haben eine appetitsteigernde Wirkung, die sie bereits in niedrigen Dosierungen (z. B. Fortecortin® 2 mg 1 x tgl.) entfalten. Bei den Benzodiazepinen, wie Lorazepam (Tavor®) wird der sedierende Effekt einschließlich der Wirkung auf das Brechzentrum ausgenutzt. Weitere sinnvolle Therapieoptionen stellen die Neuroleptika (Haloperidol, Levomepromazin) dar, wenn Antiemetika der ersten Wahl keine ausreichende Wirkung aufweisen. Für die Anwendung der selektiven Serotonin-(5-HT₃)-Rezeptorantagonisten (z. B. Ondansetron, Granisetron) ergibt sich außerhalb Chemotherapie-induzierter Emesis kaum eine Indikation. Umstritten sind die Cannabinoide, die in Einzelfällen bei persistierender Appetitlosigkeit, Übelkeit und Kachexie einen möglichen Effekt haben könnten. Zum Gewichtsmonitoring bedarf es einer

Tab. 1: Body-Mass-Index (BMI) – Berechnung und Bewertung.

$BMI = \text{Körpergewicht (kg)} / \text{Körpergröße}^2 \text{ (m)}$

BMI nach WHO:

- Norm: 18,5–25,0 kg/m²
- Untergewicht: 16,0–18,4 kg/m²
- kritisches Untergewicht: <15,9 kg/m²

regelmäßigen Kontrolle des Gewichtsverlaufes, um frühzeitig einer sich entwickelnden Mangelernährung gegensteuern zu können. Zur Erfassung und semiquantitativen Bewertung eignet sich besonders der Body-Mass-Index (BMI) (Tab. 1).

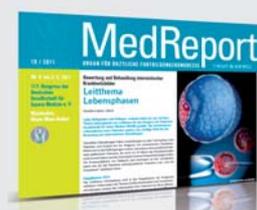
Für die Behandlung einer Mangelernährung sollte langfristig prinzipiell die orale Applikation bevorzugt werden. Vorteilhaft sind mehrere, kleinere Mahlzeiten pro Tag, bei Bedarf auch ergänzt durch hochkalorische Trinknahrung. Die Kost sollte abwechslungsreich sein und der Wunschkost des Patienten entsprechen. Extreme Diäten sind zu vermeiden. Hilfreich sind auch die Ernährungsrichtlinien der Deutschen Gesellschaft für Ernährung und der Deutschen Krebshilfe in Form einer Obst- und Gemüse-reichen Kost („5 am Tag“).

KORRESPONDENZADRESSE

Priv.-Doz. Dr. Martin B. Steins
Universitätsklinikum Heidelberg
Thoraxklinik
Innere Medizin – Onkologie
Amalienstraße 5
69126 Heidelberg
martin.steins@thoraxklinik-heidelberg.de

INFO

MedReport-Archiv im
Internet: www.medreports.de





Prof. Dr. Stephan Ludwig

Fragmentierte Influenzaforschung überwinden!

FluResearchNet

Stephan Ludwig, Münster

Seit 2007 fördert das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) themenspezifische Forschungsverbünde zu zoonotischen Infektionskrankheiten. Diese Erkrankungen haben seit dem Ausbruch von SARS (Severe Acute Respiratory Syndrome), dem Auftreten der Vogelgrippe und der H1N1-Influenzapandemie zunehmend an Bedeutung gewonnen. Schätzungen gehen davon aus, dass von über 1400 bekannten humanen Pathogenen 61 % zoonotisches Potenzial aufweisen.

Influenzaviren – welche klassischerweise als zoonotische Erreger eingestuft werden – zeichnen sich durch hohe genetische Variabilität und vielfältige Reassortierungsprozesse in verschiedenen Wirten aus. Diese Mechanismen sind Ursache und Motor der großen Wandlungsfähigkeit, welche sowohl Pathogenität als auch Wirtsspezifität von Influenzaviren determinieren. Aufgrund dieser molekular-genetischen Mechanismen sind Prognosen zum Auftreten und Verlauf von pandemischen Ereignissen, wie sich bei der Influenzapandemie 2009 zeigte, nur eingeschränkt möglich. Das FluResearchNet als multidisziplinärer Forschungsverbund, zusammengesetzt aus Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler der Human- und Veterinärmedizin sowie der molekularen Infektionsforschung, erforscht in einem interdisziplinären Ansatz seit mehr als drei Jahren die viralen, zellulären und molekular-genetischen Strukturen, die die Pathogenität und Wirtsspezifität von Influenza-A-Viren festlegen. Ziel der nächsten Jahre ist es, diese grundlegenden Ergebnisse verstärkt in die klinische Anwendung zu transferieren.

Der Verbund

Erstmals ist es im FluResearchNet gelungen, die Expertise der Hauptakteure der nationalen Influenzaforschung auf ein gemeinsames Ziel zu fokussieren. Vor allem die sich ergänzende Zusammenarbeit von Ressortforschungseinrichtungen des Bundes, außeruniversitären Forschungseinrichtungen und Universitäten hat maßgeblich zur Überwindung der bis 2007 fragmentierten Influenzaforschung in Deutschland und zum Erfolg des FluResearchNets beigetragen. Diese Leistungen wurden bei einer Begutachtung in 2010 durch ein unabhängiges, international besetztes Expertengremium bestätigt. Die etablierten Strukturen erlauben nun, die bis-

herigen Lücken der Influenzaforschung schrittweise zu schließen und verstärkt die Translation der Forschungsergebnisse in die klinische Anwendung voranzutreiben. Insgesamt besteht das FluResearchNet aus 17 Teilprojekten, die an 12 Forschungseinrichtungen interdisziplinär bearbeitet werden. Dabei sind die Teilprojekte aufgliedert in vier Themenkomplexe:

- Untersuchungen Zelltyp-spezifischer Reaktionen nach Infektion mit humanen und tierischen Influenzaviren (4 Teilprojekte),
- Charakterisierung genetischer Faktoren, viraler Determinanten und Virus-Wirts-Interaktionen (7 Teilprojekte),
- die Rolle des Interferon-Systems (3 Teilprojekte) sowie
- Untersuchungen zur Aufklärung der Rolle des Schweins als Wirt von Influenza-Infektionen (3 Teilprojekte).

Das FluResearchNet ist durch die enge Zusammenarbeit mit der Nationalen Forschungsplattform für Zoonosen und der

TMF e. V. fachübergreifend vernetzt. Dadurch können neue Forschungsherausforderungen gemeinschaftlich in enger Kooperation mit dem FluResearchNet bearbeitet werden.

Die konzertierten Forschungsaktivitäten des FluResearchNets haben zur internationalen Sichtbarkeit der Influenzaforschung „made in Germany“ beigetragen. Im Zuge der mittelfristigen Strategie des FluResearchNets, sich verstärkt international auszurichten, finden im zweijährigen Abstand internationale Influenza-Konferenzen in Münster statt.

Die Partner

Genetische Reassortierungsprozesse in den verschiedenen Wirten wie Huhn und Schwein sind Basis der Entwicklung immer neuer aviärer, porciner und humaner Virusstämme mit unterschiedlichen Eigenschaften im Hinblick auf Pathogenität und Potenzial zur Überwindung der Speziesbarriere. Die Zusammenhänge sind komplex und erfordern für die erfolgreiche Weiterentwicklung der Influenzaforschung die enge interdisziplinäre Zusammenarbeit von Human- und Veterinärmedizin sowie der molekularen Grundlagenforschung und Experten aus Virologie, Zellbiologie, Immunologie und Epidemiologie. Das FluResearch-

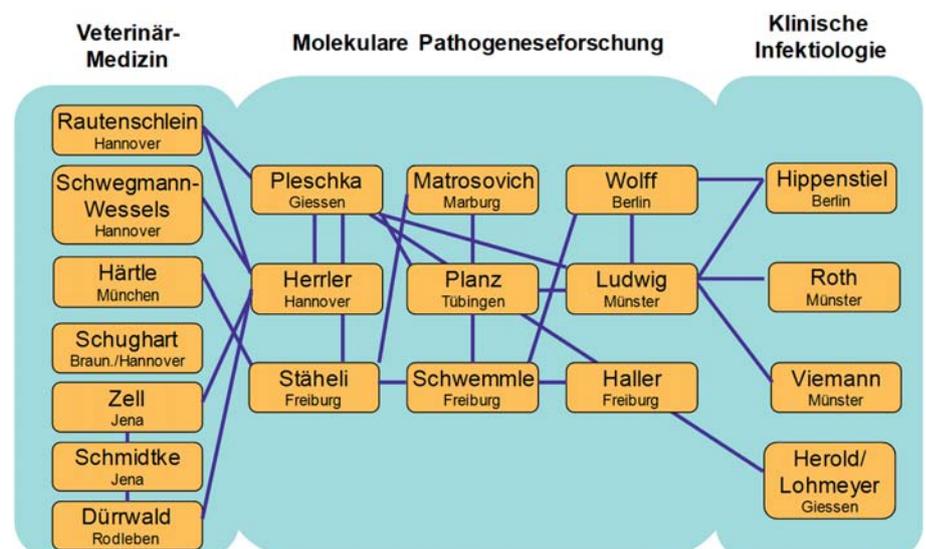


Abb. 1: Bündelung der nationalen Kompetenzen und Ressourcen im FluResearchNet.

archNet ist annähernd paritätisch mit Vertreterinnen und Vertretern aus den drei Bereichen Veterinärmedizin, Klinische Infektiologie und Grundlagenforschung besetzt (Abb. 1).

Der Erfolg des Konzepts basiert auch auf der engen Einbeziehung von Ressortforschungseinrichtungen des Bundes wie dem Robert Koch-Institut, dem Friedrich-Loeffler-Institut und dem Paul-Ehrlich-Institut, die jeweils gemeinsam mit einem akademischen Partner in spezifische kollaborative Teilprojekte eingebunden sind. Dies gewährleistet, dass die wissenschaftlichen Ergebnisse des Verbundes unmittelbar als Basis für gesundheitspolitische Entscheidungen, sowohl für die Veterinärmedizin als auch für die Humanmedizin, zur Verfügung stehen. Die klinisch tätigen Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler an der Charité, der Medizinischen Klinik II der Universität Gießen und des Universitätsklinikums Münster gewährleisten den klinischen Bezug der Forschungsbereiche des FluResearchNets. Schwerpunkt sind dabei Untersuchungen

der Virus-Wirts-Interaktion an Lungenepithelzellen, da insbesondere pandemische und hochpathogene aviäre Influenzaviren distale Atemwegsepithelien infizieren und zu schweren Pneumonien und zum ARDS (Acute Respiratory Distress Syndrome) mit einer Letalität von 60 % durch konsekutives Multiorganversagen führen können (S. Herold, Gießen, persönliche Kommunikation).

Zusammenfassung

Die Influenzaforschung wurde durch die Förderung des BMBF im Rahmen des Förderschwerpunkts „Forschungsverbünde zu zoonotischen Infektionskrankheiten“ in den letzten Jahren maßgeblich gestärkt. Das FluResearchNet hat entscheidend mit dazu beigetragen, die Forschungsaktivitäten in der Influenzaforschung zu bündeln. Dieser synergistische Ansatz ist nur im Forschungsverbund mit gleichberechtigten Partnern und bei paritätischer Besetzung durch Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern aus den Bereichen Infektionsbiologie, Human- und Veterinärmedizin mög-

lich. Im FluResearchNet werden die Vorteile dieser fach- und institutionsübergreifenden Zusammenarbeit sichtbar und mit insgesamt 34 wissenschaftlichen Publikationen (peer-reviewed) im Jahr 2010 belegbar. Im nächsten Schritt wird die internationale Zusammenarbeit weiter verstärkt werden. Die langfristige Translation der grundlagenorientierten Forschungsergebnisse in die Versorgung stellt für das FluResearchNet nun die Herausforderung der nächsten Jahre dar.

KORRESPONDENZADRESSE

Prof. Dr. Stephan Ludwig
Koordinator FluResearchNet
Westfälische Wilhelms-Universität Münster
Zentrum für Molekularbiologie der Entzündung (ZMBE)
Institut für Molekulare Virologie
Von-Esmarch-Straße 56
48149 Münster
ludwigs@uni-muenster.de
www.fluresearchnet.de



Prof. Dr. Eckard Hamelmann

German Asthma Net e. V. Das Deutsche Netzwerk für Schweres Asthma

Eckard Hamelmann, Bochum

Während sich die Mehrzahl der Patientinnen und Patienten im Kindes- und Jugendalter mit Asthma bronchiale gut behandeln lassen und gute oder zumindest befriedigende Symptomkontrollen zeigen, ist dies bei einer kleinen Anzahl der Asthma-Patienten auch unter Einsatz von hoch dosierten inhalativen oder sogar systemischen Steroiden schwer oder gar nicht zu erreichen. Diese Patienten leiden also trotz hoher Dosierung unter häufigen Asthmaanfällen oder einer schlechten täglichen Symptomkontrolle. Daraus resultieren beträchtliche Einschränkungen der täglichen Aktivitäten, der Entwicklung und vor allem der Lebensqualität für die individuellen Patienten und erhebliche Kosten für das gesamte Gesundheitssystem. Im Jahr 2010 ist daher für eine konzentrierte Versorgungs- und Grundlagenforschung auf diesem Gebiet das German Asthma Net e. V. (GAN) als unabhängiger Verein gegründet worden, dem mittlerweile 15 pädiatrische und 20 internistische pneumologische Zentren/Kliniken aus den Bereichen der universitären und außer-universitären Medizin angehören.

Gesamtziel des Vorhabens

Ziel des German Asthma Net e. V. ist es, die diagnostische Evaluation und die Behandlung von Schwerem und schwierigem Asthma im Kindes- und Erwachsenenalter zu optimieren. Hierzu soll in einem strukturierten Vorgehen

1. die derzeitige Behandlung von Patienten mit Schwerem Asthma evaluiert werden
2. der Weg zur richtigen Diagnose, differenzialdiagnostische Überlegungen und Komorbiditäten zunächst identifiziert, später dann bundesweit harmonisiert werden
3. zugrunde liegende Mechanismen von Atemwegsentszündung und strukturellen Veränderungen in den Atemwegen bei Schwerem Asthma („Remodelling“) besser erkannt und verstanden werden und
4. effektive Behandlungsstrategien unter den Zentren harmonisiert und bundesweit eingeführt sowie neue Behandlungsstrategien implementiert werden.

Am Ende sollen die Ergebnisse aus diesem Projekt dazu beitragen, die Entwicklung von Schwerem Asthma besser verstehen und vorhersagen zu können, verschiedene Subtypen der Erkrankung diskriminieren zu können und die bestmögliche Behandlungsform für die unterschiedlichen Subtypen von Schwerem Asthma anwenden zu können.

Inhalte der Arbeit des GAN

GAN beschäftigt sich mit folgenden Aufgaben und Fragen im Zusammenhang mit dem Thema „Schweres Asthma“:

- Aufbau eines Registers/einer Datenbank
- Versorgungsforschung: Wie viele Patienten haben tatsächlich schweres/schwierig behandelbares Asthma? Wo und womit werden diese Patienten derzeit behandelt? Wie häufig werden sie notfallmäßig vorgestellt, wie häufig hospitalisiert? Wie gut ist die Therapieadhärenz? Wie erfolgreich sind Schulungsprogramme?
- Klinische Forschung: Welche Formen können klinisch bei der Diagnose schweres Asthma unterschieden werden? Welche Differenzialdiagnosen und Komorbiditäten liegen vor?
- Grundlagenforschung zur Pathophysiologie

von schwerem Asthma: Welche Formen der Atemwegsentszündung liegen vor? Wann und welcher Art kommt es zum Remodelling? Wodurch entsteht Therapieresistenz? Welche genetischen Subtypen können unterschieden werden? (in Zusammenarbeit mit der AG Experimentelle Pneumologie)

- Erarbeiten von Standards zur Diagnose von schwerem/schwierigem Asthma einschließlich der Differenzialdiagnosen und Komorbiditäten
- Erarbeiten von Standards zur Führung und Schulung von Patienten bei schwer behandelbarem Asthma
- Initiierung, Koordinierung und Durchführung von interventionellen klinischen Studien zur Verbesserung der Diagnostik und Therapie von Patienten mit schwerem und schwierigem Asthma
- Initiierung, Koordinierung und Durchführung von Drittmittelanträgen zum Thema schweres Asthma.

Die erste Aufgabe:

Das Register für Schweres Asthma

Studiendesign: Das Patientenregister Schweres Asthma wird durch elektronische Eingabe von festgelegten Parametern erstellt, die von Patienten mit schwerem/schwierigem Asthma erhoben werden. Die teilnehmenden Zentren für den Aufbau des Registers werden so ausgewählt, dass keine Probleme der gerichteten Selektion bei der Rekrutierung zu erwarten sind. In einer initialen Phase werden 6 pädiatrische und 6 internistische Zentren mit relativ vielen Patienten mit schwerem Asthma zur Dateneingabe ausgesucht, um Erfahrungen bei der Dateneingabe und Datenverarbeitung zu erhalten und ggf. das Register für die nachfolgende Zentren verbessern zu können. Die Patienten werden sowohl aus dem laufenden klinischen Betrieb (stationäre Aufnahmen, allgemeine und Spezialambulanzen) als auch durch gezielte Rekrutierungsmaßnahmen in den Subzentren rekrutiert. Da es sich um eine Beobachtungsstudie handelt, gibt es keine(n) klinischen Endpunkt(e) wie bei einer Interventionsstudie.

German Asthma Net e. V. (GAN) – Ansprechpartner

Prof. Dr. Eckard Hamelmann
(1. Vorsitzender GAN)
Direktor der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin der Ruhr-Universität Bochum
Tel.: +49 (0)234 509-2610
Fax: +49 (0)234 509-2612
e.hamelmann@klinikum-bochum.de

Prof. Dr. Roland Buhl
(2. Vorsitzender GAN)
Leiter des Schwerpunktes Pneumologie, III. Medizinische Klinik der Universität Mainz
roland.buhl@unimedizin-mainz.de

Tab. 1: Ein- und Ausschlusskriterien des Registers Schweres Asthma.

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
(i) Alter ≥ 6 Jahre, bei Einschluss	(i) Diagnose anderer obstruktiver oder systemischer Lungenerkrankungen (z. B. COPD, Cystische Fibrose) bei Einschluss
(ii) Diagnose Asthma bronchiale gestellt durch einen Arzt	(ii) andere angeborene Lungenerkrankungen oder Malformationen in den Atemwegen
(iii) Differenzialdiagnosen ausgeschlossen	(iii) andere wesentliche chronische Erkrankungen
(iv) Gute Compliance und geschulte Inhalationstechnik	(iv) angeborene oder erworbene Herzfehler mit signifikanten funktionellen Veränderungen
(v) Nachweis von:	(v) fehlende Einwilligung der Patienten bzw. Sorgeberechtigten
a. Positiver BSL ($\geq 12\%$ Zunahme FEV1 nach SABA)	
oder	
b. signifikanter BHR nach unspezifischer Provokation (z. B. mit MCh oder Laufband) nach ATS-Kriterien	
(vi) Hohes Therapieniveau (Höhe für Altersklassen variabel):	
a. Dauertherapie mit hochdosiertem ICS	
oder	
b. Dauertherapie täglich mit mittel- bis hochdosiertem ICS in Kombination mit langwirksamem Beta-Mimetikum (LABA) und/oder Leukotrienrezeptorantagonist (LTRA) und/ oder Theophyllin	
oder	
c. Therapie mit oralen Steroiden fest ≥ 3 letzte Monate	
(vii) unzureichende Asthma-Kontrolle	
a. Unzureichende Symptomkontrolle nach NVL in den letzten 4 Wochen:	
i. ≥ 3 x pro Woche Asthmasymptome oder Einsatz von Bedarfsmedikation	
ii. Oder: eingeschränkte Aktivität wegen Asthma	
iii. Oder: jedwede Symptome in der Nacht	
oder	
b. Exazerbation(en) ≥ 1 im vergangenen Jahr, die Behandlung mit systemischen Steroiden an ≥ 3 Tagen und/ oder stationäre Behandlung erforderte(n)	
oder	
c. eingeschränkte Lungenfunktion:	
i. pathologischer Tiffeneau-Quotient oder FEV1 bei Einschluss	
(vi) Vorlage einer schriftlichen Einverständniserklärung (Erziehungsberechtigte)	

Ein- und Ausschlusskriterien: Die Einschlusskriterien sind so gewählt, dass die Kriterien von schwerem Asthma bzw. unkontrolliertem Asthma erfüllt werden, d. h. dass sicher Asthma vorliegt und dass trotz aller Maßnahmen wie z. B. Schulungsmaßnahmen zur Verbesserung der Compliance/ Adhärenz und einer relativ hohen antiinflammatorischen Dauertherapie (i.v.) eine unzureichende Kontrolle im letzten Jahr vorlag. Ein- und Ausschlusskriterien sind in Tabelle 1 aufgeführt.

Die Ein- und Ausschlusskriterien erwachsener Patienten mit Schwerem Asthma entsprechen den aktuellen Empfehlungen der WHO (Bousquet et al. Uniform definition of asthma severity, control, and exacerbations: Document presented for the World Health Organization Consultation on Severe Asthma. J Allergy Clin Immunol 2010 Nov; 126[5]:926-38).

Datenerhebung: Die Datenbank erfasst folgende Gruppen von Parametern:

- Klinische Parameter
- Fragebögen
- Lungenfunktionsdaten, Ergebnisse von Bronchoskopie und Lavage
- Erfassung von Kofaktoren, z. B. Allergie, Rauchen, Haustiere
- Evaluation von Komorbiditäten, z. B. Rhinitis, Reflux
- Gesundheitsökonomische Daten.

Die Aussichten

Wir sind überzeugt, dass wir noch im laufenden Jahr über 300 Patienten mit schwerem/schwierigem Asthma in das Patientenregister einschließen werden. Damit wird die Basis für eine signifikante Verbesserung der Aussagen zur Häufigkeit dieser Patienten, zu Begleit- und Risikofaktoren und zu den Grundlagen der Lungenfunktion und Ent-

zündung in diesem Patientensegment geschaffen. In aktuellen Gesprächen mit europäischen Kooperationspartnern bemühen wir uns, das Deutsche Register für schweres Asthma in eine internationale Zusammenarbeit zu integrieren. Durch diesen Zugewinn an belastbaren Informationen werden wir tieferen Einblick in die besondere Pathophysiologie und die Mechanismen bei der Entwicklung von schwerem Asthma erhalten und zu besseren Versorgungsangeboten für diese besonders schwer betroffenen Patienten gelangen.

KORRESPONDENZADRESSE

Prof. Dr. Eckard Hamelmann
Ruhr-Universität Bochum
Klinik für Kinder- und Jugendmedizin
Alexandrinestraße 5
44791 Bochum



Barbara Köhler

Obstruktive Atemwegserkrankungen Harninkontinenz durch chronischen Husten

Barbara Köhler, Zürich (Schweiz)

Im Assessment der Pneumologie fehlt in der Regel eine systematische Erfassung von Harninkontinenz bei Patienten/innen mit obstruktiven Lungenerkrankungen. Es liegen erste Zahlen für eine erhöhte Prävalenz von Harninkontinenz bei dieser Population vor. Spezialisierte Physiotherapeuten/innen bieten Beckenbodentraining an, dessen Effektivität nachgewiesen ist (Evidez-Level A). Beckenbodentraining sollte zur Prävention und Therapie von Harninkontinenz in alle pneumologischen Trainingsprogramme integriert werden.

Obstruktive Lungenerkrankungen führen durch die Überblähung der Lunge und/oder chronischen Husten zu einem gesteigerten intraabdominalen Druck, der eine der Hauptursachen für eine Beckenbodendysfunktion ist. Frauen tragen aufgrund der anatomischen Gegebenheiten und wegen Geburtstraumata das höhere Risiko. Es liegen nur wenige Studien zur Prävalenz der Harninkontinenz bei Mukoviszidose oder COPD vor. Erste Resultate zeigen keinen signifikanten Anstieg der Prävalenz von Harninkontinenz bei Männern mit Mukoviszidose oder COPD. Bei Frauen mit Mukoviszidose oder COPD ist bis zum 40. Lebensjahr ein deutlicher Anstieg von 30–69% gegenüber 7,8% der gleichaltrigen Normalbevölkerung zu verzeichnen. Auch in den Altersgruppen 41–60 und über 60 Jahre leiden diese Frauen vermehrt unter Harninkontinenz (Tab. 1). Forcierte Expiration, Husten oder Niesen benötigen einen starken und reaktionsfähigen Beckenboden, um die Kontinenz zu gewährleisten. Husten ist bei Mädchen und Frauen mit Mukoviszidose bei bis zu 94% der Befragten der stärkste Trigger für Harnverlust. Für die Hypothese der Obstruktion als Risikofaktor für die Harninkontinenz spricht die Studie von White et al., die einen deutlichen Rückgang von Inkontinenzepisoden nach einer Lungentransplantation berichtet (Tab. 2). Das persönliche Leid und die soziale Einschränkung der von Harninkontinenz Betroffenen ist hoch. Die Tabuisierung der Ausscheidung erschwert zum gegenwärtigen Zeitpunkt korrekte Erhebungen.

Ob ein insuffizienter Beckenboden die Reinigung der Atemwege erschwert und die Schwere der Lungenerkrankung erhöht, wurde bislang noch nicht erforscht. Spezialisierte Physiotherapeutinnen bieten

effektive und kostengünstige Prävention und Rehabilitation der Beckenbodenfunktionsfähigkeit und beraten Patientinnen und Patienten kompetent zum Trink- und Miktionsverhalten.

Fazit

Bei Personen, die an obstruktiven Lungenerkrankungen leiden, sollte Harninkontinenz systematisch erfasst und in der Thera-

pie stärker als bisher berücksichtigt werden. Insbesondere zur Prävention und Frühbehandlung von Harninkontinenz sollte eine entsprechende Information zum Verhalten und eine Instruktion von adäquaten Beckenbodenübungen in **alle** pneumologischen Trainingsprogramme integriert werden.

Literatur bei der Autorin

KORRESPONDENZADRESSE

Barbara Köhler, PT, MPTSc
Zürcher Hochschule für angewandte Wissenschaften ZHAW
CH-Winterthur und Stadtpital Triemli
Institut für Physiotherapie
Technikumstraße 71
CH-8401 Winterthur, Schweiz
Barbara.koehler@zhaw.ch

Tab. 1: Vergleich der Prävalenz von Harninkontinenz mit und ohne obstruktive Lungenerkrankung. (Beutel, 2005 Repräsentativumfrage Harninkontinenz in Deutschland; Dodd, 2005 Review: Inkontinenz bei Mukoviszidose; Hirayama, 2005 Review und Umfrage: Inkontinenz bei COPD)

	Männer Normalbevölkerung (n = 881)	Männer mit Mukoviszidose oder COPD (n = 224)	Frauen Normalbevölkerung (n = 1120)	Frauen mit Mukoviszidose oder COPD (n = k.A.)
18–40 Jahre	3,6 %	2,4–4,5 %	7,8 %	30–69 %
41–60 Jahre	7,4 %	4,5–10,28 %	11,3 %	48,1 %
>60 Jahre	17,9 %	–	27,1 %	42,3 %
Gesamt	9,5 %	3,4–7,3 %	15,0 %	40,1–53,1 %

COPD = chronisch obstruktive Lungenerkrankung, k. A. = keine Angaben

Tab. 2: Auslöser für Harnverlust bei Probandinnen und Probanden mit obstruktiver Lungenerkrankung und Harninkontinenz.

		Husten	Niesen	Lachen/ Kichern	Lungenfunktion	Körperliche Heben Aktivität	
Blackwell K, 2005	CF-K w	ja	ja	ja	ja	ja	n. e.
Cornacchia M, 2001	CF-K w	92 %	n. e.	33 %	n. e.	21 %	n. e.
Hirayama F, 2005	COPD E m	0 %	0 %	n. e.	n. e.	12,5 %	n. e.
Moran F, 2003	CF-E w	92,85 %	n. e.	n. e.	n. e.	28,57 %	n. e.
Nixon GM, 2002	CF-K w	84 %	42 %	53 %	20 %	37 %	n. e.
Orr A, 2001	CF-E w	94 %	49 %	35 %	8 %	16 %	n. e.
Prasad SA, 2008	CF/A-K w	n. e.	64,7 %	58,82 %	23,52 %	17,64 %	100 %
White D, 2007	LTx w m	Prä 45,2 % Post 25 %	Prä 21,4 % Post 19,2 %	Prä 19 % Post 11,5 %	Prä 4,8 % Post 0 %	Prä 11,9 % Post 5,8 %	Prä 9,5 % Post 3,8 %

CF = Mukoviszidose, COPD = chronisch obstruktive Lungenerkrankung, LTx = Lungentransplantation, E = Erwachsene, K = Kinder und Jugendliche, w = weiblich, m = männlich, n. e. = nicht erhoben



Prof. Dr. Jens Schreiber

Update

Therapie und Verlauf der exogen-allergischen Alveolitis

Jens Schreiber, Magdeburg

Die klassische Einteilung der exogen-allergischen Alveolitis (EAA) in eine akute und subakute Verlaufsform mit guter Prognose und eine chronische Verlaufsform (chronisch progredient oder chronisch rezidivierend) mit schlechter Prognose entspricht nicht der klinischen Realität. So zeigen aktuelle Untersuchungen, dass eine Einteilung in eine aktive EAA und in Folgezustände sinnvoll sein kann (Lacasse et al. 2009). Ebenso sind prognostisch ungünstige, aber auch blande Verläufe bei allen Formen möglich.

Mehrere ältere Untersuchungen verglichen Patienten mit einer Farmerlunge mit gesunden Landwirten über einen Beobachtungszeitraum von bis zu 40 Jahren. Zwischen diesen Gruppen fanden sich lediglich eine geringe Erniedrigung der pulmonalen Diffusionskapazität bei den Patienten, jedoch keine Unterschiede in VC und in FEV₁, allerdings eine geringe Häufung obstruktiver Ventilationsstörung in der Patientengruppe (Erkinjuntti-Pekkanen et al. 1997; Cormier et al. 1985; Mönkäre et al. 1987; Braun et al. 1979). Bereits diese Arbeiten erbrachten Hinweise darauf, dass eine Glukokortikosteroid-Therapie und eine Allergenkarenz keine signifikanten Einflüsse auf die Prognose hatten. Die Prognose für die Gesamtgruppe der Patienten mit einer Farmerlunge ist somit günstig. Untersuchungen zur Vogelhalterlunge zeigten, dass prognostisch ungünstige Verläufe bei allen Formen – akut, subakut, chronisch – möglich sind und dass die Erkrankung trotz Allergenkarenz fortschreiten kann, dieser Verlauf jedoch nicht obligat ist.

Lymphozyten- oder Mastzellzahl, der CD4/CD8-Quotient oder Marker der Fibro-

sierung in der bronchoalveolären Lavage oder Serumantikörper gestatten keine Vorhersage der Prognose.

Die Mortalität der EAA steigt dramatisch beim Nachweis einer pulmonalen Fibrosierung in der HR-CT (Hanak et al. 2008). Ebenso besteht eine Abhängigkeit der Prognose vom histologischen Muster mit einer erheblichen Mortalität bei einer peribronchiolären Fibrose, einem fibrotischem NSIP-Muster oder einem UIP-Muster (Ohtani et al. 2005; Churg et al. 2009). Die Angaben zur Mortalität der EAA reichen von unter 1 % bis zu 29 %.

Neben der Lungenfibrose kann auch ein schweres Emphysem Folge einer EAA sein. Es zeigt Ähnlichkeiten mit dem Zigarettenrauch-induzierten Emphysem. Vor allem bei Patienten mit einer Exposition und Sensibilisierung ohne Raucheranamnese muss beim Vorliegen eines Emphysems an eine EAA gedacht werden.

Meist letal verlaufende Komplikationen im Verlauf einer EAA sind akute Exazerbationen, die unabhängig von einer aktuellen Allergenexposition auftreten. Diagnostische Kriterien sind eine vorbestehende fibro-

sche EAA, eine relevante Verschlechterung innerhalb von zwei Monaten mit neu aufgetretenen pulmonalen Verschattungen, bei Ausschluss von Infektionen, Herzinsuffizienz und Lungenembolie (Olson et al. 2008; Miyazaki et al. 2008). Die Therapie besteht in der Applikation von hochdosierten Glukokortikosteroiden (GKS). Die Prognose ist extrem ungünstig.

Therapie

Grundlage der Therapie ist unverändert die Allergenkarenz. In zahlreichen Untersuchungen wurde jedoch gezeigt, dass sie von der Mehrzahl der Patienten, vor allem Landwirte und Vogelhalter, nicht realisiert wird. Eine medikamentöse Therapie erfolgt meist mit systemischen GKS. Es liegen jedoch keine prospektiven kontrollierten Studien vor. Nicht kontrollierte Studien oder retrospektive Analysen zeigten eine Besserung der akuten Symptomatik, erbrachten jedoch keine Anhaltspunkte für eine günstige Beeinflussung der Langzeitprognose oder der Fibrosierung, so dass der Nutzen einer Langzeittherapie mit GKS fraglich ist. Diese Medikamente haben nur eine eingeschränkte Rolle bei der EAA. Bei chronischen Verlaufsformen wird ein relevanter Anteil der Patienten nicht profitieren. Wenn ein individueller Therapieversuch empirisch durchgeführt wird, sollte dieser nur nach klarem Nachweis einer Krankheitsprogression und unter Bewertung des therapeutischen Nutzens im Verlauf erfolgen. Kasuistisch und in kleinen Fallserien wurde über den Einsatz von inhalativen GKS oder von Cyclosporin A berichtet. Kontrollierte Studien mit diesem Medikament gibt es nicht.

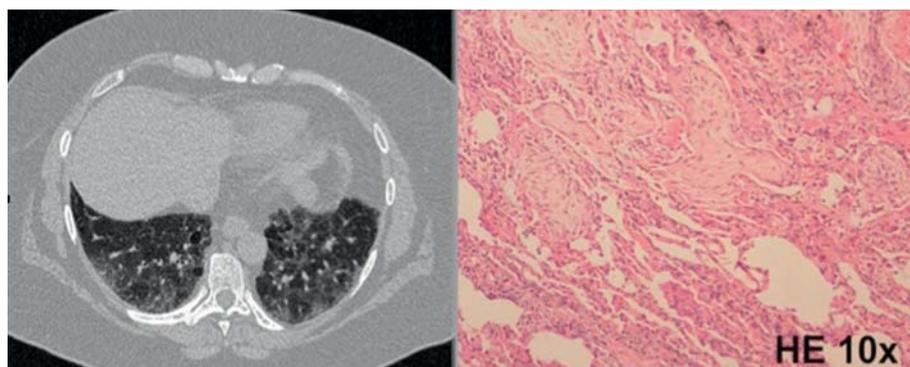
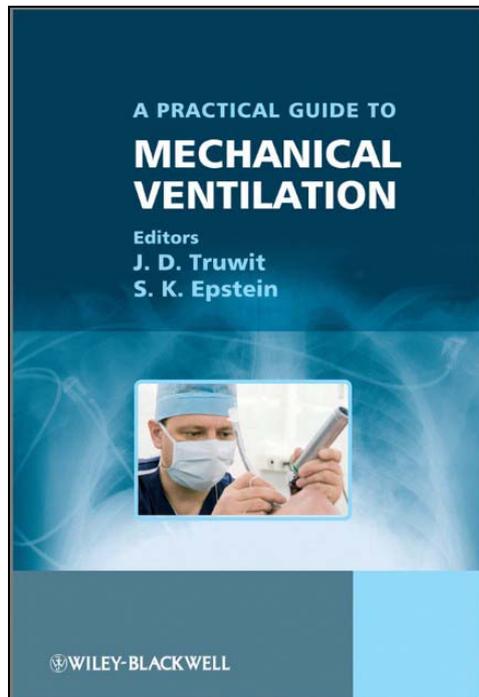


Abb. 1: CT-Thorax und Histologie einer Lungenfibrose infolge einer chronisch verlaufenden EAA (Vogelhalterlunge), histologisch UIP-Muster („usual interstitial pneumonia“).

KORRESPONDENZADRESSE

Prof. Dr. Jens Schreiber
Universitätsklinikum Magdeburg
Abteilung für Pneumologie
Leipziger Straße 44
39120 Magdeburg
jens.schreiber@med.ovgu.de

Referenzwerk für Intensivstationen



J. D. TRUWIT, Division of Pulmonary & Critical Care
S. K. EPSTEIN, Department of Medicine
(Hrsg.)

Practical Guide to Mechanical Ventilation

2011. 366 Seiten. Broschur.
ISBN: 978-0-470-05807-7
€ 77,90

A case-orientated and practical guide to one of the core techniques in respiratory medicine and critical care.

Here is a practical introduction to the equipment, techniques, and protocols of mechanical ventilation. It is a comprehensive reference guide to both invasive and non-invasive procedures, together with detailed guidance on weaning from mechanical ventilation.

Each section is accessible and clinically relevant, and each topic is illustrated by clinical cases and decision-making algorithms.

The book is intended for medical postgraduates and professionals, as well as for trainees in respiratory medicine, critical or intensive care, and anesthesia in hospitals and medical centers.

Wiley-VCH
Postfach 10 11 61 • D-69451 Weinheim
Fax: +49 (0)6201 606 184
e-Mail: service@wiley-vch.de • www.wiley-vch.de

 **WILEY-VCH**



Priv.-Doz. Dr. Dr. Petra Reinhold

Inflammometrie bei Asthma und COPD

Atemkondensat(e): Gibt es eine Renaissance?

Petra Reinhold, Jena

Der Begriff ‚Atemkondensat‘ (AKO; engl.: exhaled breath condensate; EBC) beschreibt jegliches Probenmaterial, welches durch Kühlung von ausgeatmetem Exhalat gewonnen wird. In Abhängigkeit von Kühlmethode und -temperatur kann das hierbei entstehende – und für weitere Analysen vorgesehene – biologische Material (AKO) entweder im flüssigen oder im gefrorenen Zustand vorliegen. Die Methode, Atemkondensat zu gewinnen, indem der Patient oder Proband ‚nur‘ in ein Kühlsystem ausatmen muss, erscheint auf den ersten Blick beeindruckend unkompliziert. Weitere Vorteile sind die Nichtinvasivität, die scheinbar beliebige Wiederholbarkeit und die Unabhängigkeit von willkürlichen Atmungsmanövern.

Bezüglich der im AKO zu erwartenden Inhaltsstoffe ist relevant, dass während der Ausatemphase ein sehr heterogenes Substanzgemisch (Exhalat) vom Organismus abgegeben wird, welches nicht nur aus Wasserdampf und den Produkten des alveolären Gasaustausches (O_2 , CO_2 , N_2 , Edelgase) besteht, sondern in dem zusätzlich zahlreiche Inhaltsstoffe enthalten sein können, die gasförmiger oder nicht gasförmiger Natur sind und die im gelösten oder nicht gelösten Zustand vorliegen. Einerseits handelt es sich um ‚Metabolite‘, die aus dem Stoffwechsel des Gesamtorganismus bzw. anderer Organsysteme resultieren, über den Blutkreislauf zur Lunge transportiert und über diese abgegeben werden. Andererseits können Substanzen exhaliiert werden, die direkt aus den Atemwegen und/oder dem Lungengewebe stammen.

Nachdem im Jahre 1993 von Scheideler et al. das Vorhandensein einer Vielzahl nicht flüchtiger Makromoleküle im Ausatemgemisch beschrieben und daraus eine mögliche diagnostische Nutzung postuliert wurde, etablierte sich sowohl in der Human- als auch in der Veterinärmedizin eine Forschungsrichtung zur diagnostischen Nutzung von Atemkondensat, die von sehr viel Optimismus getragen und von Enthusiasmus begleitet wurde. Man hegte in erster Linie die Hoffnung, die Untersuchung von im AKO enthaltenen Bestandteilen könnte eine nicht invasive Alternative zu den zuvor etablierten – aber leider invasiven – diagnostischen Verfahren wie bronchoalveoläre Lavage oder Biopsie darstellen, und die Forschungsaktivitäten konzentrierten sich zunächst auf die Diagnostik von Atemwegs- und Lungenerkrankungen. Des Weiteren

hoffte man, eine Frühdiagnostik von lokalen oder systemischen Erkrankungen auf der Basis exhalierter Biomarker entwickeln zu können.

Abbildung 1 widerspiegelt die Anzahl der zum Thema ‚exhaled breath condensate‘ publizierten Artikel im Zeitraum 1993–2010. Aus der Abbildung geht hervor, dass das Interesse an der Thematik ungebrochen zu sein scheint und die Anzahl der jährlich publizierten Arbeiten im Trend noch immer zunimmt.

Nicht invasive Inflammometrie

Unter dem Begriff ‚nicht invasive Inflammometrie‘ wurde eine Vielzahl von im AKO nachweisbaren Substanzen bezüglich ihrer Eignung studiert, Entzündungszustände von

Lunge und Atemwegen (z. B. bei Asthma oder COPD) widerzuspiegeln. Als potentielle Biomarker zog man unter anderem reaktive Sauerstoffverbindungen (z. B. H_2O_2), Eicosanoide und andere Metabolite des Arachidonsäurestoffwechsels (Leukotriene, Prostaglandine, Isoprostane u. a.), Proteine und Interleukine, Nitrat-/Nitritverbindungen oder auch diverse Ionen in Betracht. Auch der pH-Wert des AKO wurde als eigenständiger Biomarker postuliert, indem man eine ‚Azidität‘ der Atemwege mit inflammatorischen Prozessen assoziierte. Nach über zehn Jahren AKO-Forschung und aus einer Fülle von im Schrifttum belegten Studien mit kontroversen Ergebnissen lässt sich folgendes Fazit ziehen: Der quantitative Ansatz, Normbereiche oder Grenzwerte für Konzentrationen von AKO-Inhaltsstoffen für Gesunde zu definieren bzw. anhand von Konzentrationsunterschieden auf Art oder Schweregrade von Atemwegsentzündungen zu schließen, hat sich nicht als praktikabel erwiesen.

Dieser ernüchternden Erkenntnis liegen sowohl methodische als auch biologische Ursachen zugrunde, auf deren Vielfalt an dieser Stelle nicht eingegangen werden kann.

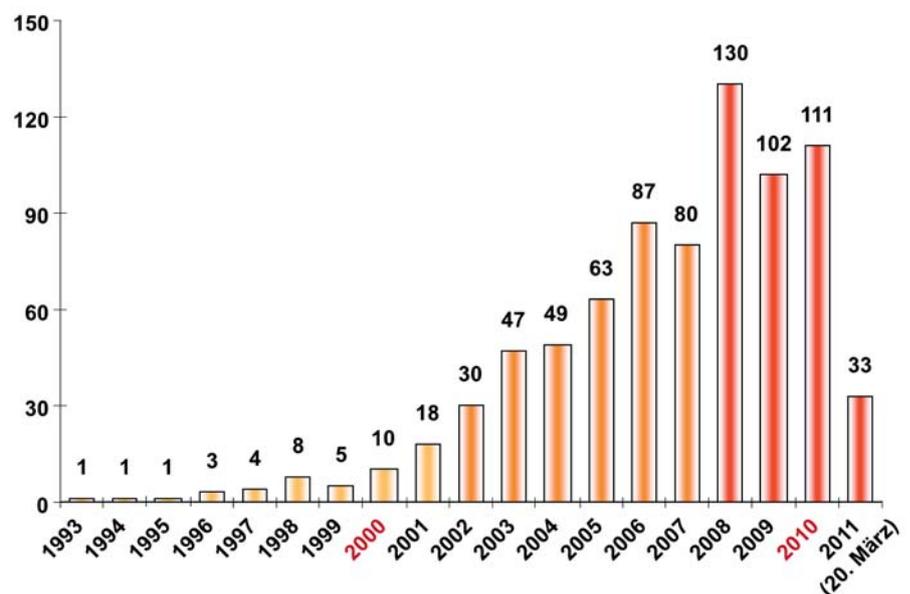


Abb. 1: Anzahl der jährlich publizierten Artikel zum Thema Atemkondensat (Quelle: pubmed; Suchwort: exhaled breath condensate).

Aktuelle Studien lassen jedoch darauf schließen, dass der quantitative Ansatz (also die Betrachtung der Konzentration eines potentiellen Biomarkers im AKO) selbst dann wenig aussichtsreich erscheint, wenn die Prozesse von AKO-Gewinnung, -Aufarbeitung, -Lagerung und -Analyse optimiert und standardisiert würden. Hintergrund hierfür ist die Tatsache, dass insbesondere individuelle atemungsphysiologische Faktoren sowohl die Menge als auch die Zusammensetzung der jeweils gewonnenen AKO-Probe signifikant beeinflussen. Während von Individuum zu Individuum sehr variable Atemkondensate generiert werden (80 % der biologischen Variabilität), ist die Reproduzierbarkeit der AKO-Daten innerhalb eines gesunden Probanden gegeben (20 % der biologischen Variabilität). Demzufolge werden intraindividuelle Vergleiche oder Verlaufs-

studien mögliche Unterschiede mit einer höheren Sensitivität aufzeigen als Gruppenvergleiche. Unter diesem Aspekt bedürfen bisher identifizierte potenzielle Biomarker noch immer einer sorgfältigen Validierung.

Suche nach spezifischen Biomarkern

Die Suche nach Biomarkern im Atemkondensat bzw. Exhalat ist bei weitem noch nicht abgeschlossen. Aufgrund des heutigen Wissensstandes und verfeinerter methodischer Plattformen (Proteomics, Genomics, Metabolomics) sind zukünftig zu bearbeitende Fragestellungen vielfältiger und deutlich komplexer als zu Beginn der Ära ‚Atemkondensat‘. Aussichtsreich erscheint der Ansatz, nach spezifischen Biomarkern zu suchen, die physiologischerweise nicht (oder in kaum nachweisbaren Mengen) im Ausatemgemisch vorkommen, aber bei be-

stimmten krankhaften Prozessen mit hoher Sicherheit detektierbar sind. Im Kondensat könnten nicht flüchtige oder wasserlösliche Substanzen (z. B. krankheitsspezifische proteolytische Peptide oder Proteinmuster) identifiziert werden, während sich das Exhalat eher zum Nachweis flüchtiger organischer Verbindungen eignet. Die Vision der Zukunft besteht darin, diagnostisch relevante Informationen direkt aus dem Atemstrom mittels geeigneter Biosensoren zu erhalten.

Literatur bei der Autorin

KORRESPONDENZADRESSE

Priv.-Doz. Dr. Dr. Petra Reinhold
Friedrich-Loeffler-Institut
Institut für molekulare Pathogenese
Naumburger Straße 96 a, 07743 Jena
petra.reinhold@fli.bund.de



Prof. Dr. Dr. Robert Bals

Diagnostik

Biomarker in der bronchoalveolären Lavage

Robert Bals, Homburg

Die bronchoalveoläre Lavage (BAL) ist eine Routinemethode der Pneumologie, die im Rahmen einer Bronchoskopie angewendet wird und insbesondere zur Diagnose interstitieller und infektiöser Erkrankungen der Lunge einen Beitrag leistet.

Die BAL ist seit Jahrzehnten ein klinisches Routineverfahren. Bei vielen Krankheitsbildern trägt die BAL mit zu einer Diagnose bei, oft stellt sie einen wichtigen Bestandteil der Differenzialdiagnose dar. Im Vergleich zu anderen Materialien, die zur Bestimmung von Diagnoseparametern herangezogen werden, wird die Aussagekraft der BAL oft als limitiert betrachtet. Beispielsweise existieren viele Marker, die im Serum bestimmt werden und die eine hohe diagnostische Aussagekraft für spezifische Krankheiten haben.

Aktuelle Entwicklungen zielen darauf ab, die BAL besser zu nutzen und über die Verwendung neuer Methoden bessere Diagnoseverfahren unter Einbeziehung dieses Materials zu entwickeln. Viele dieser Methoden sind dem „-omics“-Bereich zuzuordnen, in dem die Komplexität biologischer Prozesse auf verschiedenen Ebenen analysiert wird, Transkriptomics oder Proteomics sind hier Beispiele.

Die **Zelltypen der BAL** können durch Verbesserung durchflusszytometrischer Methoden wesentlich besser charakterisiert und in Subtypen eingeteilt werden. Insbesondere wurden hier in der letzten Zeit dendritische Zellen und Lymphozyten besser charakterisiert und das Resultat Krankheitszuständen zugeordnet.

Eine Vielzahl von **Peptiden und Proteinen** kann mit Methoden der Proteomics analysiert werden. Hierbei werden die Proteine über verschiedene Verfahren (zweidimensionale Elektrophorese, Massenspektroskopie) aufgetrennt, sequenziert und in Datenbanken charakterisiert. Bislang existieren nur wenige Arbeiten, die diese Methoden klinisch einsetzen, allerdings werden eine Verbesserung der Technologie und eine Validierung in klinischen Studien zu einer Identifikation von neuen Biomarkern führen.

Mikroorganismen spielen nicht nur bei klassischen Infektionserkrankungen der Lunge eine Rolle, sondern sind auch an der

Entstehung von COPD, Asthma oder Lungenfibrose beteiligt. Das Mikrobiom ist die Gesamtheit aller Mikroorganismen an einer Stelle des Körpers. Mittels Kultur unabhängiger Methoden konnte gezeigt werden, dass in der Lunge eine Vielzahl von Mikroorganismen zu finden ist. Microbiomics umfasst die Analyse des Mikrobioms und wird in Zukunft zu einer Vielzahl von neuen Erkenntnissen führen.

Ausblick

Der weitere Ausbau der geschilderten Methoden zusammen mit einer gründlichen Validierung in klinischen Studien wird in den nächsten Jahren dazu führen, dass die BAL für eine Reihe von Erkrankungen zu einem noch wichtigeren diagnostischen Instrument wird.

KORRESPONDENZADRESSE

Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Robert Bals
Universitätsklinikum des Saarlandes
Klinik für Innere Medizin V – Pneumologie,
Allergologie, Beatmungsmedizin
66421 Homburg/Saar
robert.bals@uks.eu

SONDERBERICHT

Update Fixkombinationen bei Asthma bronchiale Symptomkontrolle und Lebensqualität

INUVAIR® Mikrosol, das Kombinationspräparat aus Beclometason und Formoterol, zeichnet sich durch eine extrafeine Formulierung aus, die eine optimierte Wirkstoffdeposition sowohl in den großen als auch in den kleinen Atemwegen ermöglicht und somit das gesamte Bronchialsystem erreichen kann [1]. Trotz dieser therapeutischen Fortschritte in der Asthmatherapie erreichen aber längst nicht alle Patienten die gewünschte vollständige Symptomkontrolle. Über das Ziel, mehr Patienten die Krankheitskontrolle zu ermöglichen, sprachen Experten auf einem Industriesymposium von Janssen-Cilag anlässlich des DGP-Kongresses 2011.

In der Bewertung medizinischer Therapie-strategien bei der Behandlung chronischer Erkrankungen hat die Evaluation der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (HRQL = health-related quality of life) in den letzten Jahren zunehmend an Bedeutung gewonnen. Aktuelle Forschungsergebnisse [2], die 2010 im Rahmen des Kongresses der European Respiratory Society (ERS) in Barcelona präsentiert wurden, besagen, dass eine beachtliche Anzahl von Asthmatikern unzureichend therapiert wird. Die Umfrage wurde unter 1022 Asthmapatienten aus fünf europäischen Ländern (Großbritannien, Deutschland, Frankreich, Italien und Spanien) durchgeführt und untersuchte den Einfluss der Erkrankung auf das alltägliche Leben. Danach gaben lediglich 35 % der Befragten an, dass ihr Asthma unter Kontrolle sei, und nur rund 13 % der Patienten fühlten sich in ihrer Lebensqualität nicht eingeschränkt [2].

Verbesserung der Lebensqualität bei Asthma bronchiale ist erklärtes Therapieziel in den Leitlinien

Aktuell existieren verschiedene Instrumente zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, deren Einsatz unter Studienbedingungen in den vergangenen Jahren klar belegen konnte, dass sich die Lebensqualität durch moderne Pharmakotherapie erheblich steigern lässt. Dabei ist seit Jahren anerkannt, dass Änderungen der Lebensqualität beim Asthma bronchiale unabhängig von Änderungen objektiver Parameter wie z. B. der Lungenfunktion sind, erklärte Prof. Dr. Wolfram Windisch, Köln.

Im Gegensatz zu den wissenschaftlichen Studien ist die Erfassung der Lebensqualität im klinischen Alltag bisher allerdings nicht weit verbreitet, obwohl in den aktuellen Leitlinien beim Asthma bronchiale die Verbesserung der Lebensqualität als eines der wesentlichen, eigenständigen Therapieziele dekla-

riert wird [3]. Prof. Windisch dazu: „Zwar ist die Verbesserung der Lebensqualität in den Leitlinien als individuelles Therapieziel formuliert. Wie dies jedoch überprüft werden soll, bleibt gänzlich unklar“. So bestünde derzeit kein Konsens darüber, ob die in der Wissenschaft etablierten Fragebögen für eine individuelle Erfassung der Lebensqualität geeignet seien. Wollen Ärzte den Leitlinien Rechnung tragen, „lässt sich die individuelle Lebensqualität bei Asthmapatienten nur in einem vertrauensvollen Arzt-Patienten-Gespräch erfassen“, konstatierte Windisch in Dresden.

Differenzierter Einsatz von Fixkombinationen

In einer Strukturanalyse zur Asthmatherapie mit anonymisiertem Praxisvergleich wurden die Antworten von 7313 im Zeitraum von März bis Oktober 2009 schriftlich befragten erwachsenen Patienten aus 91 pneumologischen Facharztpraxen in Deutschland ausgewertet [4]. Danach wiesen 48 % ein nicht

kontrolliertes Asthma auf. Als Messparameter diente der ACT-Test, bestehend aus fünf Patienten-Fragen hinsichtlich Belastbarkeit, Dyspnoe, Symptomen, Notfallmedikation und Selbstkontrolle. In den Fachpraxen erreicht damit ein vergleichsweise hoher Patientenanteil einen guten Kontrollgrad der Erkrankung. Patienten, die den Hausarzt konsultiert hatten, zeigten höhere Anteile von schlecht kontrolliertem Asthma. Mit der Anzahl der Besuche beim Hausarzt steigt der Anteil in dieser Untersuchung von etwa 60 bis über 90 % [4].

„Unser Ziel muss es sein, mehr Patienten eine Kontrolle ihrer Erkrankung zu ermöglichen“, so Dr. Thomas Voshaar, Moers. Dazu bedürfe es neben wirksamen Medikamenten, die ihren Zielort erreichen, auch der Mitarbeit des Patienten bei der richtigen Anwendung. „Eine überragende Bedeutung kommt natürlich auch der Frage nach der Adhärenz zu, dies gilt insbesondere für die regelmäßige Anwendung der inhalativen Glukokortikoide“, so Voshaar. Wenn zusätzlich ein langwirksames Beta-Mimetikum erforderlich sei, müsse der Therapeut die Entscheidung fällen, ob es in fixer Kombination mit dem inhalativen Glukokortikoid (ICS) verordnet werden soll und in welcher galenischen Form.

„Der Vorteil der Fixkombinationen liegt vor allem in der gesicherten Inhalation eines ICS immer dann, wenn der Patient seinen Inha-

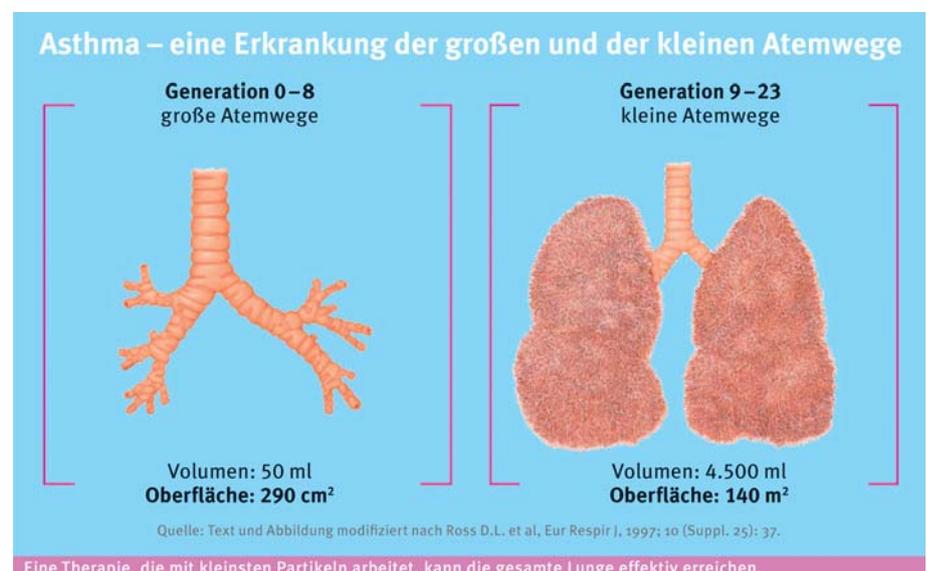


Abb. 1: Beim Asthma bronchiale spielt das Entzündungsgeschehen in den kleinen Atemwegen eine wichtige Rolle.

lator benutzt. Noch weithin unterschätzt ist die Bedeutung des Inhalationssystems selbst und der Galenik für den Therapieerfolg“, führte Voshaar aus. Bei der Auswahl des Inhalationssystems sollten die manuellen und mentalen Fähigkeiten des Patienten berücksichtigt werden sowie der Schweregrad der Erkrankung. Hier seien die Patientenschulung und die regelmäßige Überprüfung des korrekten Inhalationsmanövers essenziell für den therapeutischen Erfolg.

Entzündung in den kleinen Atemwegen

Neue Erkenntnisse deuten darauf hin, dass beim Asthma bronchiale das Entzündungsgeschehen in den kleinen Atemwegen ebenfalls eine wichtige Rolle spielt. Dies macht eine effektive Wirkstoffdeposition bis tief in die Lunge sinnvoll (Abb. 1).

„Die Wirkstoffdeposition im Bronchialsystem unterliegt im Wesentlichen drei Variablen: Teilchen- bzw. Tröpfchengröße, Inspirationsgeschwindigkeit und Inspirationsvolumen“, erläuterte Voshaar. „Inhalationssysteme, die Teilchen mit einem kleinen MMAD (mittleren aerodynamischen Massendurchmesser) freisetzen, führen zu einer höheren intrabronchialen Deposition. Man erreicht hierdurch auch die kleinen Atemwege in einem größeren Umfang als mit anderen pharmazeutischen Formulierungen.“

Voshaar wies abschließend noch einmal auf die wichtigsten Eckpfeiler einer erfolgreichen Asthmabehandlung hin: „Es bestehen wechselseitige Beziehungen zwischen der Diagnose des Asthma bronchiale, der Symptomkontrolle, der korrekten und wiederholt kontrollierten Anwendung der Inhalationssysteme, ökonomischen Aspekten und einer definierten Kommunikation zwischen allen an der Behandlung beteiligten Personen. Daraus ergibt sich die besondere Bedeutung einer differenzierten Auswahl des Inhalationssystems für die Verordnung von Fixkombinationen.“

Mit freundlicher Unterstützung der Janssen-Cilag GmbH

Quelle:

Industriesymposium gesponsert von Janssen-Cilag „Fixkombinationen bei Asthma bronchiale – ein Update“, 52. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e. V. (DGP), Dresden, 8. April 2011

LITERATUR

- 1 De Backer W et al. J Aerosol Med Pulm Drug Deliv. 2010 Jun; 23(3):137-48
- 2 Olivieri D et al. Patient concerns regarding asthma, COPD and regular therapies: results from a European survey. Poster ERS Barcelona 2010
- 3 Nationale Versorgungsleitlinie Asthma – Kurzfassung, 2. Auflage, Version 1.2, November 2010
- 4 Strukturanalyse Asthmatherapie mit anonymisiertem Praxisvergleich. Bundesverband der Pneumologen & Gesellschaft für Versorgungsforschung in der Medizin mbH, 2010

MED NEWS

Deutsche Atemwegliga Optionen für eine bessere Versorgung

Asthma und COPD haben sich zu Volkskrankheiten der deutschen Bevölkerung entwickelt. Mit einer Prävalenz von 5 % beim Asthma bzw. mehr als 10 % der über 40-Jährigen bei COPD werden beide Atemwegserkrankungen in den nächsten Jahren noch an Bedeutung gewinnen. Für eine effiziente Behandlung ist eine adäquate Diagnostik notwendig. Dabei ist eine sorgfältige Differenzierung zwischen Asthma und COPD erforderlich, die häufig jedoch nicht durchgeführt wird, betonte Prof. Heinrich Worth, Vorsitzender der Deutschen Atemwegliga anlässlich einer Pressekonferenz im Rahmen des DGP-Kongresses.

„Eine Optimierung der Versorgung von Asthma- und COPD-Patienten ist durch eine bessere Implementierung der aktuellen Leitlinien zu erwarten“, erläuterte Worth. Hierzu gehören auch nicht medikamentöse Therapieoptionen wie die strukturierte Patientenschulung und körperliches Training. Durch körperliches Training lässt sich die Symptomatik der COPD verbessern, die Belastbarkeit und Lebensqualität steigern und möglicherweise auch die chronische Entzündung reduzieren. In Deutschland mangle es jedoch an einer flächendeckenden Versorgung mit ambulanten Lungensportgruppen, so Worth.

Erste Ergebnisse der von der Deutschen Atemwegliga geförderten Studie „Asthmabehandlung in der hausärztlichen Praxis“ decken vielfältige Diskrepanzen zwischen verordneter Therapie und Durchführung durch die Patienten auf. So wird z. B. die anti-entzündliche Basistherapie mit inhalativen Glukokortikoiden laut Dr. Heidrun Lingner, Hannover, aus Angst vor Nebenwirkungen und in Unkenntnis der Wirkungsweise eigenmächtig angepasst oder zeitweilig sogar vollkommen unterbrochen. Auch die Selbstkontrolle durch Peak-Flow-Messungen wurde nur von einem Teil der Studienteilnehmer genutzt und nur wenige Patienten hatten von ihrem Arzt eine Asthmaschulung angeboten bekommen, so Lingner.

Rolle der Apotheken

Eine wichtige Rolle bei der Versorgungsoptimierung von Patienten mit chronisch obstruktiven Atemwegserkrankungen sieht Prof. Dr. Martin Schulz, Berlin, in der pharmazeutischen Betreuung durch die Apotheke. Verschiedene Studien haben gezeigt, dass durch eine adäquate Beratung in der Apotheke asthmabedingte Symptome sowie die Lebensqualität und das asthmaspezifische Wissen verbessert werden können.

Besondere Bedeutung hat das Anleiten der Patienten zur fehlerfreien Anwendung der inhalativen Arzneimittel. Gemeinsam mit dem Arzt und dem Patient kann der Apotheker arzneimittelbezogene Probleme wie z. B. Neben- und Wechselwirkungen, Non-Compliance oder Dosierungsfehler erkennen und lösen und somit zu Sicherheit und Effektivität der Arzneimitteltherapie beitragen, so Schulz.

Vor dem Hintergrund der aufgedeckten Defizite und nicht ausreichend genutzten Optimierungsmöglichkeit der Versorgung von Patienten mit Asthma und COPD setzt sich die Deutsche Atemwegliga dafür ein, dass alle Optionen des Krankheitsmanagements optimal genutzt werden.



Prof. Dr.
Heinrich Worth, Fürth

„Hierzu gehören neben der haus- und fachärztlichen Versorgung der Patienten mit einer adäquaten medikamentösen Therapie insbesondere auch die Bewegungstherapie, die physiotherapeutische Atemtherapie sowie die Schulung der Inhalationstechniken durch Apothekerinnen und Apotheker“ erläuterte Worth.

Quelle: Pressekonferenz der Deutschen Atemwegliga „Optionen für eine bessere Versorgung von Patienten mit Asthma und COPD“ im Rahmen des DGP-Kongresses, Dresden, 7. April 2011



Interview mit Ewald Anger

Transnasale High-Flow-Insufflation

Aktuellen Erhebungen der WHO zufolge ist in Deutschland jeder 20. Erwachsene über 40 Jahren an chronisch obstruktiven Atemwegserkrankungen (COPD) im Stadium II oder höher erkrankt. Für das Jahr 2020 wird erwartet, dass die COPD weltweit an vierter Stelle der tödlich verlaufenden Krankheiten steht.

COPD kann bisher nicht geheilt werden. Daher ist im Krankheitsverlauf die langfristige häusliche Atmungsunterstützung notwendig. Die transnasale High-Flow-Insufflation ist ein neuer Therapieansatz zur Atmungsunterstützung. Klinische Spezialisten diskutierten auf dem Symposium der TNI® medical AG beim DGP-Kongress in Dresden den Einsatz der neuen Methode in den Bereichen obstruktive Schlafapnoe, COPD und Fibrose. Die wichtigsten Aspekte fasste Ewald Anger, Vorstand der TNI® medical AG, in einem Interview für MedReview zusammen.

Herr Anger, seit fünf Jahren profitieren Patienten vom Einsatz der TNI-Atmungsunterstützung. Auf welchem Prinzip beruht das Verfahren?



Ewald Anger

E. Anger: Bei der TNI-Atmungsunterstützung wird dem Patienten über einen speziellen, lautstärkeoptimierten und beheizten Applikator ein warmes, befeuchtetes Luft bzw. Luft-Sauerstoffgemisch, welches präzise Flow-geregelt wird, in die Nase appliziert. Die Nase bleibt dabei offen, wird also nicht verschlossen, somit wird einfaches Aus- und Einatmen gewährleistet sowie Probleme mit Maskendruckstellen oder Ähnlichem vermieden. Diese High-Flow-Beatmungsmethode bietet einen sehr hohen Komfort für den Patienten und kann sowohl in der Klinik als auch in der Homecare eingesetzt werden.

Die ersten Erfahrungen wurden in der Neonatologie gesammelt. Sind die Ergebnisse auf erwachsene Patienten übertragbar?

E. Anger: Die Ergebnisse sind sehr gut übertragbar. Auch bei Erwachsenen wird die Atmung nachweislich unterstützt, die Atemarbeit verringert und der Patient erholt sich spürbar. TNI führt auch zu einer funktionellen Reduktion des Totraums durch eine ständige Spülung der oberen Atemwege.

Weiterhin kommt es zu einer entscheidenden Verbesserung der Blutgaswerte. Außerdem ist es mir sehr wichtig zu erwähnen, dass die TNI-Therapie nebenwirkungsfrei ist.

Unter TNI verändern sich Atemdruck und Atemzugsvolumina, doch offenbar reagieren gesunde Probanden anders als COPD- oder IPF-Patienten. Wie unterscheiden sich die Druckverhältnisse und welcher Einfluss auf die Ventilationen konnte festgestellt werden?

E. Anger: Unter TNI erhöhen sich die Atemdruckamplituden bei Gesunden um 1,06 mbar, bei COPD-Patienten um 1,47 mbar und bei IPF-Patienten um 1,15 mbar im Mittel. Absolut gesehen steigt der gemittelte Atemwegdruck um zirka 1 mbar an, ausgehend von einem gemittelten Atemwegdruck von 0 mbar. Das Atemzugvolumen wird bei Gesunden reduziert und bei COPD-Patienten gesteigert.

International sind vier Studienprogramme aufgelegt worden, die Sicherheit und Effektivität der Transnasalen Insufflation bei COPD-Patienten untersuchen. Welche Endpunkte wurden definiert?

E. Anger: Als primärer Endpunkt wurde die Veränderung des Sauerstoffpartialdruckes im arteriellen Blut unter definiertem Sauerstofffluss gewählt. Als sekundäre Endpunk-

te wurden weitere Blutgaswerte wie paCO_2 und AaDO_2 und die Sicherheit des Gerätes in der Anwendung/Applikation gewählt.

Und welche Zwischenergebnisse liegen bisher vor?

E. Anger: TNI ist bisher von allen Patienten in der Anwendung sehr gut toleriert worden. Es zeigt sich, dass die Anwendung bei COPD-Patienten Stadium III/IV sicher scheint und keine signifikanten Unterschiede in den gemessenen Lungenfunktionswerten (RV, TLC, VC, IC, ERV, RAW, FEV₁, DLCO) zu sehen sind. Weiterhin war bis jetzt der Sauerstoffbedarf zur Erreichung des notwendigen paO_2 -Endwertes bei COPD-Patienten mit TNI wesentlich geringer.

Welches zukünftige Potential sehen Sie für den therapeutischen Einsatz des TNI-Verfahrens?

E. Anger: Ich sehe ein sehr hohes Potential für das TNI-Verfahren. TNI kann die Patienten zuhause therapieren, erhöht den Komfort des Patienten und macht die Behandlung einfacher und kostengünstiger bei gleichzeitiger Anpassung an die häusliche Umgebung. Für die Patienten erhöht sich der individuelle Komfort und damit die Akzeptanz der notwendigen Therapie erheblich und verbessert hierdurch auch die Lebensqualität.

Herr Anger, vielen Dank.

Der Gesprächspartner war Kerstin Kaminsky.



Abb. 1: Transnasale High-Flow-Insufflation mit dem System der TNI® medical AG.

AKTUELLES AUS DER INDUSTRIE

Neue Fixkombination aus Fluticason und Formoterol Potenzial zur weiteren Optimierung der Asthmatherapie

Obwohl zur Asthmatherapie ab Stufe 3 mehrere Kombinationen aus einem inhalativen Kortikosteroid und einem langwirksamen Beta-2-Sympathomimetikum zur Verfügung stehen, erreichen noch immer viele Patienten keine ausreichende Kontrolle ihrer Erkrankung. Wie Experten auf einem von Mundipharma unterstützten Symposium im Rahmen des 52. Kongresses der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie (DGP) erläuterten, könnte eine neu entwickelte Fixkombination aus Fluticason und Formoterol dabei helfen, die Therapie künftig weiter zu optimieren. Neben dem raschen Wirkeintritt von Formoterol sowie der starken antientzündlichen Wirksamkeit von Fluticason dürften auch die Vorteile der Gabe als Dosieraerosol (pMDI) hierzu beitragen, wie etwa die Gewährleistung einer hohen Dosiskonstanz. Die Experten wiesen aber auch darauf hin, dass medikamentöse Innovationen erst dann zu einer Verbesserung der Behandlungsdefizite führen können, wenn die bestehenden Leitlinien in der Praxis umgesetzt werden.

Prof. Dr. J. Christian Virchow, Rostock, führte aus, dass die Inhalation von Kortikosteroiden (ICS) und langwirksamen β_2 -Agonisten (LABA) zurzeit die wirksamste Asthmatherapie darstellt. Hierbei richten sich ICS gegen die Atemwegsentzündung, die zur symptomverursachenden Bronchialobstruktion führt, während durch LABA die Atemwegsobstruktion symptomatisch therapiert wird. „Fluticason und Formoterol besitzen gegenüber anderen Substanzen pharmakologische Vorteile, die eine Kombination dieser beiden Substanzen nach Ablauf des Patentschutzes wünschenswert machen“, erläuterte Virchow. So sei zum einen Fluticason auf molekularer Basis wirksamer und habe eine höhere Rezeptoraffinität als Budesonid. Zudem besitze es keine relevante Bioverfügbarkeit, d. h. oral verschlucktes Medikament werde systemisch nicht resorbiert, so dass es keine Nebenwirkungen verursache. Zum anderen erreiche Formoterol sein Wirkungsmaximum als Bronchodilatator bereits nach etwa 5 min, während dies bei Salmeterol erst nach zirka 20 min der Fall ist.

Fluticason/Formoterol wirkt rascher als Fluticason/Salmeterol

„Die von Mundipharma zur Zulassung eingereichte Fixkombination aus Fluticason/Formoterol als pMDI verbesserte in Studien über 12 Wochen hinweg die Lungenfunktion in vergleichbarer Weise wie die etablierte Kombination aus Fluticason/Salmeterol“, so Virchow. Wie erwartet trat dabei die bronchodilatatorische Wirkung bei der neuen Kombination schneller ein als bei Fluticason/Salmeterol, während die Besserung der Asthmasymptome, die Lebensqualität und die Häufigkeit von Asthmaexazerbationen unter beiden Medikationen vergleichbar

waren [1]. „Diese neue Kombination aus dem derzeit wirksamsten Steroid zur Asthmatherapie und einem sowohl schnell- als auch langwirksamen LABA in einem Dosieraerosol bietet somit das Potenzial, die Asthmabehandlung weiter zu optimieren mit dem Ziel, patientenrelevante Endpunkte wie Symptomkontrolle und Lebensqualität zu verbessern und die Exazerbationsrate zu verringern“, bilanzierte Virchow.

Dosieraerosole mit Vorteilen gegenüber Pulverinhalatoren

Dass neben der Medikation auch das Inhalationssystem wesentlich zum Therapieerfolg beitragen kann, erläuterte Dr. Thomas Voshaar, Moers. In der Asthmatherapie kommen heute vorwiegend treibgasgetriebene Dosieraerosole (pMDI) und Trockenpulverinhalatoren (DPI) zum Einsatz, Verneblersysteme hingegen nur selten. Alle diese Systeme zielen darauf ab, eine möglichst hohe und gut reproduzierbare Medikamentendosis in den Bronchien zu erreichen. „Dabei haben Dosieraerosole gegenüber den DPI die unbestreitbaren Vorteile der hohen Dosiskonstanz und der unveränderlichen Partikelgrößenverteilung, die unabhängig vom Inspirationsfluss des Patienten sind“, so Voshaar.

Leitlinien in der Praxis nur unzureichend umgesetzt

Selbst die beste verfügbare Medikation ist nutzlos, wenn sie im Praxisalltag nicht adäquat eingesetzt wird, wie Dr. Harald Mitfessel, Remscheid, anhand entsprechender Zahlen belegte. So stirbt nach Angaben der WHO auch heute immer noch alle 90 Minuten ein Mensch an Asthma. „Hauptursachen hierfür sind neben fehlender Aufklärung

und Therapieadhärenz auch Defizite in der Diagnostik, denn die in den Asthma-Leitlinien geforderte routinemäßige Untersuchung der Lungenfunktion ist weder in der Klinik noch in der Praxis umfassend etabliert“, erläuterte Mitfessel. So zeigt etwa die in sieben europäischen Ländern durchgeführte Patientenumfrage AIRE, dass in Deutschland bei 20 % der Asthmatiker nie eine solche Untersuchung durchgeführt wurde [2]. Ebenfalls zu Todesfällen durch Asthma tragen inadäquate Behandlungen bei, die nicht ausreichend auf das individuelle Krankheitsbild ausgerichtet sind, so wie in den Leitlinien der Global Initiative for Asthma (GINA) [3] gefordert. Hierbei soll durch Optimierung der individuellen Therapieeinstellung eine Reduktion der Entzündung und damit eine bestmögliche Asthmakontrolle gewährleistet werden. „Wie verschiedene Befragungen und Studien zeigen, sind wir von diesem Ziel noch weit entfernt“, erklärte Mitfessel. So ergab beispielsweise die über 3000 Asthmatiker umfassende internationale INSPIRE-Studie [4], dass 84 % der befragten Patienten Asthmasymptome aufwiesen, während 74 % täglich kurzwirksame Bronchodilatoren trotz bestehender ICS-Therapie benötigten.

Weiterhin plädierte Mitfessel für eine bessere Aufklärung der Patienten über ihre Therapie, um die bei Asthmatikern mit unter 40 % besonders niedrige Therapieadhärenz zu verbessern [5]. „Nur so können wir die von GINA geforderten Ziele wie Symptomfreiheit, Exazerbationsvermeidung, minimalen Gebrauch von Bedarfsmedikamenten, unbeschränkte Teilnahme am Leben sowie normale Lungenfunktionswerte letztlich erreichen“, so Mitfessel in Dresden.

LITERATUR

- 1 Bodzenta-Lukaszyk A et al. ERS 2010. Barcelona, Abstract 309
- 2 Rabe K.F. et al. Eur Respir J 2000. 16:802-807
- 3 <http://www.ginasthma.com>
- 4 Partridge M.R. et al. BMC Pulmonary Medicine 2006. 6(13) unter <http://www.biomedcentral.com/1471-2466/6/13>
- 5 American Association of Retired Persons, AARP 1993

Quelle:

Satelliten-Symposium von Mundipharma „Asthmatherapie – ist Kombination gleich Kombination?“, 52. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e. V. (DGP), Dresden, 7. April 2011

SONDERBERICHT

Lungenemphysem und Alpha-1-Antitrypsin-Mangel

Das Lungenemphysem ist eine häufige Erkrankung. Welche Formen es gibt, welche Diagnostik sinnvoll ist und welche Behandlungsformen sich bewährt haben, war Thema des Symposiums „Update Emphysem – Mehr als ein Phänotyp“ der Talecris Biotherapeutics GmbH. Ein Schwerpunkt lag beim Alpha-1-Antitrypsin-Mangel, der eine noch viel zu selten diagnostizierte Sonderform des Emphysems und der COPD darstellt.

Emphysemformen

Beim Emphysem handelt es sich um eine irreversible Erweiterung der Lufträume distal der Bronchioli terminales durch Zerstörung von Alveolen und Lungensepten. Jeder Mensch entwickelt mit zunehmendem Alter ein primär atrophisches Emphysem. Trotz dieser Altersinvolution reicht die Organfunktion für etwa 120 Lebensjahre aus. Vom zentrilobulären oder zentroazinären Emphysem mit Betonung der Oberlappen sind klassischerweise Raucher betroffen. Das panlobuläre Emphysem ist diffuser verteilt mit vorwiegender Beteiligung der Unterlappen. Die hierfür typische Grunderkrankung ist der Alpha-1-Antitrypsin-Mangel. Andere Emphysemformen wie das bullöse oder das Narbenemphysem sind vergleichsweise selten.

Emphysem, COPD und Zigarettenrauch

Zigarettenrauch löst komplexe Entzündungsprozesse in der Lunge aus, wie Prof. Dr. Roland Buhl von der Universität Mainz erläuterte. Die resultierenden proteolytischen Prozesse führen zum Untergang von Lungengewebe. Ein einziger Zug aus einer Zigarette enthält 10^{16} freie Radikale. Sie triggeren die Inflammation und rufen damit letztendlich einen Alveolarschaden hervor. Zusätzlich beeinträchtigt sind die respiratorischen Zilien, so dass die Reinigungsfunktion der Lunge eingeschränkt wird. Es resultieren Hyper- und Dyskrinie im Sinne einer chronischen Bronchitis.

Alpha-1-Antitrypsin-Mangel

Der Alpha-1-Antitrypsin-Mangel (AATM) ist eine Sonderform der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung. Diese autosomal kodominante Erbkrankheit gilt zwar als selten, ihre Prävalenz ist jedoch ähnlich wie die der Mukoviszidose. Für Deutschland rechnet man mit rund 8000 Personen, die die „schwere“ genetische Veränderung PiZZ tragen. Der AATM wird zu selten und meist zu spät erkannt. Man schätzt, dass bisher nur 10 bis 15 % der PiZZ-Träger identifiziert wur-

den, und im Durchschnitt vergehen ab Symptombeginn 6 bis 8 Jahre bis zur Diagnose. Grundsätzlich sollte jeder COPD-Patient einmal auf einen AATM hin untersucht werden.

Diagnostik des Alpha-1-Antitrypsin-Mangel

Erster Schritt bei der Diagnostik des AATM ist die Bestimmung des AAT-Serumspiegels. Eine häufig angewandte Standardmethode ist die Nephelometrie, ein optisches Analy-

Kasuistik – Zu späte Diagnose

Ein 47 Jahre alter Patient wurde zum Einholen einer zweiten Meinung in der Universität Heidelberg vorgestellt. Im Alter von 41 Jahren hatte ein Pneumologe die Diagnose COPD gestellt. Bis dahin hatte der Patient geraucht (25 Packungsjahre), nach Diagnosestellung das Rauchen jedoch vollständig aufgegeben. Er wurde behandelt mit inhalativen Steroiden, langwirksamen Beta-2-Sympathomimetika und mit einem Anticholinergikum; außerdem erhielt er eine stationäre Rehabilitation. Innerhalb von 6 Jahren hatte sich die Lungenfunktion deutlich verschlechtert: die FEV₁ war von 1,6 auf 0,8 l abgefallen und das Residualvolumen von 150 auf 250 % des Solls angestiegen. Exazerbationen traten ein- bis zweimal im Jahr auf. Seit einem Jahr war der Patient arbeitsunfähig. Aktuell litt der Patient unter einer zunehmenden Belastungsdyspnoe. Das Thorax-CT zeigte eine deutlich verminderte Lungendichte in beiden Unterlappen. Es lag jetzt eine schwere COPD vor (GOLD Stadium III). Die Aufarbeitung der Unterlagen zeigte, dass die behandelnden Ärzte versäumt hatten, das Alpha-1-Antitrypsin im Serum zu bestimmen. Es war mit nur 60 mg/dl deutlich erniedrigt. Der Patient litt an einem schweren AAT-Mangel vom PiZZ-Typ.

severfahren. Beim AATM sind die Plasmaspiegel des Alpha-1-Antitrypsins erniedrigt und liegen beim PiZZ-Typ unter 11 µM bzw. 80 mg/dl (Normalbereich: 20 bis 53 µM). Das Ergebnis dieser Untersuchung gibt nur Auskunft über einen generellen AATM des Patienten, nicht jedoch über seinen Phänotyp. Genotyp. Diese werden in einem zweiten Diagnoseschritt ermittelt.

Hierfür steht das kostenlose AlphaKit® zur Verfügung. Es erlaubt die Bestimmung des Phänotyps mit der isoelektrischen Fokussierung, und die Genotypisierung mittels PCR. Der AlphaKit® wird per Post ins Labor des Alpha-1-Antitrypsin-Zentrums der Universität Marburg geschickt.

Untersuchung von Angehörigen

Sobald ein Patient mit AATM identifiziert worden ist, sollten seine Blutsverwandten ebenfalls getestet werden. In Schweden hatte man in den 1970er Jahren ein Neugeborenen-Screening auf AATM durchgeführt. Betroffene Familien wurden intensiv geschult und über die Gefahren durch Zigarettenrauchen aufgeklärt. Von den geschulten Jugendlichen begannen nur 16 % zu rauchen im Vergleich zu 30 % in der Kontrollgruppe. Eine weitere Untersuchung ergab, dass Nie-Raucher mit AATM im Alter von 30 Jahren unauffällige spirometrische Lungenfunktionsergebnisse hatten. Damit unterschieden sie sich von gleichaltrigen AATM-Patienten mit Raucher-Anamnese, in deren Lungenfunktionsparametern Hinweise auf frühe Emphysementwicklung zu finden waren. Früherkennung und Prävention leisteten demnach einen wesentlichen Beitrag zur Gesundheit der Betroffenen.

Emphysempression und Lungendichtemessung (Densitometrie) mit HRCT

Wiederholte Messungen der Lungenfunktion können die Progression der obstruktiven Lungenerkrankung anzeigen. Die Einsekundenkapazität FEV₁ sollte normalerweise nicht mehr als 20 bis 30 ml pro Jahr abfallen. Als Endpunkt in klinischen Prüfungen eignet sich die FEV₁ jedoch nur bedingt, wie die großen COPD-Studien TORCH und UPLIFT gezeigt haben. Zur radiologischen Beurteilung der Lungenstruktur hat sich die computertomographi-

Ein Emphysem wird charakterisiert durch den Verlust von Lungengewebe

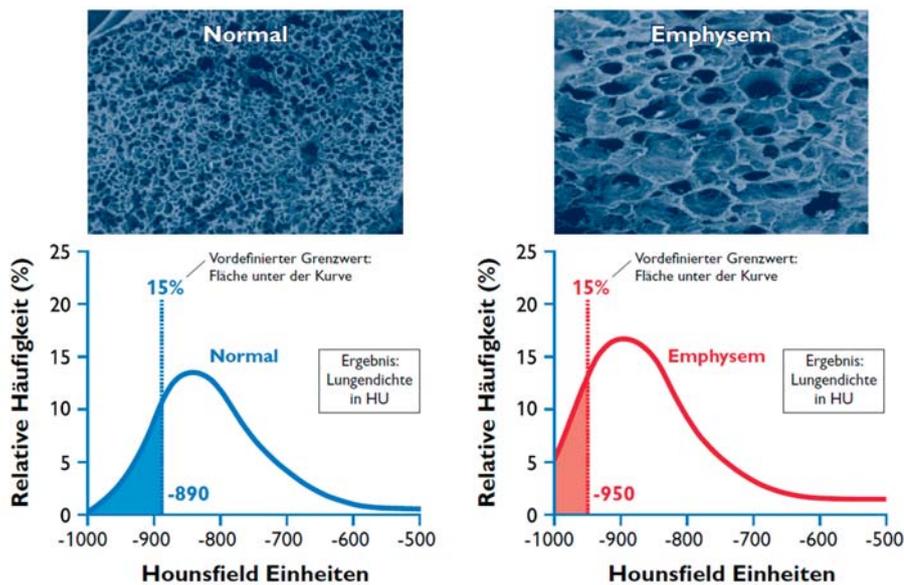


Abb. 1: Verlust von Lungengewebe beim Emphysem.

sche Messung der Lungendichte mithilfe hochauflösender Technik bewährt. Die Densitometrie basiert darauf, für jede gescannte Volumen-Einheit die Dichte des Gewebes zu messen und alle Werte in einem Histogramm aufzutragen. Patienten mit Lungenemphysem haben mehr lufthaltige Lungenbezirke, so dass ihre Histogramm-Kurve nach links verschoben ist (Abb. 1).

Bei AATM war die CT-Densitometrie zur Erfassung der Emphysemprogression 2,5-mal sensitiver als die Lungenfunktionsparameter. Der Verlust an Lungengewebe über mindestens 2,5 Jahre ließ sich densitometrisch in der EXACTLE-Studie gut quantifizieren. Zur Therapiesteuerung beim individuellen Patienten im klinischen Alltag eignet sich die Lungendichtemessung allerdings nicht.

Exazerbationen und Krankheitsverlauf

Häufige Exazerbationen sind beim AATM ebenso wie bei der COPD mit einer schlechteren Prognose assoziiert. Dies wurde im Referat von Prof. Dr. Tobias Welte aus der Medizinischen Hochschule Hannover deutlich. Der wichtigste Risikofaktor für häufige Verschlechterungen ist eine behandlungsbedürftige Exazerbationen im Vorjahr: sie erhöhte das Risiko um den Faktor 4, auch im folgenden Jahr eine Exazerbation zu erleben. Die Sterblichkeit von Patienten mit ≥ 2 Exazerbationen pro Jahr ist vergleichbar mit der von Kolon-Karzinom-Patienten. Rund 6 bis 8 % der wegen Exazerbation hospitalisierten COPD-Patienten sterben in der Klinik. Die Krankenhaus-Letalität ist damit deutlich höher als die von Herzinfarkt-Patienten (2 %).

Kardiovaskuläre Komplikationen sind bei COPD häufige Todesursachen: in einer aktuellen Analyse starben 37 % der Patienten an Herzversagen, 21 % an einer Lungenembolie, 28 % an einer Pneumonie und 14 % an einer respiratorischen Insuffizienz. Proinflammatorische und prokoagulatorische Faktoren bei Exazerbationen tragen offenbar zu Schäden anderer Organe bei. Nach pulmonaler Exazerbation verschlechtert sich die obstruktive Lungenerkrankung für Wochen und Monate. Die Exazerbation kann als »Myokardinfarkt der Pneumologie« angesehen werden: es resultiert ein dauerhafter Schaden, und die Erholung der Patienten dauert lange. Beim AATM sind Exazerbationen häufiger als bei COPD. Außerdem dauern sie doppelt so lange, nämlich im Median 14 statt 7 Tage.

Patientenmanagement und Therapieoptionen beim Alpha-1-Antitrypsin-Mangel „Die Alpha-1-Center“

Die Alpha-1-Center sind spezialisierte Zentren für Patienten mit Alpha-1-Antitrypsinmangel. Die rund 40 Einrichtungen sind über das gesamte Bundesgebiet verteilt. Sie dienen als Schnittstelle zwischen Klinik und Praxis und sollen helfen, das Wissen über den AATM zu verbreiten. Das Leistungsangebot umfasst ein Spektrum von der Kooperation bei der Indikationsstellung für eine AAT-Substitutionstherapie bis zur Therapiebegleitung und Therapiekontrolle. Auch eine spezielle Diagnostik einschließlich differenzierter Bildgebung ist möglich.

Substitutionstherapie mit AAT

Eine Substitutionstherapie bei Patienten mit schwerem PiZZ-Typ erhöht die Konzentration von Alpha-1-Antitrypsin im Serum. Dies verringert den jährlichen Verlust der FEV₁, reduziert die Häufigkeit von schweren respiratorischen Exazerbationen und verlängert damit potentiell das Leben. In der EXACTLE-Studie wurde mit der Substitution der densitometrisch gemessene Verlust an Lungengewebe verringert, wie Prof. Dr. Felix Herth von der Universität Heidelberg referierte.

Nach europäischen und US-amerikanischen Leitlinien ist eine Substitution indiziert, wenn die Serumkonzentration von AAT unter 11 μM (80 mg/dl) liegt, wenn der Patient eine FEV₁ zwischen 30 und 65 % des Sollwertes hat oder wenn seine FEV₁ pro Jahr um mehr als 120 ml abgefallen ist. Nach den deutschen Leitlinien der DGP gilt ein jährlicher FEV₁-Verlust über 50 ml als Therapieindikation, und für die Serumspiegel wird ein Grenzwert von 35 % der Norm angegeben. Substituiert werden soll einmal pro Woche mit einer AAT-Dosis von 60 mg/kg/KG.

Präventive und andere Therapieoptionen

Essentiell für jeden AATM-Patienten ist die Vermeidung von Risikofaktoren, vor allem des Rauchens. Impfungen gegen Influenza und gegen Pneumokokken werden ebenso empfohlen wie die pulmonale Rehabilitation und der regelmäßige Sport bzw. Lungensport. Eine suffiziente bronchodilatatorische Therapie wirkt sich günstig auf die Exazerbationsrate aus.

Schwerkranke AATM-Patienten können von einer Langzeitsauerstofftherapie profitieren. Die Lungenvolumenreduktionschirurgie erzielt in spezialisierten Zentren bei ausgewählten AATM-Patienten nur wenig schlechtere Resultate als bei Patienten mit Raucher-Emphysem. Von den Lungentransplantierten machen AATM-Patienten weltweit etwa 7 % aus. Ihre Überlebensraten sind bei guter Indikationsstellung vergleichbar mit denen von Mukoviszidose-Patienten.

Zusammenfassung:

Prof. Dr. Gratiana Steinkamp, Schwerin

Quelle:

Symposium der Talecris Biotherapeutics GmbH, 52. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e. V. (DGP), Dresden, 8. April 2011

AKTUELLES AUS DER INDUSTRIE

Randomisierte Studie bei Kindern mit Milben-Asthma Durch ACAROID® steroidsparender Effekt bei guter Asthmakontrolle

Wird bei Kindern mit steroidpflichtigem allergischem Asthma gegen Hausstaubmilben-Allergene eine spezifische Immuntherapie (SIT) mit dem hypoallergenen Hochdosispräparat ACAROID® eingesetzt, so benötigen sie weniger inhalative Steroide und die Lungenfunktion bessert sich. Die Schlussfolgerung der Autoren lautet: „Die zusätzlich zur pharmakologischen Behandlung erfolgende Milben-Allergoid-SCIT ist eine wirksame und sichere Strategie, um bei Kindern mit Milben-assoziiertem allergischen Asthma die Kortikosteroiddosis zu reduzieren, während gleichzeitig die Krankheitskontrolle aufrechterhalten wird.“

Die europäische Studie zu den steroidsparenden Effekten der allergenspezifischen Immuntherapie bei Kindern mit Asthma verleiht dem kontrovers diskutierten Effekt, der der Immuntherapie mit Inhalationsallergenen neben vielen anderen potentiellen Vorteilen zugeschrieben wird, eine zusätzliche erhebliche Glaubwürdigkeit [1].

Bei Kindern mit einem allergischen Asthma gegen Hausstaubmilben-Allergene wird eine Dauertherapie mit inhalativen Steroiden nach den Leitlinien der GINA (Global Initiative for Asthma) bereits bei einem geringgradig persistierenden Asthma empfohlen. Allerdings sollte darauf geachtet werden, das Steroid so niedrig wie möglich zu dosieren, denn es kann nicht vollständig ausgeschlossen werden, dass eine langfristige Kortisonbehandlung bei Kindern das Wachstum geringfügig beeinträchtigt. Inwieweit die spezifische Immuntherapie (SIT), die beim Indikationsgebiet allergische Rhinokonjunktivitis gut etabliert ist, beim Asthma bronchiale durch Hausstaubmilben wirkt und zur Verringerung der Steroid-Dosis beiträgt, wurde nun in der kontrollierten Multizenterstudie bei Kindern und Jugendlichen

untersucht. Zur subkutanen Immuntherapie (SCIT) wurde das hypoallergene Hochdosispräparat ACAROID® eingesetzt [2].

Nach zwei Jahren Studiendauer: Signifikant weniger Steroidbedarf

In dieser über zwei Jahre laufenden Studie wurden 65 Kinder im Alter zwischen 6 und 17 Jahren mit allergischem Asthma gegen Hausstaubmilben und einem Bedarf an inhalativem Steroid $\geq 2 \times 50 \mu\text{g}$ Fluticasonpropionat (FP) (Asthmaschweregrad GINA II/III) einbezogen. Eine mit Placebo behandelte Gruppe zur Kontrolle einzuführen, wurde von der zuständigen Ethikkommission nicht genehmigt. Ein potentieller Behandlungsbias der offenen Studie wurde jedoch dadurch abgeschwächt, dass klinische Entscheidungen zur Dosisanpassung des inhalativen Steroids durch eine externe dritte Instanz getroffen wurden [2].

Die Kinder erhielten randomisiert eine SCIT mit ACAROID® plus FP, die Kontrollgruppe nahm ausschließlich die antiasthmatische Basis- und Bedarfsmedikation ein. Die zur Symptomkontrolle erforderliche minimale FP-Dosis konnte bei den Patienten unter der

SCIT mit dem hypoallergenen Präparat im Vergleich zur Kontrollgruppe während der zweijährigen Dauer signifikant reduziert werden ($p < 0,05$). Die tägliche Steroiddosis konnte durch die zusätzliche Gabe der SCIT nach zwei Jahren mehr als halbiert werden (um 53 % von 330,3 μg auf 151,5 μg FP). In der Kontrollgruppe sank der Bedarf kaum [2]. Die vorliegende Studie hat deutlich gemacht, dass die zusätzliche Anwendung einer SCIT mit einem hochdosierten hypoallergenen Milbenpräparat bei Kindern, die an einem persistierenden Asthma leiden, eine signifikante Reduktion der Controller-Therapie mit inhalativen Steroiden (ICS) ermöglicht, während gleichzeitig die Asthmakontrolle aufrecht erhalten wird. Die im Vergleich zur ICS-Monotherapie größere Abnahme der FP-Dosisstufen in der SCIT-Gruppe war nicht nur statistisch signifikant, sondern erwies sich angesichts der möglichen Nebenwirkungen einer Langzeitbehandlung mit inhalativen Steroiden bei Kindern und Jugendlichen auch als klinisch bedeutsam und sicher. Trotz geringerer Steroidgaben blieb das Asthma gut kontrolliert, die Lungenfunktion im morgendlichen Peakflow besserte sich sogar signifikant gegenüber der Kontrollgruppe und die unspezifische bronchiale Hyperreagibilität verschlechterte sich darüber hinaus nicht. Die IgG1- und insbesondere die IgG4-Antikörper stiegen unter der ACAROID-Therapie deutlich an – ein Beleg für die Aktivität des standardisierten Milbenpräparats auf immunologischer Ebene.

Klinische Implikationen: Kinder mit Milben-assoziiertem allergischen Asthma profitieren von einer hypoallergenen Milben-SCIT, da diese Behandlung eine deutliche Einsparung von Steroiden ermöglicht, während die Asthmakontrolle entsprechend der Definitionen der Leitlinien aufrechterhalten bleibt [2]. Abschließend weisen die Autoren darauf hin, dass die Studie noch weitergeführt wird. Dabei interessiert besonders, ob der in anderen Studien bereits nachgewiesene persistierende Langzeiteffekt der SCIT, sich ebenfalls bei diesen Kindern mit Milben-assoziiertem allergischem Asthma einstellt.

LITERATUR

- Adkinson NF. Jr. J Allergy Clin Immunol 2010; 126(5):950-1
- Zielen S et al. J Allergy Clin Immunol 2010; 126:942-9

Verlauf der minimal benötigten täglichen Fluticasondosis zur Asthmakontrolle

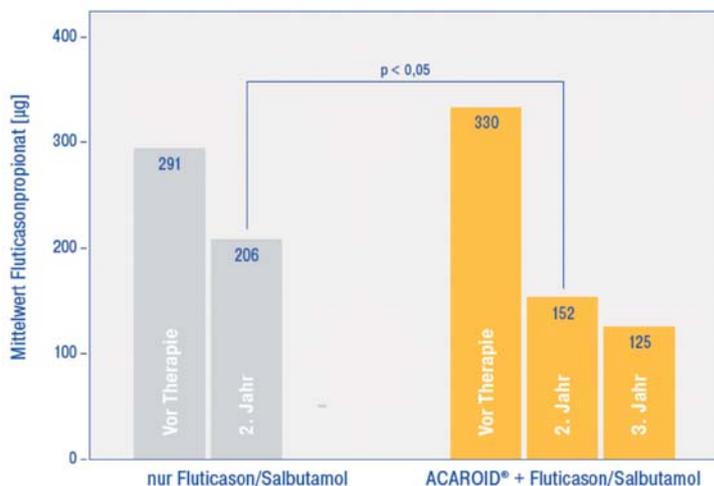


Abb. 1: Fluticasondosisreduktion [mod. nach 2].

SONDERBERICHT

Immunsupprimierte Patienten mit rheumatischen bzw. HIV-Erkrankungen Detektion einer latenten Tuberkulose

Auf dem Symposium der Cellestis GmbH Darmstadt (www.cellestis.com) anlässlich des 52. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e. V. berichteten Experten über ihre Erfahrungen mit der Effektivität des QuantiFERON®-TB Gold und präsentierten die Ergebnisse ihrer Studien zur Abklärung des Vorliegens einer latenten Tuberkulose.

Prof. Stephan Gadola, Rheumatologe und ordentlicher Professor für Immunologie, Southampton, sowie Dr. Matthias Hoffmann, Clinical Research Fellow, Abteilung Infektiologie, Kantonsspital St.Gallen, gingen auf die Bedeutsamkeit des Einsatzes von IGRAs respektive QuantiFERON®-TB Gold bei der Behandlung immunsupprimierter Patienten mit rheumatischen- bzw. HIV-Erkrankungen ein. Für die öffentliche Gesundheit zeigten Dr. Gerrit Woltmann, Chefarzt für Pneumologie und Allgemeine Medizin, Glenfield Hospital und Dr. Bodo Königstein, TB-Fachberater der Regierung von Oberbayern, auf, wie wichtig dieser Bluttest auch für die Umgebungsuntersuchungen mit den Kontaktpersonen ist.

Studie untermauert Einsatz von IGRAs bei immunsupprimierten Patienten

Prof. Stephan Gadola präsentierte eine in der Schweiz durchgeführte Vergleichsstudie (QuantiFERON®-TB Gold versus THT) aus dem Jahr 2008. Ziel der Untersuchung war die Validierung des QuantiFERON®-TB Gold Tests im Vergleich zum THT bei immunsupprimierten Patienten mit rheumatischen Erkrankungen, einschließlich einer größeren Kohorte von mit TNF-alpha-Inhibitoren behandelten Patienten. Der im Jahr 2005 zugelassene Bluttest konnte gegenüber dem THT mit einer deutlich besseren Sensitivität und Spezifität überzeugen. Die Positiv-Kontrolle wurde durch die Behandlung mit TNF-alpha-Inhibitoren nicht häufiger negativ. Dennoch sollte man den QuantiFERON®-TB Gold Test zum Ausschluss einer latenten Tuberkulose vor der Behandlung mit TNF-alpha-Inhibitoren anwenden.

In vielen Ländern liegen inzwischen Empfehlungen von Fachgesellschaften vor zum Einsatz der Interferon-Gamma-Teste vor der Anwendung von Biologics.

Interferon-Gamma-Test bei HIV

Dr. Matthias Hoffmann zeigte die Beeinflussung der IGRAs durch die HIV-assoziierte

Abwehrschwäche auf, welche mit einer tiefen CD4-Zellzahl bei fortgeschrittener HIV-Infektion einhergeht. Während die meisten AIDS-definierenden opportunistischen Infektionen erst bei einer tiefen CD4-Zellzahl (<200/ul) auftreten, kommt es bereits früh nach einer HIV-Infektion bei CD4-Zellzahlen <500/ul zu einem erhöhten Risiko für eine Tuberkuloseinfektion bzw. -reaktivierung. Daher ist ein frühzeitiges Erkennen der HIV-positiven Patienten mit einem Risiko für eine Tuberkulosereaktivierung wichtig. In einer SHCS-Studie konnten Hoffmann et al. 2007 zeigen, dass bei HIV-positiven Patienten ohne aktive TB ein positives IGRA-Resultat besser als der THT mit der TB-Exposition korreliert.

In einer aktuellen Zusammenstellung der Studien zum Thema IGRA in HIV-positiven Patienten konnten Hoffmann und Ravn (2010) zeigen, dass die Testperformance (gemessen als Rate der indeterminate Resultate) mit tieferer CD4-Zellzahl abnimmt. Die Rate der indeterminaten Resultate akzentuiert sich bei zunehmend tiefen CD4-Zellzahlen zusehends: Beträgt sie beim QuantiFERON®-TB Gold bei CD4-Zellzahlen >200/ul 2,5 % (vergleichbar mit HIV-negativen Patienten), steigt sie bei einer CD4-Zellzahl zwischen 100–200/ul bereits auf 8,5 % und bei einer CD4-Zellzahl <100/ul auf 15 %. Zudem zeigt die Zusammenstellung von Hoffmann und Ravn (2010), dass rund 20 % der HIV-positiven Patienten mit einer aktiven TB einen negativen IGRA aufweisen (durchschnittliche CD4-Zellzahl um 200/ul). Wie im klinischen Beispiel von Dr. Hoffman aufgezeigt, sollten HIV-Patienten auf eine latente TB getestet werden. Die Interpretation des IGRA-Resultates muss aber immer in der Gesamtdarstellung aller klinischen und anamnestischen Befunde wie auch unter Berücksichtigung der CD4-Zellzahl erfolgen.

IGRA und prädiktiver Wert

Dr. Gerrit Woltmann stellte seine zur Veröffentlichung eingereichten Ergebnisse einer

prospektiven longitudinalen Tuberkulose-Kontaktstudie vor, deren Ergebnisse den Einsatz des Bluttests zur Identifikation neu infizierter Kontaktpersonen und deren gezielte präventive Behandlung unterstützen.

Neue DZK-Empfehlungen zur TB-Umgebungsuntersuchung

Dr. Bodo Königstein erläuterte, dass die Diagnosefindung und Therapie einer aktiven TB-Erkrankung oder latenten TB-Infektion weiterhin eine wichtige Aufgabe und Herausforderung gerade bei den Umgebungsuntersuchungen bedeutet. Dies bedürfe der effektiven Zusammenarbeit ambulanter, klinischer und behördlicher Gesundheitseinrichtungen.

Obwohl in Deutschland insgesamt eine rückläufige Tuberkulose-Inzidenz herrsche, seien in Bayern, aber auch Baden-Württemberg und Sachsen die Erkrankungszahlen an TB wieder angestiegen. Im Jahre 2010 kamen vermehrt Flüchtlinge aus Somalia und Afghanistan, bei denen offene Lungentuberkulosen diagnostiziert wurden. Bei Migranten, die 16 Jahre und älter sind, wird nach den Bestimmungen des § 36 Abs. 4 initial eine Röntgenaufnahme der Lunge zum Ausschluss einer Erkrankung durchgeführt, weil diese Personen i. d. R. in Erstaufnahmeeinrichtungen für Asylsuchende unterkommen. Unbegleitete minderjährige Flüchtlinge unter 16 Jahre, die am Flughafen München ankommen, werden vom Jugendamt in Obhut genommen. Bei ihnen wird primär ein Quantiferontest durchgeführt.

Die Empfehlungen zur Durchführung der Umgebungsuntersuchungen wurden vom Deutschen Zentralkomitee zur Bekämpfung der Tuberkulose inzwischen neu herausgegeben und sind online abrufbar unter www.thieme-connect.de.

Quelle:

Symposium der Cellestis GmbH Darmstadt, 52. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e. V. (DGP), Dresden, 9. April 2011

SONDERBERICHT

Hyponatriämie in der Pneumologie

Tumorassoziiertes SIADH erkennen und behandeln

Obwohl die Hyponatriämie bei Patienten in stationärer Behandlung zu den häufigsten Störungen des Elektrolythaushalts gehört, wird sie nach Ansicht von Prof. Dr. Christian Grohé, Berlin, in der Praxis in vielen Fällen nicht erkannt und adäquat behandelt. Zu den häufigsten Ursachen der Hyponatriämie gehört das Syndrom der inadäquaten Sekretion des antidiuretischen Hormons (SIADH), das vor allem im Rahmen eines endokrinen, paraneoplastischen Syndroms beim kleinzelligen Bronchialkarzinom in Erscheinung tritt.

Die Inzidenz des tumorbegleitenden SIADH wird beim SCLC („small cell lung cancer“) mit etwa 10 % angegeben [1]. Wie Prof. Dr. Martin Wolf, Kassel, erläuterte, kann das paraneoplastische Syndrom der Tumormanifestation vorausgehen, sich im Rahmen der Tumorremission zurückbilden und dabei auch als Verlaufsparemeter dienen. Das SIADH ist nach Worten von Grohé durch eine pathologisch erhöhte ADH-Sekretion sowie die inadäquate Antwort auf ADH gekennzeichnet: Der Patient ist nicht imstande, adäquat verdünnten Urin auszuscheiden (Urin-Osmolalität von >100 mOsm/kg). Es kommt zur Wasserretention, einer erhöhten Natriumkonzentration im Urin (UNa >30 mmol/l) sowie Verdünnungshyponatriämie (Serum-Na <135 mmol/l). Die Diagnose des SIADH erfolgt in der Regel als Ausschlussdiagnose, wenn andere Ursachen einer euvo-lämischen Hyponatriämie ausgeschlossen wurden.

Bedeutung für die supportive Therapie des Lungenkarzinoms

Das Spektrum der potenziellen neurologischen Symptome reicht von relativ unspezifischen Beeinträchtigungen, z. B. kognitiven Störungen bei einer leichten Hyponatriämie bis hin zu schwerwiegenden Symptomen wie Krampfanfälle und Koma bei schwerer Hyponatriämie (Abb. 1).

Da die SIADH-assoziierte, neurologische Symptomatik die Durchführung der supportiven Chemotherapie beim fortgeschrittenen Lungenkarzinom behindern kann, wies Grohé auf die Bedeutung der konsequenten Adjustierung des Serumnatriums hin: Im Sinne eines verbesserten palliativmedizinischen Behandlungskonzeptes könnte diese dazu beitragen, die Steuerung der Chemotherapie zu erleichtern und die Therapieadhärenz der Patienten zu fördern. Damit könnten stationäre Aufenthalte für den Patienten reduziert und die subjektiv empfundene Lebensqualität erhöht werden.

In einer aktuellen Studie aus Dänemark wurde die Hyponatriämie als einer derjenigen unabhängigen Faktoren identifiziert, welche die Prognose von SCLC-Patienten (n = 453) unter der Chemotherapie ungünstig beeinflussten [1]: Patienten, bei denen eine Hyponatriämie nicht binnen der ersten zwei Chemotherapiezyklen normalisiert wurde, hatten eine signifikant ungünstigere Prognose als Patienten, bei denen dies gelang (p = 0,027).

In der Praxis, so Grohé, sollte die Therapie der Hyponatriämie dem Grad ihrer Ausprägung und Vorhandensein neurologischer Symptome erfolgen.

Macht die klinische Symptomatik eine schnelle Korrektur der Hyponatriämie erforderlich, wird die Infusion einer hypertonen Kochsalzlösung empfohlen [2]. Der Grad der Symptomatik und ihre Entstehungsgeschwindigkeit würden Grohé zufolge auch die initiale Geschwindigkeit einer Korrektur

bestimmen. So sollten bei milden oder moderaten Symptomen der SIADH-assoziierten Hyponatriämie die Serumnatriumspiegel besonders vorsichtig und langsam korrigiert werden, da bei einer zu raschen Korrektur das erhöhte Risiko für eine zentrale pontine Myelinolyse zunimmt (Anstieg des Serumnatriums um mehr als 0,5 mmol/l/h).

Klinischer Nutzen durch Tolvaptan

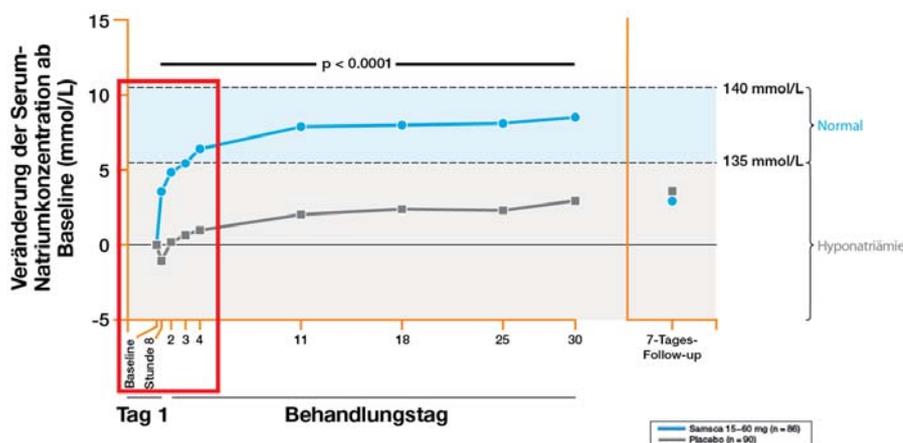
Kamen bislang vor allem die Begrenzung der Trinkmenge oder die Infusion einer hypertonen Kochsalzlösung zum Einsatz, steht seit der Zulassung von Tolvaptan (Samsca®) eine effektive Alternative zur Behandlung der SIADH-assoziierten Hyponatriämie zur Verfügung, bei der die Patienten bei Durst trinken dürfen und sollen. Dr. Helge Bischoff, Heidelberg, begrüßte den oral verfügbaren Wirkstoff aus der Substanzklasse der Vaptane als die derzeit einzig in Deutschland zugelassene Substanz zur Therapie von Erwachsenen mit Hyponatriämie als Folge des SIADH. Der Vasopressin-V₂-Rezeptorantagonist muss nur einmal täglich eingenommen werden und führt im Gegensatz zur Diurese nicht zur gleichzeitig erhöhten Ausscheidung von Elektrolyten, sondern zu einer elektrolytsparenden Ausscheidung von freiem Wasser (Aquarese).

Mit Hyponatriämie assoziierte Symptome



Abb. 1: Symptome und Befunde der akuten und chronischen Hyponatriämie.

Samsca® – schnelle, vorhersehbare und anhaltende Erhöhung der Serum-Natriumkonzentration^{1,2}



Gepoolte Daten aus den Phase-III-Studien SALT-1 und SALT-2, Datensatz Intent-to-Treat, (OC), SIADH/andere²

¹Schrier RW, et al. *N Engl J Med* 2006; 355(20): 2099–2112.

²Adler SM, et al. Management of SIADH with tolvaptan: A Subanalysis from the SALT trials. Presented at the 16th AACR Annual Meeting & Clinical Congress, Seattle, USA, 2007; Abstract 368.

Abb. 2: Samsca® – schnelle, vorhersehbare und anhaltende Erhöhung der Serum-Natriumkonzentration.

Die stationäre Einstellung auf Tolvaptan erfolgt unter der engmaschigen Überwachung des Serumnatrium- und Volumenstatus (initial alle 6–8 Stunden), wobei bei Patienten mit erhöhtem Risiko für eine osmotische Demyelinisierung auch kürzere

Intervalle infrage kommen. Die Behandlungsdauer richtet sich nach der Grunderkrankung und ihrer Therapie bzw. der Auflösung der klinisch relevanten Symptomatik [3]. Bei der supportiven SCLC-Behandlung sei erfahrungsgemäß eine oft-

mals relativ kurzfristige Therapie mit Tolvaptan möglich, betonte Bischoff. Die Wirksamkeit von Tolvaptan wurde durch zwei Phase-III-Studien (SALT-1 und SALT-2) bestätigt [4]. Der rasche Wirkeintritt wurde innerhalb von acht Stunden beobachtet: Schon nach der ersten Dosis war die Serumnatriumkonzentration signifikant höher als unter Placebo ($p < 0,001$). Der Effekt der Therapie war von der Grunderkrankung unabhängig. Patienten mit einem SIADH ($n = 110$) zeigten unter Tolvaptan einen signifikant größeren Anstieg der Serumnatriumkonzentration im Vergleich zu Placebo an Tag 4 und Tag 30 [5]. Dabei waren in der Tolvaptan-Gruppe seltener Flüssigkeitsrestriktionen erforderlich (7,8 %) als in der Placebo-Gruppe (13,7 %).

LITERATUR

- 1 Hansen O et al. *Lung Cancer* 2010; 68:111-4
- 2 Verbalis JG, Hoorn EJ. 12. European Congress of Endocrinology, Prag 2010; Abstract 416
- 3 Samsca® Fachinformation 2009
- 4 Schrier RW et al. *N Engl J Med* 2006; 355:2099-112
- 5 Verbalis JG et al. doi: 10:1530/EJE-10-1078

Quelle: Symposium „Hyponatriämie behandeln – SIADH in der Pneumologie“, 52. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e. V., Dresden, 8. April 2011, Veranstalter: Otsuka Pharma

MEDNEWS

Wirksame Früherkennung von Lungenkrebs möglich

In einer großen amerikanischen Studie vom National Cancer Institute (NCI) wurden 54.000 Teilnehmer untersucht – starke Raucher im Alter zwischen 55 und 74 Jahren – und der Nachweis erbracht, dass die Niedrigdosis-CT das Sterblichkeitsrisiko um 20 % gegenüber der Röntgenuntersuchung senken kann. „Die Studie zeigt: Früherkennung bei Lungenkrebs ist möglich, und sie ist sinnvoll“ sagt Professor Dr. Stefan Diederich, Radiologe am Marienhospital Düsseldorf und Vorstandsmitglied der Arbeitsgemeinschaft Thoraxdiagnostik der Deutschen Röntgengesellschaft. Doch bis zur Einführung eines flächendeckenden Screenings in Deutschland ist es noch ein weiter Weg, weiß der Lungenspezialist.

„Mit der amerikanischen Studie wird die 40-jährige Suche der Medizin nach einer verlässlichen Früherkennung von Lungenkrebs abgeschlossen“, sagt Professor Diederich und hebt damit die Bedeutung dieser Arbeit hervor. Weder die konventionelle Röntgenuntersuchung noch die Untersuchung von Auswurf (Sputum) mutmaßlich erkrankter Patienten brachte eine so eindeutige Treffsicherheit wie die Niedrigdosis-CT. Doch der Weg zu einem flächendeckenden Lungenkrebscreening in Deutschland ist weit. Neben den rechtlichen Fragen – für die radiologische Untersuchung symptomfreier

Personen ist eine Änderung der Röntgenverordnung nötig – geht es vor allem um Fragen der Qualitätssicherung. Es müssen einheitliche Kriterien für die Beurteilung auffälliger Befunde festgelegt und Therapiepfade vereinbart werden.

Aufklärung ist wichtig – in vielerlei Hinsicht

Eine Schlüsselrolle für die wirksame Lungenkrebsfrüherkennung ist das intensive Aufklärungsgespräch. Dies betrifft sowohl Informationen über das Risiko einer Lungenkrebskrankung, das laut Diederich bei

maximal 3 % liegt als auch über die Gefahr falsch-positiver oder -negativer Befunde. Schließlich muss der Patient auch über die Risiken des Zigarettenrauchens aufgeklärt werden. „Tabakrauch birgt das mit Abstand höchste Risiko an Lungenkrebs zu erkranken“, erklärt Professor Diederich. Wichtiger Bestandteil der Aufklärung ist es daher, die Patienten zur Teilnahme an Rauchentwöhnungsprogrammen zu bewegen. „Deren Erfolgsquote ist mit rund 15 % aber recht niedrig“, sagt Prof. Diederich. Verschiedene Studien belegen hingegen die Macht der Bilder: 45 bis 50 % geben das Rauchen dauerhaft auf, wenn ihnen der Radiologe ihre CT-Befunde präsentiert. Denn diese Bilder zeigen nicht nur mögliche Krebsherde, sondern auch die für starke Raucher typischen Verkalkungen der Herzkranzgefäße sowie Lungenemphyse, die für die Kurzatmigkeit starker Raucher verantwortlich sind.

Quelle: Deutsche Röntgengesellschaft e. V. über idw

AKTUELLES AUS DER INDUSTRIE

Verbesserte Lungenkrebsdiagnostik mit dem Biomarker ^mSHOX2

Für einen sicheren Befund müssen Patienten mit Verdacht auf Lungenkrebs nach der Bronchoskopie häufig noch weitere invasive Untersuchungen auf sich nehmen. Molekulare Biomarker wie der ^mSHOX2, der mit dem Epi *pro*Lung BL Reflex Assay gemessen wird, ermöglichen das Einbeziehen epigenetischer Informationen in die bestehende Diagnostik und bieten somit eine zusätzliche Informationsquelle zur Abklärung bei unklarer Zytologie.

Verzögerungen bei der Diagnosestellung entstehen vor allem, wenn die zytopathologischen Untersuchungen nicht eindeutig sind. Dann muss entweder zusätzliches Gewebe durch eine Biopsie gewonnen werden oder nach einigen Monaten eine zweite CT-Untersuchung abklären, ob sich die verdächtige Läsion vergrößert hat. Klinische Studien haben gezeigt, dass die DNA-Methylierung des Gens SHOX2 (^mSHOX2) ein spezifischer Biomarker für Lungenkrebs ist

[1–3]. Mit Hilfe des Epi *pro*Lung-Tests ist es nun möglich, diese molekulare Information in die diagnostische Abklärung mit einzu beziehen.

Der Test weist den Biomarker ^mSHOX2 in bronchialer Spülflüssigkeit nach und zeigt zuverlässig an, ob es sich um eine maligne Erkrankung der Lunge handelt. Das Testergebnis ist entweder positiv oder negativ für ^mSHOX2. Ein negatives Ergebnis besagt, dass mit dieser Testmethode keine erhöhte

Wahrscheinlichkeit für ein Lungenkarzinom festgestellt werden konnte. Unter Annahme einer Prävalenz für Lungenkrebs von 35 % in der Patientengruppe mit Verdacht auf Lungenkrebs wird in 89 % der untersuchten Fälle die Erkrankung richtig als benigne eingestuft (negative predictive value). Bei einem positiven Ergebnis wird in 91 % der untersuchten Fälle richtigerweise Lungenkrebs prognostiziert (positive predictive value). Der Test konnte ^mSHOX2 auch in zytologischen Proben nachweisen, die kein sichtbares Tumormaterial enthielten. Die Zuverlässigkeit bei Plattenepithelkarzinomen ist besonders hoch. Derzeit wird die Möglichkeit des Nachweises von ^mSHOX2 in Blutplasma für die Lungenkrebsdiagnostik untersucht.

Durch die Ergänzung der diagnostischen Zytologie wird der Pathologe dabei unterstützt, Lungenkrebs mit Gewissheit festzustellen und Verzögerungen bei der endgültigen Diagnose zu vermeiden. Dadurch kann die Behandlung früher eingeleitet und die Lebensqualität des Patienten möglicherweise deutlich verbessert werden.

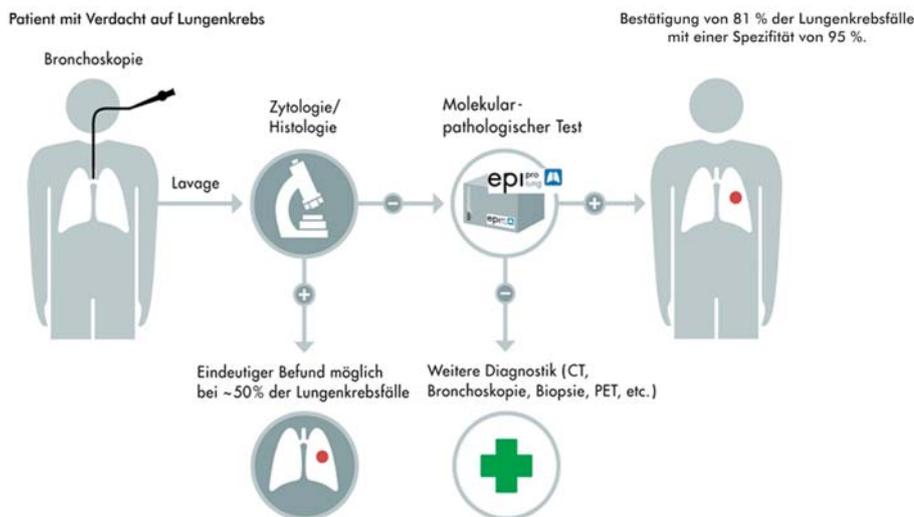


Abb. 1: Diagnostische Anwendung des Epi *pro*Lung BL Reflex Assays.

LITERATUR

- Schmidt B et al. SHOX2 DNA Methylation is a Biomarker for the Diagnosis of Lung Cancer Based on Bronchial Aspirates, BMC Cancer 2010; 10:600
- Schneider KU et al. Correlation of SHOX2 Gene Amplification and DNA Methylation in Lung Cancer Tumors. BMC Cancer 2011; forthcoming
- Dietrich D et al. Performance Evaluation of the DNA Methylation Biomarker SHOX2 for the Aid in Diagnosis of Lung Cancer Based on the Analysis of Bronchial Aspirates, manuscript submitted

ANKÜNDIGUNG

8. bis 10. 9. 2011, Wiesbaden

6. Deutscher Allergiekongress

VERANSTALTER

AKM Allergiekongress und Marketing GmbH

KONGRESSPRÄSIDENTEN

Prof. Dr. Ludger Klimek, Wiesbaden

Prof. Dr. Wolfgang Schlechter, Frankfurt a. M.

KONGRESSEKRETÄR

Priv.-Doz. Dr. Oliver Pfaar, Wiesbaden

wiesbaden2011@allergiekongress.de

www.allergiekongress.de

10. bis 12. 11. 2011, Mannheim

19. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin e. V.

Motto: Schlafmedizin: Standards und Alternativen

TAGUNGSLEITUNG

Prof. Dr. med. Maritta Orth, Mannheim

Prof. Dr. med. Karl Hörmann, Mannheim

Prof. Dr. phil. Michael Schredl, Mannheim

www.dgsm2011.de

29. 3. bis 1. 4. 2012, Nürnberg

53. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e. V.

TAGUNGSPRÄSIDENT

Prof. Dr. Joachim H. Ficker

Klinikum Nürnberg, Medizinische Klinik 3

Pneumologie, Allergologie, Schlafmedizin

Prof.-Ernst-Nathan-Straße 1, 90419 Nürnberg

pneumologie@klinikum-nuernberg.de

www.dgp-kongress.de

SONDERBERICHT

Biomarker – En Vogue oder nützliche Tools für die Praxis?

PCT und proADM im Management von Atemwegserkrankungen

Biomarker können das Management verschiedener Krankheitsbilder in mehrfacher Hinsicht optimieren – die Behandlungsqualität kann verbessert, der Arzneimittelverbrauch und die Bettenauslastung effizienter gestaltet werden. Im Gegensatz zu etablierten Scoresystemen erlauben Biomarker eine differenziertere Einschätzung, weil sie biologisch eng am einzelnen Patienten sind. Wie sich Procalcitonin als einer der bereits bewährten Biomarker bei Erkrankungen der unteren Atemwege in der klinischen Routine positioniert hat, und welche neuen Erkenntnisse für Pneumologen in Zukunft interessant sein könnten, wurde in einem Symposium im Rahmen der DGP-Tagung in Dresden diskutiert.

Atemwegsinfektionen wie COPD und CAP verursachen hohe Kosten durch Arzneimittelverbrauch und Hospitalisierung. Bei inadäquater Behandlung und darauf folgenden schweren Verläufen haben die Patienten ein hohes Mortalitätsrisiko.

Die Hauptziele der aktuellen S3-Leitlinie zum Management ambulant erworbener tiefer Atemwegsinfektionen bei erwachsenen Patienten sind deshalb die Etablierung von Standards in Diagnostik und Therapie für den rationalen Einsatz antimikrobieller Substanzen, die Reduktion des Gebrauchs von Antibiotika bei fehlender Indikation sowie die Vermeidung eines extensiven bzw. einseitigen Einsatzes von bestimmten Antibiotika/Antibiotikaklassen und damit die Vermeidung

der Entwicklung von Resistenzen [1]. Um die o. g. Ziele zu erreichen, können Biomarker den Arzt bei der Differenzialdiagnostik, der Risiko- und Prognoseeinschätzung, einer individuellen Therapieentscheidung und -steuerung unterstützen, erklärte Prof. Dr. Gert Höffken, Dresden (Abb. 1). Entsprechend wurde der Einsatz von Biomarkern, neben der primären Orientierung an der Klinik, in den aktuellen Leitlinien mit entsprechenden Empfehlungen berücksichtigt.

PCT – der Infektionsmarker

Die PCT-Freisetzung wird stimuliert durch Endo- und Exotoxine sowie Zytokine. Es ist nicht oder nur moderat erhöht bei viralen

Infektionen und anderen inflammatorischen Prozessen, erläuterte Höffken. Diese Eigenschaft sei sehr hilfreich bei der differenzialdiagnostischen Abklärung der Infektion (bakterielle vs. virusbedingte Ursache, Infektion vs. Entzündung), wobei hochsensitives PCT durch seine bessere Sensitivität und Spezifität gegenüber klassischen Biomarkern wie Leukozyten und CRP im Vorteil ist.

Auch wenn das PCT nicht zwischen den einzelnen Erregern differenzieren könne, so habe vor allem die frühe Diagnose einer bakteriellen Infektion weitreichende Konsequenzen. Bei einem Anstieg der PCT-Werte ist eine antibiotische Therapie indiziert, während niedrige Werte eine Infektion anderer Ursache vermuten lassen und auf die Antibiose verzichtet werden kann. Dies wiederum trägt zur Verbesserung der Resistenzlage, zur Kostenreduktion und zur Verhinderung von antibiotikabedingten Nebenwirkungen bei.

Abschätzung von Komplikationen und Therapiesteuerung

Außerdem attestierte Höffken dem PCT einen zusätzlichen Nutzen als Prognosemarker für Komplikationen und als Indikator für das Risiko eines Patienten, an einer Pneumonie zu versterben – mit entsprechenden Konsequenzen für die Logistik im Behandlungsablauf, die Intensität der Überwachung, für die Allokation von medizinischen Ressource, das diagnostische und therapeutische Management, die individualisierte Behandlung und ggf. die Änderung der Behandlungsziele. Auch hier erwies sich der neuere und spezifischere Marker PCT als vorteilhafter im Vergleich zu anderen Instrumenten der Risikostratifizierung. Hinsichtlich der Vorhersage des Letalitätsrisikos ist PCT z. B. in der Lage, innerhalb der CRB65-Risikoklassen nochmals präzisere Aussagen zu treffen. Nach CAPNETZ-Daten identifizierte PCT zusätzlich über alle CRB65 Klassen Niedrigrisiko-Patienten [2]. Eine neuere Arbeit von Schuetz et al. aus der Schweiz [3] zeigte, dass bei Patienten mit nachfolgenden Komplikationen, z. B. einer Sepsis, der PCT-Wert eine Vorhersage zu deren Prognose ermöglichte. Eine besondere Bedeutung für die Beurtei-

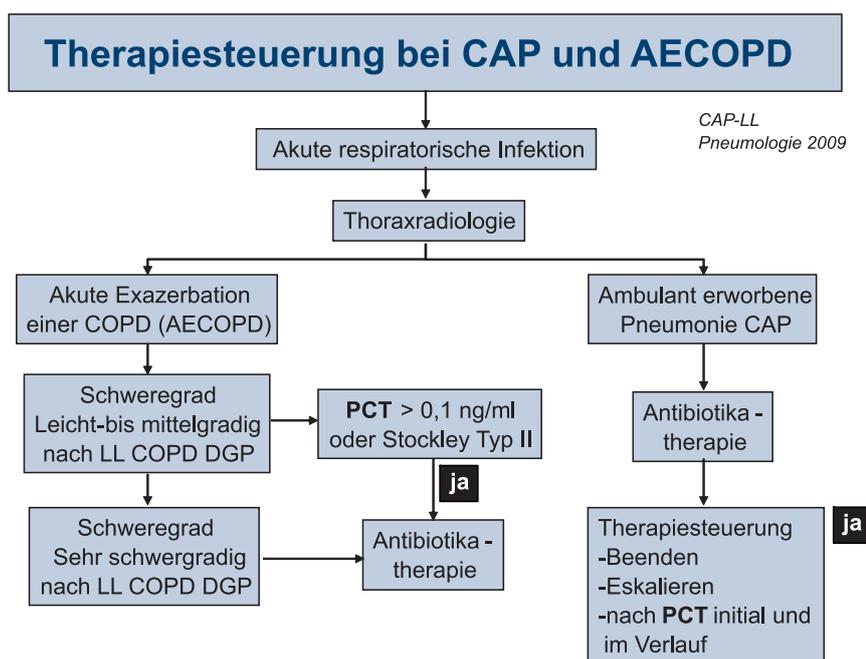


Abb. 1: Algorithmus zur Therapiesteuerung bei ambulant erworbener Pneumonie resp. akuter Exazerbation einer COPD.

ProADM verbessert die prognostische Posttest-Genauigkeit des PSI-Scores in der Voraussage der Mortalität

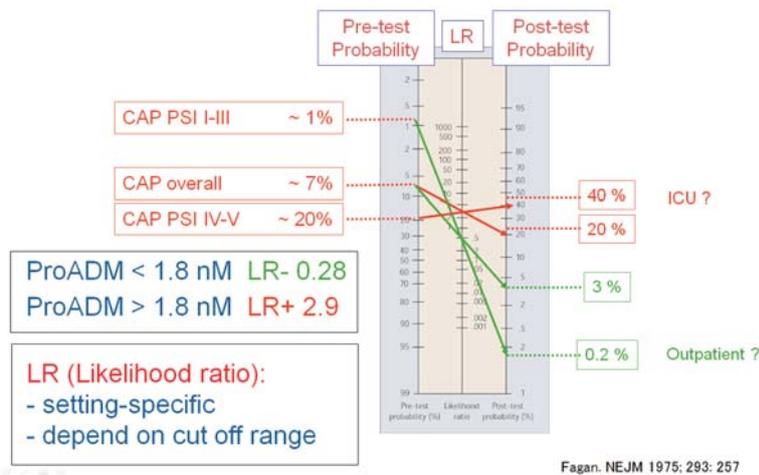


Abb. 2: Optimaler cut-off zur Bestimmung der Überlebenswahrscheinlichkeit für ProADM 1,8 nM/l. Likelihood ratio would be the likelihood that a given test result would be expected in a patient with a certain disorder compared to the likelihood that same result would occur in a patient without the target disorder. A large likelihood ratio, for example a value more than 10, helps rule in disease. A small likelihood ratio, for example a value less than 0.1, helps rule out disease. Likelihood-ratio positive = sensitivity / (1 - specificity) Likelihood-ratio negative = (1 - sensitivity) / specificity

lung der Prognose eines Patienten habe laut Höffken der Verlauf der PCT-Werte bei einer Infektionserkrankung. Steigen sie über die Zeit an, so haben die Patienten eine deutlich ungünstigere Prognose als jene Patienten, deren Werte initial niedrig waren und blieben oder deren Werte im zeitlichen Verlauf abfielen.

Die Bedeutung der seriellen Bestimmung von PCT zur Therapiesteuerung bei Patienten mit CAP wurde von der Arbeitsgruppe Christ-Crain [4] untersucht. Es konnte gezeigt werden, dass die Dauer der Antibiotikatherapie PCT-gesteuert bei gleichem Outcome der Patienten reduziert werden konnte. Diese Aussage gilt für alle Risikoklassen der ambulant erworbenen Pneumonie.

Biomarker zur Risikoabschätzung – Schweregradbestimmung der Pneumonie
Angesichts der Tatsache, dass immer mehr Menschen immer älter werden, werden neue Konzepte zur Optimierung der Krankenversorgung gebraucht, konstatierte Prof. Dr. Beat Müller, Aarau, Schweiz. Das heißt frühzeitig die richtigen individuellen diagnostischen und therapeutischen Entscheidungen

treffen und Risiken abschätzen, um den Patienten von Beginn an „auf den richtigen klinischen Pfad“ zu leiten und somit wertvolle personelle und finanzielle Ressourcen gezielt einsetzen. Dazu gehöre unbedingt die Schweregrad-gesteuerte Antibiotikatherapie einer Pneumonie. Nur so können die finanziellen Belastungen durch die wachsende Zahl Pflegebedürftiger in Grenzen gehalten werden: Indem nur die Patienten hospitalisiert werden, die wirklich *medizinisch* behandlungsbedürftig sind.

Die Intension, Über- und Untertherapie zu vermeiden, steht im Mittelpunkt des aktuellen Forschungsprojektes OPTIMA von Prof. Müller und seinem Team zur Optimierung der Patientenbetreuung bei Atemwegserkrankungen im Kanton Aarau. Die medizinischen und pflegerischen Bedürfnisse der Patienten sollen schneller erkannt und gezielter behandelt werden, um die Lebensqualität der Patienten zu verbessern und die begrenzt zur Verfügung stehenden finanziellen Mittel sinnvoll zu nutzen.

Grundlage des Projektes ist die Bestimmung der Art und des Schweregrades der Atemwegsinfektion durch Biomarker, z. B. mit PCT-Test. Müller demonstrierte anhand der

ProHOSP-Studie [5], dass einerseits die primären Studienendpunkte Tod, Einweisung auf ITS, das Auftreten krankheitsspezifischer Komplikationen und wiederkehrende Infektion mit 15,4 % der Patienten des PCT-Arms zu einem geringeren Anteil erreicht wurden als in der Kontrollgruppe (18,9 %). Zudem waren die Antibiotikaverschreibungsraten sowohl in der gesamten PCT-Gruppe als auch in allen PCT-Subgruppen der Patienten mit tiefen Atemwegsinfektionen signifikant niedriger. Ebenso fiel die Gesamtdauer der Antibiotikagabe mit dem PCT-Algorithmus um 34,8 % geringer aus (5,7 vs. 8,7 Tage) (Tab. 1).

Als ein weiteres, viel versprechendes Tool in diesem Konzept beschrieb Müller ein Schwermolekül von PCT – das Pro-Adrenomedullin (ProADM). Es dient vor allem der Einschätzung des Schweregrades einer Pneumonie.

ProADM ist ein vasodilatatorisches Peptid mit metabolischen und immunmodulatorischen sowie bakteriziden Eigenschaften. Es ist bei generalisierten Entzündungszuständen wie Pneumonie/Sepsis nachweisbar. Müller beschrieb ProADM als einen wertvollen neuen biologischen Marker, der die Schweregradbestimmung bei respiratorischen Infektionen gegenüber den bisherigen Scores und Markern deutlich verbessern kann. Es ist objektiv und dynamisch messbar und ermöglicht anhand des Cut-off-Wertes eine relativ sichere Vorhersage über die Prognose des Pneumonie-Patienten. Je höher der MR-ProADM-Wert, desto schwerer ist die Pneumonie ausgeprägt (Abb. 2). Damit könne sicher entschieden werden, welche Behandlung der Patient wirklich benötigt, so unterstrich Müller den Vorteil.

Wenn aus der Pneumonie eine Sepsis wird ... Optimierung der antimikrobiellen Therapie bei Intensivpatienten

Hauptursache einer schweren Sepsis oder eines septischen Schocks auf deutschen Intensivstationen sind Atemwegserkrankungen wie nosokomial induzierte Pneumonie (NAP) und Beatmungs-assoziierte Pneumonie (VAP). Die Prävalenz der schweren Sepsis und des schweren septischen Schocks beträgt durchschnittlich 11 %, so das Ergebnis einer landesweiten repräsentativen Erhebung des SEPNetz in den Jahren 2003/2004, erläuterte Prof. Dr. Martin Brunkhorst, Universität Jena. 54 % der ehemaligen ITS-Sepsis-Patienten, so ergab ein Entlassungs-Follow-up, waren trotz maximalen Einsatzes kostenintensiver Intensivtherapie verstorben.

Ein wesentlicher Faktor für die Verbesserung der Überlebenschancen solcher Patienten

Tab. 1: Daten aus ProHosp 2009.

ProHosp 2009	PCT-Gruppe	Kontrollgruppe	Veränderungen
ABx-Verschreibungen	75,4 %	87,7 %	-12,3 %
Therapiedauer	5,7 d	8,7 d	-34,8 %
Nebenwirkungen der ABx	19,8	28,1	-8,2 %

ten ist die frühzeitige Erkennung und zielgerichtete Behandlung einer Sepsis. Bereits bei Verdacht auf eine Sepsis müsse in den ersten sechs Stunden eine adäquate antimikrobielle Therapie eingeleitet werden. Nur dann kann die folgenschwere Kaskadenreaktion der mikrobiellen Last im Blutstrom, mit dem Höhepunkt Multiorganversagen, verhindert werden. Wichtigstes Evidenz-basiertes mikrobiologisches Entscheidungsverfahren in der Intensivtherapie, so betonte Brunkhorst, sei nach wie vor die Blutkulturdiagnostik.

Aber, so erklärte Brunkhorst, es bestehen noch diagnostische Defizite. Die Blutkultur dauert lange, und sie ist nicht nur bei einer Sepsis mit infektiologischer Ursache positiv. Die Diagnose ist schwierig. „Handelt es sich um eine infektionsbedingte Inflammation (SIRS mit Infektionsursache) oder haben wir es mit einer generalisierten Entzündungsreaktion z. B. aufgrund eines operativen Traumas zu tun?“

Um die möglichen Ursachen zu diskriminieren sind zusätzliche spezifische Informationen zur Verbesserung der Genauigkeit der Sepsisdiagnose in einem frühen Stadium notwendig. Schnelle und hochspezifische Biomarker wie PCT sind hier eine wertvolle Unterstützung bei der Entscheidungsfindung des Intensivmediziners, so Brunkhorst.

Jede gewonnene Minute kann Leben retten

Wichtig sei, dass ein Biomarker im Blutstrom messbar, hochsensitiv und spezifisch ist sowie einen zusätzlichen Nutzen zu den ohnehin vorhandenen klinischen Erkennt-

nissen hat. PCT erfüllt diese Anforderungen. Es ist bereits ca. zwei Stunden nach dem mikrobiellen Stimulus im Blut nachweisbar und ist damit schneller als z. B. CRP. Die PCT-Werte steigen nach einem infektiösen Ereignis mit systemischen Auswirkungen innerhalb von sechs bis zwölf Stunden an, unter den Bedingungen einer schweren Sepsis bis auf das 5–10.000-fache. Das Zeitfenster sei besonders wichtig, sagte Brunkhorst, denn eine Sepsis entwickelt sich innerhalb kurzer Zeit und mit jeder Stunde, die ohne antimikrobielle Therapie verstreicht, steigt die Sterblichkeit um 7 %.

In den aktuellen Leitlinien zur Behandlung der Sepsis wird der frühzeitige Nachweis von Procalcitonin im Serum empfohlen. Bei PCT-Plasmakonzentrationen <0,5 ng/ml im Serum sind eine schwere Sepsis oder ein septischer Schock unwahrscheinlich, ab einem Schwellenwert von 2,0 ng/ml hochwahrscheinlich. Im klinischen Alltag sollte jedoch die Indikatorfunktion klinischer Symptome und diesbezüglich unspezifischer Parameter im Einzelfall nicht unterschätzt werden, warnt Brunkhorst [6].

PCT-Anstieg ist bester Indikator für die Prognose

In zahlreichen Studien, u. a. von Harbath et al., konnte gezeigt werden, dass durch Hinzuziehung von PCT die Sensitivität und Spezifität der Sepsisdiagnose erhöht und damit das Überleben der Patienten verbessert werden konnte [7]. Weitere Daten, z. B. aus dänischen, finnischen und griechischen Arbeiten konnten belegen, dass PCT ein sehr

guter prognostischer Marker ist. In der Verlaufsbeobachtung zeigt ein Anstieg bzw. Abfall der Konzentration eine schlechtere resp. bessere Überlebensrate der Sepsispatienten.

Um den Zeitraum der Antibiotikagabe zu steuern, ist im Monitoring von kritisch kranken Patienten mit Sepsis ein PCT-basierter Algorithmus hilfreich. Mit dem Entscheidungsalgorithmus kann eine signifikante Reduktion der Dauer der antimikrobiellen Therapie und des Aufenthaltes auf der ITS ohne erkennbare Nachteile für die Patienten erreicht werden. Beide Effekte, die kürzere Antibiotika-Therapie und vor allem die Verringerung der Liegezeit auf ITS, sind neben dem Nutzen für die Patienten mit erheblich Kosteneinsparungen verbunden.

Elke Klug, Berlin

LITERATUR

- 1 S3-Leitlinie Epidemiologie, Diagnostik, antimikrobielle Therapie und Management von erwachsenen Patienten mit ambulant erworbenen unteren Atemwegsinfektionen sowie ambulant erworbener Pneumonie – Update 2009
<http://www.capnetz.de/html/docs/s3-leitlinie-capnetz-2.aufgabe-dez2009.pdf>
- 2 Krüger S. ERJ 2008; 31:349-55
- 3 Schuetz et al. ERJ 2011; 37:384
- 4 Christ-Crain AJRCCM 2006; 174:84
- 5 Schuetz P et al. JAMA 2009; 302 (10):1059-1066
- 6 Hagel S, Brunkhorst F Intensivmed 2011 (1); 61
- 7 Harbath S et al. Am J Respir Crit Care Med 2001

Quelle: Symposium „Erkrankungen der unteren Atemwege – Können Biomarker den Arzt in der klinischen Routine unterstützen?“ im Rahmen des Kongresses der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V., Dresden, 8. April 2011, Veranstalter: Thermo Scientific

INFO



Darüber berichtet MedReview in einer der folgenden Ausgaben

26. bis 28. 5. 2011 in Berlin

19. Jahrestagung der Deutschen Interdisziplinären Gesellschaft für Außerklinische Beatmung (DIGAB) e. V. vormals Arbeitsgemeinschaft für Heimbeatmung und Respiratorentwöhnung e. V.

zusammen mit dem

6. Beatmungssymposium unter der Schirmherrschaft der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e. V.

30. 9. bis 4. 10. 2011 in Basel

Jahrestagung der Deutschen, Österreichischen und Schweizerischen Gesellschaften für Hämatologie und Onkologie

AKTUELLES AUS DER INDUSTRIE

Pulmonale Hypertonie-Therapie soll zielorientiert und individualisiert sein

Die Mehrzahl der Patienten mit pulmonal arterieller Hypertonie (PAH) kann heute gut mit oralen Medikamenten behandelt werden: z. B. mit dem dualen Endothelin-Rezeptor-Antagonisten Bosentan (Tracleer®), der sich seit mittlerweile zehn Jahren in der PAH-Therapie bewährt hat. In Verbindung mit einem Behandlungskonzept, das regelmäßig zu evaluierende, patientenspezifische Therapieziele beinhaltet, bedeutet das einen großen Fortschritt für die Betroffenen. Maßgeblich für eine adäquate und damit erfolgreiche Behandlung ist laut Kölner Konsensus-Konferenz vom Juni 2010 [1] „die korrekte diagnostische Abklärung der Patienten und eine indikationsgerechte Verordnung, die den individuellen Bedürfnissen der Patienten gerecht wird“.

Definiert sind die Behandlungsziele in den europäischen Lungenhochdruckleitlinien [2, 3], wobei die Zielparameter zusammengefasst folgende drei Gruppen umfassen: 1. Zeichen der klinischen Instabilität, 2. Parameter der körperlichen Belastbarkeit, 3. Parameter der Rechtsherzfunktion. Können diese Parameter durch die Therapie verbessert werden, wirkt sich das oft in einer prognoserelevanten Verbesserung der WHO-/NYHA-Klasse aus. Nicht zuletzt ist die Kontrolle des Therapieverlaufs anhand verschiedener Parameter ein wichtiger Faktor [4]. Dazu gehören z. B. die regelmäßige Beurteilung des klinischen Bildes, des BNP/NT-proBNP-Werts sowie der Ergeb-

nisse des 6-Minuten-Gehtests und – wie die Kölner Konsensus-Konferenz betont – der Echokardiographie-Untersuchung.

Zielorientierte Behandlung durch Kombinationstherapie

Die Leitlinien empfehlen eine Kombinationstherapie bei inadäquatem Ansprechen auf die Monotherapie. Das COMPASS-Studienprogramm* evaluiert daher die zielorientierte Stufentherapie mit Bosentan und dem PDE-5-Inhibitor Sildenafil. In der zuletzt veröffentlichten COMPASS-3-Studie wurden die Effekte der Kombination von Bosentan und Sildenafil versus Bosentan-Monotherapie im Hinblick auf die Verbes-

serung der Leistungsfähigkeit untersucht [5]. Dabei erwies sich die Kombinationstherapie insgesamt als gut verträglich. Durch die Kombination der beiden Wirkstoffe traten keine neuen unerwünschten Ereignisse auf. Zudem zeigte sich, dass die Therapieziele der Verbesserung der körperlichen Belastbarkeit, NYHA-Klasse und NT-pro-BNP-Werte durch eine zielorientierte, stufenweise Kombinationstherapie mit Bosentan und Sildenafil erreicht werden können. Ergebnisse zur COMPASS-2-Studie, die primär mit Blick auf Morbidität und Mortalität die zusätzliche Gabe von Bosentan nach vorheriger Sildenafil-Monotherapie überprüft, werden in 2012 erwartet.

* COMPASS = Safety and Efficacy of Bosentan in Combination with Sildenafil in Pulmonary Arterial Hypertension

LITERATUR

- 1 Ghofrani HA et al. Dtsch Med Wochenschr 2010; 135:87-101
- 2 Galie N et al. Eur Heart J 2009; 30:2493-2537
- 3 Galie N et al. Eur Respir J 2009; 34:1219-1263
- 4 Grünig E et al. Dtsch Med Wochenschr 2010; 135:67-77
- 5 Benza RL et al. CHEST 2010; 138:840A

Esbriet® (Pirfenidon) nachgewiesen wirksam bei idiopathischer Lungenfibrose

Die idiopathische Lungenfibrose (IPF) ist eine seltene, lebensbedrohliche und chronisch-progredient verlaufende Lungenerkrankung, an der in Deutschland ungefähr 12.000 bis 22.000 Patienten leiden. Nach der Diagnosestellung leben die Patienten im Durchschnitt nur drei Jahre. Bislang stand für diese Indikation keine evidenzbasierte Therapie zur Verfügung. Erstmals wurden im Rahmen des 52. Jahreskongresses der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin für Esbriet® (Pirfenidon) die Daten der zwei placebokontrollierten Phase-III-Studien 004 und 006 vorgestellt.

Basierend auf diesen Ergebnissen erteilte die Europäische Kommission am 28. Februar 2011 die Zulassung für Pirfenidon zur Behandlung von Erwachsenen mit leichter bis mittelschwerer IPF: Diese Daten zeigen, dass Pirfenidon einen positiven Therapieeffekt auf die Lungenfunktion (forcierte Vitalkapazität, FVC), die Gehstrecke im 6-Minuten-Gehtest (6MWT) und das progressionsfreie Überleben (PFS) hat: In der Studie 004 reduzierte Pirfenidon bei IPF-Patienten signifikant die Abnahme der FVC ($p = 0,001$). In der Studie 006 wurde der primäre Endpunkt nicht erreicht. Allerdings war über eine Behandlungsdauer von 48 Wochen ein konsistenter und signifikanter

Behandlungseffekt unter Pirfenidon nachweisbar ($p = 0,005$). Und die wiederholte Analyse der FVC-Änderung in Prozent des Sollwertes zu allen Studienzeitpunkten belegt den positiven Effekt der Therapie mit Pirfenidon in beiden Studien [1].

In der gepoolten Analyse beider Studien wurde nach 72 Wochen bezüglich der Veränderung der FVC ein signifikanter Behandlungseffekt von Pirfenidon im Vergleich zum Ausgangswert nachgewiesen ($p = 0,005$): die mittlere Änderung unter Pirfenidon betrug $-8,5$ vs. $-11,0$ % unter Placebo ($p = 0,005$). Darüber hinaus war der Anteil der Patienten mit einer Abnahme der FVC um 10 % oder mehr unter Pirfenidon geringer im Vergleich

zu Placebo [1]. Dabei korreliert bei IPF-Patienten, entsprechend den Ergebnissen mehrerer Studien, eine Reduktion der FVC um 10 % oder mehr mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko [2].

Für die Reduktion der Abnahme der Gehstrecke im 6MWT wurde in der gepoolten Untersuchung beider Studien nach 72 Wochen ein relativer Unterschied von 31 % zwischen Pirfenidon und Placebo verzeichnet ($p < 0,001$) [1].

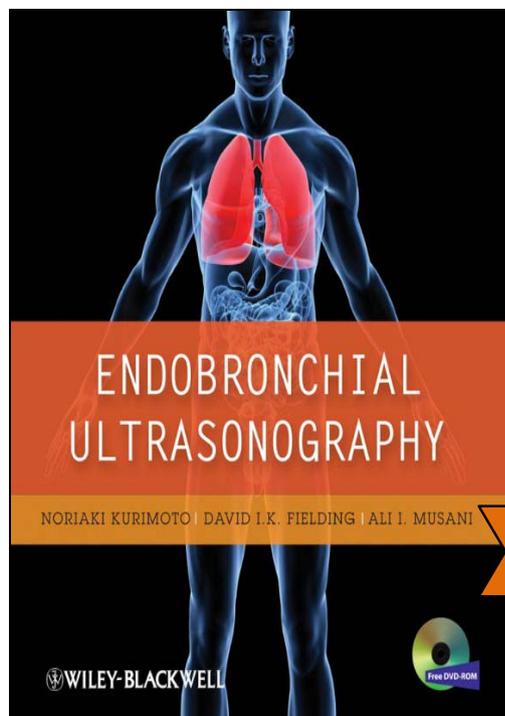
Zudem verlängerte Pirfenidon in der gepoolten Analyse beider Studien signifikant das PFS im Vergleich zu Placebo um 26 % ($p = 0,025$) [1].

Führende Experten sind sich einig, dass mit Pirfenidon erstmals – nach Jahren des therapeutischen Stillstandes – eine nachweislich wirksame und zugelassene Behandlungsoption für diese deletäre Erkrankung zur Verfügung steht.

LITERATUR

- 1 Noble et al. www.thelancet.com, DOI:10.1016/S0140-6736(11)60405-4
- 2 du Bois et al. Eur Resp J 2010; 36:3632

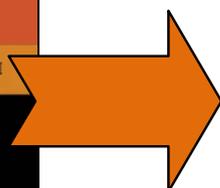
Umfassende Diagnostik mit EBUS



*NORIAKI KURIMOTO, DAVID FIELDING,
ALI MUSANI (Hrsg.)*

Endobronchial Ultrasonography

*Dec 2010. 176 Seiten. Gebunden.
ISBN: 978-1-4051-8272-0
€ 122,-*



**Probekapitel auf
www.wiley.de**

This book is a practical guide to use EBUS to diagnose and stage lung cancer and the variety of different tumours of the chest region. EBUS is an exciting new diagnostic tool that will add very significantly to the diagnosis and staging of lung cancer and other thoracic diseases, but it is a practical skill that needs to be taught.

The new book covers all of the standard techniques and the new developments involved in EBUS, as it combines two common procedures, bronchoscopy and real-time ultrasonography. This allows physicians to obtain precise biopsies of lymph nodes and masses within the chest cavity. Additionally, EBUS can delineate the anatomy of the airway wall to characterize tumours, and can determine the invasion of tumours into surrounding structures.

Over 250 high quality colour digital images have been used to illustrate the different applications of EBUS, complemented by specific case studies throughout.

The book is accompanied by a CD-ROM with over 30 video clips cited in the text.

Wiley-VCH
Postfach 10 11 61 • D-69451 Weinheim
Fax: +49 (0)6201 606 184
e-Mail: service@wiley-vch.de • www.wiley-vch.de

 **WILEY-VCH**