1. Jahrgang 2013, Nummer 1

Journal für Pneumologie

Asthma – COPD – Imaging – Funktionsdiagnostik – Thoraxchirurgie – Interstitielle Lungenerkrankungen (ILD) – Schlafapnoe – Thoraxtumor – Infektiologie – Rehabilitation

Themenheft „Small Airways“

Chronische Lungenerkrankungen im Vormarsch – was die Epidemiologie uns lehrt
R. Breyer-Kohansal

Aspekte der „Small Airway Disease“ in Asthma und COPD
Ch. Lambers

Inhalationstherapie obstruktiver Atemwegserkrankungen: Devices und Technik (Best Practice)
B. Weinhofer

Die Radiologie der kleinen Atemwege bei COPD
H. Prosch

Bronchoskopische Lungenvolumenreduktion im Wandel der Zeit – ein Update
I. Firlinger

Eosinophilie im Blut und assoziierte Lungenerkrankungen
J. Löffler-Ragg, R. Frank, Ch. M. Kähler

Asthma und Sport
K. Vonbank

Pneumologische Rehabilitation – Warum? Wer? Wann? Wie? Wo?
R. H. Zwick

Member of the DOAJ DIRECTORY OF OPEN ACCESS JOURNALS

www.kup.at/pneumologie

Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

Chiesi *Ihr starker Partner in der Pulmologie*

Erhaltungs- und Bedarfstherapie

FOSTER® wirkt extrafein[1]

Fachkurzinformation siehe Seite 24



FOSTER® – ein Spray für alle Fälle

Erhaltungs- und Bedarfstherapie mit extrafeinen Partikeln[1]

- erreicht die kleinen Atemwege[2]
- therapiert die gesamte Lunge[3]
- erzielt bessere Asthmakontrolle vs. nicht-extrafein*[4,5,6]

FOSTER®
Beclometason + Formoterol

AS/TCP/FOSTER pMDI/AT/05-2013

Inhalt

THEMENHEFT „SMALL AIRWAYS“

Editorial
A. Valipour 4

Chronische Lungenerkrankungen im Vormarsch – was die Epidemiologie uns lehrt
R. Breyer-Kohansal 5

Aspekte der „Small Airway Disease“ in Asthma und COPD
Ch. Lambers 9

Inhalationstherapie obstruktiver Atemwegserkrankungen: Devices und Technik (Best Practice)
B. Weinhofer Mit Video 11

Die Radiologie der kleinen Atemwege bei COPD
H. Prosch 15

Bronchoskopische Lungenvolumenreduktion im Wandel der Zeit – ein Update
I. Firlinger Mit Video 19

Eosinophilie im Blut und assoziierte Lungenerkrankungen
J. Löffler-Ragg, R. Frank, Ch. M. Kähler 25

Asthma und Sport
K. Vonbank 32

Pneumologische Rehabilition – Warum? Wer? Wann? Wie? Wo?
R. H. Zwick 35

RUBRIKEN

Für Sie gelesen 40

Pharma-News 41

Impressum

Gast-Editor:
Priv.-Doz. Dr. Arschang Valipour
Oberarzt, I. Interne Lungenabteilung mit Intensivstation
Ludwig-Boltzmann-Institut für COPD und Pneumologische Epidemiologie
Otto-Wagner-Spital
A-1140 Wien, Sanatoriumstraße 2
E-mail: arschang.valipour@wienkav.at

Medieninhaber, Verleger, Anzeigen, Vertrieb:
Krause & Pachernegg GmbH
Verlag für Medizin und Wirtschaft
A-3003 Gablitz, Mozartgasse 10
Tel. 02231/61258-0, Fax 02231/61258-10
Internet: **www.kup.at/pneumologie**

Layout: Krause & Pachernegg GmbH, Dr. Th. Haunold, M. Hegedüs, H. Manz

Mit Unterstützung durch Chiesi Austria.

Urheberrecht: Mit der Annahme eines Beitrages zur Veröffentlichung erwirbt der Verlag vom Autor alle Rechte, insbesondere das Recht der weiteren Vervielfältigung zu gewerblichen Zwecken mithilfe fotomechanischer oder anderer Verfahren. Die Zeitschrift sowie alle in ihr enthaltenen einzelnen Beiträge und Abbildungen sind urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung, die nicht ausdrücklich vom Urheberrechtsgesetz zugelassen ist, bedarf der vorherigen schriftlichen Zustimmung des Verlages. Dies gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Bearbeitungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen. Auch die Rechte der Wiedergabe durch Vortrag, Funk- und Fernsehsendungen, in Magnettonverfahren oder auf ähnlichem Wege bleiben vorbehalten. Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in dieser Zeitschrift berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, dass solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benützt werden dürfen.

Für Angaben über Dosierungshinweise und Applikationsformen kann vom Verlag keine Gewähr übernommen werden. Derartige Angaben müssen vom jeweiligen Anwender im Einzelfall anhand anderer Literaturstellen auf ihre Richtigkeit überprüft werden.

Alle namentlich gekennzeichneten Beiträge spiegeln nicht unbedingt die Meinung der Redaktion wider. Diese Beiträge fallen somit in den persönlichen Verantwortungsbereich des Verfassers. Die Redaktion übernimmt keine Haftung für unaufgefordert eingesandte Manuskripte.

Geschlechterbezeichnung: Zur leichteren Lesbarkeit der Beiträge wird bei Personenbezeichnungen in der Regel die männliche Form verwendet. Es sind jedoch jeweils weibliche und männliche Personen gemeint.



Priv.-Doz. Dr. Arschang Valipour

Editorial

Sehr geehrte Leserinnen und Leser!

Ich darf Sie hiermit herzlich zur Fortbildungszeitschrift „Journal für Pneumologie“ begrüßen. Die pneumologische Medizin ist längst ein wichtiges Feld geworden und die pneumologische Forschung, sowohl im Bereich der Grundlagenwissenschaft als auch im Bereich klinischer Studien, erlebt gegenwärtig einen gewaltigen Aufschwung, der wohl auch über die nächsten Jahrzehnte anhalten wird. Zahlreiche wissenschaftliche Journale widmen sich diesem Thema aus unterschiedlichsten Blickwinkeln und die Projektförderung in diesem Bereich zeigt einen deutlichen Aufwärtstrend.

Aufgrund dieser Gegebenheiten widmet sich dieses Heft, wie Sie dem Inhaltsverzeichnis entnehmen können, inhaltlich einem breiten Spektrum von Atemwegs- und Lungenkrankheiten und richtet sich somit an all jene, die sich in ihrem klinischen Alltag mit pneumologischen Krankheitsbildern konfrontiert sehen.

Als Themenschwerpunkt dieser Ausgabe finden Sie einiges zum Thema „Small Airways Disease“. Die Erkrankung der kleinen Atemwege ist pathognomonisch für obstruktive Atemwegserkrankungen, wobei hier zwischen den beiden häufigsten Krankheitsbildern, Asthma und COPD, unterschieden werden muss. Neben aktuellen wissenschaftlichen Themen finden sich einzelne Beiträge mit direktem Bezug zur täglichen Praxis, sowie eine Zusammenfassung relevanter klinischer Studien in diesem Feld. Darüber hinaus ermöglicht Ihnen die elektronische Ausgabe des Journals zusätzliche „Features“, wie zum Beispiel radiologisches Bildmaterial, Interviews und/oder endoskopische Videobeiträge mit dem jeweiligen Artikel verknüpft, einzusehen. Nutzen Sie diese Möglichkeit einer interaktiven Auseinandersetzung didaktisch wertvoller Lerninhalte.

Im Namen aller Autoren hoffe ich, dass Ihnen das Journal konzeptionell und inhaltlich zusagt und wünsche Ihnen eine kurzweilige und interessante Lektüre.

Mit besten Grüßen

Ihr



Priv.-Doz. Dr. Arschang Valipour
Gast-Editor
Oberarzt, I. Interne Lungenabteilung mit Intensivstation
Ludwig-Boltzmann-Institut für COPD und Pneumologische Epidemiologie
Otto-Wagner-Spital, Wien

Chronische Lungenerkrankungen im Vormarsch – was die Epidemiologie uns lehrt

R. Breyer-Kohansal

Zusammenfassung: Die sogenannten non-communicable diseases (NCDs) sind weltweit **die** Krankheiten des 21. Jahrhunderts und kennzeichnen sich durch eine hohe Prävalenz und eine hohe Mortalität aus. Daher hat die WHO bereits als Konsequenz die „Bekämpfung" dieser NCDs als Priorität ausgerufen. NCDs werden vor allem verursacht durch komplexe Genetik-Umwelt-Interaktionen, beginnend bereits vor der Geburt. Chronisch-obstruktive Lungenerkrankungen (COPD, Asthma) sind, wie auch kardiovaskuläre Erkrankungen (KHK, Insult, PAVK), metabolische Krankheiten (Diabetes, metabolisches Syndrom), Osteoporose und neuropsychiatrische Erkrankungen (Angst, Depression), die wichtigsten NCDs. Das Verständnis um die natürliche Entwicklung der Lunge von der Jugend bis ins hohe Alter bei Männern und bei Frauen und die Interaktion mit der Umwelt (Lebensstil wie Zigarettenkonsum, Ernährung, tägliche körperliche Aktivität und Sport, sozioökonomischer Status [definiert durch Ausbildung, Einkommen und Beruf]) und Umweltbelastung ist der essentiellste Grundpfeiler zur Interpretation von möglichen therapeutischen Interventionen. In welchem Ausmaß genetische Prädisposition und die o.g. Einflussfaktoren das Risiko und den Verlauf der Lungenfunktion im direkten Vergleich in Gesundheit und Krankheit beeinflussen, kann nur durch prospektiv angelegte, longitudinale Studienkohorten in der Allgemeinbevölkerung geklärt werden. Aus diesem Grund hat das Ludwig Boltzmann Institut für COPD und pneumologische Epidemiologie 2012 die Austrian LEAD (Lung, HEart, SociAl, BoDy) Study initiiert. Ziele der Austrian LEAD Study sind: (a) den natürlichen Verlauf der Lungenfunktion in Abhängigkeit vom Alter in einer repräsentativen österreichischen Population zu untersuchen, (b) die Prävalenz von Asthma und COPD und die Entstehung/Progredienz der wichtigsten pulmonalen Symptome (Husten, Auswurf und Atemnot) zu evaluieren, (c) die Prävalenz der wichtigsten Komorbiditäten der COPD (z. B. kardiovaskulär, metabolisch und kognitiv) zu erfassen und (d) den Einfluss sozioökonomischer Faktoren, eventuell bestehender Komorbiditäten und der Exposition gegenüber inhalativer Schadstoffe auf den natürlichen Abfall der Lungenfunktion über die Zeit zu analysieren.

Schlüsselwörter: NCDs, COPD, Asthma, Austrian LEAD Study.

Summary: Chronic Lung Diseases – Progressing, Processing. Non-communicable diseases (NCDs) are the major global health problem of the century. NCDs are diseases of long duration and generally slow progression. They include, among others, chronic respiratory diseases, cardiovascular diseases, metabolic diseases (diabetes and metabolic syndrome), osteoporosis, and neuropsychiatric diseases (mental disorders such as anxiety, depression and impaired cognitive function). This diseases are caused by a complex gene-environment interaction across lifespan from fetus to old age. Environment is defined by lifestyle habits, as tobacco, nutrition, activities of daily living, socioeconomic status (income, education, and occupation), and air pollution. Early life events and molecular components, reflecting complex network perturbations, are crucial for NCDs and aging increases disease complexity. Chronic obstructive lung diseases as COPD and Asthma are NCDs and important causes of morbidity worldwide and have a tremendous impact on the individual patient, the healthcare system, and the general public. Contrary to other chronic diseases, the natural history of chronic obstructive diseases commonly described with the natural decline of lung function, has not been investigated sufficiently and the presence of various phenotypes is still under intensive investigation. Therefore, we aim to investigate the natural course of lung function and the development of chronic lung diseases in a longitudinal, observational population based cohort in Austria. In particular, we intend to assess (a) the age-related natural decline in lung function in the general population, (b) the prevalence of COPD and asthma and the development of major respiratory symptoms in this disease, (c) the prevalence of the most important comorbidities (eg, cardiovascular, metabolic and cognitive dysfunction) and (d) the association between lung health and social status, individual long term exposure to air pollution and other toxic inhalants. This health examination will be the first investigation in Austria providing information about the most prevalent respiratory diseases and its comorbidities in a longitudinal approach.
J Pneumologie 2013; 1 (1): 5–8.

Key words: NCD, COPD, asthma, Austrian LEAD study.

Einleitung

Laut World Health Organisation (WHO) sind die sogenannten non-communicable diseases (NCDs) (deutsch: chronische, nichtübertragbare Krankheiten) **die** Krankheiten des 21. Jahrhunderts. Durch eine hohe Prävalenz und eine hohe Mortalität sind NCDs eine Herausforderung weltweit. Diese Krankheiten sind definiert durch ein langjähriges Bestehen und im Allgemeinen langsames Fortschreiten [1]. Dies führt nicht nur zu einer großen individuellen Belastung, sondern stellt auch aufgrund des wirtschaftlichen Aspekts, verursacht durch medikamentöse und nicht-medikamentöse Therapien, Hospitalisierungen und eingeschränkte Berufsfähigkeit, eine gesellschaftliche Belastung dar. Daher hat die WHO bereits als Konsequenz die „Bekämpfung" dieser NCDs als Priorität ausgerufen.

NCDs werden vor allem verursacht durch komplexe Genetik-Umwelt-Interaktionen, beginnend bereits vor der Geburt. Umwelt ist hierbei definiert als Lebensstil (wie Zigarettenkonsum, Ernährung, tägliche körperliche Aktivität und Sport), sozioökonomischer Status (definiert durch Ausbildung, Einkommen und Beruf) und Umweltbelastung (in diesem Fall: Luftverschmutzung). Sogenannte „early life events" und molekulare Komponenten repräsentieren ein komplexes Netzwerk an Störeffekten im System [2] und sind entscheidend in der Entwicklung von NCDs. Der natürliche Alterungsprozess des Individuums steigert diese Komplexität zusätzlich [3].

Fakt ist: Chronisch-obstruktive Lungenerkrankungen (COPD, Asthma) sind, wie auch kardiovaskuläre Erkrankungen (KHK, Insult, PAVK), metabolische Krankheiten (Diabetes, metabolisches Syndrom), Osteoporose und neuropsychiatrische Erkrankungen (Angst, Depression), die wichtigsten NCDs [4].

Aus dem Ludwig Boltzmann Institut für COPD und pneumologische Epidemiologie Wien

Korrespondenzadresse: Dr. Robab Breyer-Kohansal, Ludwig Boltzmann Institut für COPD und pneumologische Epidemiologie, The Austrian LEAD Study, A-1140 Wien, Sanatoriumstraße 2, E-mail: r.breyer-kohansal@gmx.at

Asthma

Asthma ist die häufigste chronische Erkrankung im Kindes- und Jugendalter. Derzeit sind ca. 300 Millionen Menschen weltweit erkrankt. Die medizinische Behandlung hat seit Etablierung der inhalativen Steroide sowie durch die zunehmende Entwicklung immunmodulatorischer Substanzen vor allem für Patienten mit therapieresistentem Asthma eine enorme individuelle therapeutische Verbesserung erzielt, jedoch haben diese Therapien keinen krankheitsmodulierenden Effekt [5]. Die Prävalenz von Asthma ist weiterhin steigend. Je nach Land, Methodik und Population werden Prävalenzen von derzeit 1–18 % angegeben [6].

Die Ursache für die steigende Prävalenz ist unbekannt. Tatsache ist, dass ein Netzwerk aus individuellen Faktoren (sog. „Host Factors“) wie genetische Prädisposition zur Atopie, zur bronchialen Hyperreaktivität, Adipositas und Geschlecht, sowie äußerliche Einflussfaktoren (Allergene, Infektionen prädominat viral, > 300 Berufsnoxen, aktiver und passiver Zigarettenrauch, Luftverschmutzung, Ernährung) zum Entstehen von Asthma beitragen [8]. Wann genau jedoch jeder einzelne Faktor und vor allem wann das gesamte Netzwerk der einzelnen Faktoren zur „Störung des Systems“ führen und damit auch den sog. natürlichen Verlauf von Asthma vom Beginn der Erkrankung bis zur Entstehung der verschiedensten Phänotypen über spezifische pathophysiologische Wege, ist bis heute nicht exakt erklärt [5].

COPD

Ähnlich verhält es sich bei der häufigsten chronisch obstruktiven Lungenerkrankung, der COPD mit ca. 600 Millionen erkrankten Menschen weltweit. Die COPD ist definiert als vermeidbare und therapierbare Erkrankung, die durch eine persistierende und progrediente Atemflussbehinderung basierend auf einer entzündlichen Antwort auf inhalative Noxen charakterisiert ist [9]. Im Gegensatz zu anderen chronischen Erkrankungen, wie die koronare Herzerkrankung oder Diabetes, ist der natürliche Verlauf der COPD, definiert durch den kontinuierlichen Abfall der Lungenfunktion über die Zeit, bislang nur unzureichend erforscht.

Das Verständnis um die natürliche Entwicklung der Lunge von der Jugend bis ins hohe Alter, bei Männern und bei Frauen, ist der essentiellste Grundpfeiler zur Interpretation von möglichen therapeutischen Interventionen. Vor über 30 Jahren veröffentlichten Fletcher und Peto eines der bekanntesten Diagramme zum natürlichen Verlauf der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung [10]. Dieses bekannte Diagramm stellt den pathologischen Lungenfunktionsverlust eines Rauchers mit COPD – analysiert anhand der forcierten exspiratorischen Volumen in der ersten Sekunde (FEV1 in %Sollwert) – dem physiologischen Verlust an FEV1 beim Niemals-Raucher und Ex-Raucher gegenüber.

Obwohl diese Erkenntnis um Entwicklung und Verlauf der Lungenfunktion über Jahrzehnte hinweg maßgebend für die Interpretation therapeutischer Interventionen und die Identifizierung von Einflußfaktoren verantwortlich zeichnete, blieben jedoch viele Fragen unbeantwortet. Vielmehr noch wies die von Fletcher und Peto durchgeführte Analyse einige Limitationen auf. Damals wurden keine Frauen untersucht, der Untersuchungszeitraum mit 8 Jahren zur Erhebung valider, longitudinaler Daten war relativ kurz bemessen, mit 60 % war der Anteil aktiver Raucher hoch und die Spirometrie zum damaligen Zeitpunkt war nicht standardisiert. Weiters lag das Alter der untersuchten Männer zwischen 30–59 Jahren, die bekannten „Fletcher und Peto-Kurven“ postulieren jedoch einen lungenfunktionellen Verlauf vom 25. bis zum 75. Lebensjahr. Dies veranschaulicht, dass dieser Meilenstein der Pneumologie keine statistische Grafik basierend auf den damals erhobene Daten ist, sondern vielmehr als eine Zeichnung basierend auf einem Trend innerhalb der untersuchten Kohorte zu verstehen ist.

Eine Analyse bemühte sich, dieses Modell anhand eines umfassenden Datensatzes neu zu bewerten und die Ergebnisse auch auf Frauen auszuweiten [11]. Zu diesem Zweck wurden serielle Lungenfunktionen von Männer und Frauen der Framingham Heart Studie (n = 4.391; Alter bei Studienbeginn 13–71 Jahre) analysiert. Diese Studie wurde 1971 initiiert und beinhaltete Spirometrien in einem Zeitraum von 26 Jahren. als „physiologisch“ anzunehmender kontinuierlicher FEV1-Verlust im Laufe des Alters bei gesunden Personen, die niemals geraucht haben konnte gezeigt werden! Darüber hinaus, dass aktives Rauchen und das Vorhandensein respiratorischer Symptome mit einem vergleichsweise schnelleren jährlichen FEV1-Verlust assoziiert ist. Männer erreichten ihr Maximum bei einem Alter von 23 Jahren, nach einem kurzen Plateau fällt die Lungenfunktion mit dem Alter ab. Im Gegensatz dazu konnte bei Frauen das Erreichen des Maximums innerhalb dieser Studienkohorte (Alter ab 13 Jahren) nicht beobachtet werden. Dies impliziert, dass Frauen viel früher ihre Lungenreife erreichen und dass ihr Plateau deutlich länger ist als bei Männern.

In diesem Zusammenhang stellt sich die Frage, welchen Einfluss frühkindliche Faktoren auf die Entwicklung der Lunge ausüben. So zeigte eine Analyse bei über 7500 TeilnehmerInnen, dass neben dem eigenen Rauchverhalten einige Faktoren aus der Anamnese wesentlich mit der Lungenfunktion im Erwachsenenalter korrelierten: Asthma in der Kindheit, Asthma der Eltern, das Rauchverhalten der Mutter, sowie gehäufte Atemwegsinfekte in den ersten 5 Lebensjahren. Die Ergebnisse dieser Studie bestätigen ein 5-fach erhöhtes Risiko, eine COPD im Erwachsenenalter zu entwickeln, wenn zumindest 2 der oben angeführten Risikofaktoren bestanden. Das Ausmaß der Schädigung der Lungenfunktion wurde durch die Kumulation mehrerer der oben angeführten Risikofaktoren potenziert, die dabei beobachtete Effektgröße ist dem rauchassoziierten COPD-Risiko mindestens ebenbürtig. In der klinischen Praxis bedeutet dies eine individualisierte Risikostratifizierung zur Früherkennung der COPD, die frühkindliche und soziale Umweltfaktoren stärker miteinbeziehen.

Neben dieser Phänotypisierung werden in Zukunft auch Unterschiede im Genotyp der COPD zu berücksichtigen sein. So wurde kürzlich ein den Matrixmetalloproteinasen zuzuschreibender Gen-Polymorphismus identifiziert, der bei einer COPD-Hochrisikopopulation – Kinder mit Asthma und rauchende Erwachsene – mit einem reduzierten COPD-Risiko

assoziiert ist [12]. Matrixmetalloproteinasen sind ein Produkt von Makrophagen und wesentlich an der Entwicklung des Lungenemphysems, induziert durch Zigarettenrauch (bei Mäusen), beteiligt. Die Überexpression dieser Proteinasen führt zur Degradation von Elastin und führt zur weiteren Rekrutierung von Makrophagen (positiver Feedbackmechanismus). Das Vorhandensein bestimmter Allele innerhalb dieser Proteinasen (in Kombination mit bereits bekannten inhalativen Risikofaktoren) könnte demnach einen positiven oder negativen Effekt auf die Entwicklung von obstruktiven Lungenerkrankungen haben. Dies veranschaulicht die zunehmende Bedeutung genetischer Analysen in der Zukunft der pneumologischen Forschung.

Im natürlichen Verlauf beider Erkrankung – Asthma und COPD – lassen sich vom nicht gänzlich geklärten Ursprung, dem Einfluss von äußeren Faktoren über den Abfall der Lungenfunktion mit der Zeit gewisse Parallelen ziehen. Bei näherer Betrachtung beider Erkrankungen gibt es offensichtlich eine Subgruppe von Patienten mit einem progressiven Verlust der Lungenfunktion mit der Zeit, dem sogenannten „rapid decliner". Ob es sich hierbei um den asthmatischen Raucher bzw. rauchenden Asthmatiker handelt, ist bis heute noch ungeklärt, da die meisten Asthma- und COPD-Studien genau diese Subgruppe nicht einschließen. Fakt ist, dass nicht nur Parallelen der Risikofaktoren, sondern auch des Krankheitsverlaufs und der Krankheitsmerkmale (Atopie, Reversibilität und fixierte Atemwegsobstruktion, bronchiale Hyperreagibilität etc.) zu finden sind. Desweiteren besteht bei beiden Erkrankungen eine Komplexität in der Entstehung, welches auch die verschiedensten Phänotypen detektieren lässt [13].

Austrian LEAD Study

In welchem Ausmaß genetische Prädisposition und die o.g. Einflußfaktoren das Risiko und den Verlauf der Lungenfunktion im direkten Vergleich in Gesundheit und Krankheit beeinflussen, kann nur durch prospektiv angelegte, longitudinale Studienkohorten in der Allgemeinbevölkerung geklärt werden. Sogenannte „pulmologische Studienkohorten" sind international vor Jahren in wenigen europäischen Ländern genau zu diesem Zwecke initiiert worden, in Österreich bis dato nicht. Inwieweit die Erkenntnisse dieser Studienkohorten auf die österreichische Bevölkerung umgelegt werden kann, ist nicht exakt zu sagen. Fakt ist, dass die unterschiedliche Exposition gegenüber inhalativen Noxen, unterschiedliche Wohnräume (Stadt-Land-Gefälle) und unterschiedliche Lebensstile, vor allem in Anbetracht der hohen Anzahl an jugendlichen Raucherinnen in Österreich, in der Betrachtung internationaler Daten bedacht werden muss. Eine 2007 in Salzburg durchgeführte Untersuchung im Rahmen einer internationalen Kooperation zur COPD-Prävalenz veranschaulichte, dass im Vergleich zu anderen Ländern die Prävalenz der COPD in der Allgemeinbevölkerung ab 40 Jahren in Salzburg deutlich höher ist (10 % vs 26 %) [14]. Hochgerechnet sind demnach ¼ der über 40-Jährigen in Österreich von der COPD betroffen. Demgegenüber steht die bis heute von der WHO angegebene Prävalenz in der Allgemeinbevölkerung von lediglich 2–5 %. Bis heute ist je nach Studie(nprotokoll) die geschlechtliche Verteilung der COPD unterschiedlich angegeben. So zeigte sich in Salzburg eine höhere Prävalenz bei Frauen, im Gegensatz dazu internationale Vergleiche mit einer höheren Prävalenz bei den Männern [14]. Ob hier die Tatsache der erschreckenden Anzahl an vor allem jugendlichen Raucherinnen in Österreich die entscheidende Rolle spielt, kann nur hypothetisiert werden. Somit scheint die Umlegung von internationalen Studien auf Österreich nicht besonders valide.

Bei der Interpretation internationaler Publikationen von Studienkohorten ist weiters zu beachten, dass die seriell durchgeführten Spirometrien zumeist ohne Bronchodilation durchgeführt werden. Daher sind Aussagen basierend auf der Lungenfunktion vor allem zur Detektion von obstruktiven Lungenerkrankungen nur sehr eingeschränkt möglich.

Aus diesem Grund hat das Ludwig Boltzmann Institut für COPD und pneumologische Epidemiologie 2012 die Austrian LEAD (Lung, HEart, SociAl, BoDy) Study initiiert. Ziele der Austrian LEAD Study sind:

a) den natürlichen Verlauf der Lungenfunktion in Abhängigkeit vom Alter in einer repräsentativen österreichischen Population zu untersuchen,
b) die Prävalenz von Asthma und COPD und die Entstehung/Progredienz der wichtigsten pulmonalen Symptome (Husten, Auswurf und Atemnot) zu evaluieren,
c) die Prävalenz der wichtigsten Komorbiditäten der COPD (z. B. kardiovaskulär, metabolisch und kognitiv) zu erfassen und
d) den Einfluss sozioökonomischer Faktoren, eventuell bestehender Komorbiditäten und der Exposition gegenüber inhalativer Schadstoffe auf den natürlichen Abfall der Lungenfunktion über die Zeit zu analysieren.

Methodik

Die Austrian LEAD Study ist eine longitudinale, unizentrische, epidemiologische Untersuchung in der Allgemeinbevölkerung. Das Studienkonzept beinhaltet die Rekrutierung von 10.000 Männern und Frauen im Alter von 6–80 Jahren (8.000 aus Wien = urbane Kohorte und 2.000 Teilnehmer aus Niederösterreich = rurale Kohorte), mittels persönlicher Einladung (Rekrutierung aus dem zentralen Melderegister). Nach einer ersten Untersuchungsphase (PHASE I – Querschnittanalyse) sind 2 weitere Folgenuntersuchungen nach 4 und 8 Jahren geplant (PHASE II und III – longitudinale Analyse) (Abb. 1).

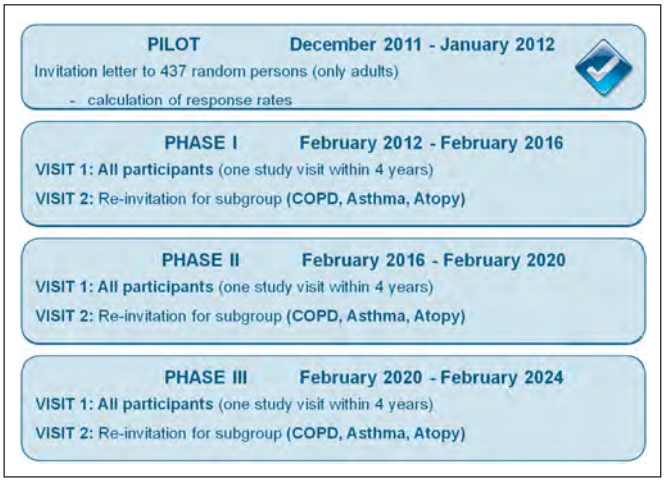


Abbildung 1: Austrian LEAD Studie, Design

Tabelle 1: Untersuchungen in der Austrian LEAD-Studie

Health examination
- Spirometry, bodyplethysmography pre- and post-bronchodilation
- Metacholine testing
- Arterial blood gas analysis
- Anthropometry
- Blood pressure
- ECG and brachial-ankle index
- Serological testing (Bio-bank)
- DXA scan
- Arterial stiffness
- Intima-media thickness measurement

Questionnaires (children, youth, and adult questionnaires)
- Socio-economic factors
- Medical history
- Smoking history
- Respiratory symptoms
- Family history
- Activities of daily living
- Nutrition and diet
- Occupational exposures
- Depression and anxiety (HADS)
- Mini Mental test (MMSE)

Die Austrian LEAD Study ist die erste Studie in Österreich, welche die Entwicklung bzw. das verminderte Wachstum der Lunge und einen vorzeitigen Lungenabbau in Abhängigkeit von individueller (genetischer) Prädisposition sowie äußerlichen Einflussfaktoren (Allergene, inhalative Noxen, aktiver und passiver Zigarettenrauch, Luftverschmutzung, Ernährung, Metabolik, Individual- und Familienanamnese, sozioökonomischer Status, körperliche Aktivität, Komorbiditäten, Luftverschmutzung, u.v.m) durch eine Vielzahl von Untersuchungen longitudinal untersucht (Tab. 1).

Im Gegensatz zu den meisten pneumologischen Studienkohorten wird bei der Austrian LEAD Study seriell eine Bodyplethysmographie vor und nach Bronchodilation sowie der sog. DXA-Scan zur Untersuchung des metabolen Status (Fettmasse, Fettfreie Masse und Knochendichte nach State of the art) bei allen Studienteilnehmern durchgeführt. Weiters werden die Etablierung einer Biobank und die Erhebung von > 1.700 individuellen Daten pro Teilnehmer ermöglichen, in Zukunft einen wissenschaftlichen Beitrag in der pneumologischen Epidemiologie in Österreich, aber auch international zu leisten. Aufgrund dieses innovativen Ansatzes wird die LEAD-Studie durch das BMI für Gesundheit, den Wiener Krankenanstaltenverbund (KAV), die Medizinische Universität Wien (MUW) und die Stadt Wien ideell unterstützt. Weitere Informationen unter: www.leadstudy.at

Interessenkonflikt

Vorträge für: Astra Zeneca, Boheringer Ingelheim, Torrex Chiesi, GSK
Für diese Publikation: kein Interessenkonflikt

Literatur:

1. Council conclusions. Innovative approaches for chronic diseases in public health and healthcare systems. 3053rd Employment, social policy health and consumer affairs, Council meeting, Brussels, 7 December 2010.

2. Barabasi AL, Gulbahce N, Loscalzo J. Network medicine: a network-based approach to human disease. Nat Rev Genet 2011; 12: 56–68.

3. Christensen K, Doblhammer G, Rau R, Vaupel JW. Ageing populations: the challenges ahead. Lancet 2009; 374: 1196–208.

4. World Health Organization. 2008–2013 Action Plan for the Global Strategy for the Prevention and Control of Noncommunicable Diseases. WHO, Geneva, 2010.

5. Gelfand EW. Pediatric asthma: a different disease. Pediatric asthma: a different disease. Proc Am Thorac Soc 2009; 6: 278–82.

6. Masoli M, Fabian D, Holt S, Beasley R; Global Initiative for Asthma (GINA) Program. The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee report. Allergy 2004; 59: 469–78.

7. Eder W, Ege M, Mutius E. The asthma epidemic. N Engl J Med 2006; 355: 2226–35.

8. The global initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention. Updated 2012. http://www.ginasthma.org/documents

9. Global strategy for diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Revised 2011. www.goldcopd.org

10. Fletcher C, Peto R. The natural history of chronic airflow obstruction. Br Med J 1977; I (6077): 1645–8.

11. Kohansal R, Martinez-Camblor P, Agustí A, Buist AS, Mannino DM, Soriano JB. The natural history of chronic airflow obstruction revisited: an analysis of the Framingham offspring cohort. Am J Respir Crit Care Med 2009; 180: 3–10.

12. Hunninghake GM, Cho MH, Tesfaigzi Y, et al. MMP12, lung function, and COPD in high-risk populations. N Engl J Med 2009; 361: 2599–608.

13. Vanfleteren L, Kocks J, Stone I, Breyer-Kohansal R, Greulich T, Lacedonia D, Buhl R, Fabbri L, Pavord I, Barnes N, Wouters E, Agusti A. Moving from the Oslerian paradigm to the post-genomic era: are Asthma and COPD outdated terms? Thorax 2013; in Press.

14. Schirnhofer L, Lamprecht B, Vollmer WM, et al. COPD prevalence in Salzburg, Austria: results from the Burden of Obstructive Lung Disease (BOLD) Study. Chest 2007; 131: 29–36.

Aspekte der „Small Airway Disease“ in Asthma und COPD

Ch. Lambers

Zusammenfassung: COPD und Asthma sind Erkrankungen, die lungenfunktionell gekennzeichnet sind durch eine obstruktive Limitation der Ventilation. Die Pathogenese ist weiterhin nur unzureichend geklärt und die derzeit bestehenden Therapieoptionen und Konzepte bieten Raum für Verbesserungen. Daher besteht gesteigertes Interesse an der Erkrankung der kleinen Atemwege, der „small airway disease“. Diesbezüglich gibt es einige neue Aspekte, welche die Beteiligung der kleinen Atemwege an der klinischen Expression von Asthma und COPD näher erklären. Ein wesentlicher Faktor scheint neben dem Inflammations-Netzwerk der kontinuierliche Umbau der Atemwege, das „Remodelling“, zu sein, welches bis zur peribronchiolären Fibrosierungsreaktion reicht. Dennoch besteht weiterhin ein großer Bedarf an klinischen Studien, um diese möglichen Zusammenhänge zu untersuchen.

Summary: Aspects of small airway disease in asthma and COPD. COPD and asthma are characterized by limitation of the airflow resulting in airway obstruction. The pathological processes are poorly understood and current treatment options are still having space for improvements. Recently, there is increasing interest in small airway disease. Some new insights were obtained to characterize the contribution of the small airway to asthma and COPD. A possible important central mechanism beside the inflammation concept could be the ongoing airway remodelling resulting in peribronchiolar fibrosis. Thus, there is still need for good designed clinical studies to further investigate the correlation between small airway disease and remodelling.
J Pneumologie 2013; 1 (1): 9–10

Einleitung

Obstruktive Ventilationsstörungen wie COPD und Asthma sind Erkrankungen mit einer hohen und in Zukunft steigenden Prävalenz, mit hohem sozialen und ökonomischen Einfluss. Die diagnostische Charakterisierung der Erkrankungsentitäten erfolgt mittels lungenfunktioneller Parameter, welche eine Reduktion der Atemflusswerte, speziell des forcierten exspiratorischen Volumens in einer Sekunde (FEV_1) im Verhältnis zur forcierten Vitalkapazität (FVC), zeigt. Relevant ist hierbei auch die Messung der Reversibilität mittels Bronchospasmolysetest. Allerdings ist diese Diagnostik als alleiniges Kriterium seit Jahren in der Diskussion; insbesondere zeigt die COPD eine krankheitsspezifische Heterogenität, die allein lungenfunktionell nicht erklärbar scheint. Daher wurde rezent die Klassifizierung der COPD nach der „Global Initiative for chronic obstructive lung disease (GOLD)“ um funktionelle, klinisch relevante Parameter (wie Exazerbationshäufigkeit) ergänzt (www.goldcopd.org).

Aus diesem Grund rückte in den letzten Jahren das Konzept der Erkrankung der kleinen Atemwege, die „small airway disease“ in den Fokus. Hierbei geht man davon aus, dass ein chronischer Entzündungsprozess (Inflammation) die gesamte Atemwegsperipherie in Mitleidenschaft zieht, vom zentralen zu den peripheren kleinen Atemwegen („small airway“, SA, definiert als Atemwege mit einem internen Durchmesser < 2 mm) [1]. Diesbezüglich findet sich in den letzten Jahren ein gesteigertes Interesse, welches eine Entwicklung weg vom bloßen Konzept zu einem neuen Verständnis der kleinen Atemwege in der Entwicklung von Asthma und COPD geführt hat.

Betrachten wir die Ergebnisse der großen Therapiestudien der letzten Jahre (Uplift, Torch), so konnte hier kein eindeutiger Überlebensvorteil für eine inhalative oder systemische Therapie gezeigt werden. Parallel dazu kam es zur Entwicklung neuer Inhalationsapplikatoren (Devices), die mit ihrem optimierten Distributionsprofil spezifischer auf die kleinen Atemwege zielen [2, 3]. Es wäre daher zu vermuten, dass sowohl die Optimierung der Inhalatortechnik auf der einen, als auch medikamentöse Neuentwicklungen auf der anderen Seite einen Einfluss auf die Therapie von Asthma und COPD haben werden.

Lungenfunktionell wirkt sich die Obstruktion der kleinen Atemwege auf die Verteilung der Ventilation im Sinne eines Verschlusses der kleinen Atemwege aus, was zum so genannten „air-trapping“, dem Festhalten von Luft in postobstruktiven Arealen führt.

Small Airway Disease bei Asthma

Trotz des oben erwähnten gesteigerten Interesses zur „small airway disease“ (SAD) besteht dennoch zur Zeit nur eine unbefriedigende Studienlage bezüglich der zugrunde liegenden Pathologie zu diesem Thema. Die meisten Studien an Asthmatikern konnten eine inflammationsbedingte Verdickung der SA im Epithelium, der Submukosa und der Muscularis zeigen. Diese Verdickungen verändern zunehmend den laminaren Fluss der Atemluft. Zusätzlich wird der Atemwegs-Radius auch durch die Akkumulation von Entzündungszellen und ansteigendem muko-inflammatorischen Exsudat vermindert. Neben der Infiltration mit inflammatorischen Zellen (Eosinophile / T-Lymphozyten) und einer Verdickung der „Smooth-muscle-cell“-Schicht wird aber auch eine Veränderung der extrazellulären Matrix beschrieben, welche möglicherweise durch einen Wachstumsfaktor (Transforming Growth Factor-β, TGF-β) zu einer Fibrosierungsreaktion in den Atemwegen führt [4].

Auch könnte eine veränderte Zusammensetzung der extrazellulären Matrix, auch „airway remodelling“ genannt, zur Bronchokonstriktion führen. Eine neuere Studie konnte in diesem Zusammenhang zeigen, dass die experimentell indu-

Aus dem Department für Pulmologie, Universitätsklinik für Innere Medizin II, Medizinische Universität Wien
Korrespondenzadresse: Dr. Christopher Lambers, Innere Medizin II/ Department für Pulmologie, Medizinische Universität Wien/ AKH, A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20, E-mail: christopher.lambers@meduniwien.ac.at

zierte Bronchokonstriktion bei Asthmatikern alleine, insbesondere ohne Auslösen der klassische Inflammationskaskade, signifikante strukturelle Veränderungen der Atemwege nach sich zieht. Daher unterstützen diese Ergebnisse auch, dass eine Bronchokonstriktion epithelialen Stress induziert und konsekutiv eine Gewebeantwort initiiert, welche zu strukturellen Veränderungen der Atemwege führen könnte [5].

Small Airway Disease bei COPD

Im direkten Vergleich zur SAD bei Asthma scheint die Tatsache, dass bei COPD eine Inflammation der kleinen Atemwege vorliegt, generell akzeptiert zu sein. Schaut man nun aber genauer auf die Lokalisation der pathologischen Kennzeichen der COPD, so findet man diese in den SA und dem Lungenparenchym. Umbauprozesse der kleinen Atemwege (peribronchioläre Fibrosierung und Hypertrophie der glatten Muskelschichten – „smooth muscle layer"), sowie Destruktion der Gewebematrix führen zu den patho-mechanistischen Umbauzeichen des Lungenemphysems [6]. Der SA in der COPD wurde in diesem Zusammenhang intensiv untersucht, wobei sich zeigte, dass die Inflammation ein wesentlicher Faktor der SAD ist. Besonders fand sich in diesen Untersuchungen die Bedeutung der Lymphozyten, insbesondere der CD8+ T-Zellen sowie B-Zellen in der Wand der „small airways". Da diese Zellakkumulationen auch mit einer Verschlechterung der Lungenfunktion (FEV_1) einhergingen, scheinen sie eine zentrale Rolle in der Pathogenese der COPD einzunehmen [6]. Interessanterweise deuten einige Studien darauf hin, dass der Umbauprozess („Remodelling") der kleinen Atemwege in dem fein orchestrierten Inflammations-Reaktions-Netzwerk mindestens gleichwertig, wenn nicht sogar überlegen, der wichtigste Prädiktor der COPD-Progression sein könnte. Allerdings sind die zugrundeliegenden Mechanismen dieser Pathogenese nur spärlich untersucht und verstanden [7].

Ein Erklärungsmodell richtet sich auch hier an die zentrale Rolle des TGF-β. Daten zeigen, dass sowohl allein die Wirkung von Zigarettenrauch selbst zu einer direkten Freisetzung von TGF-β führt, auch kann die (durch chronische inhalative Noxen aktivierte) Inflammationskaskade konsekutiv zu einer TGF-β-Freisetzung führen, beides resultierend in peribronchiolärer Fibrose und Verdickung der kleinen Atemwege, was sich klinisch in einem Abfall der Lungenfunktion manifestiert.

Diskussion

Die Forschung der letzten Jahre konnte uns näher an ein belastbares Erklärungsmodell zum Verständnis der pathologischen Mechanismen von Atemwegserkrankungen wie COPD oder Asthma führen. Die Atemwege erscheinen krankheitsentitätsspezifisch individuell betroffen zu sein, wobei neben der Heterogenität der einzelnen Erkrankung das Zusammenspiel der Pathomechanismen eine gemeinsame Verbindung darstellt. Die Inflammationskaskade scheint nicht allein die strukturellen Veränderungen des Lungenparenchyms zu verantworten, das „airway remodelling" resultierend in einer peribronchiolären Fibrosierung der kleinen Atemwege scheint hier ein wesentlicher Zusatzaspekt zu sein, welcher aber noch weiterer Untersuchungen bedarf, um das Verständnis hierfür zu intensivieren.

Aus klinischer Sicht könnten diese besprochenen Erklärungsmodelle einen wesentlichen Einfluss auf Therapiekonzepte, Therapiedauer, Zusammensetzung der therapeutischen Einzelkomponenten und die Neuentwicklung von Medikamenten und Applikationsformen haben.

Literatur:

1. Van den Berge M, ten Hacken NH, Cohen J, Douma WR, Postma DS. Small airway disease in asthma and COPD: clinical implications. Chest 2011; 139: 412–23.
2. Calverley PM, Anderson JA, Celli B,et al; TORCH investigators. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med 2007; 356: 775–89.
3. Tashkin DP, Celli B, Senn S, et al; UPLIFT Study Investigators. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med 2008; 359: 1543–54.
4. Burgel PR. The role of small airways in obstructive airway diseases. Eur Respir Rev 2011; 20: 23–33.
5. Grainge CL, Lau LC, Ward JA, et al. Effect of bronchoconstriction on airway remodeling in asthma. N Engl J Med 2011; 364: 2006–15.
6. McDonough JE, Yuan R, Suzuki M, et al. Small-airway obstruction and emphysema in chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med 2011; 365: 1567–75.
7. Rennard SI. Chronic obstructive pulmonary disease: linking outcomes and pathobiology of disease modification. Proc Am Thorac Soc 2006; 3: 276–80.

Inhalationstherapie obstruktiver Atemwegserkrankungen: Devices und Technik (Best Practice)

B. Weinhofer

Zusammenfassung: Bei der medikamentösen Therapie von Atemwegserkrankungen wie Asthma bronchiale und COPD stehen eine Vielzahl wirksamer Medikamente zur Verfügung. Die inhalative Therapie gilt dabei als Goldstandard in der Behandlung dieser Krankheitsbilder. Es gibt verschiedene Inhalatoren, die sich in ihrer Wirkungsweise und Handhabung unterscheiden. Der Erfolg einer Aerosoltherapie ist von der richtigen Auswahl des Inhalationssystems und von der korrekten Anwendung abhängig.

Schlüsselwörter: Inhalative Therapie, Inhalationssysteme, Vernebler, Dosieraerosol, Pulverinhalator.

Summary: Inhalation therapy of obstructive airway disease. Pharmaceutical treatment of obstructive airway diseases, such as asthma and COPD, depends on inhalation therapy as the gold-standard of therapy in these conditions. There are countless inhalers, which differ in their mode of operation and handling. The success of aerosol therapy depends on the proper selection of the device and the correct application. **J Pneumologie 2013; 1 (1): 11–4**

Key words: inhalation therapy, inhaler device, drug delivery systems, nebuliser, dry powder inhaler, metered dose inhaler.

Einleitung

Die Geschichte der inhalativen Therapie reicht bis in die Antike zurück. Bereits die alten Griechen kannten die heilsame Wirkung von Aerosolen. Die moderne Inhalationstherapie begann 1956 mit der Herstellung des ersten handausgelösten treibgasgetriebenen Inhalationssystems. Einige Jahre später kam der erste Pulverinhalator auf den Markt. Das Angebot an Inhalationssystemen ist mittlerweile sehr vielseitig und entwickelt sich ständig weiter. Die Auswahl des geeigneten Inhalationsdevices stellt daher für den Verordner eine große Herausforderung dar.

Das Inhalieren von Arzneimitteln ist eine schnelle und nebenwirkungsarme Methode, durch die atemwegserweiternde und/oder entzündungshemmende Substanzen direkt in die Atemwege, gelangen. Durch eine zielgerichtete Deposition kann die benötigte Wirkstoffmenge dabei gering gehalten und ein rascher Wirkungseintritt erreicht werden [1].

Um einen gleichbleibenden Therapieerfolg zu erzielen sind besondere Anforderungen an die Teilchengröße des Wirkstoffs, des Inhalationssystems, der Atemwegsgeometrie und an den Patienten zu stellen. Dabei sind die manuellen und mentalen Fähigkeiten des Patienten bei der Auswahl des geeigneten Devices unbedingt zu berücksichtigen [2].

Ziel der inhalativen Therapie ist es, dem Patienten ein Inhalationssystem zur Verfügung zu stellen, das eine hohe Dosiskonstanz, eine optimale Deposition im Atemwegstrakt und eine einfache Handhabung ermöglicht [2].

Es stehen 3 verschiedene Inhalationssysteme für die Aerosoltherapie zur Verfügung:
- Inhalation mit Verneblern
- Inhalation mit Dosieraerosolen (pMDI)
- Inhalation mit Pulverinhalatoren (DPI)

Aus der Internen Lungenabteilung mit Intensivstation, Otto-Wagner-Spital, Wien, Ludwig-Boltzmann-Institut für COPD und respiratorische Epidemiologie
Korrespondenzadresse: Physiotherapeutin Barbara Weinhofer, Interne Lungenabteilung mit Intensivstation, Otto-Wagner-Spital, Wien, Sanatoriumstraße 2, A-1140 Wien, E-mail: barbara.weinhofer@wienkav.at

1. Inhalation mit Verneblern (Abb. 1)

Die Herstellung des Aerosols erfolgt durch Druckluft, durch Ultraschall oder durch Vibrationen einer semipermeablen Membran. Bei der Geräteauswahl muss auf die zu erzeugende Teilchengröße geachtet werden. Diese soll im Allgemeinen unter 5 µm betragen, um eine hohe Deposition im Bronchialsystem zu erreichen [3].

Zu bevorzugen sind Vernebler mit Unterbrechertaste, um den Wirkstoffverlust in der Exspirationsphase möglichst gering zu halten. Bei Koordinationsproblemen bieten sich sogenannte atemzugsgetriggerte Verneblersysteme an, die den Wirkstoff nur in der Inspirationsphase abgeben. Des Weiteren ist die Inhalation mit einem Mundstück gegenüber einer Maske vorzuziehen – eine Ausnahme besteht bei Kleinkindern [4].

Die Inhalation mit Verneblern kommt zum Einsatz bei insuffizienter Inhalationstechnik mit Dosieraerosolen oder Pulverinhalatoren, aufgrund von Koordinations- und Handhabungs-



Abbildung 1: Vernebler (PARI Boy® SC, mit Genehmigung der Firma PARI GmbH, Starnberg)

schwierigkeiten oder wenn der Patient den erforderlichen Einatemfluss nicht aufbringen kann. Weiters werden sie sehr häufig im pädiatrischen Bereich (Kinder bis zum 4. Lebensjahr), in der Beatmungstherapie und im Rahmen akuter Exazerbationen, eingesetzt, wobei hier zu sagen ist, dass in Studien keine eindeutige Überlegenheit gegenüber Dosieraerosolen in Akutsituationen besteht [2, 5].

Eine Kombination mit atemtherapeutischen Geräten während der Inhalation zur Unterstützung/ Verbesserung der Sekretmobilisation (z. B. Pep-System) ist möglich.

Ein höherer Zeitaufwand für diese Form der inhalativen Therapie ist zu berücksichtigen und es ist ebenfalls zu bedenken, dass nicht alle Substanzen für dieses System zur Verfügung stehen. Zudem sind Vernebler, aufgrund ihrer Größe, schwerer zu transportieren, von einer externen Energiezufuhr abhängig und doch ziemlich laut.

Es ist auf eine regelmäßige Reinigung der Geräte zu achten. Eine unzureichende Pflege stellt ein Infektionsrisiko für den Benutzer dar. Dies wird oft außer Acht gelassen.

Die richtige Inhalationstechnik mit Verneblern:
- atemerleichternde/aufrechte Position
- langsame und tiefe Inspirationen mit endinspiratorischen Pausen

2. Inhalation mit Dosieraerosolen (pMDI) (Abb. 2)

Dosieraerosole sind kleine, robuste, handliche und feuchtigkeitsunabhängige Systeme, die eine hohe Dosiskonstanz aufweisen. Das Partikelspektrum vom inspiratorischen Atemfluss unabhängig. Um eine gute intrabronchiale Deposition zu erreichen, ist ein langsamer Einatemfluss unter 60 l/min notwendig [6].

HFA-Dosieraerosole kommen seit dem Verbot von FCKW-haltigen Dosieraerosolen zum Einsatz. Der Wirkstoff liegt in gelöster oder in suspendierter Form im Treibgasgemisch vor. Lösungsaerosole haben gegenüber Suspensionsaerosole einige Vorteile.

HFA-Lösungsaerosole weisen ein Partikelspektrum zwischen 1 und 2 µm auf. Durch diese Teilchengröße ist eine Ablagerung des Wirkstoffs auch in den kleinen, peripheren Atemwegen, die bei Asthma und COPD eine große Rolle spielen, möglich. Bedingt durch die kleinen Wirkstoffteilchen, die langsam austretende und länger anhaltende Sprühwolke, wird eine wesentlich höhere Deposition im gesamten Bronchialbaum erzielt [4, 7].

HFA-Suspensionsaerosole hingegen weisen einen Teilchendurchmesser zwischen 3 und 5 µm auf und sind gekennzeichnet durch eine hohe Austrittsgeschwindigkeit und eine kurze Sprühwolkendauer. Eine hohe Teilchenablagerung in den zentralen Atemwegen und eine geringe Abscheidung in der Peripherie sind die Folgen [8].

Dosieraerosole sind großteils „handausgelöste“ Systeme. Dieser sogenannte „press and breathe Mechanismus“ führt sehr häufig zu Koordinationsproblemen. Nicht jeder Patient ist in der Lage, den Sprühstoß bei gleichzeitigem Inspirationsbeginn auszulösen. Bei Schwierigkeiten kann entweder auf ein atemzugsgetriggertes Dosieraerosol (Autohaler) zurückgegriffen werden oder es wird der Inhalationsvorgang mit Hilfe einer Vorschaltkammer (Spacer) durchgeführt.

Spacer (Abb. 3) erleichtern die Koordination beim Inhalieren und verbessern die intrabronchiale Deposition. Die Verwendung eines Spacers hat den Vorteil, dass die Problematik der Sprühstoßauslösung mit gleichzeitigem Inspirationsbeginn reduziert werden kann. Die Aerosolteilchen bleiben für kurze Zeit in der Vorschaltkammer in Schwebe. Die Partikelabscheidung in den zentralen Atemwegen wird ebenfalls reduziert, denn große Aerosolteilchen bleiben im Hohlraumsystem zurück. Werden Glukokortikoide inhaliert, ist die Verwendung eines Spacers unbedingt zu empfehlen, da lokale Nebenwirkungen wie Heiserkeit und Mundsoor minimiert werden.

Die richtige Inhalationstechnik mit Dosieraerosolen (▶ Film):
- aufrechte/atemerleichternde Position
- Dosieraerosol schütteln (gilt für Suspensionsaerosole)
- entspannte Ausatmung bis zum Residualvolumen
- Mundstück mit Zähnen und Lippen umschließen
- Sprühstoß auslösen und
- gleichzeitiger Beginn einer langsamen und tiefen Inspiration
- endinspiratorische Pause von 10 Sekunden
- entspannte Ausatmung



Abbildung 2: Dosieraerosole



Abbildung 3: Spacer

3. Pulverinhalatoren (DPI) (Abb. 4)

Pulverinhalationssysteme stehen als Einzeldosis- und Multidosissysteme in wiederbefüllbaren oder nicht wiederbefüllbaren Systemen zur Verfügung. Eine Unterteilung erfolgt auch in Hoch-, Mittel- oder Niedrigwiderstandssyteme. Im Gegensatz zu Dosieraerosolen sind Pulverinhalatoren vom inspiratorischen Atemfluss abhängig: das bedeutet, dass der Einatemfluss des Patienten die abzugebende Medikamentendosis und die Teilchengröße bestimmt. Dadurch besteht eine höhere Variabilität der applizierten Medikamentendosis.

Für den Patienten sind diese Systeme in ihrer Handhabung leichter als Dosieraerosole, da keine Koordination zwischen Inspiration und Sprühstoßabgabe notwendig ist. Um eine optimale Dosisfreisetzung und eine optimale intrabronchiale Deposition zu erreichen, ist bei Hoch- und Mittelwiderstandssystemen ein Inspirationsfluss von 60–90 l/min notwendig. Bei Niedrigwiderstandssystemen liegt der erforderliche Einatemfluss über 90 l/min. Diese hohen Flüsse sind bereits am Beginn der Inspiration notwendig [7, 9, 10].

Ein Messsystem zur Kontrolle der optimalen Flussrate steht mit dem IN-check Inspiratory Flow-Meter zur Verfügung (Abb. 5).

Hochwiderstandssysteme zeichnen sich durch eine bessere intrabronchiale und geringe oropharyngeale Deposition aus.



Abbildung 4: Pulverinhalatoren (Quelle: Deutsche Atemwegsliga e.V. / iKOMM, Nachdruck mit Genehmigung aus: http://www.atemwegsliga.de)



Abbildung 5: Messsystem zur Kontrolle der optimalen Flussrate

Es ist aber ein hoher inspiratorischer Atemfluss notwendig [11].

Neben dem inspiratorischen Atemfluss und dem Eigenwiderstand des Inhalators ist die Umgebungsfeuchtigkeit, bei unsachgemäßer Lagerung, ein weiterer wichtiger Faktor für die Dosisfreisetzung und Lungengängigkeit. Feuchtigkeit führt nämlich zu Verklumpungen der Aerosolteilchen.

Für die Notfallbehandlung des schweren bis lebensbedrohlichen Asthmaanfalls, sowie im Rahmen akuter Exazerbationen und für Kinder unter 5 Jahren sind Pulverinhalatoren nicht geeignet [12–14].]

Werden Pulverinhalatoren unsachgemäß angewandt, kommt es zu einer schlechten Dosisfreisetzung und einer geringen intrapulmonalen Deposition.

Die richtige Inhalationstechnik mit Pulverinhalatoren
- aufrechte/ atemerleichternde Position
- System laden
- entspannte Ausatmung bis zum Residualvolumen
- Mundstück mit Zähnen und Lippen umschließen
- rasche und tiefe Inspiration
- endinspiratorische Pause von 10 sec.
- entspannte Ausatmung

Das geeignete Inhalationssystem

Heute ist es möglich, jedem Patienten ein geeignetes Inhalationssystem zur Verfügung zu stellen, um ihn optimal versorgen zu können. Bei der Auswahl des geeigneten Inhalationssystems ist der Schweregrad der Atemwegserkrankung, die Gesamtsituation des Patienten, dessen manuelle und mentale Fähigkeiten sowie das Wirkstoffspektrum und die Verfügbarkeit der Inhalatoren zu berücksichtigen (Tabelle 1) [2].

Vier Fragestellungen sollen bei der Verordnung eines Inhalationssystems Berücksichtigung finden:
- Kann bewusst inhaliert werden?
- Ist ein ausreichender inspiratorischer Atemfluss oder ein effektives Vitalkapazitätsmanöver möglich?
- Kann die erforderliche Koordination für die Benutzung des Inhalationssystems aufgebracht werden?
- In welchem System ist der gewünschte Wirkstoff verfügbar?

Tabelle 1: Entscheidungshilfe für die Auswahl des richtigen Inhalationssystems (mod. nach [16])

Gute Koordination Sprühstoßauslösung und Inspirationsbeginn	
+ Inspirationsfluß > 30 l/min	+ Inspirationsfluß < 30 l/min
Dosieraerosol	Dosieraerosol
Atemzugsauslösendes Dosieraerosol	Vernebler
Pulverinhalatoren	Respimat (Soft Mist Inhaler)
Vernebler	
Respimat (Soft Mist Inhaler)	
Schlechte Koordination zwischen Sprühstoßauslösung und Inspiration	
+ Inspirationsfluß >30 l/min	+ Inspirationsfluß < 30l/min
Dosieraerosol mit Spacer	Dosieraerosol mit Spacer
Atemzugsgetriggertes Dosieraerosol	Vernebler
Pulverinhalator	Respimat (Soft Mist Inhaler)
Vernebler	
Respimat (Soft Mist Inhaler)	

Zusammenfassung

Besteht die Möglichkeit der Anwendung von mehreren Inhalationssystemen, sollte die Präferenz des Patienten berücksichtigt werden. Kann der optimale inspiratorische Atemfluss nicht aufgebracht werden, ist auf die Verwendung von Pulverinhalationssystemen zu verzichten. Sind Koordinationsprobleme bei der Verwendung von Dosieraerosolen vorhanden, besteht die Möglichkeit der Inhalation mit einer Vorschaltkammer. Ebenfalls kann ein atemzugsgetriggertes Dosieraerosol, ein Vernebler oder bei ausreichenden Inspirationsfluss auch ein Pulverinhalationssystem verwendet werden. Die gleichzeitige Verwendung verschiedener Inhalatoren/Inhalationssysteme sollte nach Möglichkeit vermieden werden, da die Fehlerhäufigkeit ansteigt [15].

Nach der Auswahl des Inhalationssystems ist eine intensive Schulung der korrekten Handhabung und Inhalationstechnik notwendig. Eine regelmäßige Überprüfung der richtigen Anwendung ist von großer Bedeutung, da sich mit der Zeit Inhalationsfehler einschleichen. Unter Umständen kann auch ein Wechsel des Inhalationssystems notwendig werden.

Um die Fehlerhäufigkeit zu minimieren sind Schulungen und laufende Kontrollen der Inhalationstechnik für den Therapieerfolg unerlässlich [16].

Interessenkonflikt

Die korrespondierende Autorin gibt an, dass ein potentieller Interessenskonflikt mit der Fa. Chiesi besteht.

Literatur:

1. Vincken W. et al. The ADMIT series - Issues in Inhalation Therapy. 4) How to choose inhaler devices for the treatment of COPD. Prim Care Respir J 2010; 19: 10–20.

2. Voshaar Th. et al. Empfehlung für die Auswahl von Inhalationssystemen. Pneumologie 2001; 55: 57986.

3. Le Brun PP. A review of the technical aspects of drug nebulisation. Pharm World Sci 2000; 22: 75–81.

4. Laube BL. ERS/ISAM Task force Report: inhalation therapies. What the pulmonary specialist should know about the new inhalation therapies. Eur Respir J 2011; 37: 1308–31.

5. Cates CJ. Holding chambers (spacers) versus nebulisers for beta-agonist treatment of acute asthma. Cochrane Database Syst Rev 2006; 2: CD0000052.

6. Haughney J. et al. Die Wahl des Inhalators bei Asthmapatienten – aktueller Wissensstand und offener Forschungsbedarf. Respir Med 2010; 104: 1237–45.

7. Köhler D. Theorie und Praxis der Inhalationstherapie. Arcis Verlag, München, 2000.

8. Hochrainer D. et al. Comparison of the Aerosol Velocity and Spray Duration of Respimat® Soft Mist™Inhaler and Pressurized Metered Dose Inhalers. J Aerosol Med 2005; 18: 273–82.

9. Kohlhäufl M. et al. Inspiratory flow profiles of patients with severe COPD. Eur Resp J 2003; 22 (Suppl 45): 4095.

10. Everand ML. et al. Flow early in the inspiration manoeuvre affects the aerosol particle size distribution from Turbohaler. Respir Med 1997; 91: 624–8.

11. Clark AR. The relationship between powder inhaler resistance and peak inspiratory conditions in healthy volunteers – Implications for in vitro testing. J Aerosol Med 1993; 6: 99–110.

12. Svartengren K et al. Added external resistance reduces oropharyngeal deposition and increases lung deposition of aerosol particles in asthmatics. AJRCCM 1995; 152: 32–7.

13. Bentur L. et al. Measurement of inspiratory flow in children. Ped Pulmonology 2004; 38: 304–7.

14. Jarvis S. et al. Inhaled Therapy in elderly Copd-Patients; time for reevaluation. Age Ageing 2007; 36: 213–8.

15. Cochrane GM. Inhaled corticosteroids for asthma therapy: patient compliance, devices and inhalation technique. Chest 2000; 117: 542–50.

16. Chapman KR. et al. Inhaler choice in primary care. Eur Respir Rev 2005; 14: 117–22.

Die Radiologie der kleinen Atemwege bei COPD

H. Prosch

Zusammenfassung: In den letzten Jahren hat die Rolle der kleinen Atemwege in der Pathogenese der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) vermehrt Aufmerksamkeit erlangt. Gemeinsam mit dem Lungenemphysem und der Erkrankung der großen Atemwege sind Erkrankungen der kleinen Atemwege verantwortlich für die klinischen Symptome und die durch die Lungenfunktion bestimmbare Atemwegsobstruktion. Die Ausprägung des Lungenemphysems und die der Erkrankung der kleinen und großen Atemwege kann dabei von Patient zu Patient deutlich variieren. Die Lungenfunktion erlaubt zwar eine Bestimmung der Atemwegsobstruktion, jedoch lässt sich mit dieser Untersuchung nicht bestimmen, welche Komponente der COPD beim einzelnen Patienten dominiert. Diese Information wäre jedoch vor allem bei Patienten mit einer therapieresistenten COPD wichtig, um die Therapie zu optimieren. Da die Lungenfunktion keine sichere Differenzierung zwischen den verschiedenen Manifestationsformen der COPD erlaubt, kommt der Bildgebung in der COPD eine immer größere Bedeutung zu. Durch die CT lassen sich sowohl das Lungenemphysem als auch die Erkrankung der großen Atemwege diagnostizieren und mit Hilfe von speziellen Softwarepaketen auch quantifizieren. Die Diagnose und Quantifizierung der Erkrankung der kleinen Atemwege ist auch in der CT nicht direkt möglich, da die Wandbreite der kleinen Atemwege deutlich unter der Auflösung der CT liegt. Auf Erkrankungen der kleinen Atemwege kann in der CT jedoch indirekt über die Diagnose von Erkrankungen der großen Atemwege oder den Nachweis des sogenannten „air trappings" geschlossen werden. Durch die Quantifizierung der Erkrankungen der großen Atemwege und des Air trappings lassen sich wichtige Rückschlüsse auf die Beteiligung der kleine Atemwege treffen und in Zukunft auch die Therapie optimieren.

Summary: Small Airways Disease in COPD. The role of the small airways in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) has gained increasing attention in the last few years. Together with pulmonary emphysema and disease of the larger airways, disease of the smaller airways is responsible for the clinical symptoms and the airway obstruction that can be measured by lung function tests. The contribution of emphysema and disease of the small and large airways to airway obstruction can vary from patient to patient. Lung function tests allow for the quantification of the airway obstruction, but they are unable to determine which of the components of COPD predominates in individual patients. This information, however, is of particular interest in patients with treatment-resistant COPD in order to optimize further treatment. As lung function tests do not allow the differentiation of the various phenotypes of COPD, imaging is becoming more and more important. CT enables the diagnosis of pulmonary emphysema and diseases of the large airways. In addition, with the use of dedicated software, it is even possible to quantify the extent of emphysema, as well as of large airways disease. The diagnosis of small airways disease by CT, however, is not feasible, as the wall thickness of the small airways is well below the resolution of CT. Indirect signs of small airways disease, such as the evaluation of the accompanying large airways disease and the diagnosis of air-trapping, can be used to diagnose small airways involvement. Quantifying the large airways disease and air-trapping provide important information about the involvement of small airways in individual COPD which, in the near future, will help to optimize treatment.

J Pneumologie 2013; 1 (1): 15–8

Einleitung

Beim Menschen teilen sich die Atemwege ab der Trachea in etwa 24 Generationen, wobei die Stabilität der Bronchialwände der ersten 8. Generationen durch Knorpelanteile aufrechterhalten wird. Die weiter distal der 8. Generation gelegenen Atemwege weisen in ihren Wänden keine Knorpelanteile auf und werden als „kleine Atemwege" oder Bronchiolen bezeichnet. Der Durchmesser dieser Bronchiolen beträgt weniger als 2 mm.

In den letzten Jahren hat die Rolle der kleinen Atemwege bei verschiedenen Lungenerkrankungen, vor allem aber bei der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (Chronic obstructive pulmonary disease, COPD) vermehrt Aufmerksamkeit erhalten. Die COPD ist eine progressiv verlaufende, nur inkomplett reversible Atemwegsobstruktion, welche durch eine Destruktion des Lungenparenchyms (Lungenemphysem) und eine obstruktive Erkrankung der Atemwege charakterisiert ist. Der pathologische Prozess der COPD betrifft dabei sowohl die großen, als auch die kleinen Atemwege. Klinisch wird das Ausmaß der Atemwegsobstruktion bei der COPD mit der Lungenfunktion durch das forcierte exspiratorische Volumen in einer Sekunde (FEV1) bestimmt.

Die Atemwegsobstruktion bei der COPD wird zum größten Teil durch eine Erkrankung der kleinen Atemwege bedingt. Die Ausprägung des Lungenemphysems, der Erkrankung der großen Atemwege und der Erkrankung der kleinen Atemwege kann jedoch von Patient zu Patient deutlich variieren. Durch die Lungenfunktion lässt sich nur eingeschränkt bestimmen, inwieweit die Atemwegsobstruktion durch ein Lungenemphysem oder eine Erkrankung der kleinen oder großen Atemwege bedingt wird. Daher können sich bei COPD Patienten mit vergleichbarer Lungenfunktion hinsichtlich der zugrundeliegenden Lungenpathologie deutlich unterscheiden. Dies hat zur Folge, dass COPD-Patienten ein sehr unterschiedliches Therapieansprechen zeigen können. Patienten mit einer COPD, bei der ein Lungenemphysem die prädominante Komponente ist, werden so weniger gut auf Bronchodilatatoren ansprechen als Patienten, bei denen die Bronchopathie im Vordergrund steht. Bei Patienten, bei denen eine Erkrankung der kleinen Atemwege im Vordergrund steht, sind möglicherweise inhalierte Medikamente, die die kleinen Atemwege direkt erreichen, wirkungsvoller als Medikamente, die sich bereits in den größeren Atemwegen ablagern. Da die Lungenfunktion keine sichere Differenzierung zwischen den verschiedenen Manifestationsformen der COPD erlaubt, kommt der Bildgebung in der COPD eine immer größere Bedeutung zu.

Aus der Universitätsklinik für Radiodiagnostik, Medizinische Universität Wien

Korrespondenzadresse: PD Dr. Helmut Prosch, Univ. Klinik für Radiodiagnostik, Medizinische Universität Wien, A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20, E-mail: helmut.prosch@meduniwien.ac.at

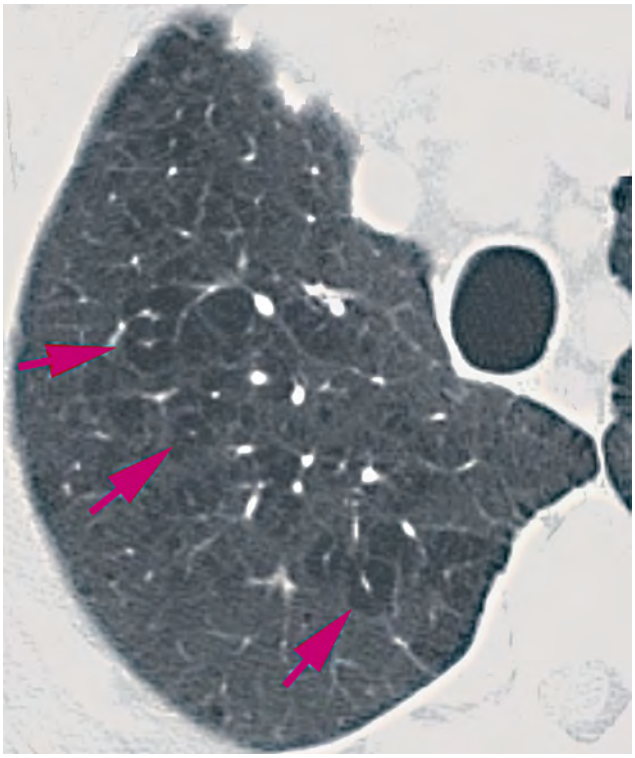


Abbildung 1: Zentrilobuläres Emphysem bei einem 53 Jahre alten Patienten. Das Lungenemphysem ist durch fokale Areale mit verminderter Lungendichte gekennzeichnet (Pfeile).

Computertomographie bei COPD

Durch die Computertomographie lassen sich mit dem Lungenemphysem und der Erkrankung der großen Atemwege zwei wesentliche Komponenten der COPD diagnostizieren und auch quantifizieren. Das Lungenemphysem ist in der CT durch fokale Areale mit verminderter Lungendichte (Abbildung 1) charakterisiert.

Das zentrilobuläre Emphysem findet sich im Zentrum des sekundären pulmonalen Lobulus und zeigt eine Prädominanz für die Oberlappen. Das zentrilobuläre Emphysem ist dabei die Emphysemform, die wir am häufigsten bei Rauchern finden. Das panlobuläre Emphysem betrifft den gesamten sekundären pulmonalen Lobulus und steht meist im Zusammenhang mit einem ±1-Proteinaseninhibitormangel oder starkem Zigarettenrauchen.

Durch ein Lungenemphysem verlieren die kleinen Atemwege ihre Aufhängung im Lungenparenchym, was zu einem Verlust der elastischen Rückstellkräfte führt, die beim Gesunden für ein Offenhalten der kleinen Atemwege sorgen. Dieser Verlust der elastischen Rückstellkräfte des Aufhängeapparates der kleinen Atemwege erklärt, warum ein Lungenemphysem zu einer Atemwegsobstruktion führt. Das Ausmaß des Lungenemphysems lässt sich mit Hilfe dedizierter Software quantifizieren, indem Lungenanteile mit Dichtewerten unter -950 Hounsfield Units (HU) als Emphysem definiert werden (Abbildung 2). Die Emphysem-Quantifizierung wird heute vor allem zur Planung der Lungenvolumsreduktionstherapie eingesetzt und ist ein wichtiges Werkzeug in der Erforschung der COPD.

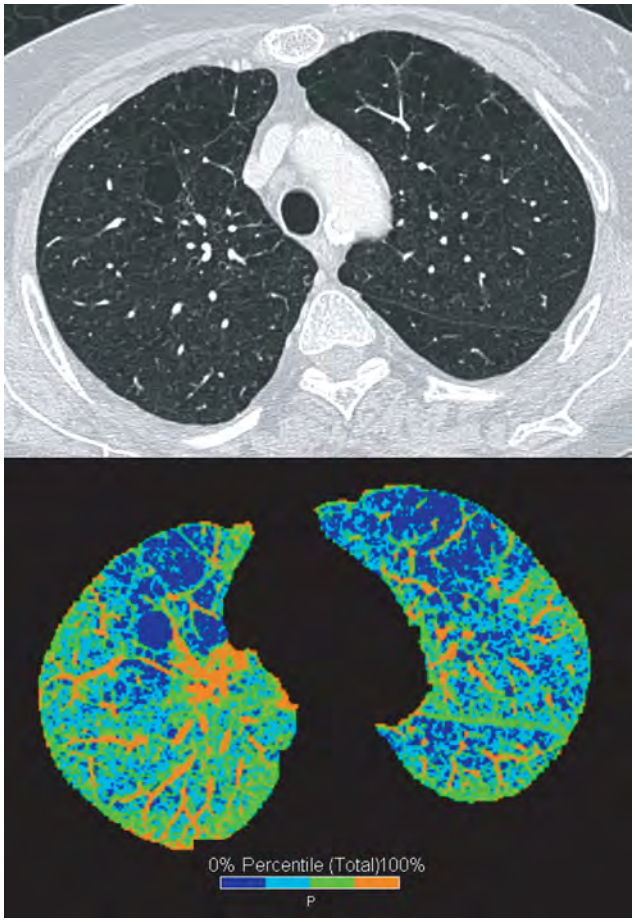


Abbildung 2: Quantifizierung eines Lungenemphysems. Lungenareale mit Dichtewerten unter -950 Hounsfield Units (HU) werden als Emphysem definiert und entsprechend farbkodiert dargestellt.

Erkrankungen der großen Atemwege sind in der CT durch eine ektatische Erweiterung und/ oder einer Verbreiterung der Bronchialwand gekennzeichnet (Abbildung 3). Bei dem doch geringen Durchmesser von Bronchien und der noch geringeren Breite von Bronchialwänden ist eine manuelle Vermessung von Bronchien sehr ungenau. Aus diesem Grund werden seit einigen Jahren von verschiedenen Herstellern Softwarelösungen angeboten, die eine reproduzierbare Vermessung größerer Atemwege bis hin zur 6. Aufzweigungs-Generation der Atemwege erlauben (Abbildung 4). Mit Hilfe solcher Software lassen sich verschiedenste Parameter wie der Durchmesser, die Querschnittsfläche und das Lumen von Bronchien oder die Breite der Bronchialwände und die Querschnittsfläche der Bronchialwände bestimmen. Derzeit ist noch unklar, welcher dieser Messparameter am besten mit der Lungenfunktion oder klinischen Merkmalen korreliert.

Während die Diagnose und CT-Quantifizierung des Lungenemphysems und der Erkrankung der großen Atemwege seit Jahren etabliert ist, bereitet die Beurteilung von kleinen Atemwegen in der CT unverändert Schwierigkeiten. Auf Grund einer Wandbreite von nur 0,05–0,1 mm können nicht pathologisch veränderte kleine Atemwege in der CT nicht abgegrenzt werden. Eine Diagnose einer Erkrankungen der kleinen Atemwege ist in der CT daher nur dann direkt möglich, wenn die Atemwege ektatisch erweitert sind (Bronchiol-

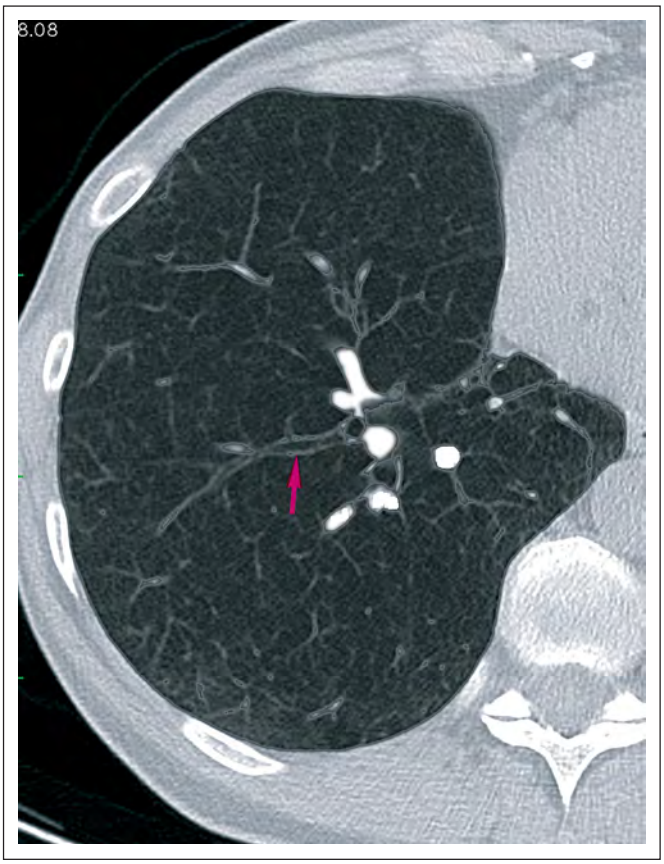
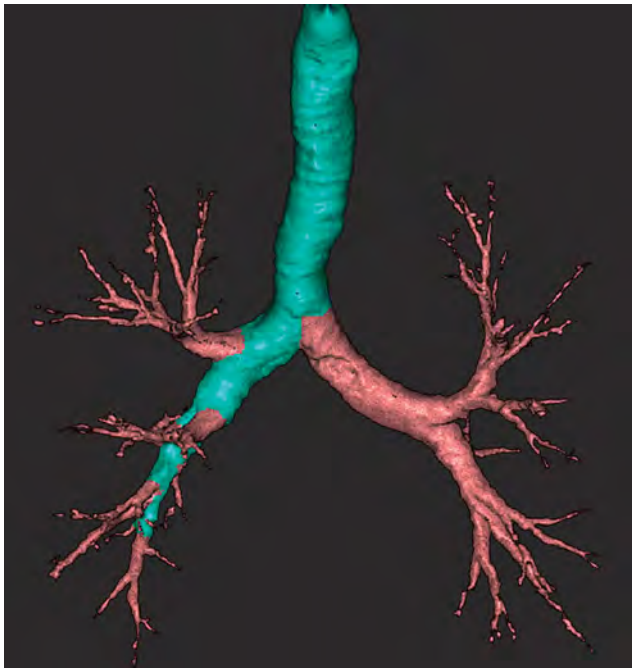


Abbildung 3: Ektatisch erweiterte Bronchien des Unterlappens als Ausdruck einer Bronchopathie bei einer Patientin mit COPD



	Average Inner Area (mm²)	Average Inner Perimeter (mm)	Luminal Eccentricity	Average Wall Thickness (mm)	Wall Area (mm²)	Wall Area %
Trachea	417.58	74.83	0.67	2.63	224.29	34.96
RMB	244.47	58.87	0.77	2.40	170.39	41.07
BronInt	141.35	45.81	0.56	1.94	98.19	41.00
RLL7	67.51	30.32	0.69	1.78	63.78	48.58
RB10	43.17	23.96	0.73	1.64	48.56	52.97

Abbildung 4: Automatisierte Vermessung der größeren Atemwege durch eine dedizierte Software. Die einzelnen Atemwege werden mit Hilfe der Software semiautomatisch identifiziert und vermessen.

ektasien) und/oder der pathologische Prozess zu einer Verbreiterung der Wand der Bronchiole führt (Bronchopathie). Ein solcher direkter Nachweis einer Erkrankung der kleinen Atemwege bleibt in aller Regel auf Patienten mit einer entzündlichen Erkrankung der kleinen Atemwege oder auf Erkrankungen wie der exogen allergischen Alveolitis (EAA) oder die respiratorische Bronchiolitis beschränkt. Bei Patienten mit einer COPD ist in den meisten Fällen kein direkter Nachweis einer Erkrankung der kleinen Atemwege möglich, da diese bei der COPD in der Regel nicht zu ausgeprägten Bronchiolektasien oder Bronchialwandverbreiterungen führt. Auf Erkrankungen der kleinen Atemwege kann in der CT jedoch indirekt über die Diagnose von Erkrankungen der großen Atemwege oder den Nachweis des sogenannten „air trappings“ geschlossen werden.

Veränderungen der großen Atemwege werden als Hinweis auf eine analoge Erkrankung der kleinen Atemwege gesehen, da der selbe Prozess, der zur Erkrankung der großen Atemwege führt, auch eine analoge Erkrankung der kleinen Atemwege hervorruft [1]. Im Gegensatz zu den kleinen Atemwegen lassen sich pathologische Prozesse der großen Atemwege wie oben beschrieben in der CT gut beurteilen und auch quantifizieren. Mit Hilfe einer solchen softwareunterstützten Quantifizierung des Lungenemphysems und der Bronchialwandbreite konnte in einer Studie gezeigt werden, dass das Exazerbationsrisiko bei COPD unabhängig von der Schwere der Obstruktion vom Ausmaß des Lungenemphysems und der Breite der Bronchialwände abhängt [2]. Durch eine Quantifizierung des Lungenemphysems und der Bronchialwandbreite lassen sich so COPD-Phänotypen identifizieren, die trotz vergleichbarer Lungenfunktion eine unterschiedliche Therapie benötigen könnten [2].

Rückschlüsse über das Ausmaß der Beteiligung der kleinen Atemwege lassen sich auch über das sogenannte „Air-trapping“ ziehen. Air-trapping ist definiert als eine Luftretention distal einer bronchialen Obstruktion[3]. Air-trapping bei COPD ist die Folge einer reduzierten Wandstabilität der erkrankten kleinen Atemwege, die dazu führt, dass es während der Exspiration zu einem vorzeitigen Kollaps der betroffenen Atemwege kommt und so nur ein Teil der Luft ausgeatmet werden kann. In der CT kann das Air-trapping durch einen Vergleich der Lungendichte auf CT in Inspiration und Exspiration diagnostiziert werden. In Lungenarealen, in den es durch eine Obstruktion zu einem Air-trapping kommt, nimmt die Lungendichte im CT im Vergleich zu gesunden Arealen deutlich weniger zu. Analog zur Quantifizierung des Lungenemphysems kann auch das Air-trapping durch eine CT-Dichtemessung (Densitometrie) bestimmt werden. Erschwert wird die Quantifizierung des Air-trappings bei Patienten mit einer COPD durch das Lungenemphysem, welches ebenfalls zu einer Herabsetzung der Lungendichte führt. In den letzten Jahren konnte in einer Reihe von Studien gezeigt werden, dass das Ausmaß des Air-trappings eng mit der Atemwegsobstruktion, bestimmt über die FEV1, korreliert [4–6].

Limitierend für den breiten Einsatz der CT in der Diagnose der COPD sind vor allem die relativ hohen Kosten und die

Strahlendosis der Untersuchung [7]. Neue Entwicklungen in der CT-Technik haben aber in den letzten Jahren dazu geführt, dass hochwertige CT-Untersuchungen heute mit einem Bruchteil der Strahlendosis durchgeführt werden können, wie sie noch vor wenigen Jahren notwendig waren.

Die quantitative CT des Lungenemphysems und der Erkrankung der kleinen und großen Atemwege erlaubt eine bessere Charakterisierung der COPD und eröffnet neue Forschungsmöglichkeiten. Bei Patienten mit schwer zu therapierender COPD wird die quantitative CT es künftig erlauben, die Therapie entsprechend dem COPD-Phänotyp zu optimieren und kann so zu einer besseren Versorgung der Patienten beitragen.

Literatur:

1. Nakano Y, Wong JC, De Jong PA et al. The prediction of small airway dimensions using computed tomography. Am J Respir Crit Care Med 2005; 171: 142–6.

2. Han MK, Kazerooni EA, Lynch DA et al. Chronic obstructive pulmonary disease exacerbations in the COPD Gene Study: associated radiologic phenotypes. Radiology 2011; 261: 274–82.

3. Hansell DM, Bankier AA, Macmahon H et al. Fleischner Society: Glossary of terms for thoracic imaging. Radiology 2008; 246: 697–722.

4. Eda S, Kubo K, Fujimoto K et al. The relations between expiratory chest CT using helical CT and pulmonary function tests in emphysema. Am J Respir Crit Care Med 1997; 155: 1290–4.

5. Kubo K, Eda S, Yamamoto H et al. Expiratory and inspiratory chest computed tomography and pulmonary function tests in cigarette smokers. Eur Respir J 1999; 13: 252–6.

6. Mets OM, Murphy K, Zanen P et al. The relationship between lung function impairment and quantitative computed tomography in chronic obstructive pulmonary disease. Eur Radiol 2012; 22: 120–8.

7. Burgel PR, Bourdin A, Chanez P et al. Update on the roles of distal airways in COPD. Eur Respiratory Rev 2011; 20: 7–22.

Bronchoskopische Lungenvolumenreduktion im Wandel der Zeit – ein Update

I. Firlinger

Zusammenfassung: Das Lungenemphysem zählt mittlerweile zu den häufigsten Erkrankungen weltweit. Ziele der Lungenvolumenreduktion sind, die Überblähung zu reduzieren, die Beweglichkeit des Zwerchfells zu erleichtern, sowie eine Umverteilung der Ventilation in gesündere Lungenabschnitte zu erreichen. Dadurch sollen eine Verbesserung der Lungenfunktion, der körperlichen Leistungsfähigkeit sowie eine Reduktion der Atemnot erreicht werden. Der Therapieerfolg einer bronchologischen Lungenvolumenreduktion ist streng von einer genauen Patientenselektion für das entsprechende Verfahren abhängig. Indikation, Ziel und Outcome der unterschiedlichen Methoden werden in diesem Artikel angeführt.

Schlüsselwörter: Bronchoskopie, Lungenvolumenreduktion, endobronchiale Ventile

Summary: Development of Bronchoscopic lung Volume Reduction – An Update. The incidence of emphysema is growing. Patients suffer from severe dyspnoea, reduced performance status, and severely limited quality of life. Beyond common therapeutic approaches endoscopic lung volume reduction has become a new treatment option in the last ten years. Reduction of hyperinflation facilitates correct movement of the diaphragm leading to a redistribution of correct ventilation of the lungs. This leads to a decrease of dyspnea, an improvement of pulmonary function testing and a better performance status. This article summarizes important developments in endoscopic lung volume reduction and highlights clinical relevance in patients with severe emphysema. **J Pneumologie 2013; 1 (1): 19–24.**

Keywords: Bronchoscopy, lung volume reduction, endobronchial valves

Einleitung

Das Lungenemphysem zählt mittlerweile zu den häufigsten Erkrankungen weltweit. Betroffene Patienten haben einen hohen Leidensdruck, Atemnot bei Belastung, eine deutlich eingeschränkte Leistungsfähigkeit und eine erhöhte Mortalität. Für Patienten mit einem Lungenemphysem stehen derzeit verschiedene anerkannte Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung, wie die medikamentöse Therapie (inhalativ, *per os*), die Langzeitsauerstofftherapie, die pneumologische Rehabilitation und die Lungentransplantation.

Ziele der Lungenvolumenreduktion sind, die Überblähung zu reduzieren, die Beweglichkeit des Zwerchfells zu erleichtern, sowie eine Umverteilung der Ventilation in gesündere Lungenabschnitte zu erreichen. Dadurch werden wiederum die Atemarbeit reduziert sowie der exspiratorische Atemfluss erhöht. Demzufolge sollen die Atemnot reduziert, die körperliche Leistungsfähigkeit und die Lebensqualität der behandelten Patienten erhöht werden.

Wegbereiter für die Entwicklung der bronchoskopischen Lungenvolumenreduktion war in erster Linie die thoraxchirurgische Lungenvolumenreduktion. Die Publikation der sogenannten „NETT"-Studie (National Emphysema Treatment Trial) stellte im Jahr 2003 einen Meilenstein in der Geschichte der Lungenvolumenreduktion dar [1]. Diese erste prospektive, randomisierte Studie auf diesem Gebiet verglich die chirurgische Lungenvolumenreduktion mit medikamentöser Therapie bei Emphysempatienten. Insgesamt wurden 1218 Patienten in diese Studie eingeschlossen mit dem Ergebnis, dass diejenigen Patienten, die sich einer chirurgischen Lungenvolumenreduktion unterzogen, eine Verbesserung der Lungenfunktion, der körperlichen Leistungsfähigkeit und der Lebensqualität hatten, im Vergleich zur Kontrollgruppe. Patienten, die von der chirurgischen Lungenvolumenreduktion profitierten, waren vor allem jene, welche ein heterogenes (also ein ungleichmäßig verteiltes) Lungenemphysem hatten. Patienten mit einem homogenen (also gleichmäßig verteilten) Lungenemphysem profitierten jedoch nicht von der Operation, in dieser Gruppe war eine Erhöhung der Mortalität zu verzeichnen. Die radiomorphologische Unterscheidung dieser beiden Emphysem-Typen hatte jedoch zum damaligen Zeitpunkt keinen Einfluss auf die Patientenselektion.

Aufgrund einer erhöhten perioperativen Mortalität und Komplikationsrate war man auf der Suche nach minimal invasiven Verfahren zur Durchführung einer Volumenreduktion, was zur Folge hatte, dass bronchoskopische Verfahren in den Mittelpunkt des Interesses rückten.

In den letzten zehn Jahren wurden unterschiedliche bronchoskopische Therapieansätze zur Lungenvolumenreduktion bei Patienten mit einem fortgeschrittenen Emphysem untersucht: Endobronchiale Einwegventile, transbronchiale Stents, Spiralen (Coils), die Instillation eines Polymerschaumes (Hydrogelschauminstillation) und die Ablation mit heißem Wasserdampf in Subsegmentbronchien.

Einwegventile

Einwegventile werden mit einem Spezialkatheter über den Arbeitskanal des Bronchoskops auf Segment- oder Subsegmentebene in das Bronchialsystem platziert. Diese Ventile erlauben den Atemfluss nur in eine Richtung – und zwar in jene der Exspiration; der Atemfluss in der Inspiration wird in das entsprechende Segment blockiert. Dadurch soll sich distal des Ventils eine Atelektase im Sinne einer Volumenreduktion ausbilden. Eine ausreichende Sekretclearance aus dem blockierten Segment bleibt jedoch erhalten. Derzeit sind zwei Ventil-Modelle erhältlich: das endobronchiale EBV-System Zephyr® der Firma Pulmonx Inc. sowie das intrabronchiale IBV™-System

Aus der Internen Lungenabteilung mit Intensivstation, Otto-Wagner-Spital, Wien, Ludwig-Boltzmann-Institut für COPD und respiratorische Epidemiologie

Korrespondenzadresse: Dr. Irene Firlinger, Interne Lungenabteilung mit Intensivstation, Otto-Wagner-Spital, Wien, A-1140 Wien, Sanatoriumstraße 2, E-mail: irene.firlinger@wienkav.at

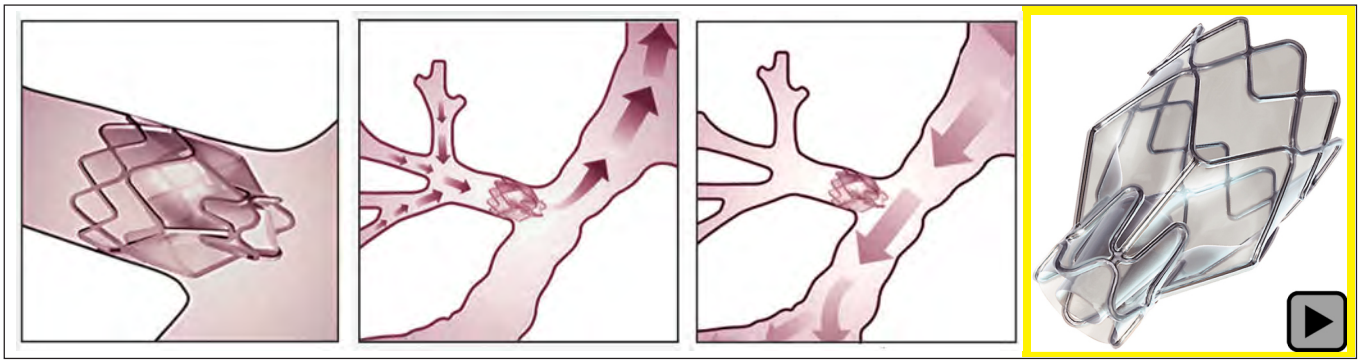


Abbildung 1: Endobronchiales Ventilsystem Zephyr® der Firma Pulmonx Inc. (Nachdruck mit Genehmigung von Pulmonx GmbH, Wien)

der Firma Spiration Inc., d/b/a Olympus Respiratory America (Abb. 1 und 2). Im Gegensatz zu allen anderen Alternativen der bronchologischen Lungenvolumenreduktion handelt es sich bei der Implantation von Einwegventilen um einen potenziell reversiblen Eingriff, da die Ventile jederzeit bronchoskopisch entfernt werden können.

Von 2004 bis 2006 wurden insgesamt 321 Patienten in die erste prospektive, randomisierte, multizentrische Studie auf diesem Gebiet eingeschlossen – die Rede ist von der sogenannten „VENT-Studie“ (Endobronchial Valve for Emphysema Palliation Trial) [2], die die Wirksamkeit und Sicherheit endobronchialer Einwegventile zur Behandlung des heterogenen Emphysems mit der medikamentösen Therapie verglich. Es wurde immer nur ein Lappen auf einer Seite pro Patient behandelt (unilateral, lobäre Exklusion). In der Tat konnte in der Gruppe der mit Einwegventilen behandelten Patienten eine leichtgradige Verbesserung der Lungenfunktion (FEV_1), der körperlichen Leistungsfähigkeit (6-Minuten-Gehtest, Ergometrie) und der Lebensqualität (Fragebögen) verzeichnet werden. Diese Ergebnisse waren auch statistisch signifikant, jedoch nur von geringer klinischer Bedeutung. Nichtsdestotrotz zeigte sich, dass es vereinzelt Patienten gab, die herausragende Verbesserungen dieser Parameter nach Ventilimplantation hatten. Eine hinreichende Erklärung für dieses Phänomen konnte jedoch zum damaligen Zeitpunkt noch nicht eruiert werden. In der Tat schien aber der Grad der Heterogenität des Emphysems einen Einfluss auf den Behandlungserfolg zu haben. Je höher der Grad der Heterogenität, umso höher ist die Erfolgswahrscheinlichkeit nach Ventilimplantation. Der Grad der Heterogenität wird mit einer speziellen Computertomographie des Thorax gemessen („Quantifizierung“).

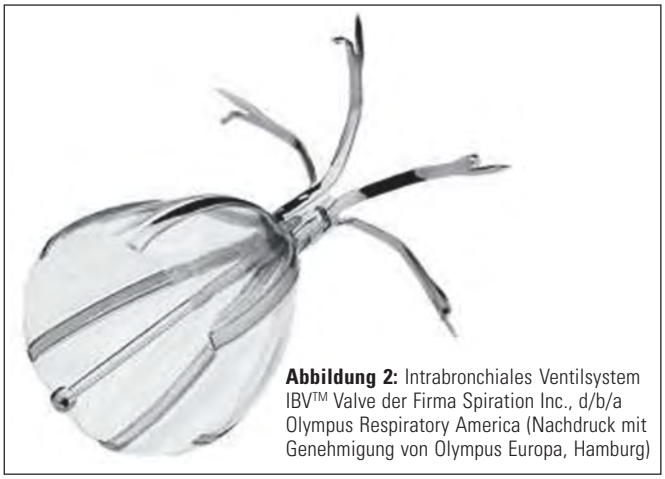


Abbildung 2: Intrabronchiales Ventilsystem IBV™ Valve der Firma Spiration Inc., d/b/a Olympus Respiratory America (Nachdruck mit Genehmigung von Olympus Europa, Hamburg)

2007 wurde eine weitere prospektive, multizentrische Studie veröffentlicht, die eine Gruppe von 30 Patienten mit einem heterogenen, oberlappenbetonten Emphysem untersuchte [3]. Die Patienten erhielten in beide Oberlappen intrabronchiale Ventile, es wurden jedoch nicht in alle Segmentbronchien der beiden Oberlappen Ventile implantiert (keine lobäre Exklusion), um das periinterventionelle Risiko eines Pneumothorax zu minimieren. Bezüglich der Lebensqualität erreichte diese Studie eine statistisch signifikante Verbesserung, die erwartete Verbesserung der Lungenfunktion sowie der körperlichen Leistungsfähigkeit blieb jedoch leider aus.

2012 wurde eine weitere multizentrische, prospektive, randomisierte, kontrollierte Studie veröffentlicht, in die insgesamt 73 Patienten mit einem oberlappenbetonten Emphysem eingeschlossen wurden [4]. Bei 37 Patienten wurden wiederum intrabronchiale Ventile in beide Oberlappen implantiert, jedoch ohne lobäre Exklusion, 36 Patienten erhielten als Kontrollgruppe keine Ventile. Beim 3 Monats-Follow-Up nach Ventilimplantation stellte sich heraus, dass lediglich 8 der mit Ventilen behandelten Patienten eine statistisch signifikante Verbesserung der respiratorischen Symptome und eine Reduktion des Lungenvolumens von 7,3 % in beiden Oberlappen hatten. Die Vermessung des Lungenvolumens erfolgte dabei durch eine spezielle quantitative Computertomographie.

2012 wurde ebenfalls eine prospektive, kontrollierte, randomisierte deutsche Studie veröffentlicht, aus der hervorging, dass Patienten, bei denen nur ein Oberlappen mit vollständigem Verschluss des Ziellappens durch Ventile (unilateral, lobäre Exklusion) behandelt wird, höhere Erfolgsraten haben, also jene, die in beide Oberlappen Ventile bekommen, jedoch ohne lobäre Exklusion [5].

2012 wurde weiters eine Subgruppenanalyse der VENT-Studie veröffentlicht, mit der man versuchte herauszufinden, welche radiomorphologischen Kriterien dafür ausschlaggebend sein könnten, warum manche Patienten viel bessere Behandlungsergebnisse bezüglich der Lungenfunktion und körperlichen Leistungsfähigkeit erzielten als andere. Diesbezüglich konnten zwei entscheidende Kriterien gefunden werden: Patienten, bei denen alle Segmente des behandelten Lappens mit Ventilen blockiert wurden – bei denen also eine lobäre Exklusion durch Ventilimplantation erreicht wurde –

und Patienten, bei denen die Interlobärsepten zwischen dem behandelten und benachbarten Lungenlappen geschlossen waren und keine Diskontinuitäten aufwiesen; diese waren diejenigen, die am meisten von einer Ventilimplantation profitierten. Interlobärsepten, deren Integrität im Verlauf unterbrochen ist, erlauben eine Ventilation zwischen den benachbarten Lungenlappen. Dieses Phänomen nennt man „kollaterale Ventilation“. Das Vorhandensein einer kollateralen Ventilation zwischen dem behandelten und dem benachbarten Lappen verhindert somit die Ausbildung einer Atelektase im behandelten Lappen nach Ventilimplantation. Die Integrität der Fissur kann mit einer speziellen Computertomographie gemessen werden [6].

Eine der wesentlichen Neuerungen in den letzten Jahren ist die Möglichkeit der Messung des Vorhandenseins einer kollateralen Ventilation im Ziellappen mit einem speziellen Katheter (Chartis®-Katheter der Firma Pulmonx Inc.) (Abb. 3). Eine fehlende kollaterale Ventilation ist eine Voraussetzung für eine erfolgreiche Ventilimplantation. Der sogenannte Chartis®-Katheter wird über den Arbeitskanal des Bronchoskops eingeführt und verfügt über einen integrierten Ballonkatheter. Der Ballon blockiert den zuführenden Bronchus des Ziellappens und mißt den exspiratorischen Luftstrom und Widerstand. Dadurch kann das Vorhandensein einer interlobären Ventilation und somit die Wahrscheinlichkeit eines Therapieerfolges nach Ventilimplantation mit einer Genauigkeit von 75 % gut vorhergesagt werden. Eine multizentrische, prospektive Studie untersuchte eine Kohorte von 80 Patienten mit heterogenem Emphysem mit dem Ergebnis, dass bei den Patienten, die keine kollaterale Ventilation aufweisen, eine Verbesserung der FEV_1 (Einsekundenkapazität) von bis zu 23 %, eine Verbesserung des 6-Minuten-Gehtests von bis zu 31 Meter sowie eine deutliche Verbesserung der Lebensqualität möglich ist [7]. Außerdem wurde mittels einer quantitativen, hoch auflösenden Computertomographie nachgewiesen, dass bei diesen Patienten das Volumen im behandelten Lappen um bis zu 1.061 ml reduziert wurde.

Zusammenfassend ist zu sagen, dass folgende Faktoren ausschlaggebend sind für eine hohe Wahrscheinlichkeit einer klinisch relevanten Verbesserung der Lungenfunktion, Belastungsfähigkeit und Lebensqualität nach Ventilimplantation:

1. der Grad der Heterogenität des Emphysems (je heterogener verteilt, umso höher die Wahrscheinlichkeit),
2. die erfolgreiche lobäre Exklusion durch die korrekte Platzierung der Ventile, sowie
3. das Vorhandensein einer interlobären kollateralen Ventilation (das Fehlen einer kollateralen Ventilation erhöht die Wahrscheinlichkeit eines Therapieerfolges).

Transbronchiale Stents (Airway Bypass)

Auf der Suche nach Interventionen, die unabhängig vom Vorhandensein einer kollateralen Ventilation sind und auch beim homogenen Emphysem eingesetzt werden können, hat man in Folge eine weitere Methode entwickelt und erprobt. Beschichtete Metallstents (Abb. 4) wurden bronchoskopisch in transbronchial gesetzte artifizielle Ostien zwischen den zentralen Atemwegen und der Lungenperipherie eingesetzt. Dies sollte dazu führen, dass Luft aus den überblähten Arealen durch diese Stents entweichen kann, weshalb man diese Methode auch als „Airway Bypass“ bezeichnete.

2011 wurden die Daten der EASE-Studie (Exhale Airway Stents for Emphysema) veröffentlicht [8] – eine prospektive, multizentrische, randomisierte, Sham-kontrollierte Studie, in die 315 Patienten mit homogenem Emphysem eingeschlossen

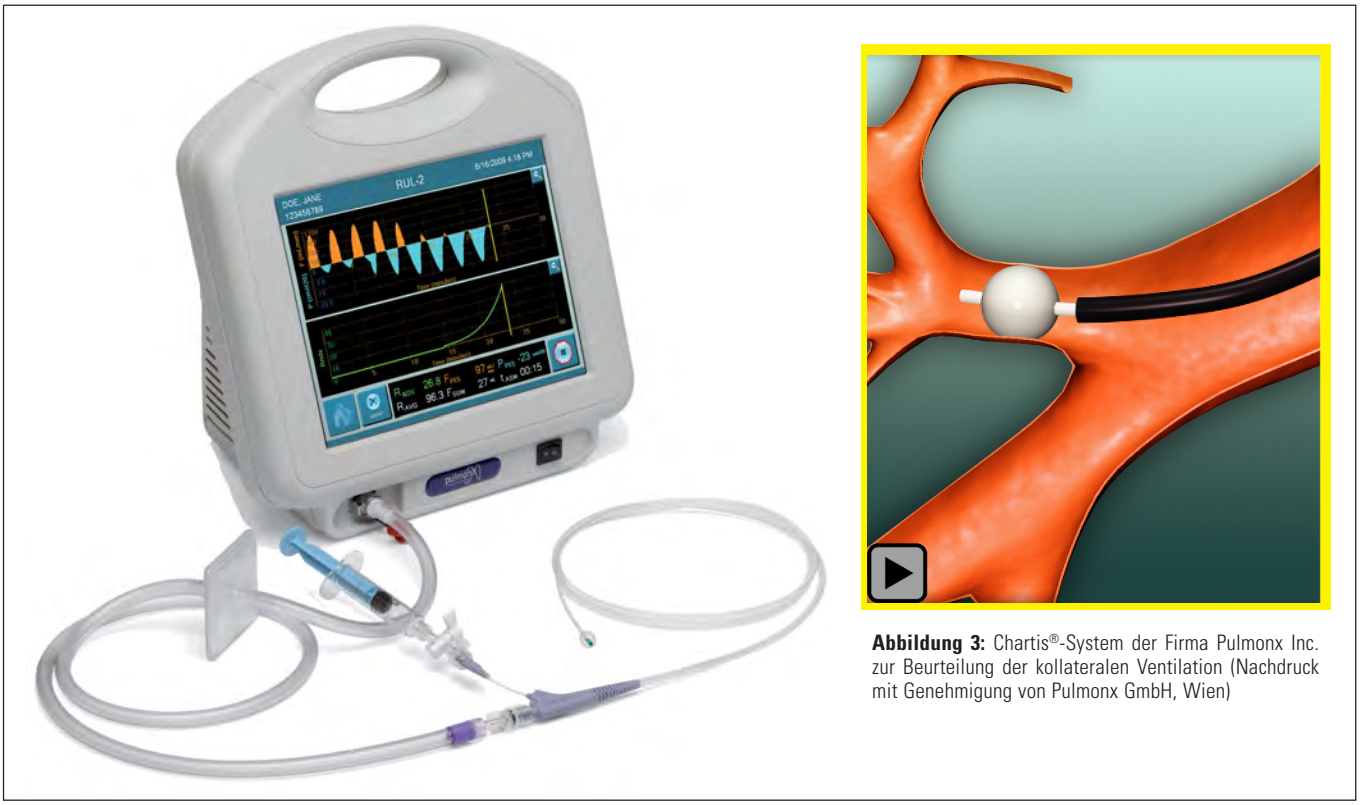


Abbildung 3: Chartis®-System der Firma Pulmonx Inc. zur Beurteilung der kollateralen Ventilation (Nachdruck mit Genehmigung von Pulmonx GmbH, Wien)



Abbildung 4: Transbronchialer Stent (Broncus Technologies Inc.)

wurden. Eine signifikante Reduktion der Überblähung war in der Lungenfunktion jedoch nur unmittelbar einen Tag nach der Stentimplantation zu sehen, die Ergebnisse im Langzeitverlauf waren nicht zufriedenstellend und brachten keinen Behandlungserfolg. Die Studie beinhaltete im Langzeit-Follow-up eine Kontrollbronchoskopie, die die Erklärung für den ausbleibenden Behandlungserfolg lieferte: Die endoskopische Inspektion der Bronchien zeigte bei vielen Patienten einen Verschluss der Stents durch Granulationsgewebe.

Spiralen (Coils)

Eine weitere Methode, die unabhängig vom Vorhandensein einer kollateralen Ventilation sein soll, wurde erstmals im Jahr 2010 publiziert. Mit einem speziellen Katheter werden Coils (Abb. 5) durchleuchtungsgezielt über einen Führungsdraht durch den Arbeitskanal des Bronchoskops in die Peripherie beider Lungen implantiert. Durch die Zugkräfte der Windungen der Coils kommt es zu einer Gewebstorsion in der Lungenperipherie, was mit einer Volumenreduktion einhergeht. In der Regel werden mehrere Coils auf einer oder beiden Seiten implantiert.

Die erste Studie aus dem Jahr 2010 weist eine Fallzahl von elf Patienten auf, die sowohl ein heterogenes als auch ein homogenes Emphysem hatten [9]. Vor allem die Patienten mit heterogenem Emphysem hatten eine Verbesserung ihrer Lungenfunktion, körperlichen Leistungsfähigkeit und Lebensqualität. In der Folgestudie aus dem Jahr 2011 wurden 16 Patienten mit ausschließlich heterogenem Lungenemphysem untersucht [10]. Die Resultate waren eine Verbesserung der FEV_1 um 14 %, eine Zunahme der Vitalkapazität (FVC) um 13 %, eine Reduktion des Residualvolumens (RV) um 14 %, sowie eine Verbesserung im 6-Minuten-Gehtest um 84 Meter nach sechs Monaten. Beide Studien weisen leider kein kontrolliertes, randomisiertes Studiendesign auf.

Ablation mit Wasserdampf (Bronchoscopic Thermal Vapor Ablation, BTVA)

Bei der Dampfablation (Abb. 6) wird das erkrankte Lungenareal mit heißem Wasserdampf behandelt. Dadurch kommt es im behandelten Areal zu einer Entzündungsreaktion, die zu einer Fibrosierung und somit zu einer Lungenvolumenreduktion führt. Bis dieser Prozess abgeschlossen ist, dauert es in etwa drei Monate. Es handelt sich bei diesem Eingriff um ein irreversibles Verfahren.

Der Dampf wird mit dem sogenannten InterVapor™-System der Firma Uptake Medical) erzeugt. Über einen Spezialkatheter, der wiederum über den Arbeitskanal des Bronchoskops eingeführt wird, wird der Dampf in das zu behandelnde Lungenareal eingebracht. Für jedes zu behandelnde Segment wird über einen speziellen Algorithmus die genaue Menge und Wirkdauer des Wasserdampfs berechnet und ein individueller Behandlungsplan erstellt. Die Dampfablation wird bisher nur bei heterogenem, oberlappenbetonten Emphysem angewendet. Die derzeitige Studienlage zeigt ebenfalls eine Verbesserung der Lungenfunktion und körperlichen Leistungsfähigkeit, und zwar unabhängig vom Vorhandensein einer kollateralen Ventilation (Erhöhung der FEV_1 um 141 ml, Reduktion des Residualvolumens um 406 ml) [11].

Hydrogelschauminstallation (Polymerische Lungenvolumenreduktion, PLVR)

Bei der endobronchialen Instillation des AeriSeal®-Hydrogelschaumes handelt es sich – wie bei der Dampfablation – um eine irreversible Methode zur Lungenvolumenreduktion, die unabhängig vom Vorhandensein einer kollateralen Ventilation ist. Dieses Verfahren ist für Patienten mit oberlappenbetontem sowie homogenem Lungenemphysem vorgesehen.

Der Hydrogelschaum besteht aus einem Gemisch von zwei chemischen Substanzen und Luft und wird unmittelbar vor

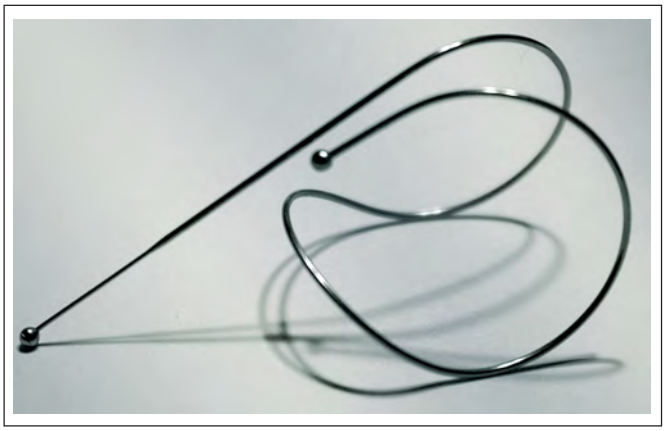


Abbildung 5: Spiralen (Coils) der Firma PneumRx Inc. (Nachdruck mit Genehmigung von Spring Medical SA)



Abbildung 6: Wasserdampfablation mit dem InterVapor™System der Firma Uptake Medical® (Nachdruck mit Genehmigung von Uptake Medical)

der Behandlung aufbereitet. Vorab werden die am stärksten betroffenen Lungenareale mit Hilfe einer hoch auflösenden Computertomographie ausgewählt. Der aufbereitete Hydrogelschaum wird mit einem speziellen Katheter durch den Arbeitskanal des Bronchoskops in die vorab ermittelten Lungenareale eingebracht. Der Schaum polymerisiert sofort nach Applikation in der Lungenperipherie. Im weiteren Verlauf kommt es durch Resorption der enthaltenen Luft und den lokalen Entzündungsreiz zu einer lokalen Volumenreduktion der behandelten Lungenareale.

In einer 2011 veröffentlichten Studie, bei der 25 Patienten mit einem oberlappenbetonten Emphysem mittels PLVR behandelt wurden, zeigte sich insbesondere für Patienten mit einer mittel- bis hochgradigen COPD im Verlauf eine signifikante Verbesserung sowohl der Lungenfunktion (Verbesserung der FEV_1 um 16 %, der FVC um 24 %) als auch der körperlichen Belastbarkeit (Verbesserung des 6-Minuten-Gehtests um 29 Meter) sowie der Lebensqualität. Weitere klinische Studien zeigten ähnliche Verbesserungen in Hinblick auf funktionelle und klinische Outcome-Parameter [12].

Komplikationen, Kontraindikationen

Zu den häufigsten Komplikationen einer bronchologischen Lungenvolumenreduktion zählen der Pneumothorax, Fieber und Erhöhung der Entzündungsparameter innerhalb der ersten 24h nach Interventionen als Ausdruck der beabsichtigten Entzündungsreaktion (BTVA, PLVR), sowie eine erhöhte Exazerbationshäufigkeit und Infektanfälligkeit im Sinne von Pneumonien (insbesondere bei Non-Respondern). In der Regel sind die Nebenwirkungen gut durch ein konservatives Vorgehen zu beherrschen. Endobronchiale Einwegventile können jederzeit einfach im Rahmen einer erneuten Bronchoskopie entfernt werden.

Absolute Kontraindikationen für eine bronchologische Lungenvolumenreduktion sind Bronchiektasien, schwere Tracheobronchomalazie sowie ein anhaltender chronischer Nikotinabusus. Als relative Kontraindikationen sind Hyperkapnie, schwere pulmonale Hypertension sowie ein Alpha-1-Antitrypsin-Mangel zu nennen.

Diskussion

Der Therapieerfolg einer bronchologischen Lungenvolumenreduktion ist streng von einer genauen Patientenselektion für das entsprechende Verfahren abhängig.

Patienten mit einem heterogenen Emphysem kommen in erster Linie für eine Ventilimplantation in Frage. Das Vorhandensein einer kollateralen Ventilation wird mit Hilfe des Chartis®-Katheters während der Bronchoskopie festgestellt. Sollte keine kollaterale Ventilation vorliegen, so werden Ventile in das am stärksten betroffene Areal eingesetzt. Ist eine kollaterale Ventilation jedoch vorhanden, sollten andere Behandlungsmethoden, deren Behandlungserfolg unabhängig davon ist, erwogen werden. Als Verfahren stehen die Hydrogelschauminstillation, die Dampfablation, die Implantation von Coils oder eine chirurgische Lungenvolumenreduktion zur Verfügung.

Im Falle des Vorhandenseins eines homogenen Emphysems wird nach derzeitigem Wissensstand die Behandlung mittels Hydrogelschauminstillation empfohlen, vorzugsweise im Rahmen klinischer Studien.

Relevanz für die Praxis

Um den richtigen Patienten für ein geeignetes Verfahren auszuwählen, ist es erforderlich, dass bestimmte Untersuchungen vorab durchgeführt werden:

- Computertomographie des Thorax zur Beurteilung der Verteilung (homogen / heterogen) und der Ausprägung des Emphysems (Quantifizierung) sowie der Integrität der Interlobärsepten (kollaterale Ventilation)
- Spirometrie / Bodyplethysmographie, Blutgasanalyse (FEV_1 15–45 %, TLC > 120 %, pCO_2 < 50 mmHg)
- Blutabnahme zum Ausschluss eines Alpha-1-Antitrypsin-Mangels
- Evtl. Perfusionsszintigraphie (Emphysemverteilung)

Anschließend soll der Patient an ein Zentrum überwiesen werden.

Unter der Leitung von Priv.-Doz. Dr. Arschang Valipour wurde in den letzten 10 Jahren ein Zentrum für das Lungenvolumenreduktionsprogramm an der 1. Internen Lungenabteilung des Otto-Wagner-Spitals in Wien aufgebaut. Emphysempatienten werden hier in eine Spezialambulanz eingeschleust und von der präinterventionellen Diagnostik hin bis zum geplanten Eingriff selbst und im Rahmen von regelmäßigen Nachkontrollen engmaschig betreut. Für die Intervention selbst ist mit einem stationären Aufenthalt von etwa 4 Tagen zu rechnen, die Untersuchungen können im ambulanten Bereich durchgeführt werden.

Interessenkonflikt

Die Autorin gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur:

1. Fishman A, Martinez F, Naunheim K, Piantadosi S, Wise R, Ries A, Weinmann G, Wood DE; National Emphysema Treatment Trial Research Group. A randomized trial comparing lung-volume-reduction surgery with medical therapy for severe emphysema. N Engl J Med 2003; 348: 2059–73.

2. Sciurba FC, Ernst A, Herth FJ, Strange C, Criner GJ, Marquette CH, Kovitz KL, Chiacchierini RP, Goldin J, McLennan G; VENT Study Research Group. A randomized study of endobronchial valves for advanced emphysema. N Engl J Med 2010; 363: 1233–44.

3. Wood DE, McKenna RJ Jr, Yusen RD, Sterman DH, Ost DE, Springmeyer SC, Gonzalez HX, Mulligan MS, Gildea T, Houck WV, Machuzak M, Mehta AC. A multicenter trial of an intrabronchial valve for treatment of severe emphysema. J Thorac Cardiovasc Surg 2007; 133: 65–73.

4. Ninane V, Geltner C, Bezzi M, Foccoli P, Gottlieb J, Welte T, Seijo L, Zulueta JJ, Munavvar M, Rosell A, Lopez M, Jones PW, Coxson HO, Springmeyer SC, Gonzalez X. Multicentre European study for the treatment of advanced emphysema with bronchial valves. Eur Respir J 2012; 39: 1319–25.

5. Eberhardt R, Gompelmann D, Schuhmann M, Heussel CP, Herth F. Complete unilateral vs partial bilateral endoscopic lung volume reduction in patients with bilateral lung emphysema. Chest 2012; 142: 900–8.

6. Herth FJ, Noppen M, Valipour A, Leroy S, Vergnon JM, Ficker JH, Egan JJ, Gasparini S, Agusti C, Holmes-Higgin D, Ernst A; International VENT Study Group. Efficacy predictors of lung volume reduction with Zephyr valves in a European cohort. Eur Respir J 2012; 39: 1334–42.

7. Herth FJ, Eberhardt R, Gompelmann D, Ficker JH, Wagner M, Ek L, Schmidt B, Slebos DJ. Radiological and clinical outcomes of using Chartis"! to pla Eur Respir J 2013; 41: 302–8.

8. Shah PL, Slebos DJ, Cardoso PF, Cetti E, Voelker K, Levine B, Russell ME, Goldin J, Brown M, Cooper JD, Sybrecht GW; EASE trial study group. Bronchoscopic lung-volume reduction with Exhale airway stents for emphysema (EASE trial): randomised, sham-controlled, multicentre trial. Lancet 2011; 378: 997–1005.

9. Herth FJ, Eberhard R, Gompelmann D, Slebos DJ, Ernst A. Bronchoscopic lung volume reduction with a dedicated coil: a clinical pilot study. Ther Adv Respir Dis 2010; 4: 225–31.

10. Slebos DJ, Klooster K, Ernst A, Herth FJ, Kerstjens HA. Bronchoscopic lung volume reduction coil treatment of patients with severe heterogeneous emphysema. Chest 2012; 142: 574–82.

11. Snell G, Herth FJ, Hopkins P, Baker KM, Witt C, Gotfried MH, Valipour A, Wagner M, Stanzel F, Egan JJ, Kesten S, Ernst A. Bronchoscopic thermal vapour ablation therapy in the management of heterogeneous emphysema. Eur Respir J 2012; 39: 1326–33.

12. Herth FJ, Gompelmann D, Stanzel F, Bonnet R, Behr J, Schmidt B, Magnussen H, Ernst A, Eberhardt R. Treatment of advanced emphysema with emphysematous lung sealant (AeriSeal®). Respiration 2011; 82: 36–45.

Fachkurzinformation zum Inserat auf der zweiten Umschlagseite

Foster® 100/6 Mikrogramm/Sprühstoß, Druckgasinhalation, Lösung. Zusammensetzung (arzneilich wirksame Bestandteile nach Art und Menge): Jeder Sprühstoß (aus dem Dosierventil) enthält 100 Mikrogramm Beclometasondipropionat und 6 Mikrogramm Formoterolfumarat-Dihydrat. Dies entspricht einer über das Mundstück abgegebenen Dosis von 84,6 Mikrogramm Beclometasondipropionat und 5,0 Mikrogramm Formoterolfumarat-Dihydrat. **Wirkstoffgruppe:** ATC-Code R03AK07. **Anwendungsgebiete:** Foster ist indiziert für die regelmäßige Behandlung von Asthma, bei der die Anwendung eines Kombinationsprodukts (inhalatives Kortikosteroid und lang wirkender Beta-2-Agonist) angezeigt ist: Patienten, die mit inhalativen Kortikosteroiden und inhalativen schnell wirkenden Beta-2-Agonisten zur bedarfsweisen Inhalation nicht ausreichend eingestellt sind oder Patienten, die mit inhalativen Kortikosteroiden und lang wirkenden Beta-2-Agonisten in Kombination bereits ausreichend eingestellt sind. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen Beclometasondipropionat, Formoterolfumarat-Dihydrat und/oder einen der sonstigen Bestandteile des Arzneimittels. **Hilfsstoffe:** Norfluran (HFA-134a), Ethanol wasserfrei, Salzsäure. **Name oder Firma und Anschrift des pharmazeutischen Unternehmers:** Chiesi Pharmaceuticals GmbH, A-1010 Wien. **Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Mitteln, Nebenwirkungen sowie Gewöhnungseffekten sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen. Abgabe:** rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. **Erstellungsdatum/Änderungsdatum:** Jänner 2013

Referenzen zu Foster®-Inserat:
1) FI Stand November 2012
2) De Backer W et al. J Aerosol Med Pulm Drug Deliv 2010; 23 (3).
3) Vos W.et al, ERS 2009 Vienna, Abstract 3259.
4) Huchon G et al. Respir Med 2009; 103 (1):
* im Vergleich zu BDP/F nicht extrafein in getrennten Inhalatoren
5) Müller V et al. BMC Pulm Med 2011; 11: 40.
6) Allegra L et al. Respir Med 2012; 106: 205–514.

Fachkurzinformation zum Inserat auf der letzten Umschlagseite

Forair 12 Mikrogramm Druckgasinhalation, Lösung. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Wirkstoff: Jeder Sprühstoß enthält 12 Mikrogramm Formoterolfumaratdihydrat. Dies entspricht einer über das Mundstück abgegebenen Menge von 10,1 Mikrogramm. **Anwendungsgebiete:** Zur symptomatischen Langzeitbehandlung des persistierenden, mittelschweren bis schweren Asthma bronchiale bei Patienten, die eine regelmäßige bronchialerweiternde Therapie benötigen in Verbindung mit einer entzündungshemmenden Dauertherapie (inhalative und/oder orale Glukokortikoide). Die Behandlung mit Glukokortikoiden ist regelmäßig weiterzuführen. Forair ist ebenfalls angezeigt zur Erleichterung der bronchialobstruktiven Symptome bei Patienten mit chronisch obstruktiver-Atemwegserkrankung (COPD). **Gegenanzeigen:** Bekannte Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile des Arzneimittels. **Hilfsstoffe:** Norfluran, Ethanol, Salzsäure. **Inhaber der Zulassung:** Chiesi Farmaceutici S.p.A., 43100 Parma, Italien. **Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln oder sonstige Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit, Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen, Nebenwirkungen sowie Gewöhnungseffekten sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen. Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Wirkstoffgruppe:** ATC-Code: R03 AC13 **Erstellungsdatum:** November 2012

Referenzen:
1) Fachinformation Stand November 2012
2) Häussermann S et al., J Aerosol Medicine 2007; 20: 331–41.
3) Acerbi D et al., Pulmonary Pharmacology & Therapeutics 2007; 20: 290–303, Lungendeposition pMDI 31 % ±11 % gemessen bei gesunden Patienten

346/TCP/FORAIR/AT/06-2012

Eosinophilie im Blut und assoziierte Lungenerkrankungen

J. Löffler-Ragg[1], R. Frank[2], Ch. M. Kähler[1]

Zusammenfassung: Zu den eosinophilen Erkrankungen gehören verschiedenste reaktive und neoplastische Krankheitsbilder. Um irreversible Organschäden zu vermeiden, ist es wichtig, etablierte diagnostische Kriterien zu verwenden, entsprechende Staginguntersuchungen durchzuführen und nach molekularen Therapietargets zu suchen. In diesem Review werden aktuelle Konzepte zur Pathogenese der Eosinophilie, sowie Klassifikation und diagnostische Algorithmen mit Schwerpunkt Bluteosinophilie und eosinophile Lungenerkrankungen dargestellt.

Keywords: Eosinophilie, Hypereosinophilie

Summary: Blood Eosinophilia and Associated Lung Diseases. Eosinophilic disorders comprise various reactive and neoplastic disorders. To prevent irreversible organ damage, it is important to use established diagnostic criteria, to perform all appropriate staging investigations, and to search for molecular targets of therapy. In this article, we review current concepts in the pathogenesis of eosinophilia, its classification and diagnostic algorithms with focus on the presence of blood eosinophilia and eosinophilic lung disease. **J Pneumologie 2013; 1 (1): 25–31.**

Key words: eosinophilia, hypereosinophilia

Einleitung

1879 von Paul Ehrlich erstbeschrieben, kennt man den eosinophilen Granulozyten heute in verschiedensten medizinischen Disziplinen als Protagonisten von Krankheitsbildern [1]. Insbesondere in der Lunge und in der Haut gibt es zahlreiche Manifestationen. Der Blick über das eigene Fachgebiet hinaus, insbesondere das zusätzliche Vorliegen einer Bluteosinophilie, erfordert Kenntnisse über Ursachen der Eosinophilie und eine systematische Abklärung, um Organschäden zu vermeiden und dem Patienten die richtige Therapie zuführen zu können. Diese Übersichtsarbeit stellt die Bedeutung der Bluteosinophilie im Kontext mit eosinophilen Lungenerkrankungen dar.

Definition, Ursachen und Klassifikation der Hypereosinophilie

Der eosinophile Granulozyt gehört zu den Leukozyten und ist Teil der zellulären Immunabwehr. Der Name des Eosinophilen bezieht sich auf den Farbstoff Eosin, mit dem er angefärbt werden kann („eos“ = altgriechisch Morgenröte). Diese Zellen enthalten Granula mit basischen Proteinen, wie z. B. die inflammatorischen Mediatoren major basic protein (MBP), eosinophilic cationic protein (ECP), eosinophil peroxidase (EPO) und eosinophil-derived neurotoxin (EDN), lysosomalen hydrolytischen Enzymen und Peroxidase [2]. Antikörpervermittelt (v. a. IgE) kann der Inhalt dieser Vesikel an die Umgebung abgegeben werden. Physiologisch machen diese Substanzen in der Abwehr von Viren, Bakterien und Parasiten Sinn. Allerdings kann der Inhalt der Granula eine direkt toxische Gewebeschädigung, schwere Entzündung, Fibrose und Thrombose bedingen.

Aus dem [1]Schwerpunkt Pneumologie – USPH/USID Innsbruck, Universitätsklink für Innere Medizin VI, Infektiologie und Immunologie/Tropenmedizin, Rheumatologie und Pneumologie, und [2]Universitätsklinik für Radiologie, Medizinische Universität Innsbruck (MUI), Innsbruck, Österreich

Korrespondenzadresse: a.o. Univ.-Prof. Dr. med. Judith Löffler-Ragg, Universitätsklinik für Innere Medizin VI, Schwerpunkt Pneumologie – USPH/USID Innsbruck, Medizinische Universität Innsbruck (MUI), Anichstraße 35, A-6020 Innsbruck, E-mail: judith.loeffler@i-med.ac.at

Eosinophile entstehen aus pluripotenten hämatopoetischen Progenitorzellen unter dem Einfluss regulatorischer Zytokine, vor allem Interleukin-5 (IL-5), Interleukin-3 (IL-3) und GM-CSF, und sind an der Regulation von Entzündungsprozessen und Immunreaktionen beteiligt. Physiologisch findet man eine geringe Anzahl an Eosinophilen im Knochenmark, in Lymphknoten und in Schleimhäuten der Atemwege und des Gastrointestinaltraktes [2]. In den meisten anderen Geweben und Organen sind bereits niedrige Zahlen an Eosinophilen pathologisch. Eosinophile Granulozyten wandern unter verschiedenen physiologischen und pathologischen Bedingungen aus dem Blut in diverse Organe aus, u.a. in Lymphknoten, in den Gastrointestinaltrakt und in die Haut. Prozesse, die mit der Bildung der oben genannten Interleukine einhergehen, wie beispielsweise Allergien, Infektionen (v. a. Helminthosen), Autoimmunerkrankungen oder Tumore können „reaktiv“ zu einer erhöhten Rekrutierung von Eosinophilen führen. Im Gegensatz dazu kann es durch unterschiedliche pathogenetische Mechanismen, wie beispielsweise Mutationen, in Progenitorzellen zu einer primären (nicht-reaktiven) Vermehrung von Eosinophilen kommen. Harmlos hingegen ist die physiologisch zu findende, passagere Eosinophilie < 10 % in der Abheilungsphase bakterieller Entzündungen.

Die normale Anzahl an Eosinphilen im peripheren Blut liegt bei ca. 1–4 % aller Leukozyten, bzw. unter 500/µl [3]. Die Bluteosinophilie kann unterteilt werden in einen milde Eosinophilie (bis 1500×10^9/l), eine moderate (> 1500×10^9/l) und eine schwere Eosinophilie (> 5000×10^9/l) [4]. Der Begriff Hypereosinophilie (HE) soll verwendet werden, wenn eine Bluteosinophilie > 1500/µl vorliegt [5]. Diese Grenze ist zwar willkürlich gewählt, jedoch steigt ab dieser Anzahl das Risiko für eine potentielle Organschädigung.

Die meisten Patienten mit leichtgradiger Eosinophilie sind beschwerdefrei. Bei symptomatischer Erkrankung ist das klinische Bild sehr variabel. Neben unspezifischen Allgemeinsymptomen wie Fieber, Nachtschweiß, Gewichtsverlust ist es abhängig vom Vorliegen, dem Ausmaß und der Lokalisation einer eosinophilen Organinfiltration und konsekutiven Organdysfunktion. Hierbei werden dann insbesondere Herz (Endo-/

Myo-/Perikarditis, Endo-/Myokardfibrose, restriktive Kardiomyopathie, Thrombembolie), Lunge (Asthma bronchiale, Lungeninfiltrate, Lungenfibrose, Pleuraerguss), Haut (Pruritus, Exanthem, Urtikaria), der Gastrointestinaltrakt (Gastritis, Kolitis, Hepatopathie, Hepato-/Splenomegalie, Aszites) die Lymphknoten und das zentrale und/oder periphere Nervensystem oder Knochen in Mitleidenschaft gezogen.

Abhängig von der zugrundeliegenden Ursache differenziert man seit 2011 eine primäre (neoplastische) HE (HE_N), wo die Eosinophilen als klonale Zellen betrachtet werden, von einer sekundären (reaktiven) HE (HE_R) [6]. Die idiopathische HE heißt nun HE unklarer klinischer Signifikanz (HE_{US}). Selten findet man auch familiärer Formen (HE_F).

Über Jahrzehnte wurde als Hypereosinophiles Syndrom (HES) nach Chusid et al. eine HE mit Organmanifestation über sechs Monate ohne Hinweis für eine reaktive oder primäre Ursache definiert [7]. Nun spricht man von einem HES, wenn eine HE mit Organbeteiligung vorliegt, unabhängig von der Ursache [8]. HES ist bei erkrankten Patienten mit Hypereosinophilie initial auch als Arbeitsdiagnose akzeptiert, und je nach Aufklärung der Ursache differenziert man dann ein primäres (neoplastisches) HES, ein sekundäres (reaktives HES), bzw. ein idiopathisches HES, falls die Ursache unklar bleibt.

Kasuistik

Fall 1

Ein 30-jähriger beklagt seit fünf Jahren Husten, Nasennebenhöhlenbeschwerden, einen intermittierenden Hautausschlag und Leistungsknick. Es zeigt sich eine Bluteosinophilie über 20 %. 2007 und 2010 wird eine BAL durchgeführt, die jeweils das Bild einer chronischen Bronchitis sowie einer Alveolitis mit 9 % Lymphozyten, 18 % Eosinophilen und 15 % neutrophilen Granulozyten zeigt. Es wird sowohl an ein Asthma, als auch an eine allergische pulmonale Aspergillose gedacht, die serologisch nicht bestätigt werden kann. Für das klassische Bild einer eosinophilen Pneumonie waren die Eosinophilen in der BAL zu niedrig. Bei chronischer Sinusitis mit kompletter Verschattung der rechten Kieferhöhle und des Sinus frontalis wird auch ein sinubronchiales Syndrom vermutet. Der Patient ist infolge immer wieder steroidpflichtig.

Erst 2011 erfolgt eine hämatologische Vorstellung. Zu diesem Zeitpunkt liegt eine Eosinophilie von 28 % vor (bei 9300 Leukozyten). Das Differentialblutbild, Vitamin B12 und LDH waren unauffällig, auch keine Splenomegalie. Allerdings kann ohne Knochenmarkpunktion binnen zwei Tage aus dem peripheren Blut die molekulargenetische Diagnose einer FIP1L1-PDGFRA-positiven myeloiden Neoplasie diagnostiziert werden und der Patient wird erfolgreich auf eine Therapie mit 100 mg Glivec®eingestellt (Abbildung 1).

Fall 2

Eine 25-jährige Rheumapatientin kommt 3/2013 mit Husten seit 3 Tagen, Fieber und reduziertem Allgemeinzustand an die Notfallaufnahme. Sie hat mit 2 Liter O_2 eine Sättigung von 90 %. Im Röntgen zeigen sich in den Oberlappen beidseits ausgedehnte pneumonische Infiltrate. Im Thorax-CT imponieren diese als ausgedehnte beidseitige Konsolidierungen und Milchglasareale (Abbildung 2). Laborchemisch zeigt sich ein CRP von 13 mg/dl (Normwert < 0,07 mg/dl). Im peripheren Blut zeigt sich eine Eosinophilie von 14 %. Mit V.a. auf eine bakterielle Pneumonie wird initial mit Tazonam 3 × 4,5 g intravenös begonnen und die Pneumologie kontaktiert. Dabei

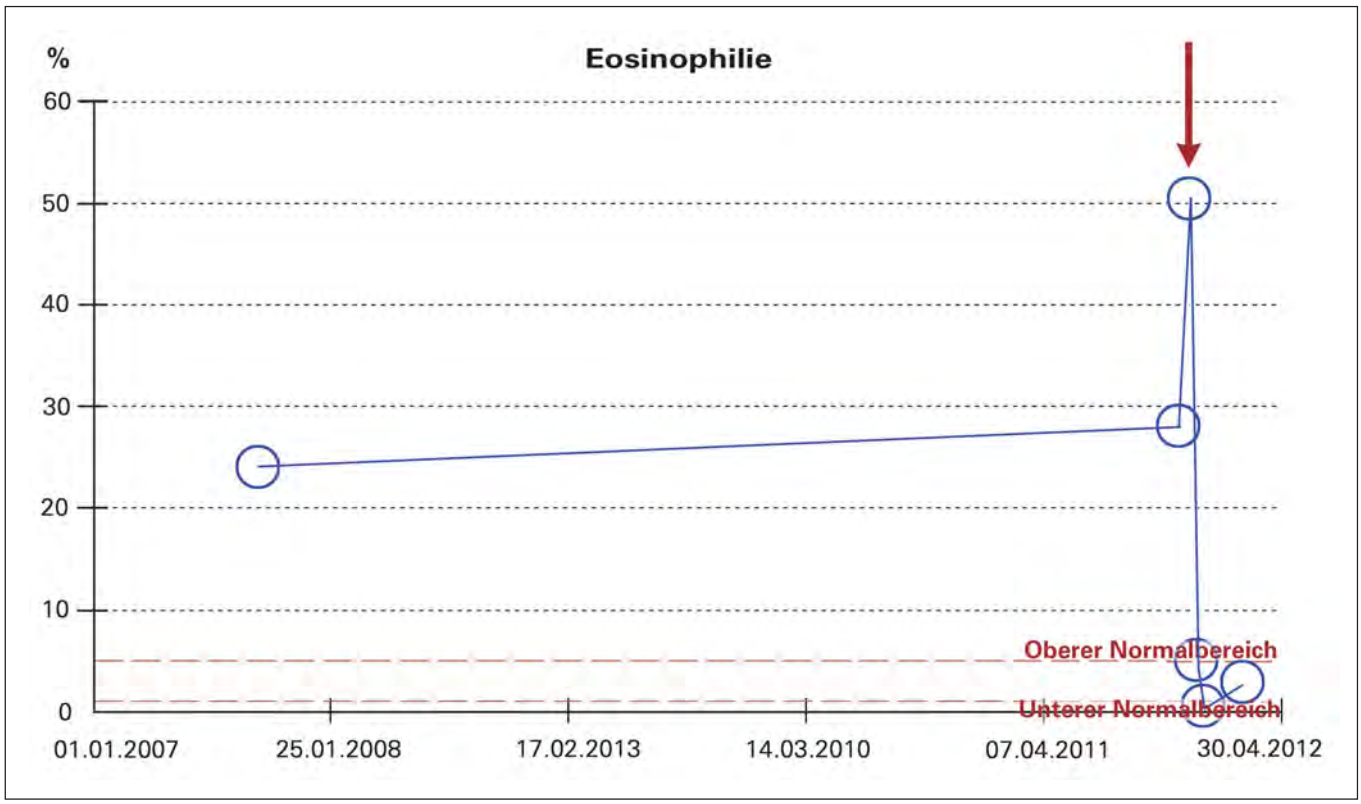


Abbildung 1: Therapie-Response bei chronischer HE mit Lungensymptomatik nach Diagnose einer FIP1L1-PDGFRA-positiven hämatologischen Erkrankung und Therapiebeginn mit 100 mg Imatinib (Glivec®) (siehe Kasuistik 1).

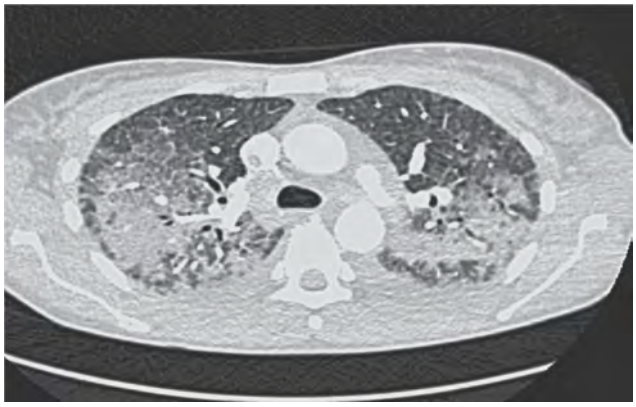


Abbildung 2: Ausgedehnte beidseitige Infiltrate und Milchglasareale bei einer Salazopyrin-getriggerten akuten eosinophilen Pneumonie (siehe Kasuistik 2).

wird die Verdachtsdiagnose einer akuten eosinophilen Pneumonie gestellt und eine BAL durchgeführt. Hier zeigt sich eine massive Eosinophilie von 61 % und es kann die Diagnose einer akuten eosinophilen Pneumonie gestellt werden. Als Trigger ist die Einnahme von Salazopyrin seit 2 Monaten zu diskutieren, weshalb diese Medikation abgesetzt wird. Unter einer Therapie mit oralem Kortison kommt es zu einer raschen Besserung von Klinik und Bildgebung.

Fall 3

Im Frühjahr 2004 beklagt eine 28-jährige Patientin im Rahmen ihrer 2. Schwangerschaft Müdigkeit, Abgeschlagenheit und Gelenkschmerzen. Drei Monate später wird sie mit einer Pneumonie mit persistierendem Husten und persistierender massiver Leukozytose und Eosinophilie zur Abklärung in einem peripheren Krankenhaus aufgenommen. Es bestehen auch Durchfälle. In der Anamnese auch ein Asthma bronchiale seit zwei Jahren. Im Status fallen ein exspiratorisches Giemen, eine Tachykardie und Hautpilz-verdächtige Hautveränderungen auf. Laborchemisch sind pathologisch: Leukozyten 31.000/µl, Thrombozyten 553.000/µl, Eosinophilie 65 %, CRP 38,8 mg/l, BSG 50/80, GOT 59 U/l, GPT 101 U/l, LDH 595 U/l, CK 1492 U/l, CK-MB 74 U/l, IgE 1687,8; Harnstatus Blut+; normal waren: restliches Routinelabor, HIV, Hepatitisserologie, CMV, Toxoplasmose, kein Wurmeiernachweis, keine Autoantikörper (inkl. ANCA). Die Knochenmarkuntersuchung zeigte eine ausgeprägte Eosinophilenvermehrung. Im Allergietest wurde eine Polysensibilisierung auf Bäume und Gräser festgestellt.

Die weitere Abklärung erbrachte CT-morphologisch periphere pulmonale Infiltrate (Abbildung 3), verschattete Nasennebenhöhlen, den V.a. eine posterolaterale Ischämie des Herzens und konnte noch eine distale, symmetrische Polyneuropathie, eine eosinophile Enteritis und eine eosinophilenreiche leukozytoklastische Vaskulitis der Haut sichern. In Zusammenschau waren somit alle ACR-Kriterien für ein Churg-Strauss-Syndrom gegeben. Die Patientin erhielt eine Induktionstherapie mit Kortison und Cyclophosphamid, eine Erhaltungstherapie mit Kortison und Mycophenolat-Mofetil, und zuletzt bei häufigem „Minor Relaps“ und erneut hohem Kortisonbedarf eine Therapie mit Infliximab.

Reaktive Eosinophilie

Eine Vermehrung der Eosinophilen findet man – weltweit gesehen – am häufigsten reaktiv in Zusammenhang mit Allergien, Parasitosen und Medikamenteneinnahme (inkl. Phytopharmaka) [9]. Allergien wie beispielsweise bei Asthma verursachen in der Regel nur eine geringe Erhöhung der Eos über den Normwert. Mit Ausnahme bei der allergischen bronchopulmonalen Aspergillose wären Werte über 10 % bzw. sogar eine Hypereosinophilie sehr ungewöhnlich.

Eine genaue Medikamentenanamnese und ein Screening der Medikamentenliste nach bekannten Reaktionsmustern auf der Homepage www.pneumotox.com kann eine mögliche Ursache von Eosinophilie und assoziierter Organproblematik aufklären. In der Lunge können Medikamente das Muster aller „idiopathischen“ eosinophilen Lungenerkrankungen induzieren, wie einfache, flüchtige, pulmonale Infiltrate (Löffler-Syndrom), akute eosinophile Pneumonie, chronische eosinophile Pneumonie, Churg-Strauss-Syndrom oder einen isolierten eosinophilen Pleuraerguß. Insbesondere sind dies Nitrofurantoin, Captopril, Amiodaron, Phenytoin, Bleomycin, Methotrexat und jodhaltige KM [10]. Bereits die einmalige

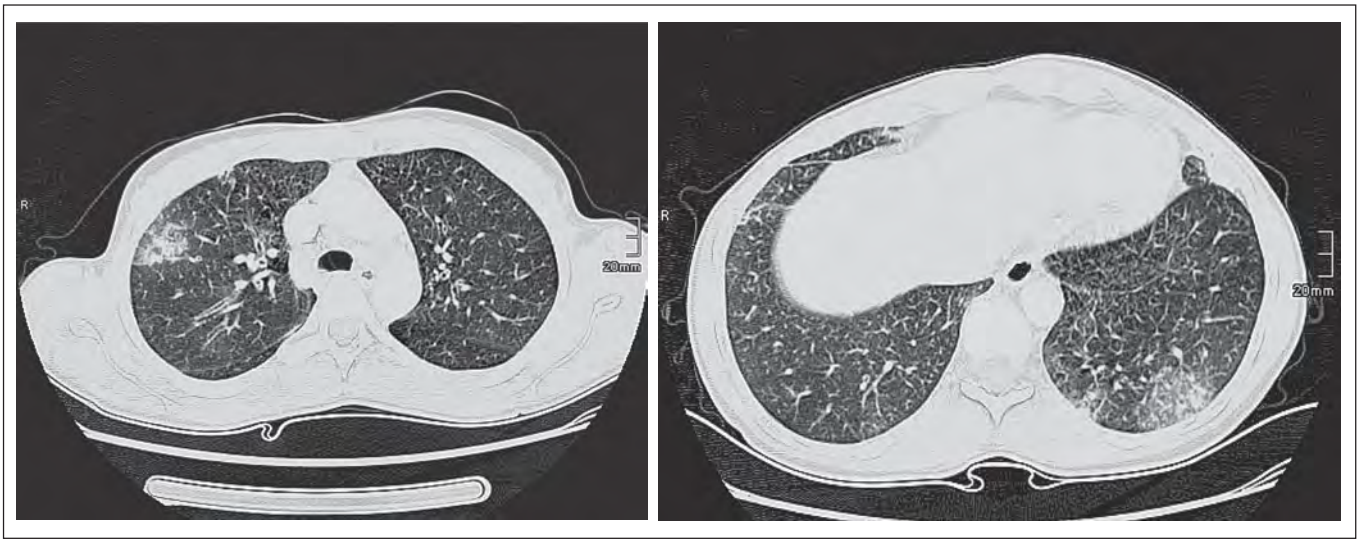


Abbildung 3: Typische periphere Infiltrate einer Patientin mit einer eosinophilen Lungenerkrankung (Churg-Strauss-Syndrom) (siehe Kasuistik 3).

Einnahme von Nitrofurantoin kann eine eosinophile Pneumonie induzieren, die sich zwei bis zehn Tage nach Therapiebeginn mit trockenem Husten, Fieber, Schüttelfrost und Luftnot manifestiert. Erwähnenswert ist auch, dass bei ACE-Hemmern nebst dem häufigen ACE-Hemmer-Husten gelegentlich auch eine milde Bluteosinophilie mit eosinophilen Infiltraten, subakuter interstitieller Pneumonie und Pleura-/Perikarderguß gesehen werden kann [10]. Die Behandlung medikamentös induzierter eosinophiler Lungenerkrankungen besteht primär in einem Absetzen der verursachenden Medikamente und – falls klinisch indiziert – der Gabe von Glukokortikoiden (insbesondere bei Nitrofurantoin und Bleomycin). Den medikamentösen „Super-GAU" mit ausgeprägter Klinik, Hautausschlag und Organmanifestationen mit hoher Letalität stellt die sogenannte DRESS (Drug-related eosinophilia with systemic symptoms) dar [11].

Bei Reiserückkehrern mit pulmonaler Symptomatik und Eosinophilie muss man insbesondere an die Larvenmigration von Würmern denken. Bzgl. einer Übersicht über den Lebenszyklus der verschiedensten Wurmarten und der relevanten Diagnostik wird auf Ehrhardt et al. 2008 verwiesen [12]. Speziell erwähnenswert ist das tropische eosinophile Asthma (tropische pulmonale Eosinophilie, Pseudotuberkulose), ein Erkrankungsbild mit Eosinophilie und Ausprägung von Asthma, miliaren Herden und Lungenfibrosierung, welches durch Filarien verursacht werden kann, die nicht im Stuhl nachweisbar sind und eine immunologische Diagnostik erfordern. Aber auch bei uns können Parasiten relevant sein (siehe Diagnostik und Differentialdiagnosen).

Eine Bluteosinophilie und Lungenbefunde sind häufig auch mit bereits bekannten bzw. zu diagnostizierenden Grunderkrankungen wie Autoimmunerkrankungen, Sarkoidose, Lymphome und malignen Tumoren assoziiert, und auch nach Transplantation und Strahlentherapie zu finden [13].

Primäre Eosinophilien

Nach bestmöglichem Ausschluss einer reaktiven Eosinophilie soll bei persistierender HE eine hämatologische Abklärung veranlasst werden [14]. Dabei kann es klinisch und im Blut-/Differentialblutbild bereits Hinweise für eine hämatologische Grunderkrankung geben, aber auch wie im Fall 1 gezeigt nur eine isolierte Eosinophilie vorliegen. Bei Leukozytose (Neutrophilie) mit und ohne Linksverschiebung, hyperzellulärem Knochenmark mit und ohne Fibrose, Vitamin-B12-Erhöhung und/oder Splenomegalie sollte zunächst eine Assoziation mit einer der in der WHO-Klassifikation 2008 definierten myeloiden Neoplasien wie AML, myeloproliferative Neoplasien (CML, Polyzythämie, Mastozytose …), MDS und CMML abgeklärt werden [15, 16]. Die Zuordnung ist nicht immer so klar, schon gar nicht dem „Nicht-Hämatologen", und erfordert von dieser Fachdisziplin die Integration unterschiedlichster Befunde.

Eine gleichzeitig bestehende Basophilie muss an die CML oder eine Allergie denken lassen, während eine gleichzeitig bestehende Monozytose einen Hinweis auf eine CMML, eine systemische Mastozytose, aber auch auf eine chronische Infektion liefern kann. Eine veränderte Thrombozytenzahl und/oder Hämoglobinkonzentration ist in der Regel ein Hinweis für eine hämatologische Grunderkrankung oder einen sehr ausgeprägten reaktiven (entzündlichen, tumorösen oder infektiösen) Prozess. Manchmal lassen sich eosinophile Myelozyten oder Promyelozyten nachweisen, seltener zeigen sich blastäre Vorstufen.

Die Knochenmarkzytologie, -histologie und -genetik kann zur differenzialdiagnostischen Klärung beitragen. Wichtige Parameter sind hierbei Dysplasiezeichen, Blasten, Mastzellen und Fibrosegrad [6]. Eine systemische Mastozytose sollte durch adäquate immunhistochemische Färbungen mit Tryptase, CD117, CD25 und eine molekulare Analyse auf KIT D816V nicht übersehen werden. Typischerweise sind hierbei auch die Serum-Tryptase erhöht, sowie eine Splenomegalie und Lymphadenopathie vorliegend.

Von besonderer Bedeutung ist der Nachweis einer spezifischen myeloischen und lymphatischen Neoplasie mit Eosinophilie und Rearrangierung von PDGFRA, PDGFRB oder FGFR1 (MLN-Eo) [15]. Bei 5–15 % der Patienten mit V.a. nicht-reaktive Eosinophilie kann eines von über 30 bislang identifizierten Fusionsgenen unter Beteiligung von PDGFRA, PDGFRB oder FGFR1 detektiert werden [6]. Das mit Abstand häufigste Fusionsgen ist FIP1L1-PDGFRA, das durch eine interstitielle Deletion von etwa 800 kb auf Chromosomenbande 4q12 entsteht; es sollte mittels RT-PCR bei allen Patienten mit unklarer HE im peripheren Blut untersucht werden [17]. Im Knochenmark finden sich hierbei neben der Hyperzellularität regelmäßig eine mitunter deutliche Fibrose und locker verteilte, vermehrte Mastzellen. Bei Nachweis von FIP1L1-PDGFRA im peripheren Blut ist in der Regel jedoch keine KM-Punktion mehr erforderlich. Die Serum-Tryptase ist hierbei meist auf Werte bis 50 µg/l erhöht (normal < 11,4). Die Entdeckung dieser molekulargenetischen Entitäten hat insofern einen Durchbruch gebracht, als der Nachweis dieser Fusionsgene von hoher therapeutischer und prognostischer Relevanz ist.

Wenn atypische genetische Aberrationen und/oder eine Vermehrung von Blasten im Knochenmark < 20 % vorliegt und keine andere klar definierte myeloide Neoplasie (wie z. B. eine BCR-ABL-positive CML oder die eben beschriebene MLN-Eo) diagnostiziert werden kann, so liegt nach der aktuellen WHO-Klassifikation eine sogenannte chronische Eosinophilenleukämie (CEL), „not otherwise specified" (CEL-NOS), vor [15].

Eine weitere „hämatologische Besonderheit" ist der Nachweis eines aberranten T-Zell-Klons durch FACS- oder PCR-Analyse (in 5–25 % der Fälle), der vermehrt eosinophilopoetische Zytokine produziert, z. B. IL-3, IL-5 und/oder GM-CSF, und dadurch Eosinophile rekrutiert [18, 19]. In einigen Publikationen, aber nicht in der WHO-Klassifikation, wird dafür die Bezeichnung lymphoproliferative Variante des HES (L-HES) oder T-Zell-assoziiertes HES verwendet.

Therapeutisch wird der Hämatologe bei Nachweis eines PDGFR-Fusionsgenes in erster Linie Imatinib wählen. Die hämatologischen Remissionsraten liegen insbesondere bei FIP1L1-PDGFRA bei 95–99 % [20]. Steroide können zwar auch bei hämatologischer Grunderkrankung die absolute Zahl

der Eos und die Schäden der Organinfiltration unter Umständen positiv beeinflussen, mit einem langfristig anhaltenden Effekt ist jedoch nicht zu rechnen (mit Ausnahme wohl des L-HES). Desweiteren schöpft diese Disziplin bei Nachweis einer spezifischen hämatologischen, WHO-definierten Erkrankung (siehe oben) aus einem Arsenal von Therapeutika bis hin zur Stammzelltransplantation. Bei myeloproliferativen Grunderkrankungen häufig eingesetzte zytoreduktive Substanzen sind Hydroxyurea und Interferon-alpha. Desweiteren besteht bei IL-5-Erhöhung die Option für eine Antikörpertherapie mit Mepolizumab (Anti-IL-5) [21].

Fokus eosinophile Lungenerkrankungen

An eine eosinophile Lungenerkrankung im speziellen ist zu denken, wenn ein kompatibles Infiltrat in der Bildgebung vorliegt, sowie eine erhöhte periphere Eosinophilie oder eine gesicherte Gewebseosinophilie (BAL, Biopsie). In Abhängigkeit von der Ursache und der Organmanifestation unterscheidet man verschiedenste Krankheitsbilder [22]. Zu den wenigen Gemeinsamkeiten dieser heterogenen Entitäten zählen periphere Infiltrate mit häufig wechselnder Lokalisation in der pulmonalen Bildgebung (typischerweise nichtsegmental, lappenübergreifend, teils interstitielles Muster; Abbildung 3).

Das Löffler-Infiltrat wurde ursprünglich bei einer Infektion durch Ascaris lumbricoides als benignes, flüchtiges, eosinophiles Infiltrat beschrieben [23]. Typisch ist eine periphere Eosinophilie und wechselnde pulmonale Infiltrate mit nur geringer klinischer Ausprägung. Dieses Syndrom kann heute ebenso als Folge eines Parasitenbefalls, medikamentös oder idiopathisch induziert werden.

Die akute eosinophile Pneumonie (AEP) ist eine schwere akut febrile Erkrankung, die mit einer schweren Hypoxämie, beidseitigen ausgedehnten pulmonalen Infiltraten (überwiegend Michglastrübung) und meist fehlender Bluteosinophilie einhergeht [22]. Die Diagnosesicherung mittels BAL zeigt > 25 % Eosinophilie (meist > 40 %). In der Regel besteht ein gutes Therapieansprechen auf hochdosierte Kortikosteroide über 2 Wochen [24]. Dieses Muster kann interessanter Weise nach rezentem Beginn des Rauchens, Wiederbeginn des Rauchens, nach toxischer Inhalation oder, wie in Kasuistik 2 gezeigt, auch durch Medikamente getriggert werden.

Die chronische eosinophile Pneumonie (CEP) hat meist einen schleichenden Beginn mit systemischen Symptomen wie Fieber, Schüttelfrost, Nachtschweiß, Husten, Appetitlosigkeit und Gewichtsverlust [22]. Die Thorax-Röntgenaufnahme zeigt häufig periphere (wandernde) Infiltrate. Etwa ein Drittel der Patienten hat außerdem ein Asthma bronchiale. Eine Bluteosinophilie ist in 80 % der Fälle gegeben, begleitet von einer ausgeprägten IgE-Erhöhung und in 50 % auch pANCA-Positivität. Eine BAL mit > 40 % Eosinophilen sichert die Diagnose (DD: tropische Eosinophilie). Eine deutliche Besserung der Symptome und der Röntgenbefunde ist oft schon innerhalb von 48 Stunden nach Beginn der Glukokortikoidtherapie zu beobachten.

Überlappend zur CEP sollte das Auftreten von Allgemeinsymptomen und extrapulmonalen Beschwerden beim Asthmatiker an das Vorliegen eines Churg-Strauss-Syndroms (CSS) denken lassen. Dieses komplexe Syndrom ist durch eine eosinophilenreiche und granulomatöse Entzündung des Respirationstraktes und eine nekrotisierende Vaskulitis der kleinen bis mittelgroßen Gefäße gekennzeichnet und läuft meist in drei Phasen ab [25]. Die prodromale Phase tritt typischerweise bei jungen Erwachsenen mit einer ausgeprägten allergischen Entzündung im Bereich der oberen und unteren Luftwege auf. Die dann scheinbare Besserung der Symptomatik geht mit der eosinophilen Phase einher: markante Bluteosinophilie, eosinophile Lungeninfiltrate und beispielsweise eosinophile Gastroenteritis mit Durchfall. Infolge kommt die vaskulitische Phase, die auch von Allgemeinsymptomen wie Gewichtsverlust, Nachtschweiss, Leistungsabfall, sowie subfebrilen Temperaturen gekennzeichnet ist. Nebst rheumatischen Beschwerden (transiente Polyarthralgien, Myalgien und Synovitiden) ist eine neurologische Beteiligung häufig, meist in Form einer schmerzhaften Mononeuritis multiplex oder einer diffusen Polyneuropathie. Die Hautbeteiligung präsentiert sich mit palpablen Purpura, Petechien und kutanen Noduli. Besonders wichtig ist es, eine mögliche Herzbeteiligung auszuschließen, da dies die häufigste Todesursache darstellt.

Gemäß den ACR-Kriterien wird das CSS mit einer Sensitivität von 85 % und einer Spezifität von 99,7 % diagnostiziert, wenn vier oder mehr der folgenden sechs Kriterien erfüllt sind: Asthma, Eosinophilie > 10 % im Differentialblutbild, Vorliegen einer Mononeuropathie oder Polyneuropathie, wechselnde pulmonale Infiltrate, Abnormalität des paranasalen Sinus, bioptischer Nachweis einer extravaskulären Eosinopilie. Im Gegensatz zu den anderen eosinophilen Lungenerkrankungen ist eine histologische Sicherung mit Biopsie anzustreben. Das Vorhandensein eines Asthmas bronchiale und des histologischen Nachweises einer nekrotisierenden Vaskulitis ist für die Diagnose eines CSS entscheidend. ANCA werden insgesamt nur bei 20–40 % der CSS-Patienten und dann insbesondere bei renalem Befall gefunden. Diese Autoantikörper sind weder ein Diagnosekriterium noch geeignete Verlaufsmarker.

Bei limitierter Organbeteiligung wird eine Induktionstherapie mit hochdosierten Kortikosteroiden durchgeführt, üblicherweise in der Dosis von 1 mg/kg/d mit Dosisreduktion über ein Jahr. Bei Steroidrefraktärität und multipler Organbeteiligung (Nierenbeteiligung mit Proteinurie > 1 g/d, Kreatinin > 1,58 mg/dl, Herzbeteiligung, gastrointestinaler oder ZNS-Beteiligung) wird Kortison mit Cyclophosphamid kombiniert (bevorzugt in Form einer i.v.-Stoßtherapie) [26–28]. In der Erhaltungstherapie werden niedrig dosiertes Kortison mit Azathioprin, Mycophenolat-Mofetil, Methotrexat oder Cyclosporin eingesetzt. In rezenten Berichten waren auch Biologika wie Anti-TNF-alpha-Antikörper, Anti-CD20-Antikörper, Anti-IgE-Antikörper und Anti-Interleukin-5-Antikörper wirksam, deren Stellenwert als „Rescue"-Therapie oder sogar Induktionstherapie erst weiter untersucht werden muss [21].

Bei Therapie-refraktären allergischen Asthmatikern und Patienten mit Cystischer Fibrose, insbesondere bei Bildgebung mit wechselnden Infiltraten und/oder Bronchiektasien, Abhusten von zähem Schleim oder bräunlichen Pfröpfen, sollte man an die Möglichkeit einer allergischen bronchopulmonalen Aspergillose (ABPA) denken (Häufigkeit bei Asthma 1–2 %,

bei CF 1–15 %) [29]. Bei dieser Typ I- und Typ III-Hypersensitivitätsreaktion vorwiegend gegen Aspergillus fumigatus (Asp. f.) wachsen Pilzmyzele in mukösen Pfröpfen in den Atemwegen von Asp. f.-sensibilisierten Patienten. Die dadurch induzierten immunologisch-entzündlichen Vorgänge zerstören das Bronchialepithel, die bronchiale Submukosa und das umliegende Lungenparenchym. Zu den Hauptdiagnosekriterien zählen Asthma bronchiale, akute/transiente Lungeninfiltrate, Sofortreaktion im Hauttest auf Asp. f., erhöhtes Gesamt-IgE (> 1000 ng/ml, bei CF > 2400 ng/ml), zentrale Bronchiektasen und spezifisches IgE und IgG gegen Asp. f. insbesondere vAsp. f. 4- und vAsp. f. 6-Posivität. Nebenkriterien sind Präzipitine gegen Asp. f., der Aspergillus-Nachweis im Sputum, Eosinophilie und die Spätreaktion im Hauttest auf Asp. f. Radiologisch finden sich nebst den pathognomonischen zentralen Bronchiektasien flüchtige Lungeninfiltrate und unterschiedliche Darstellungen von schleimgefüllten erweiterten Bronchien („mucoid-impaction“, Fingerhandschuh-Schatten, Zahnpasta-Schatten).

Therapeutisch sind Kortikosteroide Mittel der Wahl, in einer Dosis von 0,5 mg/kg/d mit Dosisreduktion über 3–6 Monate. Umstritten, jedoch zunehmend durchgeführt, ist die Pilzeradikation mittels Antimykotika [30]. In Einzelberichten wurden auch Erfolge nach Anwendung des Anti-IgE-Antikörper Omalizumab gezeigt.

Diagnostik und Differentialdiagnosen

Bei Vorliegen einer persistierenden Eosinophilie, insbesondere einer Hypereosinophilie, ist eine systematische Abklärung hinsichtlich der Genese (reaktiv, primär, idiopathisch) und hinsichtlich der Organmanifestationen erforderlich (Tabelle 1) [13]. Die pulmonalen und hämatologischen Manifestationen wurden bereits gesondert abgehandelt. Fokussiert gesehen gibt es für schwere Eosinophilien nur folgende Differentialdiagnosen: CSS, neoplastisches HES, DRESS oder bestimmte Parasitosen wie tropische Eosinophilie oder Leberegel. Laut Expertenkreisen soll bei einer absoluten Eosinophilie ab 1500 aktiv nach CSS gescreent werden (inklusive kardiale und neurologische Untersuchung). Die Differenzialdiagnose zwischen reaktivem oder primärem HES ist im Einzelfall häufig schwierig und eine sichere Zuordnung aufgrund überlappender, unspezifischer Symptomatik nicht immer möglich. Beispielsweise bleibt die Diagnose eines CSS, wenn sie nur auf klinischen Parametern beruht, ohne bioptische Sicherung einer Vaskulitis, weiterhin suspekt für ein primäres HES. Es ist denkbar, dass es noch weitere, unentdeckte Mutationen gibt.

Folgende extrapulmonale Manifestationen, die auch unabhängig von der Ursache der HE (reaktiv oder primär) auftreten können, sind zu beachten:

Die **kardiovaskuläre Beteiligung** (insbesondere Endomyokardfibrose, Thrombose und Embolie) ist die schwerste Komplikation und häufigste Todesursache. Der Schweizer Internist Wilhelm Löffler hat im Jahre 1936 erstmals die nach ihm benannte endomyokardiale Fibrose beschrieben. Eine eosinophile Entzündung des Endokards kann die Bildung intrakardialer Thromben mit Embolien bedingen. Endstadium ist die fortgeschrittene Endo-/Myokardfibrose mit biventrikulärer Herzinsuffizienz. Bei HE ist auch ein Auftreten von extrakardialen thromboembolischen Ereignissen im venösen und arteriellen Gefäßsystem möglich (Leriche-Syndrom). Bei kardiovaskulärer Beteiligung ist daher auch immer eine Antikoagulation zu erwägen.

Tabelle 1: Diagnostik – Überblick

Anamnese
- Symptome (z. B. Husten, Dyspnoe, Diarrhoe, Gelenkschmerzen, …)
- Medikamente, Phytotherapeutika
- Berufsexposition, Tiere, Hobbies, Essgewohnheiten, Hinweise für verunreinigte Nahrungsmitttel (epidemisch: Eosinophilie-Myalgie-Syndrom, verunreinigtes Olivenöl, Spanien 1981, verunreinigtes L-Tryptophan, USA 1988)
- Komorbiditäten (Autoimmunerkrankung, PBC, …)

Status
- Insbesondere auf Hautauffälligkeiten achten!

Labor
- Routinelabor, Tryptase (erhöht bei PDGFR-Fusionsgenen u. systemem Mastozytose), Immunglobuline, IgE (unspezifisch, eher gegen MPN-Eo sprechend), Vitamin B12 (häufig erhöht bei MPN-Eo), LDH, Autoantikörper (ANA, ANCA)
- Trop T und NT-pro BNP
- Harnsediment
- Stuhl auf Parasiten und Parasitenserologie je nach Herkunft und Reisen
- HIV
- Allergologische Abklärung auf ABPA
- Hämatologisches Labor: BB, Differentialblutbild, Elektrophorese, B2-Mikroglobulin, Molekulargenetik aus peripherem Blut: FIP1L1-PDGFRA, KITD816V, JAK2V617F, bcr-abl, TCR-Rearrangement, FACS (CD3-/CD4+ T-Zellen?)

Apparative Untersuchungen
- Lungenfunktion, Thorax-Rö, Thorax-CT (periphere Infiltrate?)
- NNH-CT
- EKG, Echo, optional kardiales MRI
- Abdomensono (Milzgröße), optional Abdomen-CT (Lymphadenopathie)
- Zerebrale Bildgebung

Konsiliare
- Je nach Symptomatik: Haut, Hämatologie, Neurologie, HNO, ...

Invasive Untersuchungen
- Bronchoskopie mit BAL und Histologie
- Gastroskopie, Kolonoskopie (Stufenbiopsien, insbesondere für eosinophile Ösophagitis, auch auf Mastzellen färben, je nach Reiseanamnese auch Zwergfadenwurm!)
- Knochenmarkpunktion mit Zytologie, Histologie und Immunhistochemie (inkl. CD3, CD20, CD34, CD117, CD25 und Zytogenetik)
- Punktion von Ergüssen, Raumforderungen, Infiltraten, Hautauffälligkeiten

Als **gastrointestinale Beteiligung** kennt man die eosinophile Ösophagitis, Gastritis und Kolitis, die mit Dysphagie, Dyspepsie, Diarrhö, Malabsorption bis hin zur Perforation einhergehen. Das mögliche Vorliegen einer systemischen Mastozytose mit gastrointestinaler Infiltration (Erstbefund häufig eosinophile Kolitis) sollte immer durch immunhistochemische Untersuchungen ausgeschlossen werden. Die Serumtryptase ist hier praktisch immer deutlich erhöht. Eine Vergrößerung von Leber und insbesondere auch der Milz ist ein typischer Befund für das Vorliegen einer myeloproliferativen HE.

Prognostisch ungünstig ist auch eine **ZNS-Beteiligung**, die zu Verwirrtheit, Koordinationsstörungen, Ausfällen von zentralen und peripheren Nerven bis zur Hemiplegie führen kann. In erster Linie wird dies durch Mikrothromben und erst in zweiter Linie durch direkte Infiltration verursacht.

Das am häufigsten befallene Organ ist die **Haut** (z. B. Urtikaria, Pruritus, lokalisierte Papeln oder Knötchen). Der Dermatologe beurteilt, ob eine primäre Erkrankung der Haut (bzgl. der Differenzialdiagnose verweisen wir auf entsprechende Fachliteratur) oder eine sekundäre Manifestation einer systemischen Erkrankung vorliegt.

Bzgl. der **Parasitosen** (siehe auch reaktive Eosinophilie) sei noch erwähnt, dass unbedingt die Herkunft und Reiseanamnese zu berücksichtigen und mit dem Infektiologen oder Tropeninstitut die serologische Diagnostik sinnvoll einzugrenzen ist. Bei Reiserückkehrern werden 3 Stuhluntersuchungen gefordert, idealerweise mit Anreicherung. In Westösterreich kann sich die serologische Untersuchung auf Toxocara catis und cani, Ascaris und Fasciola hepatica beschränken. Vielen ist nicht bekannt, dass Fasciola hepatica (großer Leberegel) in Österreich endemisch ist, insbesondere in Rinderbeständen und eine Manifestation beim Menschen mit ausgeprägter Bluteosinophilie und Allgemeinsymptomatik und oft nur mit diskreter Leberwerterhöhung einhergeht. Entgegen vieler Annahmen macht der Fuchsbandwurm in der Regel keine Bluteosinophilie.

Bei Tropenrückkehrern oder Immigranten mit Eosinophilie und neu aufgetretenen Asthmabeschwerden ist auch an eine tropische Eosinophilie (Filarien) zu denken [31]. Eine weitere Besonderheit ist der Zwergfadenwurm (Strongyloides stercoralis), der nebst den Tropen auch in Bosnien und Serbien endemisch vorkommt. Bei Patienten dieser Herkunft ist insbesondere bei vorgesehener Immunosupression und Vorliegen einer Eosinophilie dieser Wurm auszuschließen, um ein mitunter fatales Hyperinfektionssyndrom zu vermeiden [32].

Relevanz für die Praxis

– Zusammengefasst sind eosinophile Erkrankungsbilder seltene, in ihrer Ursache sehr heterogene Entitäten und aufgrund z. T. geringer klinischer Ausprägung wohl auch unterdiagnostiziert. Eine systematische Abklärung nach zunächst reaktiven und dann primären Ursachen führt zur korrekten Diagnosestellung.

– Bei Vorliegen einer eosinophilen Lungenerkrankung sollte auch immer auf eine Bluteosinophilie geschaut werden, um eine mögliche Systemerkrankung, wo die Lunge nur ein Teilaspekt ist, nicht zu übersehen. Umgekehrt erfordert eine Bluteosinophilie einen Blick auf verschiedenste Organsysteme, wie beispielsweise die Beurteilung der Manifestation einer eosinophilen Lungenerkrankung.

– Reaktive und primäre Hypereosinophilien können zu schweren Organmanifestationen führen und die überlappenden Krankheitsbilder erfordern häufig eine interdisziplinäre Aufarbeitung.

– Den molekularen Fortschritt respektierend, sei nochmals festgehalten, dass zur Bestimmung des FIP1L1-PDGFRA-Fusionsgenes und zum Nachweis eines L-HES eine periphere Blutprobe ausreichend ist.

Literatur:

1. Simon D, Wardlaw A, Rothenberg ME. Organ-specific eosinophilic disorders of the skin, lung, and gastrointestinal tract. J Allergy Clin Immunol 2010; 126: 3–13; quiz 14–5.

2. Bystrom J, Amin K, Bishop-Bailey D. Analysing the eosinophil cationic protein – a clue to the function of the eosinophil granulocyte. Respir Res 2011: 12: 10.

3. Brigden M, Graydon C. Eosinophilia detected by automated blood cell counting in ambulatory North American outpatients. Incidence and clinical significance. Arch Pathol Lab Med 1997; 121: 963–7.

4. Rothenberg ME. Eosinophilia. N Engl J Med 1998; 338: 1592–600.

5. Valent P, Klion AD, Horny HP, Roufosse F, Gotlib J, Weller PF, Hellmann A, Metzgeroth G, Leiferman KM, Arock M, et al. Contemporary consensus proposal on criteria and classification of eosinophilic disorders and related syndromes. J Allergy Clin Immunol 2012; 130: 607–12.

6. Valent P, Gleich GJ, Reiter A, Roufosse F, Weller PF, Hellmann A, Metzgeroth G, Leiferman KM, Arock M, Sotlar K, et al. Pathogenesis and classification of eosinophil disorders: a review of recent developments in the field. Expert Rev Hematol 2012; 5: 157–76.

7. Chusid MJ, Dale DC, West BC, Wolff SM. The hypereosinophilic syndrome: analysis of fourteen cases with review of the literature. Medicine (Baltimore) 1975; 54: 1–27.

8. Simon HU, Rothenberg ME, Bochner BS, Weller PF, Wardlaw AJ, Wechsler ME, Rosenwasser LJ, Roufosse F, Gleich GJ, Klion AD. Refining the definition of hypereosinophilic syndrome. J Allergy Clin Immunol 2010; 126: 45–9.

9. Klion A. Hypereosinophilic syndrome: current approach to diagnosis and treatment. Ann Rev Med 2009; 60: 293–306.

10. Schreiber J. Medikamentös induzierte Lungenerkrankungen. Dt Med Woschr 2011; 136: 631–4.

11. Camous X, Calbo S, Picard D, Musette P. Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms: an update on pathogenesis. Curr Opin Immunol 2012; 24: 730–5.

12. Ehrhardt S, Burchard GD. Eosinophilie bei Tropenrückkehrern und Migranten. Dtsch Ärztebl 2008; 105: 801–7.

13. Mejia R, Nutman TB. Evaluation and differential diagnosis of marked, persistent eosinophilia. Semin Hematol 2012; 49: 149–59.

14. Simon HU, Klion A. Therapeutic approaches to patients with hypereosinophilic syndromes. Semin Hematol 2012; 49: 160–70.

15. Gotlib J. World Health Organization-defined eosinophilic disorders: 2012 update on diagnosis, risk stratification, and management. Am J Hematol 2012; 87: 903–14.

16. Klion AD. Eosinophilic myeloproliferative disorders. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2011; 2011: 257–63.

17. Cools J, DeAngelo DJ, Gotlib J, Stover EH, Legare RD, Cortes J, Kutok J, Clark J, Galinsky I, Griffin JD, et al. A tyrosine kinase created by fusion of the PDGFRA and FIP1L1 genes as a therapeutic target of imatinib in idiopathic hypereosinophilic syndrome. N Engl J Med 2003; 348: 1201–14.

18. Simon HU, Plötz SG, Dummer R, Blaser K. Abnormal clones of T cells producing interleukin-5 in idiopathic eosinophilia. N Engl J Med 1999; 341: 1112–20.

19. Helbig G, Wieczorkiewicz A, Dziaczkowska-Suszek J, Majewski M, Kyrcz-Krzemien S. T-cell abnormalities are present at high frequencies in patients with hypereosinophilic syndrome. Haematologica 2009; 94: 1236–41.

20. Gotlib J, Cools J. Five years since the discovery of FIP1L1-PDGFRA: what we have learned about the fusion and other molecularly defined eosinophilias. Leukemia 2008; 22: 1999–2010.

21. Wechsler ME, Fulkerson PC, Bochner BS, Gauvreau GM, Gleich GJ, Henkel T, Kolbeck R, Mathur SK, Ortega H, Patel J, et al. Novel targeted therapies for eosinophilic disorders. J Allergy Clin Immunol 2012; 130: 563–71.

22. Cottin V, Cordier JF. Eosinophilic lung diseases. Immunol Allergy Clin North Am 2012; 32: 557–86.

23. Löffler W. Zur Differentialdiagnose der Lungeninfiltrierungen – über flüchtige Infiltrate (mit Eosinophilie). Beitr Klin Tuberk 1932; 79: 368–92.

24. Rhee CK, Min KH, Yim NY, Lee JE, Lee NR, Chung MP, Jeon K. Clinical characteristics and corticosteroid treatment of acute eosinophilic pneumonia. Eur Respir J 2013; 41: 402–9.

25. Dunogué B, Pagnoux C, Guillevin L. Churg-Strauss syndrome: clinical symptoms, complementary investigations, prognosis and outcome, and treatment. Semin Respir Crit Care Med 2011; 32: 298–309.

26. Guillevin L, Pagnoux C, Seror R, Mahr A, Mouthon L, Le Toumelin P, (FVSG) FVSG. The Five-Factor Score revisited: assessment of prognoses of systemic necrotizing vasculitides based on the French Vasculitis Study Group (FVSG) cohort. Medicine (Baltimore) 2011; 90: 19–27.

27. Cohen P, Pagnoux C, Mahr A, Arène JP, Mouthon L, Le Guern V, André MH, Gayraud M, Jayne D, Blöckmans D, et al. Churg-Strauss syndrome with poor-prognosis factors: A prospective multicenter trial comparing glucocorticoids and six or twelve cyclophosphamide pulses in forty-eight patients. Arthritis Rheum 2007; 57: 686–93.

28. Comarmond C, Pagnoux C, Khellaf M, Cordier JF, Hamidou M, Viallard JF, Maurier F, Jouneau S, Bienvenu B, Puéchal X, et al. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss): clinical characteristics and long-term followup of the 383 patients enrolled in the French Vasculitis Study Group cohort. Arthritis Rheum 2013; 65: 270–81.

29. Greenberger PA. Clinical aspects of allergic bronchopulmonary aspergillosis. Front Biosci 2003; 8: s119–27.

30. Agarwal R. What is the current place of azoles in allergic bronchopulmonary aspergillosis and severe asthma with fungal sensitization. Expert Rev Respir Med 2012; 6: 363–71.

31. Klion AD. Filarial infections in travelers and immigrants. Curr Infect Dis Rep 2008; 10: 50–7.

32. Mejia R, Nutman TB. Screening, prevention, and treatment for hyperinfection syndrome and disseminated infections caused by Strongyloides stercoralis. Curr Opin Infect Dis 2012; 25: 458–63.

Asthma und Sport

K. Vonbank

Zusammenfassung: Patienten mit Asthma bronchiale zeigen oft eine eingeschränkte Leistungsfähigkeit durch eine Zunahme der Beschwerden unter Belastung. Auch ist die belastungsinduzierte Bronchokonstriktion häufig bei Kindern und Jugendlichen sowie körperlich aktiven Personen anzutreffen. Durch entsprechende Maßnahmen sowie eine medikamentöse Therapie können die Beschwerden sowie der Verlauf und die Lebensqualität deutlich verbessert werden.

Schlüsselwörter: Belastungsinduzierte Bronchokonstriktion, Asthma, Sport

Summary: Asthma and Physical Training. Asthma patients often limit physical exercise to avoid respiratory symptoms. However, exercise-induced bronchoconstriction is also common in children and adolescent persons as well as in athletes. Exercise-induced bronchoconstriction can be prevented or reduced by non-medical interventions as well as by medical treatment. **J Pneumologie 2013; 1 (1): 32–4.**

Key words: exercise-induced bronchoconstriction, asthma, exercise

Einleitung

Belastungsinduzierte Beschwerden treten bei bis zu 80 % der Patienten mit Asthma bronchiale auf und führen oft dazu, dass Anstrengungen vermieden werden. Abnahme der Leistungsfähigkeit sowie Einschränkung der Lebensqualität sind oft daraus resultierende Folgen. Auch bei sportlich aktiven Personen ohne Asthma bronchiale führen Belastungen insbesondere mit hoher Intensität oder bei extremen Bedingungen zu einer bronchialen Verengung, die als „exercise-induced bronchoconstriction (EIB)“ bezeichnet wird.

Die Prävalenz der EIB wird je nach Sportart zwischen 11 und 55 % angegeben, bei Patienten mit bekanntem Asthma bronchiale können Beschwerden bei Belastung in bis zu 90 % auftreten, vor allem bei Kindern und Jugendlichen. Besonders häufig betroffen sind Ausdauersportarten mit hoher Intensität, wie z. B. Triathleten, Radfahrer, Langläufer und Schwimmer. Ein Faktor, der eine wesentliche Rolle dabei spielt, ist das Training bei trockener, kalter Luft. So fand sich bei jedem 2. Sportler, der das Training bei Temperaturen von bis zu –20 °C absolvierte, eine belastungsinduzierte Bronchokonstriktion. Weitere Triggerfaktoren sind einerseits der Chlorgehalt in Schwimmanlagen, wobei eine direkte Korrelation mit dem Auftreten von Asthma und der kumulativen Chlorexposition aufgezeigt werden konnte, und andererseits Luftschadstoffe wie z. B. Eispartikel von Eisreinigungsmaschinen, die mit der gehäuften Prävalenz von EIB bei Eishockeyspielern in Zusammenhang gebracht werden. Neben der Trainingsform und den Bedingungen des Trainings ist eine atopische Prädisposition für die hohe Prävalenz des belastungsinduzierten Asthma bronchiale bei Athleten ausschlaggebend.

Definition und Symptome

Unter „exercise-induced bronchoconstriction“ (EIB) versteht man eine vorübergehende Einengung der Atemwege, die durch sportliche Betätigung ausgelöst wird und während bzw. erst nach Beendigung der Belastung auftritt, wobei das Maximum der Bronchokonstriktion 10–15 Minuten nach Abbruch der Belastung zu erkennen ist.

Die Symptome sind oft recht unterschiedlich und variieren von Person zu Person. Zu den häufigsten Symptomen zählen pfeifendes Atemgeräusch, Atemnot, Druckgefühl im Brustbereich, vermehrte Schleimsekretion und Husten. Aber oft zeichnet sich eine belastungsinduzierte Bronchokonstriktion nur durch eine Abnahme der Leistungsfähigkeit aus und das Gefühl „aus der Form“ zu sein. Die Variabilität ist besonders bei sportlich aktiven Personen sehr hoch und kein zuverlässiges Kriterium für die Diagnose.

Pathogenese

Die Pathogenese der belastungsinduzierten Bronchokonstriktion ist multifaktoriell und nicht vollständig geklärt. Zwei wesentliche Faktoren, die die Entstehung der belastungsinduzierten Bronchokonstriktion beeinflussen, sind einerseits die enorme Steigerung der Atemarbeit unter körperlicher Belastung mit mechanischer Stresseinwirkung und Veränderung der Osmolarität des Bronchialsystems und andererseits der Reiz unterschiedlichster Umweltfaktoren unter Trainingsbedingungen (Tabelle 1). Einer der möglichen Mechanismen, die für die Entstehung der bronchialen Hyperreagibilität unter Belastung beschrieben werden, sind thermoregulatorische Veränderungen, angeführt durch einen Abfall der Temperatur aufgrund der raschen und schnellen Atmung bei hohen Atemvolumina mit anschließender Erwärmung bei Abnahme der Ventilation. Andererseits werden Veränderungen der Osmolarität angeführt, die zu einer Aktivierung von Epithelzellen und Makrophagen führt. Beide Mechanismen führen zu einer Aktivierung verschiedenster inflammatorischer Prozesse mit Bronchokonstriktion sowie Veränderungen der Mikrozirkulation mit erhöhter Permeabilität und Ödembildung.

Diagnose und Differentialdiagnosen

Für die Diagnose der bronchialen Hyperreaktivität stehen unterschiedliche Provokationsverfahren zur Verfügung. Prinzipiell lassen sich Provokationstests mit direkten Stimuli (Metha-

Aus der Klinik für Innere Medizin II der Medizinischen Universität Wien

Korrespondenzadresse: OA Dr. med. Karin Vonbank, Klinik für Innere Medizin II, Medizinische Universität Wien, A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20, E-Mail: karin.vonbank@meduniwien.ac.at

Tabelle 1: EIB (Exercise-induced Bronchoconstriction) – Faktoren

Verstärkende Faktoren
- Kontinuierliche, intensive Belastung
- Kalte Umgebungsluft
- Hohe Luftverschmutzung
- Chlor/Kohlenmonoxide/Stickstoffdioxid
- Training trotz Infektion

Abschwächende Faktoren
- Intervalltraining, Aufwärmphase
- Feuchte, warme Luft
- Geringe Luftverschmutzung
- Allergenfreie Umgebung

cholin, Histamin) und Testverfahren mit indirekten Stimuli (EVH, Belastung, Mannitol) unterscheiden.

Die am häufigsten angewendeten Methoden zur Diagnose des belastunginduzierten Asthma bronchiale sind einerseits die eukapnische Hyperventilation (EVH) und andererseits die Methacholin-Provokation. Bei der eukapnischen Hyperventilations-Provokation handelt es sich um ein Testverfahren, wo der Proband über einen Zeitraum von 6 Minuten trockene Luft mit einem CO_2-Gehalt von 5 % ventiliert, mit einem Atemminutenvolumen entsprechend 85 % des MVV (maximum voluntary volume: FEV1 × 35). Vor und nach der Untersuchung (3 min, 5 min, 10 min, 15 min, 20 min) wird das FEV1 gemessen und ein Abfall des FEV1 von 10 % im Vergleich zum Ausgangswert als positiv gewertet. Bei Kindern wird die Provokation bevorzugt anhand einer Belastungsuntersuchung durchgeführt. Eine Belastungsdauer von 6–8 min mit einer Intensität von zumindest 80 % wird empfohlen, wobei auch bei dieser Untersuchung ein Abfall des FEV1 um mehr als 10 % als positiv angegeben wird (Tabelle 2).

Zu den häufigsten Differentialdiagnosen zählen einerseits ein durch Belastung ausgelöster inspiratorischer Stridor (exercise-induced inspiratory stridor), der bevorzugt bei gut trainierten, jungen Mädchen beschrieben wird, und durch den relativ engen Durchmesser der Larynxöffnung mit Verengung durch den inspiratorischen Druckunterschied unter Belastung beschrieben wird und andererseits die Stimmbanddysfunktion (vocal cord dysfunction) mit einer Prävalenz von ca. 5 %.

Tabelle 2: Provokationstests bei EIA

Methacholin-Provokation:
- PC20 < 4 mg/ml
- FEV_1-Abnahme ≥ 20 %
- pos. pred. value 100 %
- neg. pred. value 61 %
- Sensitivität 36 %
- Spezifität 100 %

Histamin-Provokation:
- ≥ 20 % Abnahme von FEV_1 bei einer Histaminkonzentration von 8 mg/ml

Exercise-Test:
- 6–8 Minuten Dauer
- FEV_1-Abfall ≥ 10 % (3, 5, 10, 15, 20 min nach Belastung)
- Eukapnische Hyperventilationsmethode (EVH):
- 6 min Hyperventilation mit 85 % des MVV
- FEV_1-Abfall ≥ 10 % (3, 5, 10, 15, 20 min nach Belastung)

Mannitol-Provokation: FEV_1-Abfall ≥ 15 %

Provokation mit hypertonem Salzlösungs-Aerosol: FEV_1-Abfall ≥ 15 %

Dabei zeigt sich eine plötzliche paradoxe Verengung der Glottis unter Belastung, begleitet von einem inspiratorischen Stridor und Leistungsabfall bis zur Hypoxämie. Bei beiden Differentialdiagnosen treten die Beschwerden hauptsächlich während der Belastung auf. Weitere Erkrankungen, die häufig differentialdiagnostisch abzuklären sind, wären das Post-nasal-drip-Syndrom bei chronischer Sinusitis, wobei eine Rhinitis mit bis zu 30 % Prävalenz angegeben wird, bei Sportlern und bei Schwimmern sogar bis zu 74 %. Andere häufige Differentialdiagnosen wären respiratorische Infekte bzw. chronische Bronchitis/COPD, sowie ein gastroösophagealer Reflux bzw. auch kardiale Erkrankungen.

Nicht zu unterschätzen ist trotzdem, dass häufig Beschwerden unter Belastung auch alleine mit einem Trainingsmangel und schlechter Fitness zu erklären sind.

Therapieempfehlung für belastungsinduziertes Asthma bronchiale

Die Therapie der EIB sollte sich primär an den allgemein gültigen Leitlinien der Asthmabehandlung orientieren.

Medikamentöse Therapie (Tab. 3)

Wenn Personen ohne zugrunde liegendes Asthma nur unter Belastung eine relevante Bronchokonstriktion aufzeigen, so sollte die Kontrolle der Symptome anhand kurz wirksamer Betamimetika erfolgen. Empfohlen wird eine Einnahme 10 bis 15 Minuten vor Belastung (Grade of recommendation A). Bei zugrundliegendem Asthma bronchiale wird eine antiinflammatorische Therapie alleine oder in Kombination mit einer Reliever-Substanz empfohlen, wobei das Mittel der Wahl niedrig dosierte inhalative Glukokortikoide sind. Auch der Leukotrienrezeptor-Antagonist wird zur Therapie des EIA angewendet, wobei die Wirksamkeit bei Kindern und Jugendlichen erhöht ist.

Sollte unter inhalativer Glukokortikoidtherapie keine entsprechende Kontrolle zu erreichen sein, sollten kurzwirksame Betamimetika vor Belastung angewendet werden (Grad A) bzw. eine Kombination mit langwirksamen Betamimetika (Grad B). Auch eine Kombination mit einem Leukotrien-Rezeptorantagonist ist möglich.

Anticholinergika und Theophylline spielen bei der Behandlung des EIA eine untergeordnete Rolle.

Nicht medikamentöse Therapie

Da Verletzungen des Bronchialepithels, insbesondere der kleinen Atemwege, hauptsächlich mit der Entstehung der

Tabelle 3: Therapieempfehlungen bei EIA

EIB ohne andere klinische Manifestationen	– β_2-Agonist 10–15 min vor Belastung
EIA in Kombination mit anderen Symptomen	– Inhalatives Kortison (niedrig-mäßiggradig) – β_2-Agonist – Leukotrienrezeptorantagonist
Fortbestehende Symptomatik trotz inhalativer Kortisontherapie bei EIA	– Langwirksames β_2-Mimetikum – Kombiniert mit Leukotrienrezeptorantagonist

belastungsinduzierten Bronchokonstriktion in Verbindung gebracht wird, wird anhand präventiver Maßnahmen versucht, die Veränderungen, die durch die Dehydrierung und durch den repetitiven oxidativen Stress bzw. durch die Noxen auftreten, zu vermindern.

Eine der möglichen Maßnahmen ist, die Temperatur der einzuatmenden Luft und den Wassergehalt zu erhöhen. Dies ist einerseits durch den Einsatz der Nasenatmung möglich, bzw. andererseits durch Verwendung entsprechender Gesichtsmasken. Da bei Steigerung der Ventilation unter Belastung auf über 35 Liter pro Minute automatisch ein Wechsel von Nasenatmung zu Nasen-/Mundatmung erfolgt, wird die Anwendung von entsprechenden Schutzmasken bei Temperaturen unter –15 °C empfohlen. Auch für Wettkämpfe gilt, dass Rennen über eine Dauer von 30 km bei einer Außentemperatur von –16 °C bzw. –18 °C für kürzere Distanzen nicht durchgeführt werden.

Bezüglich der Irritation durch den Gehalt an Stickstoff-Trichlorid (NCl_3) in den Schwimmbädern wird empfohlen, einen Maximalkonzentrationswert von 0,3 mg/m^3 im Schwimmbecken einzuhalten. Auch inhalative Reizstoffe wie Feinstaub, Ozone und NOx sind in Betracht zu ziehen. Zuletzt wurde bei den Sommerspielen in Beijing 2008 zum Teil erfolgreich versucht, durch Maßnahmen die Luftqualität zu verbessern.

Training / Warm-up-Perioden

Mittlerweile unumstritten ist die Erkenntnis, dass kurze, intensive Aufwärm-Perioden von 6–10 Minuten eine halbe Stunde bis 45 Minuten vor Belastung das Ausmaß der belastungsinduzierten Bronchokonstriktion signifikant verbessern kann.

Nicht so eindeutig waren die Studienergebnisse hinsichtlich der Verbesserung des Asthma bronchiale durch ein langwirksames, moderates Ausdauertraining. Was sich anhand der Datenlage aufzeigen ließ, ist, dass ein kontinuierliches Ausdauertraining neben der Verbesserung der Leistungsfähigkeit, die bei einem Großteil der Patienten mit Asthma bronchiale bereits frühzeitig eingeschränkt ist, auch die Lebensqualität der Asthmatiker signifikant verbessert werden konnte. Auch ließ sich zeigen, dass die Asthmakontrolle, gemessen anhand der Dosierung der medikamentösen Therapie und der Beschwerdehäufigkeit, sowie der Notwendigkeit der Spitalsaufenthalte signifikant reduziert werden konnte. Bezüglich der lungenfunktionellen Beeinflussung durch Training zeigt sich eine Verbesserung des PEF ohne wirklich signifikante Beeinflussung des FEV_1.

Doping

Nachdem Anfang der 1990er Jahre inhalative Betamimetika immer häufiger von Sportlern verwendet wurden, kam es 1993 erstmals zu Beschränkungen auf Asthmamedikamente durch das IOC. Es kam zu einem Verbot aller inhalativen β_2-Agonisten mit Ausnahme von Salbutamol und Terbutalin. Dies galt sowohl für Asthmatiker, als auch für alle anderen Sportler. Im Jahr 2001 wurden aufgrund von Studien, die den Zusammenhang von langwirksamen inhalativen β_2-Agonisten und der Leistungsfähigkeit untersuchten, auch die Medikamente Salmeterol und Formoterol zugelassen. So konnte aufgezeigt werden, dass die inhalative Anwendung von β_2-Agonisten in der empfohlenen Dosierung nicht zu einer leistungssteigernden Wirkung führt. Als maximale Dosierung werden für Salbutamol 1600 µg über 24 h angegeben, sowie für Formoterol 54 µg über 24 h. Falls für Formoterol eine höhere Dosierung als 54 µg über 24 Stunden verordnet wird, ist eine Medizinische Ausnahmegenehmigung (TUE) zu beantragen. Inhalative Glukokortikoide sowie Leukotrienrezeptor-Antagonisten, Antihistaminika, Anticholinergika und Anti-IgE-Präparate sind erlaubt. Provokationsuntersuchungen haben in der Regel eine Gültigkeit von 4 Jahren. Jährliche Kontrollen durch einen Lungenfacharzt sind erforderlich.

Zusammenfassung

Patienten mit Asthma bronchiale können durch entsprechende präventive Maßnahmen und medikamentöser Einstellung sportliche Leistungen und Aktivitäten ungehindert durchführen. Eine regelmäßige sportliche moderate Belastung führt zu einer Verbesserung der Asthmakontrolle und der Lebensqualität, sowie zu einer signifikanten Reduktion der Bedarfsmedikation.

Weiterführende Literatur:

McFadden ER Jr., Gilbert IA. Exercise-induced asthma. N Engl J Med 1994; 330: 1362–7.

Parsons JP, Mastronarde JG. Exercise-induced bronchoconstriction in athletes. Chest 2005; 128: 3966–74.

Heikkinen SAM, Quansah R, Jaakola JJK, Jaakola MS. Effects of regular exercise on adult asthma. Eur J Epidemiol 2012; 27: 397–407.

Ram FS, Robinson MS, Black PN. Effects of physical training in asthma: a systemic review. Br J Sports Med 2000; 34: 162–7.

Pneumologische Rehabilition – Warum? Wer? Wann? Wie? Wo?

R. H. Zwick

Kurzfassung: Pneumologische Rehabilitation hat in den letzten Jahren aufgrund der zunehmenden Evidenz deutlich an Bedeutung gewonnen. Es ist gesichert, dass nicht nur die Symptomatik der Patienten und deren Leistungsfähigkeit verbessert wird, auch die Exazerbationshäufigkeit und die Prognose der Patienten kann beeinflusst werden. Die Indikationen waren initial Asthma bronchiale und COPD, in den letzten Jahren hat sich jedoch gezeigt, dass es kaum pneumologische Entitäten gibt, die nicht rehabilitierbar wären. In diesem Review erfahren Sie, in welcher Form die ambulanten und stationären Rehabilitationsmöglichkeiten in Österreich eine optimale Versorgung pneumologischer Patienten gewährleistet.

Schlüsselwörter: Pneumologische Rehabilitation, medizinische Trainingstherapie, Atemmuskeltraining, Exazerbationen, Prognose

Abstract: Pulmonary Rehabilitation – Why? Who? When? How? Where? Pulmonary rehabilitation has considerably gained importance due to the increasing evidence within the last years. It is certain, that not only symptoms and exercise capacity improve, but also numbers of exacerbations and prognosis of patients can be influenced. The indications were Asthma and COPD initially, nowadays almost any pulmonary disease can be rehabilitated succesfully. This article reviews the possibilities of outpatient and inpatient pulmonary rehabilitation to provide optimal integrated patient care in Austria. **J Pneumologie 2013; 1 (1): 35–9.**

Key words: pulmonary rehabilitation, exercise, inspiratory muscle training, exacerbations, prognosis

Einleitung

Die Komplexität chronischer Erkrankungen geht weit über das Diagnostizieren und Behandeln der Lungenerkrankung mit entzündungshemmender und antiobstruktiver Pharmakotherapie hinaus. Mit dem Wissen um kardiovaskuläre Komorbiditäten, metabolisches Syndrom, Osteoporose, Myopathien, psychische Begleiterkrankungen und auch soziale Folgen, wie Teilhabe an der Gesellschaft, drohende Pflegebedürftigkeit oder die Arbeitsunfähigkeit bei pneumologischen Patienten, ist die pneumologische Rehabilitation zum Eckpfeiler einer evidenzbasierten ganzheitlichen Therapie geworden.

Warum?

Man muss zugeben, dass die Effektgrößen der pharmakologischen Therapie bei chronischen Erkrankungen ebenso wie bei COPD limitiert sind. Im Gegensatz dazu sind die Effekte der Rehabilitation, und hier im Speziellen der pneumologischen Rehabilitation, beachtenswert und kommen dem Ideal einer individualisierten ganzheitlichen Behandlung nahe. Im Vergleich mit anderen Rehabilitationsformen hat die pneumologische Rehabilitation die höchsten Effektgrößen [1]; diese sind anhand von zahlreichen randomisierten Studien und Metaanalysen [2] auf höchstem Evidenzgrad gesichert (siehe Tab. 1).

Verbesserung der Mortalität

Patienten mit COPD, die eine Rehabilitation durchführen, haben anschließend eine bessere körperliche Leistungsfähigkeit, weniger Atemnot, eine verbesserte Lebensqualität und weniger Exazerbationen und Krankenhausaufenthalte. Entscheidend ist jedoch der Effekt auf den wichtigsten Endpunkt, die Mortalität [3]. Physiologisch basiert dies auf einer Verbesserung der Sauerstoffaufnahme in den betroffenen Zellen, klinisch wissen wir um die Bedeutung der Exazerbationen auf die Verschlechterung der FEV1 und die Prognose des Patienten. Die Rehabilitation als individualisierte ganzheitliche Therapie kann hier entgegenwirken. Dies ohne Nebenwirkungen – selbst pneumologische Rehabilitation von Patienten mit pulmonaler Hypertonie ist effektiv und sicher [4].

Wer?

Neben der COPD hat sich in den letzten Jahren ein breites Spektrum an Indikationen etabliert (siehe Tab. 2).

COPD – Welcher Schweregrad, welches Alter?

Ein therapeutischer Effekt ist bei Patienten aller Schweregrade und auch im hohen Lebensalter belegt [5, 6]. Deshalb hat sich in allen Guidelines die Empfehlung einer pneumologischen Rehabilitation ab dem Stadium GOLD II bzw. Risikogruppe B durchgesetzt [7]. Gesetzlich ist diese Therapie sowohl für Erwerbstätige, wie auch für Nichterwerbstätige oder Pensionisten durch die Sozialversicherungsträger gewährleistet.

Andere pneumologische Erkrankungen – Wer nicht?

Neben der COPD gibt es mittlerweile ausreichende Evidenz für Patienten mit Asthma bronchiale, chronischer Bronchitis, Emphysem und Bronchiektasien. Dies betrifft zum Teil sehr junge Patienten, wie dies auch bei der Mukoviszidose [8] der Fall ist. Rezente Studien zeigen Effekte bei interstitiellen Lungenerkrankungen [9] und pulmonaler Hypertonie [4]. Dies ist deshalb von Bedeutung, da bis zur Studie von Mereles und Kollegen 2006 [10] ein körperliches Training bei Patienten mit pulmonaler Hypertension als kontraindiziert galt. Hinzu kommen prä- und postoperative Patienten und Patienten mit malignen Erkrankungen. Die onkologische Rehabilitation ist neu und zeigt sowohl im palliativen wie auch im kurativen Ansatz nach Operation erstaunliche Erfolge [11]. Es hat sich also ein breites Spektrum an Erkrankungen – vom jungen Asthmatiker bis zum Patienten mit LTOT, der auf der Transplantliste steht – als Indikation herauskristallisiert.

Aus der Ambulanten Pneumologischen Rehabilitation, Therme Wien Med

Korrespondenzadresse: Dr. Ralf-Harun Zwick, Therme Wien Med, Ambulante Pneumologische Rehabilitation, A-1100 Wien, Kurbadstraße 14, E-mail: ralfharun@hotmail.com

Tabelle 1: Gesicherte Effekte der pneumologischen Rehabilitation (GOLD update 2011)

Evidenzgrad A: randomisierte kontrollierte Studien, rich body of data	
Evidenzgrad B: randomisierte kontrollierte Studien, limited body of data	
Evidenzgrad C: nichtrandomisierte Studien, Beobachtungsstudien	
Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit	A
Verringerung der Atemnot	A
Verbesserung der krankheitsbezogenen Lebensqualität	A
Reduktion der Krankenhausaufnahmen und Krankenhaustage	A
Verbesserung von COPD-assoziierter Angst und Depression	A
Verbesserung der Mortalität	B
Effekte überdauern die Trainingsperiode	B
Kraft- und Ausdauertraining der oberen Extremität verbessert die Funktion	B
Atemmuskeltraining ist effektiv	C
Psychosoziale Intervention ist hilfreich	C

Wann?

Die pneumologische Rehabilitation wird in 4 Phasen gegliedert. Die Phase I umfasst die Zeit der akuten Exazerbation im Spital, die Phase II folgt im Anschluss in Form einer stationären Rehabilitation über 3–4 Wochen oder einer ambulanten Phase II über 6 Wochen. Die Phase III ist ambulant über 6–12 Monate von den Versicherungsträgern gewährleistet. In der Phase IV sollte der Patient selbständig das Erlernte umsetzen können.

Rehabilitation bei stabiler oder exazerbierter Lungenerkrankung?

Die Rehabilitation beginnt auf der Intensivstation und endet zu Hause. Physiotherapeutische Massnahmen können eine Intubation bei respiratorischer Insuffizienz vermeiden helfen [12], Mukusclearance, Hustenstoß und Trainingszustand der Skelettmuskulatur sind auch auf der Intensivstation beeinflussbar.

Während des stationären Aufenthaltes werden die rehabilitativen Maßnahmen bis zur Entlassung fortgeführt. Im Anschluss ist Rehabilitation in vielerlei Hinsicht von Vorteil. Puhan und Kollegen konnten in einem Cochrane-Review [3] belegen, dass nach einer akuten COPD-Exazerbation nicht nur die Leistungsfähigkeit und die Dyspnoe verbessert werden, sondern auch die Wiederaufnahmezahlen und die Mortalität beeinflussbar sind; dies mit einer NNT von 4 für Wiederaufnahmen ins Akutspital und einer NNT von 6 für die Mortalität! Wenn wir bedenken, dass die Statintherapie nach Myokardinfarkt als selbstverständliche evidenzbasierte Therapie eine dreistellige NNT hat, bedeutet das, dass wir mit der Rehabilitationstherapie vergleichbar rascher und häufiger Leben retten können.

Wie?

Die Leistungsfähigkeit ist der wichtigste Prädiktor der Mortalität unabhängig von der Grunderkrankung. Myers und Kollegen konnten in einer aufsehenerregenden Arbeit zeigen, dass bei Patienten mit Hypertonie die Leistungsfähigkeit für die Prognose ebenso von entscheidender Relevanz ist, wie bei Patienten mit COPD, Diabetes, Adipositas oder Hyperlipidämie [13]. Die Leistungsfähigkeit war ein stärkerer Prädikator als der Nikotinstatus, der Blutdruck, die Lipidwerte oder das Gewicht der Patienten.

Tabelle 2: Indikationen für pneumologische Rehabilitation

- Asthma bronchiale
- Chronische Bronchitis
- COPD
- Emphysem
- Bronchiektasien
- Interstitielle Lungenerkrankungen
- Mukoviszidose
- Zustand nach Operationen am Thorax (Lungenvolumsreduktion/bösartige Erkrankungen)
- Zustand nach Pulmonalembolie
- Lungentransplantation

Primäres Ziel sollte es demzufolge sein, die Leistungsfähigkeit pneumologischer Patienten zu steigern – dies gelingt mithilfe eines großen interdisziplinären Teams. Dieses unter pneumologischer ärztlicher Leitung stehende Team kann neben der medizinischen Trainingstherapie auch inspiratorisches Atemmuskeltraining, Bewegungs- und Koordinationsübungen, strukturierte Schulungen, Tabakentwöhnung, Physiotherapie, psychologische und Ernährungsberatung sowie sozialmedizinische Betreuung durchführen.

In der Eingangsuntersuchung erfolgen ausführliche Anamnese, Status, Erhebung von Vorbefunden, eine Lungenfunktion, EKG, Blutdruck und Spiro- / Ergometrie mit Pulsoxymetrie oder Blutgasanalyse. Wir benötigen von allen Patienten mit pneumologischen Erkrankungen auch eine Echokardiographie zur Beurteilung der Links- und Rechtsventrikelfunktion, der diastolischen Relaxation, der Klappenmorphologie und -kinetik sowie die Beurteilung einer Rechtsherzbelastung oder eines Perikardergusses. Weiters sind krankheitsspezifische Scores (CAT, ACT, Fagerström, MMRC, BODE, NYHA etc.) für die Einschätzung des Ausgangsstatus wie auch als Verlaufs- und Qualitätskontrolle von großer Bedeutung. Anhand dieser aufwendigen Eingangsuntersuchung wird ein Trainingsprogramm erstellt, welches Herzfrequenz- oder Watt-gesteuert wird. Für das Ausdauertraining können dann sowohl die Trainingswatt als auch die Trainingsherzfrequenz angegeben werden. Weiters dienen 6-Minuten-Gehtest, Submaximaltests, Beurteilung der Kraft der oberen und unteren Extremitäten, sowie die inspiratorische Atemmuskelkraft als Ausgangs- und Endpunkte.

Dies ist deshalb von Bedeutung, da mit dem Patienten eine Zieldefinition vereinbart werden sollte. Dieses Ziel kann verminderte Dyspnoe, gesteigerte Kraft- oder Ausdauerleitungsfähigkeit sein. Es hat sich aber bewährt, ganz persönliche Ziele („Träume“) mit dem Patienten zu definieren *(„Ich möchte einmal wieder … können“)*, die im besten Fall teilweise oder ganz erreicht werden können. Daran erkennt der Patient am besten, welche Leistungssteigerung die pneumologische Rehabilitation bei ihm bewirkt hat.

Medizininische Trainingstherapie

Das körperliche Training ist aus oben genannten Gründen die Kernkomponente der Rehabilitation und wissenschaftlich am besten belegt (siehe Tab. 3)

Die wichtigsten Trainingsinhalte sind Ausdauer, Kraft, Koordination und Beweglichkeit.

Ausdauer (3–5 ×/Woche, 20–60 Min. mit geringer bis hoher Intensität, BORG 4–5)

Die Steuerung des Trainings erfolgt prinzipiell über Häufigkeit, Dauer und Intensität. Zum Auslösen spezifischer Trainingseffekte ist ein Training 3 ×/Woche erstrebenswert. Die Häufigkeit ist in der Phase II im stationären Bereich bis 5 ×/Woche, im ambulanten Setting 3 ×/Woche. In der Phase III erfolgen ambulant 2 supervidierte Einheiten, der Patient sollte 1–2 Einheiten/Woche eigenständig durchführen.

Die Dauer des Ausdauertrainings sollte einer Nettotrainingszeit von 20–30 Minuten pro Einheit entsprechen und kann dann bei Leistungszuwachs auf 45–60 Minuten ausgedehnt werden.

Unter den Steuerungsmechanismen des Trainings hat die Intensität einen besonderen Stellenwert. Bereits niedrig intensives Training (50–60 % der maximal geleisteten Watt = W_{max}) verbessert bei Patienten mit COPD Dyspnoe und Lebensqualität [14]. Durch höhere Intensitäten (70–85 % W_{max}) können größere physiologische Effekte erzielt werden [15]. Ob diese physiologischen Effekte für den Krankheitsverlauf von Bedeutung sind, ist noch nicht geklärt. Als weitere Hilfe zur Trainingssteuerung dient die BORG-Skala. In den Empfehlungen des American College of Sports Medicine [16] wird speziell für ältere Patienten eine moderate Intensität von 50–60 % bei BORG-Skala-Werten von 4–5 und längeren Belastungszeiten empfohlen.

Neue Studien konnten zeigen, dass ein Intervalltraining (30 Sekunden Belastung bei 80–100 %/ 30 Sekunden Pause) über 15–20 Minuten bei Patienten mit hochgradiger COPD, Patienten vor der Lungentransplantation [17] oder Patienten mit pulmonaler Hypertonie möglich ist und deutliche Effekte zeigt. Der Vorteil dürfte darin bestehen, dass Patienten mit hochgradiger Dyspnoe bei Belastung während eines Intervalltrainings weniger Dyspnoe empfinden und somit die Trainingsadhärenz besser ist. Physiologisch kommt es zu geringeren Laktatanstiegen und zu einer geringeren dynamischen Überblähung, welche eine verminderte Dyspnoe und bessere Adhärenz erklären könnten.

Sauerstoffgabe ist dann indiziert, wenn die Sättigung bei Belastung nicht > 90 % zu halten ist. Dadurch wird die muskuläre Oxygenierung erhalten, die Dyspnoe vermindert und die Leitungsfähigkeit gesteigert [18]. Es ist von Vorteil, ein Sauerstoffsystem mit Dauerfluss zu verwenden, da Demand-Systeme unter Belastung meist nicht mehr getriggert werden. Patienten mit hohem Sauerstoffbedarf profitieren von großlumigen Systemen mit Sauerstoffreservoir, die sowohl bei Nasen- wie auch bei Mundatmung eine adäquate Oxygenierung gewährleistet.

Tabelle 3: Empfehlungen zur Durchführung von körperlichem Training für COPD-Patienten

Empfehlungsgrad 1A–C: starke Empfehlung, 2A–C schwache Empfehlung.
Alle Reha-Programme für COPD-Patienten sollen ein Training der peripheren Muskulatur als obligate Komponente beinhalten. (1A)
Sowohl ein hoch intensives (80 % der max. Ausdauerleistung) als auch ein weniger intensives Ausdauertraining können positive Trainingsresultate bewirken. (1A)
Ein Ausdauertraining der oberen Extremitäten sollte Teil pneumologischer Reha-Programme sein. (1A)
Zusätzliches Krafttraining verbessert Muskelkraft und Muskelmasse. (1A)
Ausdauertraining der unteren Extremitäten mit höherer Belastung führt bei Patienten mit COPD zu deutlicheren physiologischen Veränderungen. (1B)
Patienten mit Belastungshypoxämie sollten Training unter Sauerstoff erhalten. (1C)
Bei ausgewählten Patienten mit schwerer COPD kann ein Training unter nichtinvasiver Beatmung zu einer mässigen Verbesserung der Trainingseffekte führen. (2B)

Kraft (2–3 ×/Woche, 8 Übungen, 2–4 Sätze, 8–15 Wiederholungen)

Bis heute ist die Frage nach der optimalen Krafttrainingsmethode für pneumologische Patienten nicht beantwortet. Wir wissen jedoch, dass im Vergleich zu Ausdauertraining eine geringere metabolische und ventilatorische Belastung vorliegt. Unabhängig von Methodik (Geräte, freie Gewichte, Thera-Band, …) und Trainingsumfang (1 × 20 bis 4 × 12 Wiederholungen) kam es zu Kraftzuwächsen der oberen und unteren Extremität [19].

Die internationalen Guidelines [20] empfehlen ein dynamisch konzentrisch/exzentrisches Krafttraining 2–3 mal pro Woche mit 2–4 Sätzen und 6–12 Wiederholungen bei 40–85 % des 1-Wiederholungsmaximums.

In der Praxis hat sich bewährt, die Ausbelastung nach 8–15 Wiederholungen als Ziel zu nehmen. Dies entspricht einem Satz. Es sollte 2–3 ×/Woche trainiert werden, zu Beginn bei Leistungsschwachen oder Patienten mit Dyspnoe 1 Satz pro Muskelgruppe. In Form eines Zirkeltrainings (8 Übungen) können verschiedene Muskelgruppen trainiert werden. Kann der Patient das Krafttraining ohne deutliche muskuläre Ermüdung bewältigen, so sollte die Intensität erhöht werden. Ziel ist es, eine Steigerung von einem Satz pro Muskelgruppe pro Woche zu erreichen.

Bei Patienten mit hochgradiger COPD und starker Belastungsdyspnoe konnten Studien zeigen, dass eine Reduktion der trainierten Muskelmasse (einbeinig/einarmig) praktikabel ist. Bei Patienten mit extremer Muskelatrophie, Immobilisation oder im Akutspital hat die neuromuskuläre Elektrostimulation Erfolge gezeigt [21]. Zu beachten ist, dass unterschwellige Reize zu keinen Effekten führen, aber auch bei adäquatem Reiz nur eine sehr geringe metabolische und ventilatorische Belastung vorliegt. In Einzelfällen kann auch eine nichtinvasive Beatmung während des Trainings zielführend sein; dies bleibt spezialisierten Zentren überlassen.

Die Kontraindikationen für Krafttraining sind dekompensierte Herzinsuffizienz, hochgradige Klappeninsuffizienzen,

akute Lungenembolie. Die pulmonale Hypertonie gilt als relative Kontraindikation und ist bei entsprechender Überwachung möglich. Ungeklärt sind die Fragen der Kontraindikation bei Patienten mit ausgeprägtem Emphysem oder Z. n Spontanpneumothorax.

Koordination und Beweglichkeit

Koordination und Beweglichkeitsübungen runden die medizinische Trainingstherapie ab, randomisierte kontrollierte Studien in ausreichender Zahl fehlen noch. In einer rezenten Studie konnten erstmals Effekte von Vibrationstraining bei COPD-Patienten untersucht werden [22]. Es konnte gezeigt werden, dass bei Patienten mit COPD III und IV ein zusätzliches Vibrationstraining 3 ×/Woche für 3 × 3 Minuten zusätzlich zu Ausdauer- und Krafttraining Effekte hat. Obwohl beide Gruppen ein umfangreiches Trainingsprogramm hatten, konnte die Leistungsfähigkeit in der Vibrationsgruppe signifikant gesteigert werden. Die Ursache könnte eine intra- und intermuskuläre Koordinationsverbesserung sein.

Inspiratorisches Atemmuskeltraining

Inspiratorisches Atemmuskeltraining hat in Österreich dank der Arbeitsgruppe um Wanke und Kollegen lange Tradition und konnte signifikante Effekte bei verschiedenen pneumologischen Erkrankungen nachweisen [23, 24]. Ein rezenter Review konnte folgende Effekte bestätigen: Es kommt zu einer Steigerung der Leistungsfähigkeit in Form des 6-Minuten-Gehtests, der inspiratorischen Maximalkraft und Kraftausdauer, zu einer Reduktion der Dyspnoe in Ruhe und bei Belastung sowie zu einer Verbesserung der Lebensqualität [25]. Empfohlen wird ein inspiratorisches Atemmuskeltraining bei einer Atemmuskelschwäche, definiert als π_{max} < 60 cm H_2O. Die Trainingsempfehlungen sind 2 × 15 Minuten/Tag an 5 Tagen in der Woche bei einer Intensität von > 30 % des π_{max}.

Patientenschulung

Ein strukturiertes Schulungsprogramm macht den Patienten zu einem gleichberechtigten Partner im Rahmen der pneumologischen Rehabilitation. Ziele sind, die Kenntnis der Erkrankung und der medikamentösen und nichtmedikamentösen Therapie zu vertiefen. Dabei sind einerseits Wirkung und Nebenwirkungen von Bedeutung, besonderes Augenmerk wird aber auf die richtige Inhalationstechnik gelegt. Weiters sollte interdisziplinär das Verhalten bei Notfällen vertieft werden. Hier sind medizinische, physiotherapeutische und psychologische Interventionen wirksam.

Tabakentwöhnung

Tabakrauchen ist der wichtigste Risikofaktor für chronische Bronchitis, COPD, Emphysem und maligne Lungenerkrankungen. Im Rahmen der pneumologischen Rehabilitation hat die Tabakentwöhnung daher einen besonders hohen Stellenwert [26]. Eingebettet in das Rehabilitationsprogramm mit Trainingseinheiten und Schulungen kann eine medikamentöse, nicht-medikamentöse und psychologische Unterstützung erfolgen. Kernelemente sind Motivation, Selbstbeobachtung, Selbstverstärkung, Selbstkontrolle, Einübung von Alternativverhalten und Entspannungstherapie. In der Praxis hat sich herausgestellt, dass die Gruppendynamik während der Rehabilitation eine entscheidende Rolle spielen kann.

Physiotherapie

Physiotherapie ist ein weiterer Pfeiler der pneumologischen Rehabilitation. Ziele sind neben der Kräftigung der Atemmuskulatur eine Reduktion der Überblähung, Steigerung der Thoraxbeweglichkeit und Sekretmobilisation. Dies erfolgt in Form strukturierter Schulungen, durch Erlernen exspiratorischer Stenosetechniken (Lippenbremse etc.), atemerleichternder Stellungen (Kutschersitz etc.) und spezieller Atemtechniken wie auch durch Anwendung von PEP-Systemen. Dies ist nicht nur für den Patienten in Ruhe, sondern vor allem bei Belastung, zunehmender Dyspnoe und im Notfall von Bedeutung.

Psychologie

Psychologische Interventionen sind Kerninhalte pneumologischer Rehabilitation. Neben der Beherrschung von Notfällen und der Rolle der psychologischen Betreuung im Rahmen der Tabakentwöhnung haben sich neue Felder bei chronischen Erkrankungen geöffnet. Die Rolle von Scham, Angst und Depression spielt für das Rehaziel der sozialen Reintegration eine entscheidende Rolle. Behandlungsbedürftige psychische Komorbiditäten sind bei Patienten mit pneumologischen Erkrankungen häufig [27] und bedürfen entsprechender Behandlung.

Ernährungsberatung

Bei pneumologischen Erkrankungen ist Malnutrition ein signifikanter prognostischer Faktor. Bei Patienten mit COPD hat ein BMI < 21 eine prognostische Relevanz [28], daher ist eine entsprechende Ernährungstherapie zusammen mit körperlichem Training derart wirksam. Ebenso gibt es diverse Phänotypen („Blue Bloater“) oder Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe, bei denen eine Gewichtsreduktion von prognostischem Vorteil sein könnte. Auch die Ernährungsberatung/-therapie spielt in dem modularen System der strukturierten Schulungen eine entscheidende Rolle und kann so für jeden Patienten individualisiert kombiniert werden.

Sozialmedizin

Die sozialmedizinische Begutachtung ist speziell in den Einrichtungen der Pensionsversicherungsanstalt eine Kernaufgabe und bedarf spezieller sozialmedizinischer Kenntnisse. Hinzu kommen Hilfsmittelberatung (Rollator/Sitz für die Badewanne etc.), Anträge auf Behinderung, Pflegestufen und Weiterempfehlung an soziale Dienste oder Einrichtungen eine besondere Bedeutung zu.

Wo?

Ambulant/Stationär?

Wir haben in Österreich eine außergewöhnliche Situation. Seit einem Jahr kann pneumologische Rehabilitation sowohl ambulant als auch stationär durchgeführt werden. Beides hat Vorteile, der stationäre Aufenthalt kann innerhalb kurzer Zeit neben den oben genannten Effekten zu einer Lebensstilmodifikation des Patienten führen. Die ambulante Rehabilitation hat den Vorteil, dass sie wohnortnahe, familienfreundlich und neben der Arbeit durchgeführt werden kann. Es kann auch beides erfolgen, indem man den Patienten zunächst einer stationären Phase-II-Rehabilitation zuweist und daran

Tabelle 4: Liste der pneumologischen Reha-Einrichtungen in Österreich

Wien	**Steiermark**
Therme Wien Med	Dr. Fasching
ZAR Wien	ZAR Graz
Otto-Wagner-Spital	LKH Graz-West
Hanusch-Krankenhaus	Bad Gleichenberg
Hartmannspital	Tobelbad
Krankenhaus Hietzing	**Kärnten**
Niederösterreich	Althofen
Hochegg	**Tirol**
Raxblick	REHAmed Tirol
Burgenland	Univ.-Klinik IV Innsbruck
Sonnberghof	Münster
Oberösterreich	Natters
Pulmo Vital Wels	
Weyer	

eine ambulante Phase III anschließt (siehe Tab 4.). So kann für jeden Patienten die bestmögliche Therapie gewährleistet werden.

Langzeitmanagement

Die Effektivität der Rehabilitation steigt mit der Dauer. Das Optimum erreicht man für den Patienten, wenn es zu einer Vernetzung aller verfügbaren rehabilitativen Maßnahmen kommt. Das beginnt bei der Exazerbation im Spital, wird in Form einer ambulanten oder stationären Rehabilitation fortgeführt, kann in der Phase III bis zu 12 Monate verlängert werden und endet damit, dass Patienten ambulant physiotherapeutische Angebote annehmen können.

Fazit

Pneumologische Rehabilitation ist eine hochkomplexe individualisierte evidenzbasierte Therapie, die in der Lage ist, die körperliche Leistungsfähigkeit, die Lebensqualität und die Prognose der Patienten maßgeblich zu beeinflussen. Dadurch kann die Teilhabe der Patienten mit Lungenerkrankungen am sozialen und beruflichen Leben erhalten und der Patient zum aktiven Mitgestalter seines weiteren Lebens werden. Durch die ambulanten und stationären Rehabilitationsmöglichkeiten sind ausreichend Therapieoptionen vorhanden, die Verfügbarkeit gilt es noch weiter auszubauen.

Literatur:

1. Prognos AG. Die medizinische Rehabilitation Erwerbstätiger – Sicherung von Produktivität und Wachstum. www.prognos.com

2. www.copdgold.org

3. Puhan MA, et al. Pulmonary rehabilitation following exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev 2011; 10.

4. Grünig E, et al. Safety and efficacy of exercise training in various forms of pulmonary hypertension. Eur Respir J 2012; 40: 84–92.

5. Berry MJ et al. Exercise rehabilitation and COPD. Am J Respir Crit Care Med 1999; 160: 1248–53.

6. Katsura H et al. Long-term effectiveness of an inpatient pulmonary rehabilitation program for elderly COPD patients: comparison between young-elderly and young-elderly groups. J Gen Intern Med 2003; 18: 213–21.

7. Block LH, et al. Austrian Society for Pulmonary Diseases and Tuberculosis. Consensus concerning the management of chronic obstructive pulmonary diseases (COPD). Wien Klin Wochenschr 2004; 116: 268–78.

8. Dwyer TJ, et a. The role of exercise in maintaining health in cystic fibrosis. Curr Opin Pulm Med 2011; 17: 455–60.

9. Huppmann P, et al. Effects of in-patient pulmonary rehabilitation in patients with interstitial lung disease. Eur Respir J 2012; Oct 25. [Epub ahead of print]

10. Mereles D, et al. Exercise and respiratory training improve exercise capacity and quality of life in patients with severe chronic pulmonary hypertension. Circulation 2006; 114: 1482–9.

11. Granger CL, et al. Exercise intervention to improve exercise capacity and health related quality of life for patients with Non-small cell lung cancer: a systematic review. Lung Cancer 2011; 72: 139–53.

12. Stiller K et al. Acute lobar atelectasis: a comparison of five physiotherapy regimens. Physiother Theory Pract 1996; 12: 197–209.

13. Myers J et al. Exercise capacity and mortality among men referred for exercise testing. N Engl J Med 2002; 346: 793–801.

14. Clark CJ et al. Low intensity peripheral muscle conditioning improves exercise tolerance and breathlessness in COPD. Eur Resp J 1996; 9: 2590–6.

15. Gimenez M et al. Endurance training in patients with COPD: a comparison of high versus moderate intensity. Arch Phys Med Rehabil 2000; 81: 102–9.

16. American College of Sports Medicine. Position Stand. Exercise and physical activity for older adults. Med Sci Sports Exerc 1998; 30: 992–1008.

17. Gloeckl R, et al. Interval versus continuous training in lung transplant candidates: a randomized trial. J Heart Lung Transplant 2012; 31: 934–41.

18. Maltais F et al. Effects of oxygen on lower limb blood flow and O2 uptake during exercise in COPD. Med Sci Sports Exerc 2001; 33: 916–22.

19. O'Shea SD et al. Progressive resistance exercise improves muscle strength and may improve elements of performance of daily activities for people with COPD: a systematic review. Chest 2009; 136: 1269–83.

20. Nici L et al. On pulmonary rehabilitation and the flight of the bumblebee: the ATS/ERS Statement on Pulmonary Rehabilitation. Eur Respir J 2006; 28: 461–2.

21. Wijkstra PJ et al. New tools in pulmonary rehabilitation. Eur Respir J 2011; 38: 1468–74.

22. Gloeckl R et al. Effects of whole body vibration in patients with COPD – a randomized controlled trial. Respir Med 2012; 106: 75–83.

23. Wanke T, et al. Effects of combined inspiratory muscle and cycle ergometer training on exercise performance in patients with COPD. Eur Respir J 1994; 7: 2205–11.

24. Petrovic M, et al. Effects of inspiratory muscle training on dynamic hyperinflation in patients with COPD. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2012; 7: 797–805.

25. Gosselink R, et al. Impact of inspiratory muscle training in patients with COPD: what is the evidence? Eur Respir J 2011; 37: 416–25.

26. Lichtenschopf A, et al. Guidelines for smoking cessation – update 2010. Wien Klin Wochenschr 2011; 123: 299–315.

27. Zöckler N, et al. COPD-specific anxiety and depressive symptoms in COPD patients. Pneumologie 2012; 66: 290–6.

28. Celli BR, et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med 2004; 350: 1005–12.

Für Sie gelesen

Beclometason-Formoterol zur Erhaltungs- und Bedarfstherapie bei Asthma-Patienten: eine randomisierte, kontrollierte Doppelblindstudie – Zusammenfassung

Papi A, Corradi M, Pigeon-Francisco C, Baronio R, Siergiejko Z, Petruzzelli S, Fabbri LM, Rabe KF. Lancet Respir Med 2013; 1: 23–31.

Hintergrund

Den internationalen Behandlungsleitlinien zufolge sollen zur Symptomkontrolle bei Asthma-Patienten inhalative schnell wirksame Beta-2-Agonisten eingesetzt werden. Wir verglichen Wirksamkeit und Sicherheit eines Inhalators mit extrafeiner Fixkombination, der ein Kortikosteroid (Beclometason) und einen Beta-2-Agonisten mit rasch einsetzender, lang anhaltender Wirkung (Formoterol) enthielt, mit einem kurz wirksamen Beta-2-Agonisten (Salbutamol) als Bedarfstherapie bei Patienten, die bereits als Dauertherapie eine Beclometason-Formoterol-Kombination erhielten.

Methoden

In einer Doppelblindstudie, die an 183 Prüfzentren in 14 europäischen Landern über einen Zeitraum von 48 Wochen durchgeführt wurde, durchliefen Patienten (Mindestalter 18 Jahre) mit nicht vollständig kontrolliertem Asthma und forcierter exspiratorischer Einsekundenkapazität (FEV_1) von mindestens 60 % des Sollwertes eine 2-wöchige Run-in-Phase. In dieser Zeit wurden die Patienten zweimal täglich mit einer Kombination aus Beclometason 100 µg und Formoterol 6 µg pro Inhalation plus Salbutamol 100 µg bei Bedarf behandelt. Die Verabreichung der Prüfmedikation erfolgte über ein Dosieraerosol. Anschließend wurden die Patienten nach dem Zufallsprinzip mithilfe einer Computer-generierten Randomisierungsliste im Verhältnis 1 : 1 einer von 2 Gruppen zugewiesen, die zusätzlich zur Dauertherapie mit Beclometason 100 µg plus Formoterol 6 µg zweimal täglich entweder Beclometason 100 µg plus Formoterol 6 µg oder Salbutamol 100 µg bei Bedarf erhielten. Primärer Zielparameter war die Zeit bis zur ersten schweren Exazerbation (Einweisung ins Krankenhaus, Behandlung in der Notaufnahme oder Anwendung systemischer Steroide an ≥ 3 Tagen in Folge). Sekundäre Zielparameter waren die Anzahl schwerer Exazerbationen (Ereignisse pro 100 Patienten und Jahr), die Zeit bis zum ersten Auftreten und die Anzahl von leichten Exazerbationen, zusätzliche exazerbationsbezogene Variablen, Lungenfunktion, Symptomscores und Asthmakontrolle. Die Auswertung erfolgte nach dem Intention-to-treat-Prinzip. Die Studie ist bei ClinicalTrials.gov unter der Nummer NCT00861926 registriert.

Ergebnisse

Mittels Randomisierung wurden 1.714 Patienten einer Bedarfstherapie mit Beclometason-Formoterol (n = 857) oder mit Salbutamol (n = 857) zugewiesen. In die Auswertung wurden 1.701 (852 bzw. 849) Patienten einbezogen. 326 schwere Exazerbationen wurden während der Studie bei 251 Patienten dokumentiert; 99 versus 152 Patienten hatten während der 48-wöchigen Studiendauer mindestens eine Exazerbation. Verglichen mit Beclometason-Formoterol plus Salbutamol bei Bedarf konnte durch Gabe von Beclometason-Formoterol sowohl für die Dauer- als auch zur Bedarfstherapie die Zeit bis zur ersten Exazerbation signifikant um 75 Tage verlängert (209 vs. 134 Tage) und das Risiko um 36 % reduziert werden (Hazard Ratio 0,64 [95 %-KI 0,49 bis 0,82]; p = 0,0005); die geschätzte Wahrscheinlichkeit einer Exazerbation betrug 12 % vs. 18 % (p = 0,0003). Die Anzahl der Tage mit leichten Asthma-Exazerbationen war ebenfalls unter der Bedarfstherapie mit Beclometason-Formoterol geringer als unter der Bedarfstherapie mit Salbutamol (56,04 Tage pro Patient und Jahr vs. 65,11 Tage pro Patient und Jahr; 0,86 [0,76 bis 0,98]; p = 0,021). In der Zeit von der Run-in-Phase bis zur Woche 48 führten beide Therapien zu einer Verbesserung der Symptome (mittlere Veränderung –1,59 [–1,94 bis –1,25] in der Gruppe mit der Beclometason-Formoterol-Bedarfstherapie vs. –1,44 [–1,78 bis –1,10] und in der Gruppe mit der Salbutamol-Bedarfstherapie; Differenz –0,15 [–0,60 bis 0,30]; p = 0,507), des Anteils der Tage mit Asthmakontrolle (9,5 % [7,3 bis 11,8] vs. 10,9 % [8,7 bis 13,1]; –1,4 [–4,3 bis 1,6]; p = 0,359), der Anwendung der Bedarfsmedikation (–0,29 [–0,38 bis –0,20] vs. –0,27 [–0,36 bis –0,19]; –0,02 [–0,13 bis 0,10]; p = 0,794) und der Lungenfunktion (FEV1 0,090 [0,060 bis 0,120] vs. 0,090 [0,060 bis 0,120]; 0,001 [–0,040 bis 0,040]; p = 0,969). Beide Therapien wurden gut vertragen (Zahl der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen 32 [4 %] vs. 41 [5 %]).

Diskussion

Diese Ergebnisse sprechen für die Anwendung eines inhalativen Kortikosteroids in Kombination mit einem Beta-2-Agonisten mit schnell einsetzender, lang anhaltender Wirkung als Dauer- und Bedarfstherapie bei Patienten mit mittelschwerem bis schwerem Asthma. Die Studie liefert vielversprechende Daten für die Anwendung der Formulierung Beclometason-Formoterol in diesem Bereich.

Kommentar des Experten

Ein Großteil der Patienten mit Asthma bronchiale erfüllt nach wie vor nicht die Kriterien einer „kontrollierten" Erkrankung (nach GINA-Guidelines). Die Ergebnisse dieser Studie könnten, neben anderen Maßnahmen, dazu beitragen, den Anteil der Patienten mit kontrollierter Erkrankung zu erhöhen und somit die Lebensqualität der Betroffenen zu verbessern und Gesundheitskosten zu verringern. Das Konzept der Erhaltungs- und Bedarftstherapie wird in Österreich bereits seit vielen Jahren mit Erfolg mittels Trockenpulver (Formoterol/Budesonid) bei ausgesuchten Patienten eingesetzt. Das nun auch mit der o.a. Kombination aus Beclometason/Formoterol ähnliche Ergebnisse erzielt werden, erweitert das Armamentarium der betreuenden Ärzte und ermöglicht mit einer innovativen Inhalationstherapie eine Reduktion von Exazerbationen zu erzielen. Aus klinischer Sicht ist darauf zu achten, dass die Erhaltungs- und Bedarfstherapie lediglich nach ausführlicher Aufklärung und Schulung des betroffenen Patienten eingesetzt wird. Ingesamt jedoch ein wesentlicher Beitrag zur Optimierung der Versorgung einer häufig verbreiterten Erkrankung.

PD Dr. A. Valipour
Otto-Wagner-Spital, Wien

Erhaltung und Bedarfstherapie: alles in einem Spray!

Die Patienten profitieren von einem einfachen Therapiekonzept mit guter Wirksamkeit!

Das Dosieraerosol Foster® (Beclometasondipropionat + Formoterolfumarat) bietet eine extrafeine Lösung, wie neue, erfolgsversprechende Daten in einer erst kürzlich im Lancet veröffentlichten randomisierten Studie zeigten [1].

Im Rahmen der kombinierten Erhaltungs- und Bedarfsmedikation erhalten die Patienten wie bisher die fest vorgeschriebene Erhaltungsdosis, können aber bei Bedarf, wenn Symptome auftreten, zusätzliche Dosen selbständig anwenden (insgesamt bis zu acht Inhalationen täglich) [2]. Damit entfällt die Mitnahme eines zweiten Inhalators zur Notfallsmedikation.

Klinische Wirksamkeit

Die Zulassung von Foster® zur Erhaltungs- und Bedarfstherapie beruht unter anderem auf einer multizentrischen Doppelblindstudie. Analysiert wurden 1701 Patienten mit nicht vollständig kontrolliertem Asthma und einem FEV_1 von mindestens 60 % des Sollwertes. In der 2-wöchigen Vorlaufphase wurden die Patienten zweimal täglich mit einer Kombination aus Beclometason 100 µg und Formoterol 6 µg plus bei Bedarf Salbutamol 100 µg behandelt. Anschließend wurden die Patienten randomisiert 2 Gruppen zugewiesen, die zusätzlich zu ihrer Dauertherapie mit zweimal täglich Beclometason + Formoterol eine Notfallbehandlung entweder mit Foster® oder mit Salbutamol erhielten.

Das Asthma-Management als Erhaltungs- und Bedarfstherapie erwies sich effektiver in der Vermeidung von Exazerbationen gegenüber der Kombination einer Erhaltungstherapie plus einem Notfallsmedikament (Salbutamol) [1].

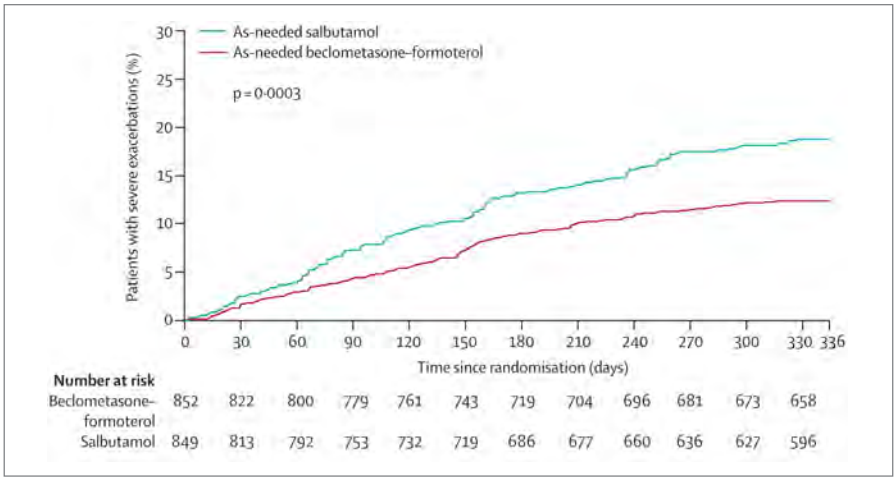


Abbildung 1: Kaplan-Meier plot of time to first severe asthma exacerbation (primary outcome). Significant between-group differences were ascertained by use of the log-rank test. (Reprinted from The Lancet Respir Med 2013; 1: 23–31 Papi et al., Beclometasone-formoterol as maintenance and reliever treatment in patients with asthma: a double-blind, randomised controlled trial. © 2013, with permission of Elsevier.)

Papi et al. zeigten in der Erhaltungs- und Bedarfsstudie mit Foster® eine signifikant längere Zeit bis zum Auftreten der ersten schweren Exazerbation* mit einer Differenz von 75 Tagen (34 %) im Vergleich zu Beclometason/Formoterol plus Salbutamol. Das Risiko für Exazerbationen konnte mit diesem Therapieschema um 36 % und der Einsatz von systemischen Steroiden um 35 % reduziert werden.

Beide Therapien führten im Untersuchungszeitraum zu einer Verbesserung der Asthmasymptome und der Lungenfunktion; so nahmen die Tage mit Asthmakontrolle zu und die Anwendung der Notfallsmedikation ab (Abb. 1) [1].

Singh et al. unterstützen mit einer weiteren klinischen Studie die Verwendung von BDP/F-Kombinationstherapie (Foster®) als Notfallsmedikation im Asthmamanagement [3]. Eine Einzeldosis Foster® 100/6 µg erzielte nach Bronchoprovokation mit Metacholin einen sehr schnellen bronchodilatatorischen Effekt und führte zu einer raschen Erholung von Atemnotsymptomen.

Das Dosieraerosol als ideales Device

Der aktuelle Konsensus der Global Initiative for Asthma bronchiale (GINA, www.ginaasthma.org) empfiehlt den Einsatz von Dosieraerosolen zur Notfallstherapie. Die einfache und zuverlässige Handhabung von Dosieraerosolen stellt einen wesentlichen Vorteil dar, da sie Patienten als Notfallsmedikation zur Symptombehandlung bereits bekannt sind [4]. Nach Möglichkeit sollen Patienten nur eine Art von Device für ihre inhalative Therapie verwenden [5]. So konnten Price et al. eine verbesserte Asthmakontrolle auf die Verwendung von nur einem Inhalator zurückführen [6].



*) Schwere Exazerbationen definiert als eine Verschlechterung des Asthmas, die zu einer Krankenhauseinweisung oder einer Behandlung in der Notaufnahme führte, oder eine Behandlung mit systemischen Steroiden über mehr als 3 Tage erforderte.

Das seit mehreren Jahren in der Erhaltungstherapie von Asthma bronchiale bewährte Kombinationspräparat Foster® ist nun auch als Erhaltungs- und Bedarfsmedikation in einem Spray als verlässlicher Partner in der Asthmatherapie einzusetzen. Foster® erzeugt einen besonders sanften Aerosolausstoß mit extrafeinen Partikeln [7] und erreicht mit jedem einzelnen Hub sowohl die großen als auch die kleinen Atemwege und führt damit zu einer homogenen Wirkstoffverteilung im gesamten Bronchialbaum [8].

Literatur:

1. Papi A et al. Beclometasone-formoterol as maintenance and reliever treatment in patients with asthma: a double-blind, randomised controlled trial. Lancet Respir Med 2013; 1: 23–31.

2. Fachkurzinformation Foster, Stand Nov. 2012.

3. Singh D et al. Relief of methacholine-induced bronchospasm with extrafine beclomethasone dipropionate/ formoterol in comparison with salbutamol in asthmaPulm Pharm Ther 2012; 25: 392–8.

4. IMS, MAT Mai 2012

5. Laube B et al. What the pulmonary specialist should know about the new inhalation therapies. Eur Respir J 2011; 37: 1308–31.

6. Price D et al. Effectiveness of Same Versus Mixed Asthma Inhaler Devices: A Retrospective Observational Study in Primary Care. AAIR 2012; 4: 184–91.

7. Ganderton D et al. Modulite®: a means of designing the aerosols generated by pressurized metered dose inhalers. Respir Med 2002; 96 (Suppl 4): 3–8.

8. Nicolini G et al. Beclomethasone/formoterol fixed combination for the management of asthma: patient considerations. Therapeut Clin Risk Management 2008; 4: 855–64.

Weitere Information:

Mag. Susanne Schmied-Amtmann
Chiesi Pharmaceuticals GmbH
A-1010 Wien, Gonzagagasse 16/16
Tel. 01/407 39 19-0, Fax DW 99019
E-mail:
s.schmied-amtmann@torrex-chiesi.com

462/TCP/Foster/AT/06-2013

Fachkurzinformation zum Inserat auf der gegenüberliegenden Seite

Montelukast Chiesi 4 mg Kautabletten. Montelukast Chiesi 5 mg Kautabletten. Montelukast Chiesi 10 mg Filmtabletten. Qualitative und quantitative Zusammensetzung 4 mg bzw. 5 mg Kautabletten: Jede Kautablette enthält Montelukast-Natrium, entsprechend 4 mg bzw. 5 mg Montelukast. *Sonstiger Bestandteil:* Jede Tablette enthält 1,2 mg bzw. 1, 5 mg Aspartam (E 951). **Qualitative und quantitative Zusammensetzung 10 mg Filmtabletten:** Eine Filmtablette enthält Montelukast-Natrium entsprechend 10 mg Montelukast. *Sonstiger Bestandteil:* Jede Tablette enthält 133,60 mg Lactose-Monohydrat. **Anwendungsgebiete 4 mg Kautabletten:** Montelukast Chiesi ist indiziert als Zusatzbehandlung bei Patienten zwischen 2 und 5 Jahren, die unter einem leichten bis mittelgradigen persistierenden Asthma leiden, das mit einem inhalativen Kortikoid nicht ausreichend behandelt und das durch die bedarfsweise Anwendung von kurz wirksamen β-Sympathomimetika nicht ausreichend unter Kontrolle gebracht werden kann. Montelukast Chiesi kann auch eine Behandlungsalternative zu niedrig dosierten inhalativen Kortikosteroiden bei Patienten zwischen 2 und 5 Jahren mit leichtem persistierenden Asthma sein, die in letzter Zeit keine schwerwiegenden, mit oralen Kortikosteroiden zu behandelnden Asthmaanfälle hatten und zeigten, dass sie nicht imstande sind, inhalative Kortikosteroide anzuwenden. Außerdem kann Montelukast Chiesi bei Kindern ab 2 Jahren zur Vorbeugung von Belastungsasthma eingesetzt werden, dessen überwiegende Komponente die durch körperliche Belastung ausgelöste Bronchokonstriktion darstellt. **Anwendungsgebiete 5 mg Kautabletten:** Montelukast Chiesi ist indiziert als Zusatzbehandlung bei Patienten, die unter einem leichten bis mittelgradigen persistierenden Asthma leiden, das mit einem inhalativen Kortikoid nicht ausreichend behandelt und das durch die bedarfsweise Anwendung von kurz wirksamen β-Sympathomimetika nicht ausreichend unter Kontrolle gebracht werden kann. Montelukast Chiesi kann auch eine Behandlungsalternative zu niedrig dosierten inhalativen Kortikosteroiden bei Patienten mit leichtem persistierenden Asthma sein, die in letzter Zeit keine schwerwiegenden, mit oralen Kortikosteroiden zu behandelnden Asthmaanfälle hatten und zeigten, dass sie nicht imstande sind, inhalative Kortikosteroide anzuwenden. Außerdem kann Montelukast Chiesi zur Vorbeugung von Belastungsasthma eingesetzt werden, dessen überwiegende Komponente die durch körperliche Belastung ausgelöste Bronchokonstriktion darstellt. **Anwendungsgebiete 10 mg Filmtabletten:** Montelukast Chiesi ist indiziert als Zusatzbehandlung bei Patienten, die unter einem leichten bis mittelgradigen persistierenden Asthma leiden, das mit einem inhalativen Kortikoid nicht ausreichend behandelt und das durch die bedarfsweise Anwendung von kurz wirksamen β-Sympathomimetika nicht ausreichend unter Kontrolle gebracht werden kann. Bei jenen Asthmapatienten, bei denen Montelukast Chiesi zur Behandlung des Asthmas angezeigt ist, kann Montelukast Chiesi auch die Symptome der saisonalen allergischen Rhinitis lindern. Außerdem kann Montelukast Chiesi zur Vorbeugung von Belastungsasthma eingesetzt werden, dessen überwiegende Komponente die durch körperliche Belastung ausgelöste Bronchokonstriktion darstellt. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einem der sonstigen Bestandteile dieser Arzneimittel. **Hilfsstoffe 4 mg und 5 mg Kautabletten:** Mannitol, mikrokristalline Cellulose, Croscarmellose-Natrium, Magnesiumstearat, Aspartam (E 951), Kirscharoma, Hydroxypropylcellulose (E 463), Rotes Eisenoxid (E 172). **Hilfsstoffe 10 mg Filmtabletten:** *Tablettenkern:* Lactose-Monohydrat, Mikrokristalline Cellulose, Croscarmellose-Natrium, Hydroxypropylcellulose (E 463), Magnesiumstearat. *Filmüberzug:* Hydroxypropylcellulose (E 463), Hypromellose, Titandioxid (E 171), Eisenoxid rot, gelb und schwarz (E 172). **Inhaber der Zulassung:** Chiesi Pharmaceuticals GmbH, 1010 Wien. **Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln oder sonstige Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit, Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen, Nebenwirkungen sowie Gewöhnungseffekten sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen. Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. **Wirkstoffgruppe:** ATC-Code: R03D C03.
Erstellungsdatum: Mai 2013

Referenzen:

1) Zeidler et al., Eur Respir J 2006; 27: 307–15.
2) Kraft et al., Chest 2006; 130: 1726–32.
3) Paggiaro et al., Ther Adv Chronic Dis 2011; 2: 47–58 (Belastungsasthma, saisonale allergische Rhinitis, adipose Asthmatiker, rauchende Asthmatiker, Aspirin-induziertes Asthma)

437/TCP/MONTELUKAST/AT/04-2013

Chiesi *Ihr starker Partner in der Pulmologie*

Montelukast Chiesi
Mehr Luft für Ihre Lungen



Fachkurzinformation siehe gegenüberliegende Seite

Wirkt **auch** in den **kleinen Atemwegen**[1] •
Verbessert die Lungenfunktionsparameter der gesamten Lunge[2] •
Ist besonders **effektiv** bei **bestimmten Patientengruppen**[3] •

437/TCP/MONTELUKAST/AT/04.2013

Chiesi *Ihr starker Partner in der Pulmologie*

FORAIR®

und Ihre Lunge atmet auf



346/TCP/FORAIR/06-2012

Fachkurzinformation siehe Seite 24

- Sehr **schneller Wirkeintritt** (1-3 Min.)[1]
- **Extrafeine** Partikel[2]
- **Hohe Lungendeposition** in der **gesamten Lunge**[3]

FORAIR®