

Journal für Pneumologie

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

THEMENHEFT „PÄDIATRISCHE PNEUMOLOGIE“

Akute Dyspnoe – Abklärung und Management

J. Riedler

Die 3 Säulen in der Pädiatrischen Asthmatherapie: Medikation, Inhalation und Schulung

E. Horak

Chronischer Husten beim Kind: Vom Symptom zur Diagnose

A. Zacharasiewicz

Cystische Fibrose – eine Multiorganerkrankung

S. Renner

Außerklinische nicht-invasive Langzeitbeatmung bei Kindern und Jugendlichen – Indikation und technische Durchführung

A. Pfleger, E. Eber

Der immunsupprimierte Patient mit Atemwegsproblemen

T. Fazekas

Member of the



www.kup.at/pneumologie



Der Lunge neues Leben einhauchen.

CYSTISCHE FIBROSE

Über 56 Wochen hindurch:
anhaltende FEV₁-Verbesserung
und Reduktion der Bakteriendichte
in allen Altersgruppen*

Inhalt

THEMENHEFT „PÄDIATRISCHE PNEUMOLOGIE“

Editorial	4
J. Riedler	
Akute Dyspnoe – Abklärung und Management	6
J. Riedler	
Die 3 Säulen in der Pädiatrischen Asthmatherapie: Medikation, Inhalation und Schulung	12
E. Horak	
Chronischer Husten beim Kind: Vom Symptom zur Diagnose	17
A. Zacharasiewicz	
Cystische Fibrose – eine Multiorganerkrankung	21
S. Renner	
Außerklinische nicht-invasive Langzeitbeatmung bei Kindern und Jugendlichen – Indikation und technische Durchführung	26
A. Pfleger, E. Eber	
Der immunsupprimierte Patient mit Atemwegsproblemen	32
T. Fazekas	
RUBRIKEN	
Für Sie gelesen	37
Pharma-News	38
Impressum	5

Wissenschaftlicher Beirat / Editorial Board

Otto C. Burghuber, Wien

Christian M. Kähler, Innsbruck

Arschang Valipour, Wien

Fachkurzinformation zum Inserat auf der Seite 2

Bramitob 300 mg/4 ml Lösung für einen Vernebler. Zusammensetzung (arzneilich wirksame Bestandteile nach Art und Menge): Jedes 4ml Einzeldosisbehälter enthält 300 mg Tobramycin. **Wirkstoffgruppe:** ATC-code J01GB01 **Anwendungsgebiete:** Behandlung von chronischer Infektion der Lunge durch *Pseudomonas aeruginosa* bei Patienten mit Cystischer Fibrose ab einem Alter von 6 Jahren. **Gegenanzeigen:** Die Verabreichung von Bramitob ist bei allen Patienten mit Überempfindlichkeit auf Tobramycin, auf jedes andere Aminoglykosid oder auf einen der sonstigen Bestandteile kontraindiziert. Bramitob ist ebenfalls kontraindiziert bei Patienten, die hochwirksame Diuretika wie Furosemid oder Etacrynsäure, die sich als ototoxisch erwiesen haben, erhalten. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Natriumchlorid, Schwefelsäure, Natriumhydroxid, Wasser für Injektionszwecke **Name oder Firma und Anschrift des pharmazeutischen Unternehmers:** Chiesi Pharmaceuticals GmbH Gonzagagasse 16/16 A-1010 Wien Österreich Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Mitteln, Nebenwirkungen sowie Gewöhnungseffekten sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen. **Abgabe:** NR, apothekenpflichtig **Erstellungsdatum/Änderungsdatum:** 05.03.2014

Editorial

Es freut mich sehr, dass die vorliegende Ausgabe des Journals für Pneumologie der Pädiatrischen Pneumologie gewidmet ist. Herzlichen Dank dem Verlag Krause & Pachernegg!

Die kindlichen Atemwegserkrankungen haben sich sowohl in der Pädiatrie als auch in der Pneumologie in den letzten 30 bis 40 Jahren zu einem sehr eigenständigen Bereich entwickelt. Die meisten Pneumologen erhalten in ihrer Ausbildung eine unzureichende Möglichkeit, ausreichend Kenntnisse und Erfahrungen auf dem Gebiet der Pädiatrischen Pneumologie zu erwerben. Auch innerhalb der Pädiatrie ist die Ausbildung auf diesem Gebiet sehr heterogen und hängt stark von lokalen Gegebenheiten ab. Daher ist es verständlich, dass ein eigenes Additivfach zur Pädiatrie für die Pädiatrische Pneumologie geschaffen wurde.

Was ist nun das Besondere an der Pädiatrischen Pneumologie?

Kinder sind keine kleinen Erwachsenen und die kindlichen Atemwegserkrankungen sind auch nicht einfach nur kleinere pneumologische Probleme. Einzelne Krankheitsbilder existieren in der Erwachsenen-Pneumologie gar nicht, wie z. B. die bronchopulmonale Dysplasie als chronische Lungenerkrankung des Säuglings und Kleinkindes nach Frühgeburtlichkeit und Beatmung oder verschiedene Formen der interstitiellen Lungenerkrankungen des Kleinkindes wie die neuroendokrine Hyperplasie des Neugeborenen (NEHI) oder auch verschiedene Surfactant-Erkrankungen. Viele interstitielle Lungenerkrankungen laufen beim Kind und Jugendlichen gänzlich anders ab als beim Erwachsenen, haben andere Risiko- und Schutzfaktoren und eine unterschiedliche Prognose.

Zudem spielen verschiedene Wachstumsaspekte eine große Rolle. Vom Neugeborenen bis zum Adoleszenten verändern sich das Immunsystem, die unspezifischen Abwehrmechanismen, die mechanischen Verhältnisse, die hormonelle Situation, der Stoffwechsel, die psychovegetativen Adaptionsvorgänge und die geistige Entwicklung mit Auswirkung auf Verständnis, Compliance und Adherence drastisch.

In der vorliegenden Ausgabe haben wir versucht, wichtige Aspekte der Pädiatrischen Pneumologie darzustellen und dabei besonders auf die oben erwähnten Bedingungen einzugehen. Im Kapitel „Akute Dyspnoe – Abklärung und Management“ habe ich den Schwerpunkt auf die einfachen und traditionellen physikalischen Untersuchungsmethoden gelegt und einfache kindgerechte Algorithmen entwickelt. Ohne viel Technik, auf unsere Sinne vertrauend, die altersspezifischen Besonderheiten der Kinder berücksichtigend und empathisch die biopsychosoziale Gesamtheit des Kindes verstehend, sollte eine entsprechende und kompetente Abklärung der akuten kindlichen Dyspnoe gelingen.

Frau **PD Dr. Elisabeth Horak** hat sehr praxisnah die „3 Säulen der pädiatrischen Asthmatherapie“ – die Medikation, die Inhalation und die Schulung – dargestellt. Es hat wenig Sinn, teure und hochentwickelte Medikamente einzusetzen, wenn die Handhabung nicht funktioniert. Sehr häufig scheitert die Betreuung eines Asthmakindes nicht an der Verfügbarkeit von Medikamenten, sondern an der fehlenden Compliance bzw. Adherence des Patienten und der fehlenden Zeit des Arztes, das Management dem Patienten ganzheitlich zu vermitteln.

Frau **PD Dr. Angela Zacharasiewicz** fasst unseren kürzlich publizierten Konsensus-Report zum „Chronischen Husten beim Kind“ zusammen. Gerade bei diesem Symptom werden sehr viele unnötige Abklärungen und noch mehr unnötige Medikamente eingesetzt. Sie vermittelt, wie es mit einfachen, aber sehr strukturierten kindgerechten Fragen und Untersuchungstechniken gelingt, eine klare altersspezifische Zuordnung des Hustens vorzunehmen und dementsprechend das Management zu gestalten.

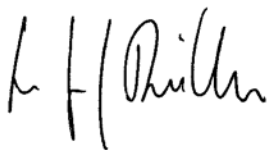
Frau **OA Dr. Sabine Renner** behandelt das Thema „Cystische Fibrose“ und spannt dabei den Bogen von den praktischen Aspekten des Neugeborenen-Screenings bis zur Transition der Patienten in die Erwachsenen-Pneumologie. Ihr Motto ist: Was muss der allgemeintätige Pädiater oder Pneumologe über die Cystische Fibrose wissen und was ist seine Rolle in der Behandlung eines Kindes oder Jugendlichen mit dieser Erkrankung?

Herr **OA Dr. Andreas Pfleger** geht auf die „Indikationen und technische Durchführung einer Heimbeatmung beim Kind und Jugendlichen“ ein. Er versucht, die Frage zu beantworten: Was ist bei Kindern mit Heimbeatmung besonders zu berücksichtigen? Welche technischen Voraussetzungen, welche Untersuchungen und welches Monitoring sind notwendig?

Vor der Betreuung immunsupprimierter Kinder haben viele Ärzte großen Respekt. Meist handelt es sich dabei um Kinder mit sehr komplexen Erkrankungen, die eine Stammzellen-, eine Knochenmarks- oder Organtransplantation erhielten oder an einem angeborenen oder erworbenen Immundefekt leiden. **PD Dr. Tamas Fazekas** zeigt uns, wie diese Kinder im Regelfall an ihr Spezialisten-Zentrum gebunden sind und wie sie dort betreut werden. Dennoch muss jeder Pädiater oder Pneumologe wissen, was in gewissen Situationen und Stadien der Immunsuppression zu erwarten ist und wie er darauf zu reagieren hat.

Ich hoffe, dass Sie unsere Artikel informativ und lehrreich finden.

Ihr



Prim. Univ.-Prof. Josef Riedler, Gast-Editor

Abteilung für Kinder- und Jugendmedizin

Kardinal Schwarzenberg'sches Krankenhaus, Schwarzach im Pongau



Prim. Univ.-Prof. Josef Riedler

Impressum

Gast-Editor:

Prim. Univ.-Prof. Dr. Josef Riedler
Abteilung für Kinder- und Jugendmedizin
Kardinal Schwarzenberg'sches Krankenhaus
Schwarzach
A-5620 Schwarzach im Pongau, Kardinal-
Schwarzenberg-Straße 2–6
E-mail: josef.riedler@kh-schwarzach.at

Medieninhaber, Verleger, Anzeigen, Vertrieb:

Krause & Pachernegg GmbH,
Verlag für Medizin und Wirtschaft
A-3003 Gablitz, Mozartgasse 10
Tel. 02231/61258-0, Fax 02231/6125810
Internet: www.kup.at/pneumologie

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

Verlagsort: A-3003 Gablitz

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 benutzt 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.

Akute Dyspnoe – Abklärung und Management

J. Riedler

Kurzfassung: Der Begriff Dyspnoe umfasst verschiedene Formen einer erschwerten Atmung. Die Ursache dafür kann respiratorisch, kardial, metabolisch, neuromuskulär, zentral oder psychogen sein. Um eine richtige Zuordnung treffen zu können, sind Anamnese, Inspektion, Auskultation und Perkussion unumgänglich. Ein Asthmaanfall, eine Fremdkörperaspiration, eine Pneumonie, ein Pneumothorax, ein Lungenödem oder eine extrathorakale Obstruktion können mittels dieser physikalischen Untersuchungsmethoden häufig erkannt oder ausgeschlossen werden. Ein zusätzliches Thoraxröntgen ist in unklaren Situationen zur Diagnosestellung meist ausreichend. Bei unbehindertem In- und Expirium sowie fehlenden Atemnebengeräuschen wird eine metabolische, neuromuskuläre, zentrale oder psychogene bzw. funktionelle Ursache wahrscheinlicher. Die Bestimmung der Blutgase und der Sauerstoffsättigung geben Aufschluss über den Schweregrad

der Dyspnoe und sind im Management meist unentbehrlich. Die Therapie reicht – in Abhängigkeit von der Ursache – von einer intensivmedizinischen Betreuung über die Gabe von Betamimetika, Steroiden, Antibiotika oder Diuretika, bis zu einer therapeutischen Bronchoskopie und verschiedenen Formen einer psychologischen Intervention.

Schlüsselwörter: Kinder, Dyspnoe, Abklärung, Management

Abstract: Acute Dyspnoea – Assessment and Management. The term dyspnoea refers to an abnormal breathing pattern usually with increased respiratory effort. It can be caused by respiratory, cardiac, metabolic, neuromuscular, central or psychogenic conditions. History taking, inspection, auscultation and percussion are es-

sential components of a proper work-up. A thorough and skilled physical examination often leads to the correct diagnosis in acute asthma, foreign-body inhalation, pneumonia, pneumothorax, lung oedema or narrowing of the extrathoracic airways. In unclear cases, a chest radiograph usually helps. In case of an uneventful actual physical examination and a normal chest film, neuromuscular, metabolic or psychogenic causes get more likely. Assessment of blood gases and pulse oximetry are essential tools in children with dyspnoea, particularly in severe ones. A clear diagnosis is mandatory for correct treatment and may comprise intensive care management, application of beta-agonists, steroids, antibiotics or diuretics and bronchoscopic or psychological interventions. **J Pneumologie 2014; 2 (1): 6–11.**

Keywords: Children, dyspnoea, physical examination, assessment, management

■ Definition

Dyspnoe beschreibt eine erschwerte oder gestörte Atmung, ident mit Kurzatmigkeit oder Atemnot. Sie kann verschiedene Ursachen haben und unter Umständen auch rein subjektiv ohne objektivierbares Korrelat empfunden werden. Unterschiedliche Erkrankungen der Atemwege und des Lungenparenchyms, anderer Organe und auch der zentralen Atemregulation können damit einher gehen (Tabelle 1). Subjektiv empfinden Kinder diesen Zustand der angestregten Atmung meist als Lufthunger oder Beklemmungsgefühl im Brustkorb. Sie können häufig nicht richtig durchatmen und bekommen bei schweren Störungen Erstickungsangst. Die Atemform kann bei der Dyspnoe in Frequenz, Tiefe oder Rhythmus gestört sein [1].

Unter objektivierbare pathologische Atemmuster einer Dyspnoe im weiteren Sinn fallen folgende Störungen:

- Apnoe: Keine Atmung (zentrale Apnoe, obstruktive Apnoe)
- Hypopnoe: Verminderte Atmung (verminderte Frequenz und/oder Tiefe)
- Hyperpnoe: Vermehrte Atmung (vermehrte Frequenz und/oder Tiefe)
- Bradypnoe: Verminderte Atemfrequenz (metabolische Alkalose, gesteigerter Hirndruck oder durch Atemmuskelererschöpfung)
- Tachypnoe: Vermehrte Atemfrequenz (eines der häufigsten Zeichen von Dyspnoe)
- Orthopnoe: Atemstörung, durch aufrechte Körperhaltung gebessert.

- Hypoventilation: Verminderte alveoläre Ventilation, verminderte Atemleistung
- Hyperventilation: Vermehrte alveoläre Ventilation, erhöhte Atemleistung (durch direkte Stimulation des Atemzentrums, kann auch psychische Ursache haben)
- Seufzerdyspnoe (meist typische funktionelle Atemstörung), Schnappatmung, Biotsche Atmung, Cheyne-Stoke-Atmung (meist durch Schädigung des Atemzentrums bei Infektion oder Hypoxie), Kußmaul-Atmung (Azidoseatmung)

Tabelle 1: Ursachen einer Dyspnoe

1. Respiratorisch

Extrathorakale Obstruktionen (Laryngotracheitis, Epiglottitis, Laryngospasmus, Fremdkörper)
Intrathorakale Obstruktion (Asthma bronchiale, obstruktive Bronchitis, Bronchiolitis, Fremdkörper, Tracheobronchomalazie)
Pneumonie, Atelektase, Pneumothorax, Pleuraerguss, Lungentrauma mit Blutungen oder Rippenfrakturen, Lungenembolie, pulmonale Hypertonie

2. Kardiologisch

Myokarditis, Mykardinfarkt, kardiale Dekompensation, Vitium, Perikarderguss
Rhythmusstörungen

3. Metabolisch

Azidose mit Kussmaulatmung (Diabetes mellitus, Stoffwechselerkrankungen)
Alkalose mit Bradypnoe (cystische Fibrose, hypertrophe Pylorusstenose)

4. Neuromuskulär und zentral

Zwerchfeldefekte
Hereditäre und erworbene Myo- und Neuropathie
Vergiftungen, Medikamente, Trauma, Infektionen, Fieber, Anämie

5. Psychisch oder funktionell

Hyperventilation
Angst, Trauma
Vocal Cord Dysfunction

Aus der Abteilung für Kinder- und Jugendmedizin, Kardinal Schwarzenberg'sches Krankenhaus Schwarzach

Korrespondenzadresse: Prim. Univ.-Prof. Dr. Josef Riedler, Abteilung für Kinder- und Jugendmedizin, Kardinal Schwarzenberg'sches Krankenhaus Schwarzach, A-5620 Schwarzach im Pongau, Kardinal-Schwarzenberg-Straße 2–6, E-mail: Josef.Riedler@kh-schwarzach.at

■ Pathophysiologie

Bei einer Obstruktion oder dynamischen Kompression der extrathorakalen Atemwegsanteile versucht das Kind, die Engstelle durch vermehrte inspiratorische Atemarbeit zu überwinden, wodurch ein negativer intratrachealer Druck unmittelbar unterhalb der Obstruktion entsteht. Dadurch tritt besonders bei Säuglingen auf Grund der physiologischen und erst recht bei einer pathologischen Weichheit der oberen und unteren Atemwege ein Kollaps derselben auf. Um die Atembehinderung zu kompensieren, muß der intrapleurale Druck im Inspirium noch negativer werden (bis zu $-40 \text{ cm H}_2\text{O}$), was zu Einziehungen des suprasternalen Gewebes, des Sternums und der Rippenknorpel führt. Dies ist verstärkt beim Säugling durch die erhöhte Compliance und die quadratische Form des Thorax mit horizontal stehenden Rippen zu beobachten. Das typische „Nasenflügeln“ des Säuglings und Kleinkindes dient unter Anderem zur Reduktion dieser negativen, den Kollaps der Atemwege fördernden Drücke.

Ist die Dyspnoe durch Verlegung oder Verengung der intrathorakalen Atemwege bedingt, so versucht das Kind, durch vermehrten Einsatz von Atemmuskeln und Hilfsmuskeln diesen Widerstand zu überwinden. Dies kann dann an der Erhö-

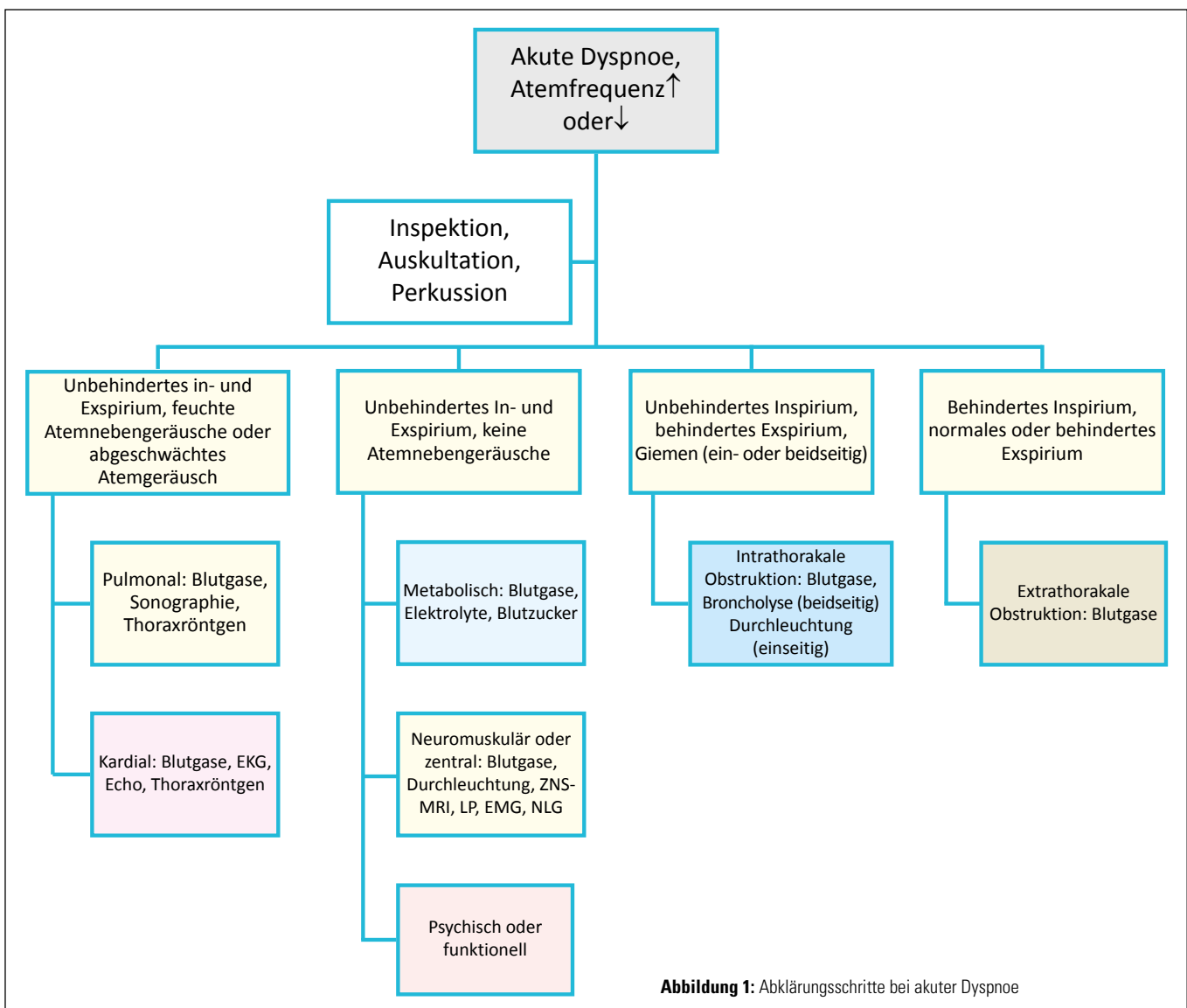
hung der Atemfrequenz und/oder -tiefe deutlich sichtbar werden. Der elastische „recoil pressure“ des Lungengewebes reicht als treibende Kraft für die Ausatmung nicht mehr aus und das normalerweise passive Expirium wird aktiv. In dieser Situation wird der üblicherweise negative intrapleurale Druck positiv. Gemeinsam mit dem „recoil pressure“ versucht er, den expiratorischen Atemfluß aufrechtzuhalten. Dafür ist vermehrte Muskularbeit notwendig, und es wäre falsch, durch Sedierung des Kindes oder Unterdrückung der Muskeltätigkeit eine scheinbare Abnahme der Dyspnoe erzielen zu wollen.

Physiologische Auslöser für die unterschiedlichen Ursachen der Dyspnoe sind Veränderungen im CO_2 - und O_2 -Partialdruck, im Säure-Basen-Haushalt, sowie Irritation von Schmerz- und Thermorezeptoren und direkte Schädigungen der neuronalen Atemregulatorrezeptoren.

■ Klinische Evaluation und Differenzialdiagnose (Abb. 1) [2]

Anamnese

Je akuter und ausgeprägter die Dyspnoe, desto kürzer wird eine Anamneseerhebung ausfallen. In jedem Fall ist die Dauer



der Dyspnoe und der bisherige Verlauf zu erheben. Die Information über ein bestehendes Asthma hilft sehr bei der Ursachensuche einer akuten Atemwegsobstruktion. Der Hinweis auf eine mögliche Fremdkörperaspiration kann zur Diagnose führen. Risikofaktoren wie Allergien, Thromboseneigung, belastende Familienanamnese, psychische Probleme müssen erfasst werden. Bei chronischen Dyspnoe-/Tachypnoeproblemen ist eine ausführliche Anamnese und genaue Schilderung der Problematik in sehr vielen Fällen für die Diagnose hinweisend. In jedem Fall sind eine normale körperliche Belastbarkeit und ein gutes Gedeihen ein beruhigender Faktor, der es in vielen Fällen rechtfertigt, aufwendige weitere Untersuchungen nicht durchzuführen. Das Verschwinden von Atemstörungen während des Schlafes kann z. B. pathognomisch bei einer Seufzerdyspnoe oder einem habituellen Husten sein.

Inspektion

Eine der wichtigsten klinischen Evaluationsformen eines Kindes mit Dyspnoe ist die Inspektion. Eine sicht- und zählbare Tachypnoe in Ruhe, besonders im Schlaf, weist auf eine angestrenzte Atmung hin. Mittels Erhöhung der Atemfrequenz versucht das Kind, z. B. eine bessere Oxygenierung bei einer ausgeprägten Pneumonie zu erzielen. Aber auch eine Atemwegsobstruktion im Zuge eines Asthma bronchiale oder einer obstruktiven Bronchitis kann zu einer Erhöhung der Atemfrequenz führen, um damit den erhöhten Atemwegswiderstand und die verzögerte CO_2 -Elimination zu kompensieren. Die Tachypnoe kann auch Ausdruck eines Fiebers, einer Azidose oder einer Anämie sein. Selbst diskretes Nasenflügeln und juguläre, interkostale oder sternale Einziehungen fallen bei einer sorgfältigen Inspektion auf. Zyanotische Lippen oder Akren sind ein Alarm- und Spätzeichen einer Sauerstoffminderversorgung, ebenso wie Veränderungen der Bewusstseinslage und eine Bradykardie.

Folgende unterschiedliche Mechanismen können zu einer Hypoxämie oder sichtbaren Zyanose führen:

- Alveoläre Hypoventilation
- Störung der alveolokapillären Diffusion
- Rechts-/Linksshunt
- Ventilations-Perfusionsstörung
- Inadäquater O_2 -Transport durch Hämoglobin (Methämoglobinämie)

Die Hypoxämie oder Zyanose kann somit ein Symptom einer respiratorischen, aber auch einer kardiologischen oder hämatologischen Erkrankung sein.

Oft fällt im Zuge der Inspektion von Kindern mit Dyspnoe ein erhöhter sagittaler Thoraxdurchmesser mit Überblähung des Thorax auf. Dies ist meist hinweisend auf chronische Atemwegsobstruktionen wie beim Asthma bronchiale oder bei rezidivierenden obstruktiven Bronchitiden und der cystischen Fibrose. Uhrglasnägel und Trommelschlegelfinger können Ausdruck einer chronischen respiratorischen Erkrankung sein und müssen immer an cystische Fibrose denken lassen. Die Ursache dieser pathologischen Finger- und Zehenendgliedveränderungen ist vermutlich nicht der chronische Sauerstoffmangel, sondern eine fehlende Inaktivierung eines natürlich vorkommenden, im Körper zirkulierenden Wachstumsfaktors, der in der gestörten Lunge nicht abgebaut werden kann.

Eine paradoxe Atmung besteht, wenn sich im Inspirium das Abdomen nicht wie physiologisch nach außen, sondern nach innen bewegt. Dies kann Ausdruck einer schweren Atemmuskulaturunterschiedlichster Genese sein. Dieses Stadium ist Hinweis auf eine baldige respiratorische Insuffizienz. Beim Neugeborenen und Säugling mit sehr weichem komplianten Brustkorb und sehr kollapsiblem weichem Larynx kann dieser Atemtyp vor allem im Schlaf ohne Hinweis auf eine echte Dyspnoe beobachtet werden. Dieser Mechanismus wird eingesetzt, um einer stärkeren Negativierung des intrapleurale Drucks und einem damit verbundenen Kollaps der Atemwege entgegen zu wirken.

Auskultation und Perkussion

Ein lauter inspiratorischer Stridor als häufig vorkommendes Dyspnoezeichen ist ohne Stethoskop hörbar und Hinweis auf eine Pathologie der oberen Atemwege. Der Klangcharakter des Stridors weist auf die Höhe der Läsion hin. So kommt ein „Schnüffeln“ aus der Nase, ein „Karcheln“ aus dem Rachen und ein scharfer ziehender Ton aus dem glottischen oder subglottischen Bereich. Eine zusätzliche expiratorische Komponente lässt die Beteiligung der intrathorakalen Trachea vermuten. Verschwindet beim Säugling ein Stridor in Bauchlage, ist dies häufig ein Hinweis auf einen weichen Larynx.

Einen ausgeprägten Asthmaanfall hört man ebenso meist ohne Stethoskop. Typisch sind die polyphonischen kontinuierlichen Töne des „Asthmakonzertes“. Im Englischen wird dieses Geräusch als „Wheezing“ beschrieben, bei uns trifft am ehesten die Bezeichnung „Giemen, Pfeifen und Brummen“ zu. Diese Geräusche umschreiben ein kontinuierliches, hochfrequentes (Giemen und Pfeifen) und niederfrequentes (Brummen), musikalisches Atemgeräusch, das vor allem im Exspirium gehört werden kann und zu den trockenen Atemnebengeräuschen zählen. Sie sind häufig auftretende Symptome bei Kindern und entstehen durch Oszillationen in verengten mittleren und kleineren Atemwegen, manchmal auch durch lokale Verengung eines Hauptbronchus oder der distalen Trachea. Der Klangcharakter dieses Geräusches kann, ähnlich wie beim inspiratorischen Stridor, Hinweise auf die Lokalisation geben. Während das typische „Wheezing“ als polyphonisches Geräusch mit vielen unterschiedlichen Tönen aus der Peripherie stammt, imponiert eine Verengung eines zentralen Abschnittes (Hauptbronchus) monophonisch oder bei noch zentralerer Lokalisation (distale Trachea) als expiratorischer Stridor. So bewirkt z. B. eine Erdnussaspiration bei einem Kleinkind meist ein einseitiges monophonisches Geräusch, da die Nuss üblicherweise im Hauptbronchus steckt. Dies ist vor allem zur Abgrenzung gegenüber einer obstruktiven Bronchitis oder eines Asthmaanfalles wichtig. Da der Atemfluss in den kleinen und kleinsten Atemwegen zu gering und der Gesamtquerschnitt im Verhältnis zu den zentralen Atemwegen groß ist, ist anzunehmen, dass das hörbare Giemen, Pfeifen und Brummen durch dynamische Kompression der großen Atemwege entsteht. Ursache dafür sind erhöhte intrapleurale und intrapulmonale Drücke proximal („downstream“) der peripheren Obstruktion, welche von außen auf die Atemwege wirken. Auch das gelegentlich hörbare „inspiratorische Wheezing“ kommt aus den zentralen Atemwegen und entsteht durch obstruierendes Sekret.

Neben den trockenen Atemnebengeräuschen werden feuchte Atemnebengeräusche bei bestimmten Atemerkrankungen mit Dyspnoe gehört. So sind feinblasige knisternde Atemnebengeräusche Hinweise auf Luft und Flüssigkeit in den Bronchiolen und/oder Alveolen. Tritt dies einseitig auf, wird es sich dabei meist um eine Pneumonie handeln, bei beidseitigem Auftreten können ein Lungenödem, eine Bronchiolitis oder eine Alveolitis in Frage kommen. Mittelblasige und grobblasige feuchte Rasselgeräusche kommen aus den größeren Atemwegen und sind meist Ausdruck einer Bronchitis.

Ist das Atemgeräusch umschrieben abgeschwächt und zeigt die Perkussion eine Dämpfung, muss an eine Pneumonie, eine Atelektase oder einen Pleuraerguss gedacht werden. Bei einer Pneumonie kann man ein Bronchialatmen hören, wenn der Luftstrom aus den zentralen Atemwegen durch das verdichtete Lungenparenchym besser an die Thoraxwand geleitet wird und als lautes fauchendes Atemgeräusch imponiert. Ein abgeschwächtes Atemgeräusch mit hypersonorem Klopfeschall kann Hinweis auf einen Pneumothorax oder eine lokale Luftansammlung einer Malformation sein.

Messung der Sauerstoffsättigung und der Blutgase

Eine gering verminderte Sauerstoffsättigung ist häufig mit dem Auge nicht eindeutig erkennbar. Daher stellt die Puls-oxymetrie eine sehr einfache, verlässliche und hilfreiche Evaluationstechnik eines dyspnoischen Kindes dar. Die Ursachen für eine schlechte Sauerstoffsättigung sind dieselben, wie die für das Auftreten einer Zyanose (siehe dort). Besonders häufig sind Ventilations-/Perfusionsstörungen im Zuge von viralen oder bakteriellen Infekten der Lunge und Störungen der alveolokapillären Diffusion bei Infekten, Sepsis, Inhalation toxischer Substanzen, beginnendem ARDS und Lungenödem. Bei Frühgeborenen ist die Hauptursache ein Atemnotsyndrom auf dem Boden einer noch unreifen Surfactantbildung. Bei Frühgeborenen wird man Sauerstoffsättigung bei Werten zwischen 84 und 88 % anstreben, um toxische Sauerstoffschäden – vor allem der Augen – hintanhalten zu können. Im späteren Leben soll die Sauerstoffsättigung zumindest über 92 % sein, ansonsten muss akut und eventuell auch längerfristig eine Sauerstoffsupplementation erfolgen. Bei Hautödemen, unterkühlten Akren, Sepsis oder peripheren Mikroangiopathien ist die Messung der Sauerstoffsättigung an den Akren nicht verwertbar.

Um Aufschluss über den CO_2 -Partialdruck zu erhalten, sind regelmäßige Blutgas-Untersuchungen beim dyspnoischen Kind erforderlich. Häufig ist dabei nicht so sehr der absolute Wert aussagekräftig, sondern vielmehr ein kontinuierlicher Anstieg. So kann ein Anstieg um mehr als 5 mm Hg/Stunde Ausdruck einer beginnenden muskulären Erschöpfung, mit baldiger Notwendigkeit einer invasiven Beatmung, sein. Ein sehr niedriger pCO_2 und eine damit einhergehende respiratorische Alkalose mit pH-Erhöhung kann durch Hyperventilation entstehen und Ursache einer Hyperventilationstetanie als Ausdruck einer funktionellen bzw. psychogenen Atemstörung sein. Bei beatmeten Kindern wird zur Einstellung der Beatmungsparameter auch der arterielle Sauerstoffpartialdruck gemessen. Dieser ist auch für die Erfassung der Notwendigkeit einer Langzeitsauerstoffversorgung bei chronischen Lun-

generkrankungen (cystische Fibrose, brochopulmonale Dysplasie/chronic neonatal lung disease) notwendig.

Bildgebende Verfahren

Je erfahrener und perfekter Inspektion, Auskultation und Perkussion beherrscht werden, desto weniger oft wird die Durchführung eines Thoraxröntgens notwendig sein. Bei einer akuten Atemwegsobstruktion im Zuge eines Asthmaanfalles ist dafür selten eine Indikation gegeben, ebenso wenig bei einer klassischen viralen Bronchiolitis. Zum Ausschluss einer Pneumonie, einer Atelektase oder eines Pneumothorax kann ein Thoraxröntgen nützlich sein. Kinder mit Tuberkulose sind selten dyspnoisch, eigentlich nur im Zuge von schweren Miliartuberkulosen.

Lungenblutungen, z. B. im Zuge einer Lungenhämosiderose oder eines Lungentraumas, oder ein beginnendes ARDS sind im Thoraxröntgen gut erkennbar. Zur Abklärung von Lungen-, Mediastinal-, Thoraxwandtumoren ist über das Thoraxröntgen hinaus eine CT- und/oder MRI-Untersuchung indiziert. CT-Untersuchungen sind auch zur Diagnose von Bronchiektasien und interstitiellen Lungenerkrankungen notwendig. Bei der Abklärung einer Dyspnoe auf dem Boden einer Pathologie der oberen Atemwege ist die Durchführung eines Thoraxröntgens selten nützlich. Bei Neugeborenen mit Dyspnoe wird zur Bestätigung eines Atemnotsyndroms und zum Ausschluss einer anderen Erkrankung ein Thoraxröntgen fast immer notwendig sein. Angeborene Malformationen wie Lobäremphyseme, Lungenzysten, zystadenoide Malformationen werden meist mittels CT oder MRI abgeklärt.

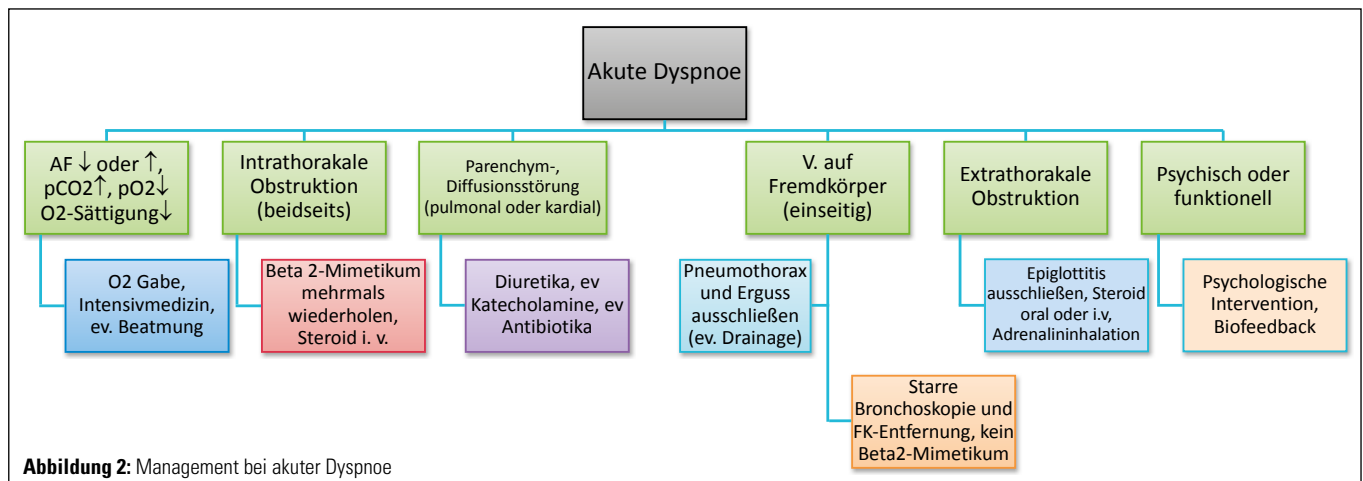
Die klassische Indikation zum Einsatz einer Sonographie beim dyspnoischen Kind ist der Verdacht auf einen Pleuraerguss. Zur Diagnose und Steuerung der Punktion ist diese Methode Mittel der Wahl. Auch eine Rippenfraktur oder ein Rippentumor mit Schmerz und Dyspnoe können in der Sonographie gut erfasst werden.

Lungenfunktionsmessung

Im akuten Stadium einer Dyspnoe ist die Messung der Lungenfunktion selten notwendig und sinnvoll. In den meisten Fällen werden Anamnese, physikalische Untersuchung, Laboruntersuchung und Bildgebung zur Diagnosefindung ausreichen. Das Ansprechen auf eine antiobstruktive Therapie erfolgt sowohl für die oberen als auch die unteren Atemwege klinisch. Bei abgelaufenen Atemnotzuständen und unauffälliger physikalischer Untersuchung einer längergehenden leichteren Dyspnoe/Tachypnoe oder einer verminderten körperlichen Belastbarkeit wird die Lungenfunktion zur Bestätigung oder zum Ausschluss einer obstruktiven oder restriktiven Atemwegsstörung dienen.

Zur Diagnose einer Atemwegsobstruktion sind Spirometrie und Fluss-Volumenkurven notwendig. Bei Verdacht auf restriktive Störungen hilft die Messung der Vitalkapazität und der totalen Lungenkapazität (TLC) im Bodyplethysmographen weiter. Vermutet man als Ursache einer Tachypnoe/Dyspnoe eine Störung der alveolokapillären Diffusion, muss die CO-Diffusion gemessen werden.

Ein sehr sensitives Verfahren zum Nachweis einer Diffusionsstörung ist die Messung der Sauerstoffsättigung unter Belas-



tung. Dabei können Protokolle für Laufband- oder Fahrradbelastungen verwendet werden. Zum Ausschluss einer belastungsinduzierten Atemwegsobstruktion wird FEV1 (oder andere Lungenfunktionsparameter) unter bzw. nach einer standardisierten Belastung gemessen.

Bei funktioneller oder psychisch ausgelöster Dyspnoe hilft die Durchführung der Lungenfunktion, organische Ursachen auszuschließen. Zudem wird der Betroffene durch die Tatsache einer „normalen“ Lungenfunktion darin bestärkt, dass keine somatische Erkrankung vorliegt. Bei einer „vocal cord dysfunction“ sind der inspiratorische und expiratorische Teil der Flußvolumenkurve häufig sägezahnartig verändert. Bei Patienten mit neuromuskulären oder skelettären Störungen ist die Lungenfunktion zum Abschätzen des Narkose- bzw. Operationsrisikos hilfreich. Die Gefahr postoperativer Komplikationen mit Schwierigkeiten bei der geplanten Extubation ist bei Patienten mit einer Vitalkapazität unter 30 bis 40 % des Sollwertes sehr hoch.

Bronchoskopie und bronchoalveoläre Lavage

Bei einem akut dyspnoischen Kind mit einseitig abgeschwächtem Atemgeräusch, vielleicht auch noch einer typischen Anamnese für eine mögliche Fremdkörperaspiration ist eine starre Bronchoskopie zur Entfernung des Fremdkörpers indiziert. Ansonst gibt es für die starre Bronchoskopie kaum mehr eine Indikation beim dyspnoischen Kind.

Eine wichtige Indikation für die flexible Bronchoskopie stellt die Dyspnoe mit inspiratorischem Stridor dar. Ein weicher Larynx, ein subglottisches Hämangiom, eine Krikoidstenose, eine Trachea-Kompression durch Zyste, doppelten Aortenbogen oder Pulmonalis-Sling und eine Tracheomalazie können damit diagnostiziert werden.

Eine bronchoalveoläre Lavage kann bei einem dyspnoischen Kind notwendig werden, wenn der Verdacht auf eine Lungenblutung, eine Aspiration von Mageninhalt, eine Surfactantstörung oder auf eine Infektion mit einem bestimmten Erreger wie z. B. *Pneumocystis jirovecii*, *Aspergillus*, CMV oder andere Viren (bei immunsupprimierten Patienten) besteht. Akut wird selten eine offene oder transbronchiale Biopsie zur Abklärung eines dyspnoischen Kindes angezeigt sein. Dies trifft eher für ein chronisch tachypnoisches Kind mit pathologischem Auskultationsbefund und unklarer Diagnose zu.

Abklärung nicht-respiratorischer Ursachen einer Dyspnoe

Wie aus Tabelle 1 hervorgeht, müssen bei einer Dyspnoe auch nicht-respiratorische Ursachen in Erwägung gezogen und dementsprechend abgeklärt werden. Gibt es also keinen Hinweis auf eine respiratorische Ursache, so erfolgen eine genaue Auskultation des Herzens sowie die Durchführung eines EKGs und einer Echokardiographie. Eine Stoffwechselabklärung mit Blutgasen, Blutzucker, Laktat, Pyruvat und Ammoniak wird Hinweise auf eine eventuelle metabolische Ursache geben. Bei weiteren Unklarheiten oder bestehenden Hinweisen aus Anamnese und physikalischer Untersuchung wird eine neurologische und psychiatrische Evaluation notwendig werden.

■ Allgemeines Management

Es ist klar, dass das Management eines Kindes mit Dyspnoe zuerst eine eindeutige Diagnose benötigt. Das weitere Vorgehen und die Therapie richten sich danach (Abb. 2) [3]. Einige allgemeine Maßnahmen treffen jedoch auf die meisten dyspnoischen Kinder zu. Bei einem bewusstlosen Kind mit Atem- und/oder Herzstillstand ist eine kardiopulmonale Reanimation immer notwendig. Ein nicht im Bewusstsein gestörtes Kind mit Atemnot soll nicht liegend untersucht oder transportiert werden. Auch im Krankbett ist eine Oberkörperhochlage angenehmer. Eine Sauerstoffsättigungsmessung ist bei jedem dyspnoischen Kind angezeigt, um zu erkennen, ob eine Sauerstoffsupplementation notwendig ist [4]. Regelmäßige Blutgaskontrollen sind bei stark dyspnoischen Kindern notwendig, um eine muskuläre Erschöpfung mit CO₂-Anstieg rechtzeitig zu erkennen. Daraus könnte sich die Indikation für eine invasive oder nichtinvasive Beatmung ergeben. Nasogastrale Sonden sind vor allem bei Säuglingen zu vermeiden, da es dadurch zu einer massiven Zunahme des Atemwegswiderstandes mit vermehrter Atemarbeit und Erschöpfungsfahr kommen kann. Die enterale Ernährung wird üblicherweise auf 50 % reduziert, um eine zusätzliche Belastung der Lungen-situation durch ein geblähtes Abdomen zu verhindern. Die notwendige Flüssigkeit wird i.v. ausgeglichen. Häufig kommt es jedoch bei schweren Atemwegserkrankungen zu einer inadäquaten ADH-Ausschüttung, die wiederum eine verminderte Flüssigkeitszufuhr notwendig machen kann.

Besteht der Verdacht, dass die Dyspnoe bei einem toxisch wirkenden, hochfieberigen Kind mit Schluckstörung und kloßiger

Sprache durch eine Epiglottitis hervorgerufen wird, sind eine Intubation mit Narkoseeinleitung im Sitzen und sofortige Antibiotika-Gabe notwendig. Bei einem inspiratorischen Stridor mit Atemnot und Hinweis auf eine Laryngitis subglottica werden eine abschwellende Therapie mit Steroiden und Adrenalin-Inhalationen schnell helfen. Die wichtigste Maßnahme zur Behebung eines Asthmaanfalles oder einer schweren obstruktiven Bronchitis ist die Gabe von ausreichend Betamimetika mittels Dosieraerosol und Inhalationshilfe (400 bis 1000 µg Salbutamol). Für die Differenzialdiagnose muß untersucht werden, ob die Atemwegsobstruktion reversibel ist. Nach Inhalation des β 2-Mimetikums kommt es bei einer reversiblen Obstruktion (Asthma, obstruktive Bronchitis) zu einer deutlichen Abnahme des „Wheezing“, während bei einer Fremdkörperaspiration oder einer anderen mechanischen Verengung das Geräusch sich kaum verändert. Bei Säuglingen und Kleinkindern wird die Reversibilität mittels Auskultation fest-

gestellt, bei größeren Kindern durch eine Untersuchung der Lungenfunktion. Bei Persistenz der Probleme oder Nichtansprechen auf eine Therapie muss eine Bronchoskopie zur weiteren Abklärung durchgeführt werden.

■ Interessenkonflikt

Es besteht kein Interessenkonflikt.

Literatur:

1. Riedler J. Symptome häufiger respiratorischer Krankheiten. In: Lentze MJ, Schaub J, Schulte FJ, Spranger J (Hrsg). Pädiatrie, 3. Auflage. Springer, Heidelberg 2004: 1041–5.
2. Pasterkamp H. The history and physical examination. In: Chernick V, Boat TF, Wilmott R, Bush A (eds). Kendig's Disorders of the Respiratory Tract in Children. 7th edn. Saunders Elsevier, Philadelphia 2006; 6: 75–93.
3. Riedler J. Tachypnoe, dyspnoe, respiratory distress and pain. In: Eber E, Midulla F (eds). ERS Handbook. Paediatric Respiratory Medicine, Sheffield, UK 2013: 50–7.
4. Thomas P. I can't breathe. Assessment and emergency management of acute dyspnoea. Aust Fam Physician 2005; 34: 523–9.

Die 3 Säulen in der Pädiatrischen Asthmatherapie: Medikation, Inhalation und Schulung

Elisabeth Horak

Kurzfassung: Asthma bronchiale ist die häufigste chronische Erkrankungen im Kindesalter, in Österreich liegt die Prävalenz bei ca. 10 %. Eine rationale und effektive Asthmatherapie setzt voraus, dass präventive Maßnahmen umgesetzt werden, Asthma-Medikation und Inhalationsdevice dem Alter des Kindes und dem Schweregrad des Asthma entsprechend eingesetzt werden und eine Asthaschulung angeboten wird.

Die Einteilung in Asthaschweregrade ist im Hinblick auf die Auswahl einer optimalen medikamentösen Asthmatherapie wichtig. Prinzipiell gilt es zu unterscheiden, ob das Asthma bronchiale episodisch auftritt oder persistiert, und ob die Lungenfunktion normal oder obstruktiv ist. Im weiteren Verlauf entscheidet der Grad der Asthmakontrolle (kontrolliert – teilweise kontrolliert – nicht kontrolliert), ob die Therapie intensiviert („step up“) oder reduziert („step down“) wird. Neben der Auswahl der geeigneten Medikation ist die Auswahl des Inhalationsgerätes ein wichtiges Entscheidungskriterium. In eine kindgerechte Inhalationstherapie sollten folgende

Überlegungen einfließen: Alter des Kindes, Atemphysiologie (Atemfrequenz, generierbarer inspiratorischer Flow), Kooperationsfähigkeit, Komfort des Gerätes, Zeitaufwand für die Inhalation. Asthaschulung kann Unwissenheit und dadurch bedingte Lücken im Asthma-Management schließen und so die Lebensqualität als auch den Outcome verbessern.

Schlüsselwörter: Asthma bronchiale, Kinder, Inhalationstherapie, Asthaschulung

Abstract: The 3 columns of pediatric asthma therapy – medication, inhalation and training. Asthma is the most common chronic disease of childhood with a prevalence of 10 % in Austria. Effective and rational asthma therapy compromises the implementation of preventive measures, prescription of the appropriate asthma medication and inhalation device as well as asthma training.

Classification of asthma severity helps to prescribe the right asthma medication for the individ-

ual patient. It is important to distinguish whether asthma occurs episodic or persisting, and whether spirometry is within the normal range or shows an obstructive pattern. After having started treatment, the degree of asthma control leads to the decision whether the asthma therapy needs to be intensified (step up) or reduced (step down). In addition to selecting the appropriate medication selection of the right inhalation device is important. For appropriate inhalation therapy in children the following considerations should be included: age of the child, respiratory physiology (respiratory rate, inspiratory flow), ability to cooperate, comfort of the device, time for inhalation. Asthma education can bridge gaps in asthma management by improving the understanding of the disease and self-management and thus improve the quality of life as well as the outcome. **J Pneumologie 2014; 2 (1): 12–6**

Keywords: asthma, children, inhalation therapy, asthma training

■ Einleitung

Asthma bronchiale ist die häufigste chronische Erkrankung im Kindesalter; in Österreich liegt die Prävalenz bei ca. 10 %. In den letzten Dekaden hat die Asthmaprävalenz weltweit deutlich zugenommen, in Österreich um etwa 0,4 % pro Jahr, wie aus der von 1993 bis 2003 laufenden ISAAC-Studie (International Study of Asthma and Allergies in Childhood) hervor geht [1]. Diese Zunahme der Prävalenz ist nur teilweise durch ein verstärktes Augenmerk auf die Erkrankung erklärbar; Hauptgrund ist eine Gen-Umwelt-Interaktion, wobei unser zunehmend veränderter Lebensstil eine wesentliche Rolle spielt (Kleinfamilien, Urbanisation, hygienische Verhältnisse, Ernährung).

■ Medikamentöse Asthmatherapie

Eine rationale Asthmatherapie setzt voraus, dass die Diagnose korrekt gestellt wurde und präventive Maßnahmen, wie Allergenkarrenz (z. B. Entfernung des Haustieres bei Tierallergie) und Vermeiden von Tabakrauchexposition, umgesetzt werden.

Die Einteilung in Asthaschweregrade ist im Hinblick auf die Auswahl einer optimalen Asthmatherapie essentiell. Prinzipiell

gilt es zu unterscheiden, ob das Asthma bronchiale episodisch auftritt oder persistiert, und ob die Lungenfunktion normal oder obstruktiv ist (Abbildung 1).

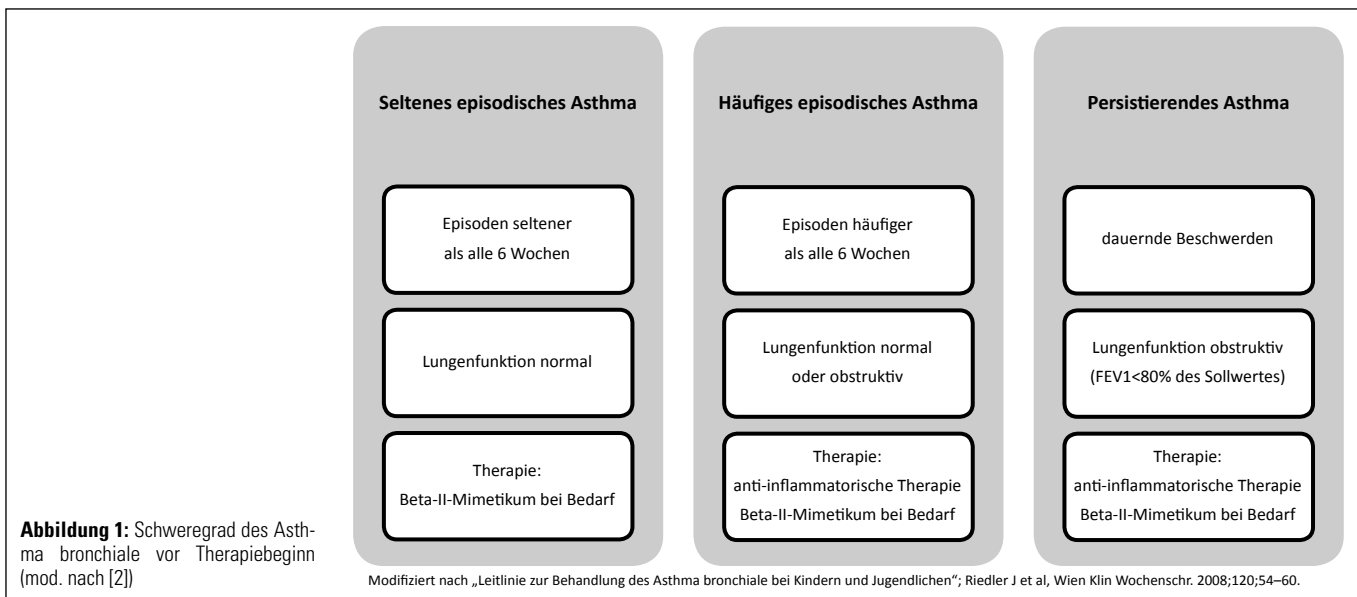
Beim seltenen episodischen Asthma ist eine Therapie mit einem Beta-2-Agonisten bei Bedarf ausreichend, allerdings sollte der Bedarf 2 × pro Woche nicht übersteigen, das Kind zwischen den Episoden beschwerdefrei und die Lungenfunktion normal sein. Bei häufig episodischem oder persistierendem Asthma wird zusätzlich eine anti-inflammatorische Therapie mit einem inhalativen Kortikosteroid und / oder einem Leukotrienrezeptorantagonist als Dauertherapie notwendig. Im weiteren Verlauf entscheidet der Grad der Asthmakontrolle (kontrolliert – teilweise kontrolliert – nicht kontrolliert), ob die Therapie intensiviert („step up“) oder reduziert („step down“) wird. Eine diesbezügliche Reevaluation sollte ca. alle 3 Monate erfolgen. Bezüglich näherer Details zum Stufenplan der Asthmatherapie verweise ich auf nationale und internationale Leitlinien [2–4].

■ Inhalationstherapie im Kindesalter

Die Inhalationstherapie spielt in der kindlichen Asthmatherapie eine zentrale Rolle. In den letzten Jahrzehnten hat es diesbezüglich viele innovative Verbesserungen gegeben und es profitieren nun Kinder aller Altersstufen von einer Inhalationstherapie. Die inhalative medikamentöse Therapie hat den Vorteil, dass die Dosis im Vergleich zur oralen Verabreichung deutlich geringer ist und systemische Nebenwirkungen seltener auftreten. Ein weiterer Vorteil ist der rasche Wirkungseintritt, was vor allem beim Asthmaanfall wichtig ist. Wenn jedoch ein ungeeignetes Inhalationsgerät verwendet und die

Aus dem Department für Kinder- und Jugendheilkunde, Universitätsklinik für Pädiatrie III, Innsbruck

Korrespondenzadresse: PD Dr. med. Elisabeth Horak, Department für Kinder- und Jugendheilkunde, Universitätsklinik für Pädiatrie III, Kardiologie, Pneumologie, Allergologie, Cystische Fibrose, A-6020 Innsbruck, Anichstraße 35, E-mail: Elisabeth.Horak@uki.at



korrekte Inhalationstechnik nicht geübt wird, bleibt der Erfolg aus. Gerade im Kindesalter gilt es, den Bogen vom Säugling zum Jugendlichen zu spannen [5–8].

Neben der Auswahl der geeigneten Medikation ist daher die Auswahl des Inhalationsgerätes ein wichtiges Entscheidungskriterium. Um überhaupt in das Bronchialsystem zu gelangen, müssen die zu inhalierenden Partikel eine definierte Größe haben. Der aerodynamische Durchmesser spielt dabei die wichtigste Rolle. Eine Teilchengröße zwischen 1–5 µm (auch FPF = fine particle fraction genannt) ist ideal, um eine Deposition in den unteren Atemwegen zu erreichen. In Abhängigkeit von der Teilchengröße erfolgt die Deposition durch Impaktion, Sedimentation und Brown'sche Molekularbewegung. Große Teilchen über 5 µm bleiben durch Impaktion schon in der Mundhöhle hängen, während die kleinen Teilchen bis in die peripheren Bronchien gelangen können und dort durch die Brown'sche Molekularbewegung mit der Bronchialwand kollidieren und sich absetzen. Je länger die Verweildauer eines Aerosols in den Atemwegen ist, desto größer ist der Anteil, der durch Sedimentation und Brown'sche Molekularbewegung in den Bronchien verbleibt und dort seine Wirkung entfalten kann. Inhalationsgeräte, die nicht in der Lage sind, dieses Teilchenspektrum zu erzeugen, sind für eine Inhalationstherapie der unteren Atemwege nicht geeignet, weil die Partikel gar nicht an ihren Wirkungsort gelangen. Schlechte Inhalationstechnik, turbulenter Airflow, „mucus plugging“ und Atemwegsobstruktion verringern ebenfalls die Lungen-deposition.

Das Angebot an Inhalationsgeräten ist vielfältig. Prinzipiell hat man die Wahl zwischen Feuchteinhalationsgerät (Kompressionsvernebler, Ultraschallvernebler), Dosieraerosol (DA) mit / ohne Vorschaltkammer (Spacer), atemzugsaktiviertem DA und Trockenpulverinhalator.

In eine kindgerechte Inhalationstherapie sollten folgende Überlegungen einfließen (Abb. 2): Alter des Kindes, Atemphysiologie (Atemfrequenz, generierbarer inspiratorischer Flow), Kooperationsfähigkeit, Komfort des Gerätes, Zeitaufwand für die Inhalation.

Feuchteinhalation

Die regelmäßige Feuchteinhalation ist im Kindesalter speziellen chronischen Krankheitsbildern vorbehalten und sollte möglichst nicht ohne physiotherapeutische Begleitung verordnet werden, um eine effektive Inhalationstechnik und begleitende erforderliche Hygienemaßnahmen zu erlernen. Auch für die Feuchteinhalation gilt, dass bei schlechter Inhalationstechnik (z. B. nicht dicht am Gesicht anliegende Maske – ein gängiges Problem) die Lungendeposition gegen Null geht. Diese Therapie hat dann Zeit, Geld und Nerven gekostet, war aber leider ineffektiv.

Dosieraerosol und Spacer

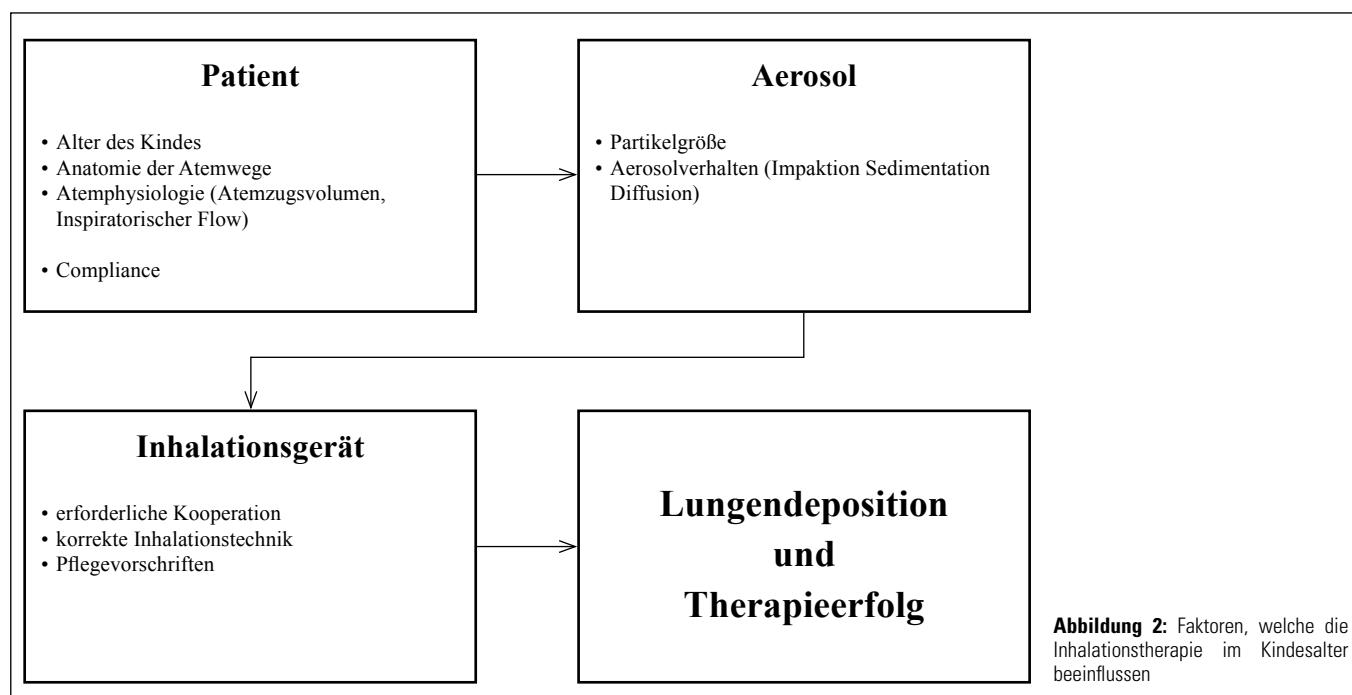
Die Inhalation mittels DA und Spacer reduziert die oropharyngeale und verbessert die pulmonale Deposition. Sie löst das Problem der Koordination, indem die Kinder die für kurze Zeit im Spacer schwebende Aerosolwolke mit einigen Atemzügen inhalieren können. Größe, Totraum, Ventil und Maske spielen bei der Auswahl des richtigen Spacers eine bedeutende Rolle. Der ideale Spacer hat eine antistatische Kammer, eine weiche, dicht sitzende Maske, ein Ventil, welches die Rückatmung in den Spacer verhindert, eine Öffnung passend für alle Dosieraerosole und einen Feedbackmechanismus zur Erfolgskontrolle. Sobald als möglich, das heißt ab 3–5 Jahren, soll von Maske auf Mundstück umgestellt werden, dadurch wird eine bessere Deposition in den peripheren Atemwegen erreicht.

Kleine spacerähnliche Abstandhalter ohne Ventil, die lediglich die Distanz zwischen DA und Oropharynx vergrößern, sind für Kinder ungeeignet.

Die direkte Inhalation mittels DA ist bei größeren Kindern / Jugendlichen prinzipiell möglich, setzt aber ein exaktes Timing zwischen Auslösen des Hubes und Einatmung voraus. Steroidhaltige DA sollten immer mittels Spacer inhaliert werden, da sonst durch unerwünschte Deposition im Oropharynx die Nebenwirkungen zunehmen, andererseits nehmen die Lungendeposition und damit auch der therapeutische Effekt ab.

Pulverinhalator

Sobald das Kind dazu in der Lage ist, kann auf die handlicheren Pulverinhalatoren umgestiegen werden. Pulverinhalatoren



erfordern jedoch ein gewisses Maß an Kooperation und einen je nach verwendetem Gerät unterschiedlich definierten inspiratorischen Flow, der vom Kind aufgebracht werden muss, um das Medikament freizusetzen und eine Lungendeposition zu erreichen. Vorteilhaft für Kinder sind „multiple-dose“-Inhalatoren und ein Feedbackmechanismus für die erfolgreiche Inhalation.

Eine Alternative zu den Pulverinhalatoren sind atemzugsaktivierte DA, die in Österreich aber nur beschränkt im Handel sind.

Die Verfügbarkeit des favorisierten Inhalationsgerätes hängt natürlich auch vom verordneten Wirkstoff ab. Nicht jeder Wirkstoff und jede Dosierung sind für jedes Gerät verfügbar.

Generell sollte man sich für **einen** altersentsprechenden Device entscheiden (Abbildung 3). Die Verordnung unterschiedlicher

Inhalationsgeräte führt dazu, dass die inhalationstechnische Fehlerquote zunimmt und damit der Therapieeffekt ausbleibt.

Betreffend die Inhalationstherapie im Kindesalter zirkulieren drei verbreitete Fehlmeinungen:

- Die Inhalationstherapie mit einem Feuchtvernebler ist effektiver als die Therapie mit DA und Spacer.
- Die Verwendung eines Inhalationsgerätes ist einfach und eine Anleitung via Beipackzettel ist ausreichend.
- Eine einmal erlernte korrekte Inhalationstechnik wird auch korrekt beibehalten.

Es gibt zahlreiche Studien, welche alle drei Punkte widerlegen. Kinder sind keine kleinen Erwachsenen – das gilt besonders für die Inhalationstherapie. Ein Inhalationsgerät, das für einen Erwachsenen oder Jugendlichen die optimale Wahl ist, kann für ein Kleinkind völlig ineffektiv sein. Es liegt daher in

Device	Alter	mögliche Fehlerquellen
Dosieraerosol mit Spacer	Kinder <3 Jahre mit Maske Kinder > 3 Jahre mit Mundstück	• Leck bedingt durch eine nicht dicht am Gesicht anliegende Maske • Schreiendes Kind – Turbulenzen • Mehrere Hübe werden zeitgleich in die Kammer gegeben – Substanzkonglomerate • Verzögerte Inhalation – die Aerosolwolke steht nur ca. 30 Sekunden zur Verfügung • Elektrostatik mancher Spacer durch fehlerhafte Reinigung
Pulver-Inhalator	Schulkinder (ab ca. 6 Jahre)	• Inkorrektes Laden • Kippen des Inhalationsgerätes nach dem Laden – Pulververlust • Ausatmung in den Inhalator – Pulververlust / Feuchtigkeit • Mangelhafte Ausatmung vor der Inhalation • Ungenügender inspiratorischer Flow
Dosieraerosol ohne Spacer	Schulkinder (>8 Jahre)	• DA vor Inhalation nicht geschüttelt • Fehlende Koordination von Auslösen und Inhalieren • Stopp der Inhalation nach Freisetzen des Aerosols • Inhalieren mit einem bereits leeren DA • Cave: steroidhaltige DA sollen immer mit Spacer inhaliert werden

Abbildung 3: Inhalationstherapie im Säuglings- und Kindesalter

der Verantwortung des behandelnden Arztes, für jeden Patienten das optimale Gerät zu verordnen und auch zu überprüfen, ob Patient bzw. Eltern in der Lage sind, die Inhalation korrekt durchzuführen. Wichtig – und das gilt für jedes Inhalationsgerät – ist ein entsprechendes Training der Inhalationstechnik. Dabei genügt es nicht, diese kurz vorzuführen, sondern die Inhalation soll mit dem Kind mehrmals geübt und anschließend bei jeder ärztlichen Visite erneut überprüft werden.

Für jedes Inhalationsgerät gibt es neben den inhalationstechnischen Instruktionen entsprechende Reinigungshinweise. Unabhängig vom verwendeten Device soll nach Inhalation eines Kortisonpräparates der Mund ausgespült werden, um die oropharyngeale Deposition und damit Nebenwirkungen wie Heiserkeit und Soor zu verhindern.

Abschließend ist zu erwähnen, dass die Inhalation auch dann gelingen sollte, wenn es dem Kind schlecht geht. In der Realität bedeutet dies, dass der Umstieg von DA mit Spacer auf einen Trockeninhalator oft erst später möglich ist, als Datenlage und Beipackzettel suggerieren. Das optimale Inhalationsgerät ist im Einzelfall jenes, das von Kind und Eltern akzeptiert und korrekt verwendet wird.

■ Asthaschulung

Trotz vermeintlich optimaler Therapie sind die Asthasymptome bei manchen Patienten nicht ausreichend kontrolliert. Die Belastungen durch unkontrolliertes Asthma sind für die betroffenen Kinder als auch für ihre Familie hoch, sowohl im sozialen Bereich, als auch aus ökonomischer Sicht. Kinder mit Asthma haben mehr Fehlzeiten in der Schule, ihre Eltern sind dadurch gezwungen, öfter der Arbeit fern zu bleiben, das nächtliche Durchschlafen ist gestört und Patient und Familie müssen Einschränkungen im Alltag hinnehmen [9]. Zudem entstehen den Familien höhere Kosten in Bezug auf die Gesundheitsversorgung. „Exercise-induced asthma“ führt leider immer noch zu Befreiung von Schulsport und damit zur Ausgrenzung des Kindes.

Asthaschulung kann Unwissenheit und dadurch bedingte Lücken im Asthma-Management schließen und damit die Lebensqualität aller Betroffenen, als auch den Outcome verbessern – dies ergab eine Metaanalyse an 32 Studien zu Asthaschulungen für Kinder von 2 bis 18 Jahren [10]. Aus diesem Grund gehören Schulungen schon seit Jahren neben der Prävention und der medikamentösen Therapie zum Standard eines langfristigen Behandlungskonzeptes. Ein (nahezu) beschwerdefreies Leben trotz Asthma, durch Wissensvermittlung, mehr Akzeptanz und Eigenverantwortlichkeit („self-management“) sowie Entlastung von Ängsten sind hierbei die zentralen Themen.

Um die Effektivität einer Schulungsmaßnahme zu gewährleisten, sind gewisse Standards bei der Durchführung zu beachten und es wurde deswegen 1994 die Arbeitsgemeinschaft Asthaschulung im Kindes- und Jugendalter, ein gemeinnütziger Verein der Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie (GPP), gegründet. Die Funktion besteht darin, einheitliche Standards in der Asthaschulung zu erarbeiten und zu verbreiten. Das Handbuch „Qualitätsmanagement in der Asthaschulung von

Kindern und Jugendlichen“ beinhaltet die Inhalte einer Ausbildung zum Asthatrainer, Definition und Ziele einer Asthaschulung und als weiteren wichtigen Punkt die Dokumentation der Ergebnisse.

Als standardisierte Programme werden in Österreich die ambulante Asthabasiserschulung mit einem Umfang von 3 × 90 Minuten und für Kinder mit schwerem Asthma das umfangreichere, ambulante Asthaverhaltenstraining (AVT) in 10 wöchentlichen Einheiten über je 90 Minuten in Kleingruppen von 4 bis 6 gleichaltrigen Teilnehmern angeboten. Eine Studie von Weiss und Riedler befasste sich mit der Zufriedenheit von Eltern mit einem ambulanten Asthaverhaltenstraining für deren Kinder und Jugendliche: 95 % der Eltern waren mit dem AVT „zufrieden“ oder sogar „sehr zufrieden“ und 97 % würden es deshalb auch weiter empfehlen [11].

Daneben gibt es Asthma-Schulungsprogramme, die auf die jeweiligen personellen Ressourcen der anbietenden Abteilung und die lokalen Bedürfnisse der Patienten abgestimmt sind.

Trotz regelmäßiger und verschiedenartiger Angebote wird es zunehmend schwieriger, Patienten und Eltern zu motivieren, an einer Schulung teilzunehmen. Auf Nachfrage werden unterschiedliche Gründe genannt: zeitlicher Aufwand, lange Anfahrtswege, die Unvereinbarkeit mit den vielen anderen Terminen, die fehlende Einsicht zur Notwendigkeit („Es geht eh so gut“) und sogar die Befürchtung der Eltern, dass sich durch eine Schulung das Krankheitsempfinden ihrer Kinder verstärken könnte (Quelle: Diplomarbeit Franziska Moriell, Neue Wege in der Asthaschulung, Leopold-Franzens-Universität, Medizinische Universität). Dem steht ein teilweise bedenkliches Ausmaß an Unwissenheit gegenüber, mit fehlenden Asthma-Self-Management- und Coping-Fähigkeiten.

Es stellt sich also die Frage, auf welche alternative Art und Weise Kinder und Jugendliche für eine Asthaschulung gewonnen werden können. Computer und Internet sind die Medien der heutigen Zeit und haben Einzug in die Kinderzimmer gehalten. In der Freizeit, aber mittlerweile auch in der Schule, ist der Computer und seine Nutzung nicht mehr weg zu denken. In der Literatur finden sich inzwischen Hinweise auf den Gebrauch dieses Mediums, um Schulungen durchzuführen und auf diesem Wege das Interesse und die Mitarbeit der Kinder und Jugendlichen zu fördern. Auch im Bereich Asthma gibt es mittlerweile internetbasierte Schulungsprogramme für Kinder (www.luftikids.de, www.my-Air.TV, www.asthaschulung.at). Das Internet kann unserer Erfahrung nach aber nicht den direkten Kontakt ersetzen, es kann aber einen Denkanstoß geben, sich mit dem Thema Asthma bronchiale zu beschäftigen.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass Asthaschulung einen unentbehrlichen Pfeiler für eine erfolgreiche Asthatherapie darstellt und betroffene Patienten und Eltern ermutigt werden sollten, an einer kindgerechten Asthaschulung in ihrer Nähe teilzunehmen.

■ Interessenkonflikt

Die Autorin gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur:

1. Asher MI, Montefort S, Björkstén B, Lai CK, Strachan DP, Weiland SK, Williams H; ISAAC Phase Three Study Group. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. *Lancet* 2006; 368: 733–43.
2. Riedler J, Eber E, Frischer T, Götz M, Horak E, Zach M. Leitlinien zur Behandlung des Asthma bronchiale bei Kindern und Jugendlichen. *Wien Klin Wochenschr* 2008; 120 (1–2): 54–60.
3. Hamelmann E, Hansen G, Horak E, Schuster A. Asthma bronchiale. In: von Mutius E, Gappa M, Eber E, Frey U (Hrsg). *Pädiatrische Pneumologie*, 3. Aufl. Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg, 2014; 553–77.
4. GINA Report (2014). Global Strategy for Asthma Management and Prevention. www.ginasthma.org
5. Chrystyn H, Price D. Not all asthma inhalers are the same: factors to consider when prescribing an inhaler. *Prim Care Respir J* 2009; 18: 243–9.
6. Pedersen S, Dubus JC, Crompton GK; ADMIT Working Group. The ADMIT series – issues in inhalation therapy. 5. Inhaler selection in children with asthma. *Prim Care Respir J* 2010; 19: 209–16.
7. Laube BL, Janssens HM, de Jongh FH, Devadason SG, Dhand R, Diot P, Everard ML, Horvath I, Navalesi P, Voshaar T, Chrystyn H; What the pulmonary specialist should know about the new inhalation therapies. *Eur Respir J* 2011; 37: 1308–31.
8. Price D, Bosnic-Anticevich S, Briggs A, Chrystyn H, Rand C, Scheuch G, Bousquet J. Inhaler competence in asthma: common errors, barriers to use and recommended solutions. *Inhaler Error Steering Committee. Respir Med* 2013; 107: 37–46.
9. Von Mutius E. The burden of childhood asthma. *Arch Dis Child* 2000; 82 (Suppl 2): II2–5.
10. Wolf F et al. Educational interventions for asthma in children (Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2003; (1): CD000326.
10. Weiss G, Riedler J. Evaluation der Elternzufriedenheit mit einem ambulanten Asthma-Verhaltenstraining für Kinder und Jugendliche – eine Pilot-Studie. *Wien Klin Wochenschr* 2004; 116 (19–20): 679–83.

Chronischer Husten beim Kind: Vom Symptom zur Diagnose

A. Zacharasiewicz

Kurzfassung: *Hintergrund:* Ein kürzlich publiziertes Statement der Österreichischen Fachgesellschaften zum Thema Chronischer Husten beim Kind wird hier zusammengefasst. Chronischer Husten beim Kind ist ein häufiger Vorstellungsgrund beim Arzt und ein häufiges Symptom während respiratorischer Infekte. Die Unterscheidung zwischen rasch aufeinander folgenden Infekten mit kurzen symptomfreien Phasen und chronischem Husten, der eine genauere Abklärung notwendig macht, ist oft schwierig. Weiters ist Husten ein wichtiger Schutzreflex und an der normalen Atemwegsreinigung beteiligt.

Definition: Chronischer Husten beim Kind ist definiert als Husten über mindestens vier Wochen. Abhängig vom Alter des Kindes und anderer Unterscheidungsmerkmale muss eine genaue differentialdiagnostische Abklärung durchgeführt werden. Husten kann anhand des Klangcharakters beschrieben und in feuchten oder trockenen Husten unterschieden werden. Der Zeitpunkt des ersten Auftretens ist entscheidend, da bei Kindern, die bereits direkt postpartal husten, zumeist völlig andere Erkrankungen vorliegen (Cystische Fibrose, Ziliendyskinesie, Atemwegs malformationen, Interstitielle Lungenerkrankungen etc.) als bei Kindern, die später chronisch zu husten beginnen (protrahierte bakterielle Bronchitis, Pertussis, Immundefizienzen, Hyperreagibles Bronchialsystem etc.). Wichtige Warnsignale für eine schwere, zugrundeliegende Erkrankung sind 1) Gedeihstörung, 2) Husten bei Nahrungsaufnahme, 3) Verschlechterungstendenz, 4) feuchter, chronischer Husten, 5) plötzlich einsetzender Husten, 6) Husten von Geburt an etc. In diesen Fällen ist unbedingt eine sofortige weitere Abklärung indiziert. Daher ist die gründliche Anamnese der entscheidende erste Schritt in der Diagnostik. Bei den meisten Kindern werden dann ein Lungenröntgen und eine Lungenfunktionsmessung, soweit durchführbar, folgen.

Abhängig von anamnestischen Hinweisen werden eine Bronchoskopie, ein Lungen-CT, Blutuntersuchungen, Schweißtest etc. nötig werden. Faktoren, die die Linderung schaffen, ebenso wie Faktoren, die den Husten verschlechtern, sollen erhoben werden. In jedem Erstgespräch muss die Frage nach Passivrauchbelastung thematisiert und als wesentlicher Teil der ersten Aufklärung über die schädlichen Einflüsse von Tabakexposition auf die kindlichen Atemwege informiert werden.

Conclusio: Die Therapie des chronischen Hustens basiert auf der Therapie der zugrundeliegenden Ursache. Bei isoliertem chronischem Husten gibt es zurzeit keine medikamentöse Therapie mit evidenzbasierter Wirksamkeit. Durch den manchmal selbstlimitierenden Charakter des chronischen Hustens bei sonst völlig unauffälligen gesunden Kindern kann „waitful watching“ manchmal dennoch die sinnvollste Option sein, jedoch muss eine Re-Evaluierung nach wenigen Wochen erfolgen.

Schlüsselwörter: Husten, chronischer Husten, Differentialdiagnose, Kind, Therapie, Richtlinien

Summary: Chronic cough in children – from symptoms to diagnosis. *Background:* A Statement of the relevant Austrian Medical Societies on chronic cough in children has recently been published and is summarized here. Chronic cough in children is a common reason to seek medical advice. It is a frequent symptom accompanying childhood respiratory tract infections and distinguishing various infections with sometimes short symptom free intervals from chronic cough which needs further differential diagnostic work-up, is often difficult. Furthermore cough is a normal, important reflex, and involved in airway clearance.

Definition: Chronic cough is defined as continuous cough for more than 4 weeks. Depending on the child's age and other discriminating fac-

tors, further evaluation must be initiated. Cough is described by its sound (whooping, barking etc) and whether it is a wet or a dry cough. Time of first presentation of symptom is also of major importance. Children coughing from birth may suffer from interstitial lung disease of prematurity, cystic fibrosis, ciliary dyskinesia, respiratory tract malformations etc. Children presenting with chronic cough later in life may be diagnosed with protracted bacterial bronchitis, pertussis infection, immune system deficiency or other major diseases. Important warning signals are 1) failure to thrive, 2) coughing with feeds, 3) deteriorating cough, 4) wet cough, 5) instant start and 6) start at birth, in which case further testing is obligatory. Therefore, taking a thorough history of cough is the most important part in the diagnostic work-up. In most children, a minimal approach will include a chest X-ray and lung function testing, if possible. Depending on other characteristic signs, further evaluation may include bronchoscopy, allergy testing, lung CT scan, detailed blood tests, immunoglobulin levels, sweat testing etc. Ameliorating and deteriorating/triggering factors also need to be assessed carefully. Every initial assessment of cough needs to include advice concerning the detrimental effects of passive smoke exposure.

Conclusion: Treatment of cough will be based on the underlying diagnosis. So far, for chronic cough no causal treatment has shown evidence based improvement. As self-limitation is commonly found in children with chronic cough, in otherwise completely healthy children „waitful watching“ may be a sensible option, however reevaluation after few weeks is needed. **J Pneumologie 2014; 2 (1): 17–20**

Keywords: chronic cough, differential diagnosis, children, therapy, guidelines

■ Einleitung

Ein umfangreiches aktuelles Statement der Österreichischen Gesellschaft für Kinder- und Jugendheilkunde und der Österreichischen Gesellschaft für Pneumologie zu Evaluation und Therapie des chronischen Hustens beim Kind inklusive praktischem Algorithmus zur Diagnose und Therapie ist kürzlich erschienen [1]. Diese Arbeit soll die wesentlichen Informationen des Statements in Kurzform wiedergeben.

Husten ist ein häufiger Vorstellungsgrund von Kindern beim Arzt. Definitionsgemäß als akut gilt der Husten bis zu einer Dauer von 4 Wochen. Dieser tritt fast immer in Assoziation mit Infekten auf [2]. Dabei wird Husten von Eltern oft als ein-

ziges Symptom beschrieben. Abhängig vom Alter des Kindes spielen meist unterschiedliche Viren und auch Bakterien eine Rolle. Erst bei einer Hustendauer von 3–8 Wochen Husten spricht man mitunter auch von prolongiertem, subakutem Husten [3, 4].

Kindlicher chronischer Husten wird definiert als Husten täglich über mehr als 4 Wochen [5]. Chronischer Husten beim Kind ist ein Alarmsignal und je nach Alter des Kindes sind wichtige differentialdiagnostische Überlegungen anzustellen [6, 7].

Husten ist aber auch Teil der natürlichen Reinigungsfunktion der Lunge und daher nicht in jeder Ausprägung pathologisch. Die Kunst liegt darin, zwischen normaler Reinigung und pathologischem Symptom zu unterscheiden. Messungen zufolge husten gesunde Kinder durchschnittlich 11mal pro Tag [8]. Erschwerend kommt hinzu, dass respiratorische Infekte bei Kindern deutlich häufiger sind als bei Erwachse-

Aus der Abteilung für Kinder- und Jugendheilkunde, Wilhelminenspital, Wien

Korrespondenzadresse: OÄ PD Dr. Angela Zacharasiewicz, Abteilung für Kinder- und Jugendheilkunde, Wilhelminenspital, A-1160 Wien, Montleartgasse 37, E-mail: angela.zacharasiewicz@wienkav.at

Tabelle 1: Klangcharakter und mögliche Hustenursache

Klangcharakter	Mögliche Ursache
Bellend	z. B. subglottische Laryngotracheitis, Tracheomalazie, habituellem Husten
Stakkato-artig	z. B. Chlamydien, RSV, Asthma bronchiale
Paroxysmal	Infektion mit Bordetella pertussis oder parapertussis
Röhrend	psychogen

nen. Husten als Symptom wird auch von Kindern und Eltern sehr unterschiedlich – über- und unterschätzt – wahrgenommen [9].

■ Epidemiologie

Akuter Husten ist bei Kindern im Rahmen von Infekten sehr häufig, bis zu 11 Infekte im ersten Lebensjahr, bis zu 8 Infekte im Vorschulalter und 4 im Schulalter pro Jahr gelten noch als normal [10]. Daten zufolge husten bis zu 10 % der Vorschulkinder chronisch unabhängig von pfeifender oder keuchender Atmung im Sinne eines „Wheezing“ [11].

■ Diagnose

Der Klangcharakter des Hustens in Form einer akustischen Beschreibung kann diagnostisch sehr hilfreich sein (Tabelle 1). Oft macht es Sinn, das Kind oder den Jugendlichen zum aktiven Husten zu animieren, um den Klangcharakter besser evaluieren zu können. Auch produktiver, feuchter versus trockener Husten ist eine wichtige Unterscheidung. Feuchter Husten kann üblicherweise von Eltern gut beschrieben werden [12], kommt durch Mukus-Überproduktion zustande (z. B. bei Bronchitis, Aspiration, Bronchiektasien, Lungenabszessen, atypischen Infektionen sowie unter diversen bekannten Risikofaktoren wie Tabak-Exposition, neuromuskulären Erkrankungen, Tracheomalazien) und kann auch durch einen Reinigungsdefekt der Atemwege zu exzessiver Schleimansammlung und damit feuchtem Husten führen.

Beim Beschreiben bzw. der Anamnese des Hustengeschehens sind weitere wesentliche Charakteristika des Hustens zu erheben: Zeitpunkt des ersten Auftretens, Dauer des Bestehens, Erkennen von möglichen auslösenden Faktoren sowie Faktoren, die Besserung bringen sowie andere, assoziierten Symptome.

Um den Husten präzise zu erfassen, müssen wichtige, den Husten im Detail beschreibende Fragen gestellt werden, diese sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Wichtige Warnhinweise auf mögliche zugrundeliegende Pathologien oder schwere Erkrankungen sind in der Folge angeführt. Dabei wird auf die jeweils dazupassenden wichtigsten Differentialdiagnosen hingewiesen.

- Husten von Geburt an: Cystische Fibrose (CF), Ziliendyskinesie, Interstitielle Lungenerkrankung, Bronchopulmonale Dysplasie (Frage Frühgeburt? Sauerstoffbedarf?) etc.
- Gedeihstörung: jede andere schwere Erkrankung, kardiale Ursache, CF, Immundefekt, Zöliakie etc.

Tabelle 2: Obligatorische anamnestische Fragen zur kindlichen Hustenanamnese

Wie hat der Husten angefangen?
Seit wann hustet Ihr Kind?
Wie hört sich der Husten an?
Was verschlechtert die Symptome?
Zu welcher Tageszeit bemerken Sie die Beschwerden besonders stark?
Was verbessert die Symptome?
Gibt es andere Symptome oder Auffälligkeiten beim Kind?
Gibt es eine Besserungs- oder Verschlechterungstendenz?
Hatte Ihr Kind diese Beschwerden schon und sind diese wieder vergangen?
Was halten Sie für den Grund der Beschwerden?
Kommt Ihr Kind mit Tabakrauch in Kontakt?

- Plötzlicher Beginn: Aspiration, (neurologische Grunderkrankung?), Gerinnungsstörung, Lungenembolie, Trauma etc.
- Feuchter Husten: Immundefekt, protrahierte bakterielle Bronchitis (PBB), CF, chronische Infektion unterschiedlichster Genese etc.
- Verschlechterungstendenz: immer Warnhinweis und Abklärung erforderlich!
- Husten bei Nahrungsaufnahme: gastroösophagealer Reflux (GÖR), Aspiration
- Auskultation auffällig: immer abklärungsbedürftig!
- Andere Grunderkrankungen: Trinkschwäche, Uhrglasnägel, chronische Überblähung etc.

Chronischer Husten [1] kann durch eine Vielzahl von Faktoren ausgelöst werden und auch Symptom einer schweren zugrundeliegenden Erkrankung sein.

Protrahierte bakterielle Bronchitis (PBB)

Die Ursache eines chronischen feuchten Hustens kann eine chronische endobronchiale Infektion sein, die sich zunächst als protrahierte bakterielle Bronchitis darstellen kann. Die Therapie besteht in einer ausreichend langen, mindestens 2–4-wöchigen Antibiose [13,14]. Die Erkrankung tritt vorwiegend im Vorschulalter auf [15]. Besondere Aufmerksamkeit benötigt daher jedes Kind, welches nach einem viralen Infektes weiter prolongiert und zunehmend feucht hustet. Der Übergang zur suppurativen Lungenerkrankung (SLD) und als schwerste Verlaufsform Bronchiektasien ist gefürchtet [16].

Postinfektiöse Bronchitis und Pertussis-Infektion

Die Dauer von akuten respiratorischen Infekten bei Kindern beträgt üblicherweise bis zu 2 Wochen [17]. Manche Erreger können auch vermehrt zu einer Phase prolongierten Hustens führen. In einer englischen Studie zeigten bei chronisch hustenden Kindern 37,2 % (95 % KI 30,0–44,4 %) einen serologischen Befund, der mit einer rezenten Bordetella pertussis-Infektion vereinbar ist (85,9 %) – diese Kinder waren voll immunisiert.

Toxine und Umwelteinflüsse

Passivrauchbelastung verursacht bekannter Weise chronischen Husten bei Kindern [18]. Rauchen beide Elternteile, steigt die Inzidenz für chronischen Husten bei Schulkindern bis zu 50 %

an [19]. Bei Kindern, die in stark mit Verkehr belasteten Gebieten wohnten, war nächtlicher Husten in früher Kindheit deutlich häufiger [20], auch Husten und Bronchitis sind häufiger [21]. Feuchtigkeit in der Wohnung erhöht neben anderen respiratorischen Symptomen auch das Risiko eines chronischen Hustens [22].

Fremdkörperaspiration

Im Zuge der Aspiration eines Fremdkörpers kommt es immer zum Auftreten eines akuten Hustens (bei vorhandenem Hustenreflex). Dieser initiale Husten verschwindet jedoch üblicherweise innerhalb einer Stunde. Dauert er an, so sind dies meist die Folgeerscheinungen der Aspiration wie Atelektase, Pneumonie oder chronische Bronchitis. Klinische Hinweise für eine Fremdkörperaspiration sind Einseitigkeit der Beschwerden, abgeschwächtes Atemgeräusch oder einseitig monophonische trockene Atemgeräusche. Bei Fremdkörperaspirationsverdacht sollte wenn möglich ein Thoraxröntgen in- und expiratorisch und zumeist auch eine flexible Endoskopie bzw. im Falle der notwendigen Fremdkörperentfernung eine starre Bronchoskopie durchgeführt werden [7].

Erkrankungen der oberen Atemwege

Bei Erwachsenen zählt das „Postnasal-Drip-Syndrom“ zu den drei häufigsten Ursachen eines chronischen Hustens. Bei Kindern scheint jedoch wesentlich weniger Evidenz für einen kausalen Zusammenhang zwischen chronischem Husten und Sinusitis oder chronischer Rhinitis zu bestehen [5].

Cystische Fibrose (CF)

Seit der Einführung des Neugeborenen-Screenings ist die Zahl der spät diagnostizierten Patienten mit CF, der häufigsten letalen, autosomal rezessiven Erkrankung der Kaukasier (Frequenz von 1:2.000–3.000; Nichtkaukasier: 1:9.200–1:30.000), deutlich zurückgegangen; das häufigste Symptom sind chronische respiratorische Beschwerden.

Primäre Ziliendyskinesie (PCD)

Primäre Ziliendyskinesie (PCD) ist eine seltene, autosomal rezessive Erkrankung, die durch abnormen Zilienschlag charakterisiert ist [23]. Dadurch kommt es zu einer Verschlechterung der mukoziliären Clearance und damit zu einer unzureichenden Reinigung der Atemwege. Situs inversus, jede Form von Heterotaxie, zerebrale Ventrikulomegalie ohne erkennbare Ursache, Geschwisterkinder mit PCD, unerklärliche respiratorische Symptome in der Neonatalperiode und insbesondere chronischer produktiver Husten sowie Bronchiektasie sind Warnhinweise und sollten an PCD denken lassen.

Möglicher Hinweis auf Asthma

Bei Erwachsenen zählt das Asthma bronchiale zu den Hauptursachen für einen chronischen Husten, bei Kindern und Jugendlichen scheint dies anders zu sein [5]. Mehrere prospektive Studien konnten zeigen, dass nur sehr wenig Kinder mit isoliertem chronischem Husten an Asthma leiden [5, 24].

Gastrooesophagealer Reflux (GÖR)

Der Nachweis eines GÖR bei Säuglingen oder Kleinkindern hat nicht unbedingt Krankheitscharakter und verschwindet häufig spontan innerhalb einiger Jahre [25]. Selten ist dieser „normale Reflux“ mit chronischem Husten assoziiert.

Atemwegsmalformationen

Der Hustenklang bei Tracheomalazien ist sehr hinweisend, da sein metallisch klingender, bellender Charakter auf die Malformation bzw. Weichheit der oberen Atemwege hinweist [26]. Bei Verdacht auf eine Atemwegsmalformation ist eine flexible Bronchoskopie notwendig.

Chronischer nächtlicher Husten

Während der Schlafposition kommt es zur Verringerung der Atemwegsdurchmesser. Dadurch kann es zur Stimulation schnell und langsam adaptierender Hustenrezeptoren kommen. Ein chronischer nächtlicher Husten ist besonders belastend für Patienten und Betreuer.

Psychogener Husten, „Gewöhnungshusten“

Der Hustenreiz entsteht hier durch Reaktion auf eine vorgestellte Irritation der oberen Atemwege, wodurch in einem „Teufelskreis“ neuerliche Irritation und dadurch gesteigerter Hustenreiz entsteht. Der laryngeale Husten ist charakterisiert durch eine hohe Lautstärke und ein typisches Klangbild, das mit „Seehund- oder Nebelhorngeräuschen“ vergleichbar ist. Typischerweise wird die Nachtruhe nicht durch Husten gestört. Wird der Husten als „appellativ“ und „gesteigert durch Zuwendung“ beschrieben, wird gleichzeitig eine psychogene Ursache angenommen. In einer Übersichtsarbeit werden Psychopathologien jedoch in nur ca 20 % der Fälle beschrieben, so dass manche Autoren vom „habit cough“ sprechen, der nicht in jedem Fall einer Psychotherapie zugeführt werden muss [26].

■ Diskussion – Management und Empfehlungen

■ Relevanz für die Praxis

- Eine genaue Anamnese und Abklärung möglicher Ursachen ist entscheidend.
- Generell gilt auch, dass eine Reduktion möglicher auslösender Faktoren in jedem Fall am Beginn des Managements angestrebt werden muss.
- Ein wesentlicher Faktor bei der Beurteilung von Husten liegt im Erkennen von Warnhinweisen, die auf das Vorhandensein einer zugrunde liegenden ursächlichen Erkrankung hindeuten.
- Wenige Wochen nach Therapiebeginn muss immer eine Re-Evaluierung erfolgen. Ist ein Fortbestehen der Beschwerden feststellbar, muss weiter nach einer passenden Diagnose und entsprechenden ursächlichen Therapie gesucht werden.

Therapie

Die Therapie von unspezifischem, chronischem Husten ist insgesamt schwierig. Betamimetika [27], inhalative Steroide [28], Antihistaminika und Leukotrienrezeptorantagonisten sind nicht empfohlen [29]. Antitussiva sind beim chronischen Husten definitiv nicht zu empfehlen.

Fazit

Auf die Wichtigkeit einer genauen Anamnese der Hustensymptomatik kann nicht deutlich genug hingewiesen werden. Ver-

stärkende Faktoren wie Passivrauch müssen erfragt und strikte Vermeidung empfohlen werden.

Bei unspezifischem chronischem Husten zeigte bisher keine Medikation Evidenz-basierte Wirksamkeit. Da es eine hohe Rate selbstlimitierender Verläufe gibt, kann beim bis auf den Husten klinisch völlig unauffälligen Kind auch eine abwartende, aufmerksame Haltung („waitful watching“) der sinnvollste Zugang sein; eine Re-Evaluierung muss jedoch unbedingt nach wenigen Wochen erfolgen. Bei Fortbestehen der Beschwerden muss eine Spezialambulanz für Pädiatrische Pneumologie aufgesucht werden.

■ Interessenkonflikt

Hinsichtlich des Inhaltes dieses Artikels besteht kein Interessenkonflikt.

Literatur:

- Zacharasiewicz A, Eber E, Riedler J, Frischer T. [Consensus statement on the evaluation and therapy of chronic cough in children]. *Wien Klin Wochenschr* 2014; 126: 439–50.
- Whitburn S, Costelloe C, Montgomery AA, Redmond NM, Fletcher M, Peters TJ, Hay AD. The frequency distribution of presenting symptoms in children aged six months to six years to primary care. *Prim Health Care Res Dev* 2011; 12: 123–34.
- Shields MD, Bush A, Everard ML, McKenzie S, Primhak R. BTS guidelines: Recommendations for the assessment and management of cough in children. *Thorax* 2008; 63 (Suppl 3): iii1–15.
- Shields MD, Thavagnanam S. The difficult coughing child: prolonged acute cough in children. *Cough* 2013; 9: 11.
- Chang AB, Glomb WB. Guidelines for evaluating chronic cough in pediatrics: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2006; 129 (Suppl 1): 260S–283S.
- Chang AB, Widdicombe JG. Cough throughout life: children, adults and the senile. *Pulm Pharmacol Ther* 2007; 20: 371–82.
- Dutau G, Micheau P, Juchet A, Rance F, Bremont F. [Chronic cough in children: etiology and decision trees]. *Arch Pediatr* 2001; 8 (Suppl 3): 610–22.
- Munyard P, Bush A. How much coughing is normal? *Arch Dis Child* 1996; 74: 531–4.
- Dales RE, White J, Bhungara C, McMullen E. Parental reporting of children's coughing is biased. *Eur J Epidemiol* 1997; 13: 541–5.
- Gruber C, Keil T, Kulig M, Roll S, Wahn U, Wahn V. History of respiratory infections in the first 12 yr among children from a birth cohort. *Pediatr Allergy Immunol* 2008; 19: 505–12.
- Faniran AO, Peat JK, Woolcock AJ. Measuring persistent cough in children in epidemiological studies: development of a questionnaire and assessment of prevalence in two countries. *Chest* 1999; 115: 434–9.
- Chang AB, Gaffney JT, Eastburn MM, Faoagali J, Cox NC, Masters IB. Cough quality in children: a comparison of subjective vs. bronchoscopic findings. *Respir Res* 2005; 6: 3.
- Marchant J, Masters IB, Champion A, Patsky H, Chang AB. Randomised controlled trial of amoxicillin clavulanate in children with chronic wet cough. *Thorax* 2012; 67: 689–93.
- Craven V, Everard ML. Protracted bacterial bronchitis: reinventing an old disease. *Arch Dis Child* 2013; 98: 72–6.
- Marchant JM, Gibson PG, Grissell TV, Timmins NL, Masters IB, Chang AB. Prospective assessment of protracted bacterial bronchitis: airway inflammation and innate immune activation. *Pediatr Pulmonol* 2008; 43: 1092–9.
- Chang AB, Redding GJ, Everard ML. Chronic wet cough: Protracted bronchitis, chronic suppurative lung disease and bronchiectasis. *Pediatr Pulmonol* 2008; 43: 519–31.
- Kusel MM, de Klerk N, Holt PG, Landau LI, Sly PD. Occurrence and management of acute respiratory illnesses in early childhood. *J Paediatr Child Health* 2007; 43: 139–46.
- Forastiere F, Corbo GM, Michelozzi P, Pistelli R, Agabiti N, Brancato G, Ciappi G, Perucci CA. Effects of environment and passive smoking on the respiratory health of children. *Int J Epidemiol* 1992; 21: 66–73.
- Charlton A. Children's coughs related to parental smoking. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1984; 288: 1647–9.
- Sucharew H, Ryan PH, Bernstein D, Succop P, Khurana Hershey GK, Lockey J, Villareal M, Reponen T, Grinshpun S, Le Masters G. Exposure to traffic exhaust and night cough during early childhood: the CCAAPS birth cohort. *Pediatr Allergy Immunol* 2010; 21: 253–9.
- Migliore E, Berti G, Galassi C, Pearce N, Forastiere F, Calabrese R, Armenio L, Biggeri A, Bisanti L, Bugiani M et al. Respiratory symptoms in children living near busy roads and their relationship to vehicular traffic: results of an Italian multicenter study (SIDRIA 2). *Environ Health* 2009; 8: 27.
- Jaakkola JJ, Jaakkola N, Ruotsalainen R. Home dampness and molds as determinants of respiratory symptoms and asthma in pre-school children. *J Expo Anal Environ Epidemiol* 1993; 3 (Suppl 1): 129–42.
- Barbato A, Frischer T, Kuehni CE, Snijders D, Azevedo I, Bakhti G, Bartoloni L, Eber E, Escribano A, Haarman E et al. Primary ciliary dyskinesia: a consensus statement on diagnostic and treatment approaches in children. *Eur Respir J* 2009; 34: 1264–76.
- Chang AB. Cough, cough receptors, and asthma in children. *Pediatr Pulmonol* 1999; 28: 59–70.
- Marchant JM, Masters IB, Taylor SM, Cox NC, Seymour GJ, Chang AB. Evaluation and outcome of young children with chronic cough. *Chest* 2006; 129: 1132–41.
- Weinberger M. The habit cough syndrome and its variations. *Lung* 2012; 190: 45–53.
- Tomerak AA, Vyas H, Lakenpaul M, McGlashan JJ, McKean M. Inhaled beta2-agonists for treating non-specific chronic cough in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 3: CD005373.
- Tomerak AA, McGlashan JJ, Vyas HH, McKean MC. Inhaled corticosteroids for non-specific chronic cough in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 4: CD004231.
- Chang AB, Winter D, Acworth JP. Leukotriene receptor antagonist for prolonged non-specific cough in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 2: CD005602.

Cystische Fibrose – eine Multiorganerkrankung

S. Renner

Kurzfassung: Bei dieser Stoffwechselerkrankung sind verschiedene Organsysteme betroffen, dies führt zu einer Vielzahl an Symptomen und zur Notwendigkeit sehr aufwendiger Therapiekonzepte. Durch diese und die frühe Diagnosestellung mittels Neugeborenencreening konnte die Lebenserwartung deutlich verbessert werden. Heute ist die Hälfte aller Patienten im Erwachsenenalter. Die Hoffnung liegt in der Weiterentwicklung kausaler Medikamente.

Schlüsselwörter: CFTR-Protein, Neugeborenencreening, Schweißtest, Keimbisiedelung, Lunge, Gastrointestinaltrakt, Ernährung, Sport, kausale Therapie, Prognose.

Abstract: Cystic Fibrosis – A Multiorgan Disease In this metabolic disease, several apparatuses are involved, which leads to a multitude of symptoms and necessity of extensive therapy concepts. This and an early diagnosis with newborn-

screening as well were able to increase life expectancy; today half of all patients with cystic fibrosis are grown-up persons. However, hope for concerned patients' lies in further development of causal therapy. **J Pneumologie 2014; 2 (1): 21–5.**

Keywords: CFTR-protein, newborn screening, sweattest, colonisation, respiratory system, gastrointestinal system, nutrition, sports, causal treatment, prognosis.

■ Einleitung

Mit einer Inzidenz von 1:3500 gilt die Cystische Fibrose (CF) als die häufigste Stoffwechselerkrankung der kaukasischen Bevölkerung. Die Anzahl der pro Jahr geborenen Kinder mit CF in Österreich ist ca. 25, derzeit gibt es insgesamt ca. 800 Patienten mit CF, davon ist bereits die Hälfte der Patienten im Erwachsenenalter.

Vererbung und Mutation

Der Erbgang ist autosomal rezessiv, somit sind die Träger gesund und wissen in den seltensten Fällen um ihre Trägerschaft, die Trägerhäufigkeit ist 1:25.

Das verantwortliche Gen liegt am Chromosom 7, derzeit sind ca. 1900 Mutationen bekannt, die häufigste und bekannteste Mutation ist deltaF 508 (dF508) und ist in Österreich in homozygoter Form bei 60 % der CF-Patienten vorhanden. Die Mutationen lassen sich in 5 Klassen einteilen, je nach Art des Defektes, davon werden Klasse I–III als eher schwere Formen und Klasse IV und V als eher leichte Formen bezeichnet. Die Mutation dF508 gehört zur Klasse II. Die Art und Klasse der Mutation ist für kausale Therapieoptionen von zunehmender Bedeutung.

CFTR-Protein

Das CF-Gen bildet das CFTR-Protein (Cystic Fibrosis Transmembran Regulator Protein), das an der Wand von Epithelzellen für den Chloridtransport nach außen verantwortlich ist. Wenn das CFTR-Protein diese Transportaufgabe nicht erfüllen kann, kommt es zu verminderten Konzentrationen von Cl, Na und Wasser im Bereich des Lumens und dadurch zu erhöhter Viskosität des Sekretes in folgenden Gangsystemen: respiratorisches Epithel, intestinales Epithel, Gallengänge, Pankreasgänge, Nebenhoden und Vas deferens.

Betroffene Organe und klinische Auswirkung

Das Problem des zähen Schleimes führt einerseits zur Verstopfung und Zystenbildung in den Organen, andererseits zur sekundären Infektion, Inflammation und letztendlich zur Zerstörung des betroffenen Organes. Das hauptsächlich limitierende

Organ mit den größten therapeutischen Herausforderungen ist sicherlich die Lunge, doch bei manchen Patienten sind Probleme der Leber oder Nebenhöhlen vorherrschend. Die Beteiligung der anderen Organe führt zu einer zusätzlichen Komorbidität und auch Belastung der Patienten, vor allen in Hinblick auf die zunehmende Lebenserwartung.

Weiters kommt es über die Schweißdrüsen zur vermehrten Ausscheidung von Na und Cl, da der Primärschweiß nicht rückresorbiert werden kann. Dadurch kann es bei verminderter NaCl-Zufuhr zur Elektrolytentgleisung, einer hypochlorämischen Alkalose, kommen, die typisch für CF-Patienten ist und unerkannt zum Tod führen kann.

■ Symptome, bei denen man an CF denken könnte

Da so verschiedene Organe bei CF beeinträchtigt sind, können auch die Symptome, die zur Diagnosestellung führen, sehr unterschiedlich sein. Je kleiner die Kinder, umso eher sind die gastrointestinalen Symptome dominierend, mit zunehmendem Alter kommt es jedoch zu einem Überwiegen der respiratorischen Probleme.

Folgende Symptome können zum Verdacht auf CF und zur Erstvorstellung führen: Gedeihstörung, Stuhlprobleme mit Obstipation oder schleimig-fettigen Stühlen, Bauchschmerzen, Blähungen, Analprolaps, chronisch rezidivierende Bronchitis, Pneumonien, chronische NNH-Entzündung, chronische Pankreatitis oder Infertilität des Mannes.

Eine typische Komplikation des Säuglingsalter ist der Mekoniumileus postpartum oder eine verzögerte Mekoniumabgabe, dies sollte immer zu einer weiteren CF-Abklärung führen.

Auch bei einer Elektrolytentgleisung mit hypochlorämischer Alkalose kann eine CF als Grunderkrankung die Ursache sein. Diese kommt vor allem bei Säuglingen vor, meist mit Apathie oder Krämpfen, aber auch in späterem Lebensalter, wie z. B. bei Sport in extremer Hitze ohne entsprechenden Elektrolyt- und Flüssigkeitsersatz, und kann sich in Erschöpfung oder generalisierten Krämpfen äußern.

Bei milden Formen der Erkrankung sind monosymptomatische Beschwerden typisch, wie z. B. eine isolierte Pansinusitis

Aus dem Zentrum für Cystische Fibrose, Universitäts-Kinderklinik Wien

Korrespondenzadresse: Dr. Sabine Renner, Univ.-Kinderklinik Wien, A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20, E-mail: sabine.renner@meduniwien.ac.at

oder eine rezidivierende Pankreatitis. Oft erfolgt die Diagnosestellung einer milden CF-Form über die Kinderwunschambulanz bei primärer Infertilität des Mannes (z. B. bei dF508/R117H).

Komorbiditäten der Erkrankung

Mit zunehmendem Alter der Patienten kommen zusätzliche klinische Probleme hinzu, wie ein CF-assoziiertes Diabetes mellitus (Typ III), der ab dem Jugendalter bei 5 % der Patienten und bei ca. 30 % der Erwachsenen auftritt. Als weitere Komorbidität ist die Osteoporose zu erwähnen, diese muss ab dem 16. Lebensjahr regelmäßig mittels Densitometrie abgeklärt werden.

Neugeborenencreening

Um die Diagnosestellung nicht zu verzögern und so wertvolle Monate oder Jahre der Therapie zu versäumen, wurde in den meisten europäischen Ländern und den USA das Neugeborenencreening für CF eingeführt [1, 2]. In Österreich besteht das erste flächendeckende nationale CF-Screeningprogramm, dieses wird gemeinsam mit dem übrigen Stoffwechselscreening durchgeführt, wurde 1997 eingeführt und besteht aus einem 2-stufigen Konzept. Das Enzym Immunreaktives Trypsinogen (IRT) wird in der ersten Lebenswoche und bei auffälligen Werten in der 4. Lebenswoche bestimmt; ist es weiterhin erhöht, erfolgt eine schriftliche Aufforderung vom Screeninglabor zur Durchführung eines Schweißtestes in einem CF-Zentrum. Ist dieser pathologisch, erfolgt die Vorstellung und die weitere Betreuung im CF-Zentrum.

Wichtig ist zu wissen, dass es auch immer wieder zum Auftreten von falsch negativen Werten im NG-Screening kommen kann; dies kommt bei ca. 1 Kind pro Jahr in Österreich vor, somit ist eine Zuweisung zur Schweißtestuntersuchung auch bei negativ gescreenten Kindern mit entsprechender Symptomatik durchaus sinnvoll.

Die Wahrscheinlichkeit, bei erhöhten IRT-Werten im NG-Screening an CF erkrankt zu sein, liegt bei ca. 25–35 %, die restlichen Kinder gelten als „falsch positiv“ gescreent und sind gesund.

■ Diagnose

Schweißtest

Der erste Schritt zur Diagnosestellung bei klinischem Verdacht auf CF ist der Schweißtest. Dabei wird über Stimulation der Schweißdrüsen der Schweiß auf Elektrolyte untersucht und nach den Richtlinien der ECFS (Europäische CF-Society) der Cl-Gehalt als Parameter der Diagnose verwendet. Dabei sind Werte über 60 mÄ/l pathologisch, im ersten Lebensjahr sind Werte unter 30 mÄ/l, danach unter 40 mÄ/l unauffällig. Alle Werte zwischen 30 mÄ/l (40 mÄ/l) und 60 mÄ/l gelten als grenzwertig und müssen ebenfalls weiter abgeklärt werden [3].

Der Schweißtest kann bei klinisch stabilen Patienten ab der 2. Lebenswoche, bei über 3 kg, in jedem Lebensalter durchgeführt werden und ist schmerzlos. Organisatorisch wird diese Untersuchung an Kinderabteilungen durchgeführt, diese führen die Untersuchung auch bei Erwachsenen mit Verdacht auf CF durch.

Genetische Untersuchung

In weiterer Folge erfolgt nach positivem Schweißtest eine genetische Untersuchung, vor allem um die Mutation festzustellen und so die Klasseneinordnung vornehmen und die Eltern / Patienten besser aufklären zu können [4, 5].

Bei grenzwertigem Schweißtest ist die genetische Untersuchung zur Diagnosestellung wichtig, Oft finden sich dann auch eher seltene Mutationen, die nur durch Sequenzierung und MLPA-Analyse festgestellt werden können, wie z.B. del19.

Keimbeseidlung

Das Hauptproblem der Lunge ist die Besiedlung mit pathogenen Keimen, sowohl Bakterien, aber auch Pilzen und Viren. Prinzipiell sind in den ersten Lebensjahren eher gram-positive Bakterien wie Staphylokokkus aureus oder gram-negative wie Haemophilus influenzae zu finden. Vereinzelt kann es jedoch schon im Kleinkindesalter zur Besiedlung mit Pseudomonas aeruginosa oder anderen Problemkeimen kommen. Problematisch ist die Besiedlung mit multiresistenten Keimen, wie Burholderia cepacia, oder auch atypische Mykobakterien, vor allem in Hinblick auf eine spätere Transplantation, und es sollte alles versucht werden, um eine Eradikation zu erreichen.

Um die Besiedlung zu verhindern, werden die Patienten eingeschult, Vorkehrungen im Wohnbereich und in der Lebensführung zu treffen. So ist der direkte Kontakt zwischen CF-Patienten auf alle Fälle zu meiden; in der Ambulanz tragen die Patienten eine Maske und werden je nach Besiedlung an unterschiedlichen Tagen eingeteilt.

■ Therapie

Das Problem der Erkrankung ist sicherlich die extrem aufwendige Therapie. Alle betroffenen Organsysteme müssen konsequent und täglich behandelt werden, und dies ab der Diagnosestellung, d.h. bei den Screeningkindern ab dem 2. Lebensmonat [6]. Im Folgenden werden die Therapiekonzepte aufgelistet.

Respirationstrakt

Basistherapie

Inhalationen werden zweimal täglich als Feuchteinhalation durchgeführt, mit Beta-2-Mimetika, isotoner oder hypertoner NaCl-Lösung (3 %, 6 %, 7,5 %) oder mit Dornase-alpha, einem speziell für CF entwickelten Mukolytikum. Je nach Alter werden verschiedene Verneblerköpfe verwendet. Nach der Inhalation ist eine Desinfektion aller Verneblerteile erforderlich, diese wird mit einem Vaporisator, der auch trocknen kann, empfohlen. Die Hygieneerschulung ist ein wichtiger und stets zu wiederholender Teil der Therapieschulung.

Physiotherapie

Diese erfolgt nach der Inhalation täglich 1–2x und muss dem Alter angepasst werden: Im Säuglingsalter erfolgen passive Techniken, wie Klopfen, Dehnen, Pezziballvibrationen oder Säuglings-Pep, später aktive Therapien wie Hüpfen, Pustespiele, Flutter, PeP-System, Cornett. Ab dem Jugendalter kann auch die autogene Drainage durchgeführt werden, der Vorteil ist, dass man kein Gerät verwenden muss, das später wieder

desinfiziert werden muss. Die Physiotherapeuten suchen sich die beste Möglichkeit, je nach dem Alter und dem Zustand des Patienten [7, 8].

Antibiotika

Die Verordnung erfolgt einerseits bei pulmonaler Exazerbation, andererseits bei Keimnachweis im Respirationstrakt. Dies erfolgt durch Rachenabstrich, „coughing swab“, Sputum, induziertes Sputum oder BAL (bronchoalveoläre Lavage). Die Dosierung der Antibiotika erfolgt meist 50–100 % höher als bei gesunden Personen und sollte zwei Wochen nicht unterschreiten. Insgesamt versucht man, konsequent nach den Befunden der Mikrobiologie zu behandeln und keine Breitbandantibiotika zu verwenden. Je nach Gesundheitszustand oder nach Keimbefund ist auch immer wieder eine i.v.-Antibiose erforderlich [9, 10].

Inhalation mit Antibiotika

Inhalative Antibiotika stellen seit Jahren einen Eckpfeiler der Therapie bei Erstnachweis eines *Pseudomonas aeruginosa* oder bei einer chronischen Besiedelung dar. Nach den Richtlinien der Europäischen CF-Society (ECFS) wird das On / off-Schema der inhalativen Therapie mit Tobramycin 2 × 300 mg, Aztreonam 3 × 75 mg oder Colistin 2 × 2 Mill. E bei chronischer *Pseudomonas*-Besiedelung empfohlen. Diese sind als Lösung oder als Trockeninhalation im Handel. Die Trockeninhalation ist zeitlich weniger aufwendig, jedoch kann es bei manchen Patienten zu Hustenreiz kommen. Außerdem ist es auch bei diesen Inhalationen unbedingt erforderlich, die Lunge zuvor über ein schleimlösendes Inhalationsregime gut zu reinigen. Um eine Atemwegsobstruktion bei bronchialer Hyperreagibilität zu vermeiden, wird die Prämedikation mit einem Beta-2-Mimetikum empfohlen. Die antibiotischen Lösungen werden generell gut vertragen und sind meist speziell für CF entwickelt worden; mit den neuen Vernebler-Devices reduziert sich der Zeitaufwand beträchtlich [11, 12].

Gastrointestinales System

Basistherapie

Substitution der Pankreasenzyme

Diese wird bei nachgewiesener Pankreasinsuffizienz (Bestimmung der Pankreaselastase im Stuhl) ab Diagnosestellung durchgeführt und begleitet die Patienten nach dem derzeitigen Stand der Wissenschaft immer, auch, nachdem eine Lungen- oder Lebertransplantation erfolgt ist.

Die Enzyme werden als Mikropellets, in Kapseln befindlich, angeboten; die Eltern / Patienten werden genau bezüglich der Dosierung geschult, diese hängt vor allem vom Fettgehalt der Ernährung ab. Die Gabe ist bei jeder Mahlzeit erforderlich, somit auch bei der Jause im Kindergarten oder in der Schule, diese Möglichkeit muss man mit den betreuenden Personen genau besprechen [13].

Fettlösliche Vitamine (ADEK)

Die Substitution erfolgt ab der Diagnosestellung, es gibt genaue Richtlinien der ECFS über die Dosierung je nach Alter, dennoch muss die individuelle Gabe nach Spiegelbestimmung erfolgen. Im Handel steht ein eigenes Präparat für die CF-Erfordernisse zur Verfügung.

Folgende gastroenterologische Medikation kann bei manchen Patienten erforderlich sein:

- Ursodesoxycholsäure: zur Verbesserung der Konsistenz der Gallenflüssigkeit; diese wird bei Veränderungen der Leberfunktionsparameter oder der bildgebenden Diagnostik (Ultraschall oder MR) verordnet.
- Orale Mukolytika (Acetylcysteinsäure, PEG 400): bei Status post Mekoniumileus oder bei rezidivierendem DIOS (distales intestinales Obstruktionssyndrom).

Ernährung

Das Thema Ernährungszustand begleitet Eltern und Patienten bereits ab der Diagnosestellung. In vielen Studien konnte gezeigt werden, dass Kinder mit einem guten Ernährungszustand eine deutlich bessere Lungenfunktion und somit ein besseres Überleben haben. Die hyperkalorische Kost beginnt, falls Stillen allein nicht ausreichend ist, mit einer speziellen Säuglingsmilch (Cystilac), ab Beikosteinführung wird mit hochwertigen Ölen angereichert. Bei zusätzlicher Notwendigkeit, d.h. Abfall der BMI-Perzentile, werden Zusatzshakes rezeptiert. Falls trotz aller oralen Maßnahmen eine Dystrophie auftritt, sollte über eine bestimmte Zeit eine Versorgung mit einer PEG-Sonde erfolgen und so eine nächtliche Kaloriengabe möglich gemacht werden [14–17].

Elektrolytsubstitution

Die Salzgabe ist ebenfalls ab der Diagnosestellung und immer erforderlich, bei Säuglingen beginnt man mit einer Dosierung von 2 mmol/kg KG (entspricht 2 ml/kg einer 1-molaren NaCl-Lösung), je nach Lebensalter, Gewicht und Jahreszeit steigert man auf 2–3 × täglich 500–1000 mg. Das Monitoring erfolgt über die Bestimmung der Na-K-Ausscheidung im Harn, der Quotient Na/K sollte über 1 sein.

Zusätzlich zur 1-molaren Lösung stehen 1-g-Tabletten zur Verfügung, man kann Kapseln rezeptieren oder vereinbart zusätzliches Trinken von isotonen Getränken, dies ist vor allem bei Jugendlichen sehr beliebt, so enthalten 500 ml Isostar oder Gatorade ca. 600 mg NaCl.

Sporttherapie

Regelmäßige Sportausübung wird ab dem Kleinkindalter empfohlen, wobei empfehlenswert ist, die Kinder schon früh in einen Verein einzubinden. Vor allem im Jugendalter sind oft die Freundschaften über einen Verein die beste Motivation, auch in den „faulen“ Jahren weiterhin Sport zu betreiben. Falls eine Sportausübung im Verein oder in der Freizeit nicht gewünscht wird oder nicht möglich ist, wird je nach Werten bei der Spiroergometrie ein Trainingsprogramm für zu Hause am Standfahrrad oder Rudergerät verordnet.

Krafttraining wird ab der Pubertät empfohlen, in Studien konnte gezeigt werden, dass eine vermehrte Muskelmasse eine Verbesserung der Lungenfunktion bewirkt.

Therapie der Komorbiditäten

Beim Diabetes mellitus Typ III ist immer eine Insulintherapie erforderlich. Je nach Lebenssituation und Compliance sind alle Systeme möglich, die Pumpentherapie ist derzeit sicherlich die Therapie der Wahl [18]. Die Therapie der Osteoporose

erfolgt je nach den Befunden und der Möglichkeiten im Rahmen des Gesundheitszustandes [19].

Sauerstofftherapie und nicht invasive Beatmung

Bei zunehmender respiratorischer Insuffizienz wird eine Sauerstofftherapie zu Hause verordnet, vorerst nachts und bei Belastung, bei globaler Insuffizienz 24 Stunden täglich. Auch die NIV (nicht-invasive Beatmung) zu Hause kann die letzten Monate vor der Lungentransplantation erleichtern [20].

Transplantation

Als letzte Möglichkeit bei Organversagen besteht die Vorstellung zur Transplantation. Die Ergebnisse der Lungentransplantation sind sehr gut, sowohl im Kindes- als auch im Erwachsenenalter, die Überlebensrate im ersten Jahr nach TX ist 80 %, nach 5 Jahren 65 %, bei CF finden sich ähnliche Ergebnisse wie bei anderen Indikationen. Bei Besiedelung mit multiresistenten Keimen sind die Ergebnisse generell schlechter. Die Leber-TX ist selten erforderlich, bei ca. 2 % der meist männlichen Patienten kann es zur schweren Leberzirrhose kommen, dies oft schon im Kindesalter. Bei wenigen Patienten muss auch an eine kombinierte Lungen-Leber-TX gedacht werden.

„Kausale Therapie“: Korrektoren und Potenziatoren

In den letzten Jahren haben sich Therapieansätze auf zellulärer Ebene entwickelt, diese beeinflussen den Aufbau und die Funktion des CFTR-Proteins in der Epithelzelle (CFTR-Modulatoren).

- Korrektoren: Das fehlgebildete CFTR-Molekül kann trotz des falschen Aufbaues an die Zelloberfläche transportiert werden, z. B. kann dies bei dF508 durch die Substanz VX 809 (Lumacaftor) bewirkt werden.
- Potenziatoren: Das funktionsuntüchtige CFTR-Protein an der Zelloberfläche kann durch diese Substanzen aktiviert werden und so zumindest eine 10–15 %-ige Funktion erreichen, z. B. durch VX 770 (Ivacaftor).

Für die Gating-Mutation G551D (Klasse-III-Mutation) ist das Ivacaftor (Kalydeco) seit 2012 zugelassen und kann für Patienten mit dieser Mutation ab dem 6. Lebensjahr verordnet werden [21]. Erfreulicherweise ist diese orale Therapie systemisch wirksam und bringt somit eine Verbesserung aller betroffenen Organsysteme. In den Zulassungsstudien konnten deutliche Verbesserung des Schweißtestes, der Lungenfunktion, der Häufigkeit pulmonaler Exazerbation und der Gewichtsentwicklung gezeigt werden.

Für die Patienten mit Klasse-II-Mutation, wie z. B. dF508 homozygot, wurde soeben eine Multicenterstudie beendet, die die Kombination des Korrektors mit dem Potenziator (VX 809 mit VX 770) untersucht hat und ebenfalls signifikante Verbesserungen zeigte; die Zulassung wurde bereits eingereicht.

■ Prognose

Die Erfolge durch die frühe Diagnosestellung und die konsequente Anbindung an ein Spezialzentrum mit Therapiebeginn ab dem Säuglingsalter können bereits in der steigenden Lebenserwartung nachgewiesen werden. Die Patienten haben 2013 insgesamt eine mediane Lebenserwartung von 41 Jahren

(nach Daten der Cystic Fibrosis Foundation, CFF); für Kinder, die ab 2010 geboren sind, wird die prognostizierte mediane Lebenserwartung mit 50–60 Jahren angegeben. Für den einzelnen Patienten gibt es jedoch deutliche Unterschiede, diese sind von der Mutation, aber auch von vielen zusätzlichen Faktoren, wie z. B. der Keimbeseidlung, abhängig.

Man muss jedoch beachten, dass nicht nur die Lebenserwartung ein wichtiger Punkt ist, sondern auch die Lebensqualität. So haben erfreulicherweise die Hälfte der Patienten, die mit 19 Jahren an die Erwachsenenabteilung transferiert werden, eine normale Lungenfunktion, normale Körperlänge und Körpergewicht sowie eine abgeschlossenen Schul- oder Berufsausbildung.

Bei den meisten Kindern sind nicht die Krankheitssymptome, sondern der extrem hohe Therapieaufwand das Hauptproblem. Um trotz gutem Gesundheitszustand eine konsequente Therapiedurchführung zu ermöglichen, ist neben den medizinischen Kontrollen auch eine regelmäßige psychologische Unterstützung der Familie erforderlich.

Insgesamt ist eine CF-Betreuung ohne ein multidisziplinäres Team nicht möglich. Alle Berufsgruppen, wie Diätologen, Physiotherapeuten, Pflege, Psychologen, Laboranten, Mikrobiologen und Ärzte, sind durch eine engagierte Betreuung bei sehr aufwendigen Patienten gefordert. Eine wertvolle Unterstützung der Arbeit mit Kindern ist die extramurale Betreuung über MOKI-Schwester (mobile Kinderkrankenpflege). Die Hauptlast der Therapie liegt jedoch bei den Familien und Patienten, diesen gebührt höchster Respekt, dass sie die so aufwendigen Therapiekonzepte mittragen können.

Die Hoffnung in den nächsten Jahren liegt in der Weiterentwicklung der Therapie mit CFTR-Modulatoren.

■ Interessenkonflikt

Die Autorin ist als Referentin und im Advisory Board von Vertex, Gilead und AstraZeneca tätig.

Literatur:

1. Castellani C. European best practice guidelines for cystic fibrosis newborn screening. *J Cystic Fibros* 2009; 8: 153–73.
2. Sermet-Gaudelus I. Guidelines on the early management of infants diagnosed with cystic fibrosis following newborn screening. *J Cyst Fibros* 2010; 9: 323–9.
3. De Boeck K. Cystic Fibrosis: terminology and diagnostic algorithms. *Thorax* 2006; 61: 627–35.
4. Farrell PM et al. Guidelines for diagnosis of Cystic Fibrosis in newborns through older adults: Cystic Fibrosis Foundation consensus report. *J Pediatr* 2008; 153: S4–S14.
5. Castellani C et al. Consensus on the use and interpretation of cystic fibrosis mutation analysis in clinical practice. *J Cyst Fibros* 2008; 7: 179–96.
6. Smyth AR et al. European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Best Practice Guidelines. *J Cystic Fibros* 2014; 13: S23–42.
7. Association of Chartered Physiotherapists in cystic Fibrosis. Standards of Care and good clinical practice for the physiotherapy management of cystic fibrosis. UK Cystic Fibrosis Trust, London; 2011.
8. Flume PA et al. Cystic Fibrosis pulmonary guidelines: airway clearance therapies. *Respir Care* 2009; 54: 522–37.
9. De Groot R. Antibiotic pharmacokinetics in cystic fibrosis. Differences and clinical significance. *Clin Pharmacokinet* 1987; 13: 228–53.
10. Flume PA. Cystic fibrosis pulmonary guidelines: treatment of pulmonary exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180: 802–8.
11. Ryan G et al. Inhaled antibiotics for long term therapy in cystic fibrosis. *Cochrane Database Rev* 2011; 3: CD001021.
12. Mogayzel PJ et al. Cystic fibrosis pulmonary guidelines. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187: 680–9.
13. Anthony H et al. Pancreatic enzyme replacement therapy in cystic fibrosis: Australian guidelines. *Pediatric Gastroenterological Society and the Dietitians Association of Australia. J Pediatr Child Health* 1999; 35: 125–9.
14. Stallings VA et al. Evidence based practice recommendations for nutrition-related

management of children with cystic fibrosis and pancreatic insufficiency: results of a systematic review. *J Am Diet Assoc* 2008; 108: 832–9.

15. Borowitz D et al. Consensus report on nutrition for pediatric patients with cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002; 35: 246–59.

16. UK cystic fibrosis trust nutrition working group. Nutritional management of cystic fibrosis. Bromley, 2002.

17. Sinaasappel M et al. Nutrition in patients with cystic fibrosis: a European Consensus. *J Cystic Fibros* 2002; 1: 51–75.

18. Moran A et al. Clinical care guidelines for cystic fibrosis-related diabetes: a position

statement of the American Diabetes Association and a clinical practice guideline of the Cystic Fibrosis Foundation, endorsed by the Pediatric Endocrine Society. *Diabetes Care* 2010; 33: 2697–708.

19. Sermet-Gaudelus I et al. European cystic fibrosis bone mineralisation guidelines. *J Cystic Fibros* 2011; 10: S16–23.

20. Standards for the clinical care of children and adults with cystic fibrosis in the UK. UK Cystic Fibrosis Trust, London; 2011.

21. Ramsey BW et al. A CFTR potentiator in patients with cystic fibrosis and G551D mutation. *N Engl J Med* 2011; 365: 1663–72.

Außerklinische nicht-invasive Langzeitbeatmung bei Kindern und Jugendlichen – Indikation und technische Durchführung

A. Pfleger, E. Eber

Kurzfassung: Eine außerklinische nicht-invasive Langzeitbeatmung (NIV) ist bei Kindern und Jugendlichen mit neuromuskulären Erkrankungen sowie chronischen Lungenerkrankungen mit Hyperkapnie und bei Erkrankungen mit Störungen der zentralen Atemregulation möglich, solange eine gewisse Autonomie der Spontanatmung tagsüber gegeben ist. Patienten mit oberer Luftwegsobstruktion (z. B. mit kraniofazialen Fehlbildungen oder Trisomie-21) können ebenfalls von einer Maskenatemunterstützung profitieren.

Die Mehrzahl der Kinder und Jugendlichen verwenden Nasenmasken, sogenannte „Prongs“, Nasenoliven oder speziell angepasste Silikonkissen, die nur an den Nasenöffnungen anliegen, den Nasenrücken aber freilassen. Das Anpassen der Maske an die Physiognomie des Gesichts und die Minimierung von Lecks sind ebenso entscheidend wie ein sensibler Trigger, um eine synchronisierte Atemunterstützung und Korrektur der chronischen Hyperkapnie respektive bei oberer Luftwegsobstruktion ein Offenhalten der Atemwege zur Spontanatmung zu erreichen. Neuere Beatmungsgeräte kombinieren die Vorteile von Volums-kontrollierter und Druck-kontrollierter Beatmung, sind aber noch kaum an Kindern validiert. Die Beatmungseinstellung er-

folgt unter SpO_2 - und transkutaner CO_2 -Messung bzw. mittels Polysomnographie. Ein frühzeitiger Beatmungsbeginn in der Nacht scheint bei neuromuskulär kranken Patienten und nächtlichen transkutanen CO_2 -Werten > 49 mm Hg von Vorteil zu sein. Ausgeprägte Bulbärsymptomatik mit rezidivierenden Aspirationen, exzessive Sekretprobleme trotz externer Hustenunterstützung und 24 Stunden Beatmungsbedarf sind relative Kontraindikationen für eine NIV.

Schlüsselwörter: Nicht-invasive mechanische außerklinische Beatmung, Kinder und Jugendliche, praktische Aspekte der Beatmungseinstellung, chronische respiratorische Insuffizienz

Abstract: Noninvasive ventilation (NIV) in chronic respiratory failure in children and adolescents: Criteria to start and tips for clinical practice. Noninvasive ventilation is feasible in children with neuromuscular disorders, hypercapnic lung disease such as advanced cystic fibrosis, and central hypoventilation if the patient has some respiratory autonomy while awake. Furthermore, diseases causing severe upper airway obstruction such as craniofacial mal-

formations or Down syndrome may require positive airway pressure to maintain airway patency. The choice of an appropriate interface is crucial and as important as the ventilator.

Most children and adolescents use nasal masks, nasal prongs or cannula which have minimal contact with the patient's face, minimizing cutaneous and facial side-effects, such as facial flattening and maxilla retrusion. Pressure targeted modes are preferred over volume targeted modes and combined modes are increasingly used, although not yet validated for children. The main objective is to correct chronic hypercapnia. A sensitive trigger and appropriate alarm settings are as important as good monitoring and detection of leaks during the adjustment of the ventilator in using SpO_2 and transcutaneous CO_2 measurements. In neuromuscular diseases night time ventilation is recommended by most experts if maximal nocturnal transcutaneous CO_2 exceeds 49 mm Hg. Bulbar weakness, excessive drooling and 24 hours ventilation may be contraindications for NIV. **J Pneumologie 2014; 2 (1): 26–31.**

Keywords: Noninvasive mechanical ventilation, children and adolescents, practical aspects, chronic respiratory failure

■ Einleitung und Überblick

Krankheiten von Kindern und Jugendlichen, die zu erhöhter Atemarbeit führen oder eine zunehmende Atemmuskelschwäche verursachen, aber auch Erkrankungen, die eine Atemregulationsstörung aufweisen, können eine Langzeitatemunterstützung erfordern. Die Durchführung der außerklinischen Langzeitbeatmung geht auf die Poliomyelitisepidemie Mitte des vorigen Jahrhunderts zurück [1]. Technische Fortschritte in der Entwicklung von Beatmungsmaschinen, insbesondere in der Möglichkeit der Anwendung verschiedener Beatmungsarten und in der Verbesserung der Trigger-Empfindlichkeit bei Respiratoren für die außerklinische Beatmung, ermöglichen die Anwendung auch schon im Säuglings- und Kleinkindalter.

Die Atmung ist ein zentralnervös gesteuerter Vorgang, welcher zu einer Zwerchfell- und Interkostalmuskelaktivierung und damit Muskelkontraktion führt, wodurch sich die Atemwege der Lunge erweitern und mit Luft gefüllt werden. Die

Ruheausatmung ist ein passiver Vorgang, der durch die elastischen Rückstellkräfte der Lunge bewirkt wird. Bei forcierter Atmung wird zusätzlich die Atemhilfsmuskulatur (wie Mm. sternocleido-mastoidei und Bauchmuskulatur) aktiviert. Während des Atemvorgangs ist ein Überwinden der Widerstände der oberen und unteren Luftwege erforderlich.

Verschiedene Erkrankungen bzw. Malformationen können einen erhöhten Luftwegswiderstand bei Ein- und/oder Ausatmung zur Folge haben und somit eine erhöhte Atemarbeit verursachen. Bestimmte Muskel- und Stoffwechselerkrankungen führen über eine Verminderung der Kraft der Atemmuskulatur zu nachfolgender alveolärer Hypoventilation. Bei anderen Erkrankungen ist die Regulation der Atemsteuerung gestört, wodurch ebenso Hypoxämie und Hyperkapnie entstehen können. Beispiele für eine obere Luftwegsobstruktion sind die Laryngomalazie, die pharyngeale Hypotonie, kraniofaziale Fehlbildungen mit Kombinationen von Mittelgesichtshypoplasie und Retrognathie/Makroglossie, welche oft zusätzlich mit laryngotrachealen Fehlbildungen (wie z. B. Larynxhypoplasie, Tracheomalazie bzw. Trachealstenose) assoziiert sind. Kinder mit Trisomie-21 haben durch die Kombination von pharyngealer Hypotonie und Makroglossie sowie eine gewisse Mittelgesichtshypoplasie und Mikrognathie besonders häufig einen deutlich erhöhten Atemwegswiderstand, der sich insbesondere im Schlaf mit obstruktiven Schlafapnoen bzw. -hypopnoen auswirken kann [2, 3].

Aus der Klinischen Abteilung für Pädiatrische Pulmonologie und Allergologie, Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde, Medizinische Universität Graz

Korrespondenzadresse: OA Dr. Andreas Pfleger, Univ.-Prof. Dr. Ernst Eber, Klinische Abteilung für Pädiatrische Pulmonologie und Allergologie, Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde, Medizinische Universität Graz, A-8036 Graz, Auenbruggerplatz 34/2, E-mail: Andreas.Pfleger@medunigraz.at

Schwere Ausprägungen einer „chronic lung disease“ (CLD) von Frühgeborenen oder schwere chronisch obstruktive Atemwegserkrankungen (z. B. COPD, cystische Fibrose) sind Beispiele für Krankheiten mit vermehrter Atemarbeit durch erhöhte Atemwegswiderstände der intrathorakalen Atemwege, bei denen eine Verbesserung der Ventilation durch Atemunterstützung notwendig werden kann.

Innerhalb der letzten 10 bis 15 Jahre hat sich der Anteil von zu Hause Atemunterstützten kindlichen und jugendlichen Patienten besonders in der Gruppe der neuromuskulär Kranken mit Atemmuskelschwäche am deutlichsten erhöht [4]. Eine kleinere Anzahl von Patienten, die aber spezielle Aufmerksamkeit benötigen, sind jene mit zentralen Hypoventilationssyndromen (wie kongenitales zentrales Hypoventilationssyndrom – CCHS, Prader-Willi-Syndrom, Arnold-Chiari-Malformation und sekundäre Hypoventilationssyndrome) [5, 6]. Manche Krankheitsbilder zeigen eine Kombination aus obstruktiver Lungenerkrankung und zentraler Atemregulationsstörung mit zentralen Atempausen, wie z. B. bei Patienten mit Achondroplasie [7]. Für eine Übersicht siehe Tabelle 1.

■ Kriterien für einen Beatmungsbeginn

Ziel einer Beatmung ist es, die alveoläre Hypoventilation, welche eine chronische Hyperkapnie und Hypoxämie verursacht, zu korrigieren. Ein elektiver Beatmungsbeginn richtet sich daher einerseits nach medizinischen Messparametern (arterielle Blutgas- und Puls-oxymetriemessungen) und andererseits nach Symptomen der Betroffenen. Tages- PaCO_2 -Werte > 6 kPa (45 mmHg) verbunden mit Sauerstoffsättigungswerten < 97 % in Raumluft sind ein Kriterium für eine respiratorische Insuffizienz und können Anlass sein, mit einer Atemunterstützung zu beginnen. In die Entscheidung werden auch die Grunderkrankung und die klinische Symptomatik mit einzubeziehen sein. Schwacher Husten, wiederholte pulmonale Infekte, erhöhte Atemfrequenz mit Einsatz der Atemhilfsmuskulatur, paradoxe Thoraxbewegungen und Einziehungen, klinische Zeichen schlafbezogener Atmungsstörungen wie nächtliche Aroussals, abnorme Schlafpositionen, Schwitzen, Tagesmüdigkeit, morgendliche Kopfschmerzen und Inappetenz müssen erfasst werden.

Aber auch bei Normokapnie und normaler Sauerstoffsättigung unter Tag, jedoch nächtlichen, transkutan gemessenen CO_2 -Werten von $> 6,5$ kPa (49 mmHg) ohne klinische Symptomatik, ist einer randomisierten kontrollierten klinischen Studie zufolge ein Beatmungsbeginn bei Patienten mit Atemmuskelschwäche bzw. alveolärer Hypoventi-

lation bei Thoraxdeformitäten sinnvoll [8]. Von 45 in diese Studie eingeschlossenen neuromuskulär Kranken (mit spinaler Muskelatrophie Typ II, Muskeldystrophie Typ Duchenne und anderen kongenitalen Myopathien, sowie schweren thorakalen Skoliosen; Alter 7–51 Jahre) mit nächtlichen transkutanen CO_2 -Werten $> 6,5$ kPa und Vitalkapazitäten < 50 % Sollwert wurden zunächst diejenigen mit einer Tageshyperkapnie von > 6 kPa (= 45 mmHg) nicht invasiv (mit Nasen- oder Gesichtsmaske) Atemunterstützt. Die übrigen 26 Patienten mit Tages-Normokapnie wurden zwei unterschiedlichen Gruppen zugeordnet. Eine Gruppe wurde erst nach Erreichen bestimmter Kriterien wie Tageshyperkapnie (> 6 kPa = 45 mmHg), Verschlechterung der nächtlichen Hypoventilation, mehr als drei respiratorische Infekte pro Jahr und / oder Entwicklung einer Gedeihstörung bzw. bei akuter respiratorischer Dekompensation beatmet. Die andere Gruppe mit Tages-Normokapnie wurde sofort nächtlich mit Maskenbeatmung unterstützt. Dabei fühlten sich die Patienten der Beatmungsgruppe wohler, hatten weniger Probleme während respiratorischer Infekte und bessere Lebensqualitätswerte als jene der nicht beatmeten Gruppe; initial nicht beatmete Patienten erreichten zudem innerhalb von durchschnittlich 8 Monaten auch tagsüber die prädefinierten Kriterien für eine Atemunterstützung. Diese Untersuchung und eine Vielzahl von Erfahrungen in spezialisierten Zentren haben dazu geführt, dass heute neben den klinischen Symptomen einer nächtlichen Hypoventilation ein

Tabelle 1: Ursachen einer chronischen Ateminsuffizienz bei Kindern und Jugendlichen (modifiziert nach Hammer / Pfleger in Kapitel 40.2 Heimbeatmung. In: von Mutius E, Gappa M, Eber E, Frey U, Hrsg. Pädiatrische Pneumologie. Springer Berlin, Heidelberg, 2014; 356–376).

Pathophysiologie: Erhöhte Atemarbeit	Beispiele von Erkrankungen
Obstruktion der oberen Luftwege	Kraniofaziale Fehlbildungen
Chronische Lungenerkrankungen	Chronic lung disease of infancy (CLD), cystische Fibrose (cystic fibrosis, CF)
Skelettdeformitäten	Kyphoskoliose, Deformation der Thoraxwand, Achondroplasie
Anomalien der unteren Luftwege	Ausgeprägte Tracheo- bzw. Bronchomalazie (u.a. assoziiert mit Gefäßkompression bei Fehlbildungen im kardiovaskulären System)
Pathophysiologie: Schwäche der Atemmuskulatur	
Neuromuskuläre und metabolische Erkrankungen	Spinale Muskelatrophie, Duchenne-Muskeldystrophie, Andere Muskeldystrophien, Myasthenia gravis (congenita), Myopathien (kongenitale, mitochondriale und Speicherkrankheiten wie z.B. Mb. Pompe), Myotone Dystrophie, Hereditäre sensomotorische Neuropathie, Poliomyelitis, Phrenikusparese
Hohe Rückenmarksverletzung	Trauma
Pathophysiologie: Störungen der Atemregulation	
Primäre und sekundäre Hypoventilationssyndrome	Kongenitales zentrales Hypoventilationssyndrom (congenital central hypoventilation syndrome, CCHS), Arnold-Chiari-Malformation, Prader-Willi-Syndrom, Achondroplasie, Hirntumor, Blutung, Trauma



Abbildung 1: Silikonmaske („custom made“). Der rote Pfeil zeigt auf das Ausatemventil.

Schwellenkriterium von 6,7 kPa (50 mm Hg) bei transkutane CO_2 -Messung während des Schlafes als Entscheidungshilfe für eine nächtliche Atemunterstützung dient.

■ Praktische Durchführung einer nicht-invasiven Atemunterstützung

Patienten mit einer gewissen Autonomie der Spontanatmung und vorwiegend nächtlich benötigter Atemunterstützung sind gute Kandidaten für eine nicht-invasive Beatmung. Die Einleitung einer nicht-invasiven (im Gegensatz zu invasiv = über ein Tracheostoma als Beatmungszugang) Atemunterstützung setzt die Auswahl einer geeigneten Beatmungsmaschine und eines geeigneten „Interface“ voraus. Letzteres kann eine Nasen- (in der Mehrzahl der Fälle), Nasen-Mundmaske, Nasenoliven, bzw. „Prongs“, ein Mundstück und selten eine Gesichtsmaske sein. Die Masken müssen exakt an die Physiognomie des Gesichts angepasst sein. Die Verwendung von angepassten („custom-made“) Silikonmasken (Abb. 1 und 2) kann eine gute Alternative zu käuflichen Masken darstellen, wenn durch die verwendeten Industriemasken Druckstellen an der Haut entstehen. Zusätzlich droht besonders bei Säuglingen und Kleinkindern, aber auch Schulkindern, durch die längere Anwendung einer Maskenbeatmung mit Druckausübung auf die Oberkieferknochen eine Wachstumshemmung der Oberkiefer mit Mittelgesichtshypoplasie bzw. Maxilla-Retrognathie [9]. Dem kann durch die Verwendung von Masken mit unterschiedlicher Abstützung am Gesicht entgegengewirkt werden.

Die Masken sollten einen möglichst geringen Totraum aufweisen. Prinzipiell werden zweierlei Arten von Masken unterschieden: zum einen Masken, die mit Einschlauchsystemen verwendet werden und eine Ausatemöffnung direkt an der Maske („vented mask“) besitzen, sowie Masken ohne direkte Ausatemöffnung („non-vented mask“). Letztere werden in der Regel über ein Zweischlauchsystem und Expirationsventil, welches die Ausatmung in den Respirator zurückführt, verwendet. Respiratoren können Druck-gesteuerte oder Volumen-gesteuerte Beatmungsverfahren anwenden. Entscheidend ist, sicherzustellen, dass das Kind bzw. der Jugendliche den Respirator triggern kann, um dann einen Druck- oder Volumen-gesteuerten Atemhub auszulösen. Da Druck-gesteuer-



Abbildung 2: Angepasste Silikonmaske mit kleinem Totraum.

te Beatmungsmodi eine Leckkompensation ermöglichen und subjektiv meist angenehmer empfunden werden, sind sie bevorzugt in Verwendung. Hybridmodi, welche die Vorteile beider Modi kombinieren, werden zunehmend eingesetzt, wenn sie auch kaum an Kindern erprobt wurden.

Entscheidend ist, ein minimales definiertes Atemzugvolumen zu garantieren, um die chronische Hyperkapnie zu korrigieren. Dies kann mit Einstellung eines fixen Atemzugvolumens (10–15 ml/kg KG) oder eines bestimmten Inspirationsdrucks und einer definierten Inspirationszeit gelingen. Weiters muss bei Patienten, die zu Schlafapnoen neigen oder die keine ausreichende Triggerung der Beatmungsmaschine schaffen, durch eine „back-up“-Frequenz, die sich an der Spontanfrequenz der Patienten orientiert und etwa 2–3 Atemzüge darunter eingestellt wird, eine ausreichende Beatmung sichergestellt werden.

Bei Kindern mit Atemmuskelschwäche kann anfangs eine einfache Druckunterstützung auf zwei Niveaus, also eine „Bilevel-Pressure Support“-Beatmung in einem Spontanmodus genügen. In den meisten Fällen wird aber eine Kombination von getriggelter Spontanatmung mit fixer Frequenzvorgabe und bestimmter Inspirationszeit eingestellt werden, sodass bei längeren Atempausen und oberflächlicher Atmung nachts die Korrektur der Hyperkapnie sichergestellt ist (spontan/zeitgesteuerter Modus = spontaneous/timed im Druck-gesteuerten Beatmungsmodus). Ebenso erlaubt eine fixe Atemfrequenzvorgabe im assistiert-kontrollierten Volumen-Modus das Auslösen eines Atemhubs, wenn keine Triggerung oberhalb dieser Frequenz erfolgt ist. Wenn eine Triggerung unmöglich ist, wird eine kontrollierte Beatmungsform zur Anwendung kommen. Die Ausstattung (Batterie/Akku) und Alarmmöglichkeiten (Diskonnektions-, Hochdruckalarm, Atemzugvolumen- und Atemminutenvolumen-Alarme) eines Respirators richten sich nach der Abhängigkeit des Betroffenen von der Atemunterstützung (siehe Tabelle 2). Es ist von Bedeutung, ob bei Ausfall der Beatmung eine lebensbedrohliche Situation eintreten würde oder nicht.

Wenn der Beginn einer Atemunterstützung elektiv erfolgen kann, also keine akute respiratorische Dekompensation vorliegt, die ein intensivmedizinisches Vorgehen erfordert, ist in

Tabelle 2: Vergleich von einfachen Volumen- und Druck-gesteuerten Respiratoren**Volumen-gesteuerte Respiratoren**

- Konstantes Atemzugvolumen, aber variabler Inspirationsdruck
- Möglicherweise effektivere Ventilation bei sich häufig ändernden Atemwegswiderständen bzw. Thoraxcompliance
- Keine Leckkompensation
- Meist bessere Alarmausstattung
- Interne Batterie
- Geeignet für Insufflationsmanöver („air-stacking“)

Druck-gesteuerte Respiratoren

- Konstanter inspiratorischer Spitzendruck bei variablem Atemzugvolumen
- Schnellere inspiratorische Druckunterstützung und effektivere Entlastung der Atemmuskulatur
- Leckkompensation
- Wird meist als komfortabler empfunden
- Meist ohne Batterieausstattung

der Regel eine sorgfältige Anpassung tagsüber möglich. Dabei wird zu Beginn bei aufgesetzter Maske zunächst mit niedrigen Inspirationsdrücken (z. B. 8–10 cm H₂O, manchmal anfangs sogar darunter) im Spontanmodus beatmet (der Patient bestimmt die Inspirationszeit selbst). Der Expirationsdruck kann bei 2–4 cm H₂O oder bei Bedarf auch anders eingestellt werden (Bilevel-Respiratoren und Masken mit Ausatemöffnung benötigen zur besseren CO₂-Elimination und um eine CO₂-Rückatmung zu verhindern, einen gewissen expiratorischen Atemwegsdruck – EPAP = expiratory positive airway pressure). Es ist wichtig, und bei Kleinkindern oft nur spielerisch zu erreichen, die Angst vor der Maske zu nehmen. Bei älteren Kleinkindern und Schulkindern scheint ein Maskentyp mit speziellem Silikonkissen, der an den Nasenöffnungen anliegt, aber den Nasenrücken nicht betrifft, eine gute Alternative zu sein. Ein Vorteil dabei ist auch eine geringere Gesichtsfeldeinschränkung des Kindes. Wichtig ist, dass eine freie Passage der Nasenwege gesichert ist; hyperplastisches adenoides Gewebe, Nasenpolypen oder Chonasthenosen sind zuvor auszuschließen bzw. sofern möglich einer Korrektur bzw. Operation zuzuführen (Tabelle 3).

Vorteile der ausschließlichen Beatmung über eine Nasenmaske sind die Möglichkeit des Abhustens unter Beatmung, die geringere Aspirationsgefahr bei Erbrechen und die geringere Gefahr der Einengung des Rachenraums, die durch Retroposition des Unterkiefers durch eine Nasen-Mundmaske auftreten kann. Bei Säuglingen erlauben Nasenmasken die Verwendung eines Schnullers, wodurch sowohl die Akzeptanz des Interface verbessert als auch einem Luftausstrom über den Mund entgegengewirkt werden kann. Der größte Nachteil von Nasenmasken ist, dass das Auftreten eines Mundlecks eine suffiziente Atemunterstützung erschwert. Dies kann manchmal trotz Anhebens des Unterkiefers (z. B. mit Kinnhalteband) und Erhöhen des Beatmungsdrucks, bzw. Veränderungen der Druckanstiegsgeschwindigkeit und / oder der Inspirationszeit und der Atemfrequenz ein Problem bleiben. Dabei ist zu bedenken, dass Mundlecks von 0,2–0,4 l/sec trockene Nasen, Rhinorrhoe und Anschwellen der Nasenschleimhaut zur Folge haben und damit den Nasenwiderstand (= auch Beatmungswiderstand) weiter erhöhen. Lecks $\geq 0,4$ l/sec führen zu beträchtlichem Druckverlust und die Beatmungsmaschine

Tabelle 3: Praktisches Vorgehen bei elektiver Maskenanpassung

1. Spielerisches Vertrautmachen mit der Maske, Aufsetzen der Maske ohne Beatmung
2. Beatmungsbeginn im Spontanmodus und mit niedrigem Beatmungsdruck
3. Kurze Beatmungsphasen zunächst tagsüber und auch durchaus im Sitzen bzw. im Rollstuhl
4. Langsames Herantasten an höhere Beatmungsdrücke
5. Nächtliche Überwachung mit transkutaner CO₂-Messung und Pulsoxymetrie bzw. Polysomnographie

kann zudem nicht zwischen einem Mund- und Maskenleck unterscheiden.

Die Befeuchtung der Atemluft durch eine Heizung kann zwar die Schleimhauttrockenheit beheben, nicht aber Druckverlust und resultierende erschwerte Triggerung der Beatmungsmaschine [10]. Eine nächtliche transkutane CO₂-Überwachung und Pulsoxymetrie (oder noch besser eine Polysomnographie) ermöglichen die Erfassung von relevanten Ventilator-Patienten-Asynchronien mit resultierenden Sättigungsabfällen, Hyperkapnien, und Schlaf-Fragmentierungen, die oftmals gerade in der zweiten Nachthälfte (z. B. Leck-bedingt) vermehrt auftreten und einer Korrektur der Beatmungseinstellung und/oder der Interface-Anpassung bedürfen [11]. Undichtigkeiten der Maske können auch Irritationen der Augen mit Konjunktividen zur Folge haben und Beatmungsdrücke über 18 cm H₂O sind häufiger mit unangenehmer Überblähung des Magens assoziiert. Letzteres betrifft eher jugendliche neuromuskulär Kranke mit steifem Thoraxskelett. Meist kann durch Reduktion des Atemzugvolumens bzw. des Beatmungsdrucks und eine Erhöhung der Beatmungsfrequenz entgegengewirkt werden [12–14].

■ Spezielle Aspekte der nicht-invasiven Atemunterstützung bei Patienten mit neuromuskulären Erkrankungen

Hilfe bei Sekretförderung und damit in erster Linie Hustenunterstützung sind im Verlauf von Erkrankungen wie spinaler Muskelatrophie, Duchenne-Muskeldystrophie und anderen neuromuskulären Erkrankungen schon frühzeitig indiziert. Zu diesem Zeitpunkt im Krankheitsverlauf müssen noch keine nächtlichen schlafbezogenen Atmungsstörungen in der Polysomnographie detektiert werden. Ein abgeschwächter Hustenspitzenstoß (peak cough flow < 160 l/min) prädisponiert zu wiederholten Infekten, Atelektasen und Pneumonien, weswegen eine „Hustenaugmentationstechnik“ angewendet werden sollte [15]. Bei Jugendlichen ab 12 Jahren wird die Verwendung einer Hustenhilfe bereits bei Hustenstößen von ≤ 270 l/min empfohlen [16]. Das kann ein Beatmungsbeutel mit Maske (oder Mundstück) und eventuell auch aufgesetztem Einwegventil, welches die Ausatmung verhindern soll, sein oder ein IPPB- (intermittent positive pressure breathing-) Beatmungsgerät bzw. ein Volums-kontrolliertes Beatmungsgerät. Damit kann „air-stacking“ – die wiederholte Insufflation von Luft bei dazwischen vom Betroffenen durchgeführtem Glottisverschluss und damit eine Erhöhung des Einatemvolumens – durchgeführt werden. Dadurch kann ein verbesserter Hustenstoß erzeugt werden.

Bei fortgeschrittener Erkrankung und vor allem bei erschwelter Kooperation oder bei Unfähigkeit, einen suffizienten Glottisverschluss herbeizuführen, hat sich die Anwendung von Maschinen, die sowohl die Insufflation als auch das Abhusten (= Exsufflation) unterstützen können (Cough-In-Exsufflator), bewährt [17]. Während respiratorischer Infekte kann auch eine nicht-invasive Beatmung durch Anwendung tagsüber und Erhöhung des inspiratorischen Beatmungsdrucks um 2–5 cm H₂O und des expiratorischen Beatmungsdrucks um 1–2 cm H₂O Physiotherapie und das Abhusten von Sekret erleichtern. Speziell junge Erwachsene mit Duchenne-Muskeldystrophie profitieren von einer nicht-invasiven Atemunterstützung über viele Jahre. Bei zunehmender Ateminsuffizienz kann auch tagsüber über ein gewinkeltes Mundstück, welches über einen am Rollstuhl fixierten Bügel in unmittelbarer Mundnähe an der Wange anliegt, eine Druckunterstützung von Spontanatemzügen ermöglicht werden. Schwellenwerte für eine Tagesventilation sind zunehmende Hyperkapnie mit $p\text{CO}_2 > 50$ mmHg und $\text{SpO}_2 < 92\%$ im Wachzustand [18, 19].

■ Kontraindikationen für eine nicht-invasive Maskenbeatmung und spezielle Aspekte der Beatmung beim kongenitalen zentralen Hypoventilationssyndrom

Für das Gelingen einer Beatmung mittels einer Nasen- oder Nasenmundmaske (bzw. mittels eines anderen „Interface“) sind ein gewisses Maß an Kooperation des Patienten einerseits und ein Miteinbeziehen der Eltern bzw. der Betreuungspersonen, die das Aufsetzen der Maske – und sofern die Kinder dies selbst nicht können – auch das Abnehmen derselben übernehmen müssen, vorauszusetzen.

Der Umstieg auf eine Beatmung über einen invasiven Zugang (Tracheostoma) kann aus verschiedenen Gründen notwendig werden. Eine durchgehende, fast 24 Stunden anzuwendende Beatmung kann in vielen Fällen nur über ein Tracheostoma appliziert werden, insbesondere wenn die Patienten Säuglinge und Kleinkinder sind (Gesichtsfeldeinschränkung, Mittelgesichtsdeformierung).

Weiters ist eine ausgeprägte Bulbärsymptomatik mit rezidivierenden Aspirationen eine relative Kontraindikation, ebenso wie wiederholte Sekretprobleme, die mit externer Hustenunterstützung nicht behebbar sind. Umgekehrt kann auch eine anfangs über ein Tracheostoma applizierte Beatmung, zum Beispiel bei Patienten mit kongenitalem zentralen Hypoventilationssyndrom (CCHS) oder bei Patienten mit Achondroplasie im Schulalter, auf eine Maskenatemunterstützung umgestellt werden. Bei Patienten mit CCHS und 24-Stunden-Beatmungsbedarf kann eine Kombination mit einem Zwerchfellschrittmacher tagsüber und Maskenbeatmung nachts sinnvoll sein [20]. Kinder mit CCHS sind durch ein fehlendes Dyspnoe-Empfinden gekennzeichnet und daher z. B. beim Schwimmen ohne Aufsicht lebensgefährdet. Hypoxämie und Hyperkapnie im Schlaf führen zu keiner ausreichend schnellen und tiefen Atmung; bei manchen Mutationen ist es notwendig, auch die Tagesventilation dauerhaft zu unterstützen. Abhängig vom Alter und Ventilationsbedarf wird daher in der Mehrzahl der Zentren, die diese Patienten betreuen, zumin-

dest zu Beginn zur Sicherstellung einer adäquaten Ventilation der invasive Beatmungszugang bevorzugt [21]. In Zentren mit spezieller Expertise und bei bestens geschulten Betreuungspersonen (meist in der Nacht anwesendes speziell geschultes Pflegepersonal) kann bei ausschließlich nächtlichem Beatmungsbedarf und SaO_2 - sowie CO_2 -Monitoring aber auch in dieser Patientengruppe schon im Säuglings- und Kleinkindalter eine Beatmung via Interface erfolgen [22].

■ Resümee

Durch den zunehmenden Bedarf an außerklinischer Langzeitatemunterstützung insbesondere bei neuromuskulär kranken Kindern und Jugendlichen wächst die Expertise in speziell damit befassen Zentren und wurden Verbesserungen auf dem Gebiet der industriell hergestellten Masken und technischen Ausstattung von Heimrespiratoren erarbeitet. Die Langzeitergebnisse und Lebensqualitätsverbesserungen sind besonders bei Patienten mit Muskeldystrophie vom Typ Duchenne gut dokumentiert.

■ Relevanz für die Praxis

Unterschiedliche Krankheiten im Kindes- und Jugendalter, welche eine chronische respiratorische Insuffizienz zeigen, bzw. Malformationen, die eine Stützung des Luftwegs und eine Beatmung außerhalb der Klinik erfordern, werden besprochen. Kriterien für einen Beatmungsbeginn wie auch Aspekte der praktischen Durchführung werden diskutiert. Die Bedeutung von Möglichkeiten der Hustenunterstützung bei neuromuskulären Erkrankungen wird erklärt.

■ Interessenkonflikt

Die Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt vorliegt.

Literatur:

- Young SD, Sykes MK. Artificial ventilation: history, equipment and techniques. *Thorax* 1990; 45: 753–8.
- Pfleger A, Eber E. Management of acute severe upper airway obstruction in children. *Paediatr Respir Rev* 2013; 14: 70–7.
- Eber E, Pfleger A. Airway malformations. In: Eber E, Midulla F (eds). *ERS Handbook of Paediatric Respiratory Medicine* 2013; 435–45.
- Fauroux B, Boffa C, Desguerre I, Estournet B, Trang H. Long-term noninvasive mechanical ventilation for children at home: a national survey. *Pediatr Pulmonol* 2003; 35: 119–25.
- Trang H, Dehan M, Beaufils F, Zaccaria I, Amiel J, Gaultier C. The French Congenital Central Hypoventilation Syndrome Registry: General Data, Phenotype, and Genotype. *Chest* 2005; 127: 72–9.
- Muzumdar H, Arens R. Central alveolar hypoventilation syndromes. *Sleep Med Clin* 2008; 3: 601–15.
- Ottoneo G, Villa G, Moscatelli A, Diana MC, Pavanello M. Noninvasive ventilation in a child affected by achondroplasia respiratory difficulty syndrome. *Paediatr Anaesth* 2007; 17: 75–9.
- Ward S, Chatwin M, Heather S, Simonds AK. Randomised controlled trial of non-invasive ventilation for nocturnal hypoventilation in neuromuscular and chest wall disease patients with daytime normocapnia. *Thorax* 2005; 60: 1019–24.
- Fauroux B, Lavis JF, Nicot F, Picard A, Boelle BY, Clement A, Vazquez MP. Facial side effects during noninvasive mechanical ventilation in children. *Intensive Care Med* 2005; 31: 965–9.
- Teschler H. Monitoring of the home mechanically ventilated patient. In: Muir JF, Ambrosino N, Simonds AK (eds). *Eur Respir Mon* 2001; 16: 274–80.
- Paiva R, Krivec U, Aubertin G, Cohen E, Clement A, Fauroux B. Carbon dioxide monitoring during long-term noninvasive respiratory support in children. *Intensive Care Med* 2009; 35: 1068–74.
- Parreira VF, Jounieaux V, Delguste P, Aubertin G, Dury M, Rodenstein DO. Determinants of effective ventilation during nasal intermittent positive pressure ventilation. *Eur Respir J* 1997; 10: 1975–82.
- Leger P, Langevin B, Guez A, Sukkar F, Soriot-Leger S, Robert D. What to do when nasal ventilation fails for neuromuscular patients. *Eur Respir Rev* 1993; 3: 279–83.

14. Hill NS. Ventilator management for neuromuscular disease. *Semin Respir Crit Care Med* 2002; 23: 293–305.
15. Dohna-Schwake C, Ragette R, Teschler H, Voit, T, Mellies, U. Predictors of severe chest infections in pediatric neuromuscular disorders. *Neuromuscul Disord* 2006; 16: 325–8.
16. Hull J, Aniapravan R, Chan E, Chatwin M, Forton J, Gallagher J, Gibson N, Gordon J, Hughes I, McCulloch R, Russell RR, Simonds A. British Thoracic Society guideline for respiratory management of children with neuromuscular weakness. *Thorax* 2012; 67 (Suppl 1): i1–i40.
17. Chatwin M, Simonds AK. The additions of mechanical insufflation/exsufflation shortens airway-clearance sessions in neuromuscular patients with chest infection. *Respir Care* 2009; 54: 1473–9.
18. Toussaint M, Chatwin M, Soudon P. Mechanical ventilation in Duchenne patients with chronic respiratory insufficiency: clinical implications of 20 years published experience. *Chron Respir Dis* 2007; 4: 167–77.
19. Finder JD, Birnkrant D, Carl J, et al. American Thoracic Society. Respiratory care of the patient with Duchenne muscular dystrophy: ATS consensus statement. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 456–65.
20. Healy F, Marcus CL. Congenital central hypoventilation syndrome in children. *Paediatr Respir Rev* 2011; 12: 253–63.
21. Weese-Mayer, Berry-Kravis MB, Ceccherini I, Keens T, Loughmanee DA, Trang H. An official ATS Clinical Policy Statement: Congenital Central Hypo-ventilation Syndrome: Genetic Basis, Diagnosis, and Management. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 181: 626–44.
22. Ramesh P, Boit P, Samules M. Mask ventilation in the early management of congenital central hypoventilation syndrome. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2008; 93: F400–F403.

Der immunsupprimierte Patient mit Atemwegsproblemen

T. Fazekas

Kurzfassung: Ein primärer angeborener Immundefekt oder eine sekundäre Immunsuppression durch Infektionen oder Medikamente kann infektiöse oder nicht-infektiöse Lungenpathologien verursachen. Die Symptome der Atemwegsprobleme sind zumeist unspezifisch und reichen von bronchialer Obstruktion bis Hämoptysen und respiratorische Insuffizienz. Die Diagnostik wird zumeist dadurch erschwert, dass im Kindesalter für invasive Untersuchungen wie Bronchoskopie und Lungenbiopsie, aber auch für eine Computertomographie, eine Sedoanalgesie erforderlich ist, bzw. auch im Erwachsenenalter bei ohnehin bestehenden Atemwegsproblemen die Komplikationsrate invasiver Diagnostik durch die Immunsuppression erhöht ist. Daher liegt der Schwerpunkt neben dem Thoraxröntgen bei Lungenfunktionsmessungen inklusive Messungen von DLCO und FeNO, sowie infektiologischen Untersuchungen wie Rachenabstrich oder Sputumanalyse.

Die therapeutische Herausforderung liegt darin, einerseits durch antiinfektiologische Medikamente wie Virustatika eine Knochenmarkssup-

pression zu vermeiden und andererseits durch verstärkte immunsuppressive Therapie von nicht-infektiösen Atemwegsproblemen das pulmonale Infektionsrisiko nicht zu erhöhen. Sowohl bei der frühzeitigen Diagnostik als auch bei der gezielten Therapie ist eine enge interdisziplinäre Zusammenarbeit von Pulmologen, Infektiologen, Immunologen oder Onkologen unumgänglich.

Schlüsselwörter: Bronchiolitis obliterans, alveolokapilläre Membran, Lungen-Graft-versus-host-Disease

Abstract: Immunosuppressed patients with respiratory problems. Primary immunodeficiency or secondary immunosuppression due to infections or drugs can cause infectious or non-infectious pulmonary pathologies. Symptoms of airway impairment are mostly unspecific and include bronchoconstriction, hemoptysis and even respiratory insufficiency. However, diagnostic options can be limited by the fact that in childhood,

invasive procedures such as bronchoscopy or lung biopsy, but even computed tomography, need to be performed in sedoanalgesia; furthermore, in immunosuppressed adults complications during invasive investigations can occur in the course of the anyway compromised respiratory tract. The greatest diagnostic yield is achieved by chest x-ray and lung function testing including DLCO and FeNO, and microbiologic analysis of pharyngeal swabs or sputum.

We face a therapeutic challenge by avoiding bone-marrow suppression caused by virustatic agents and taking the risk of respiratory infections due to increased immunosuppression as treatment of non-infectious complications. For early diagnosis and specific therapy an interdisciplinary cooperation of pulmonologists, infectiologists, immunologists or oncologists must be warranted. **J Pneumologie 2014; 2 (1): 32–6.**

Key-words: obliterative bronchiolitis, alveolocapillary membrane, pulmonary graft-versus-host disease

■ Einleitung

Die Lungenbeteiligung an Systemerkrankungen mit Immunsuppression kann am Beispiel von hämatopoetischen und immunologischen Pathologien im Kindesalter veranschaulicht werden, da hier die alveolo-kapilläre Membran als Schnittstelle multifaktoriell beleuchtet werden kann. Sowohl bei gutartigen als auch bösartigen hämatologischen Erkrankungen kann die Lungenpathologie entweder primär im Rahmen der Grundkrankheit und sekundär als direkte Nebenwirkung der Therapie auftreten oder schließlich als infektiöse bzw. nicht-infektiöse Komplikation des supprimierten Immunsystems beobachtet werden. Komplexe immunologische Mechanismen sollen nun im Überblick vorgestellt werden, um die frühzeitige Diagnose und adäquate Therapie dieser insgesamt im Kindesalter seltenen pulmonalen Komplikationen zu erleichtern.

Zunächst können am Beispiel der Sichelzellanämie die Vorgänge an der alveolo-kapillären Membran beschrieben werden, um dann die Beteiligung des Respirationstraktes nach hämatopoetischer Stammzellentransplantation zu zeigen.

Wie in einer Übersichtsarbeit von Gladwin gezeigt [1], führen bei Sichelzellanämie in der Lunge präkapillär Hämolyse durch reduzierte Stickstoffmonoxyd- (NO-) Bioaktivität, Hypoxie durch Freisetzung von Endothelin, sowie ein inhomogenes Ventilations-Perfusions-Verhältnis zu erhöhtem oxydativen Stress und schließlich zu endothelialer Dys-

funktion. Postkapillär kommt es durch Aktivierung von Adhäsionsmolekülen zu erhöhter Viskosität und zunehmender Vaso-Okklusion, die schließlich die Symptome des akuten Chest-Syndromes mit Hypoxämie verursacht. Die Lungenbeteiligung erfolgt also durch eine kardiozirkulatorische Beteiligung, ausgelöst durch eine Sichelzellkrise, die eine Dysregulation von Ventilation und Perfusion bedingt. Beim akuten Chest-Syndrom kommt es zu erhöhter VCAM-1- (vascular cell adhesion molecule 1-) Expression und Adhäsion, sodass durch gesteigerte Adhäsion der Erythrozyten in der Lunge pulmonale Infarkte mit Schmerzkrisen auftreten. Zusätzlich kommt es durch Infarkte in den Rippen und Wirbelkörpern zu Hypoventilation und Bildung von Atelektasen. Konsekutiv kommt es zu Shuntbildung und reduzierter Sauerstoffversorgung der Peripherie mit regionaler Hypoxie, die eine vaso-okklusive Krise mit erhöhter Rigidität der Erythrozyten zur Folge hat. Die mikrovaskuläre Okklusion mit Knochenmarksinfarkten bewirkt schließlich eine Immunsuppression mit erhöhter Infektanfälligkeit, die wiederum gemeinsam durch die Hemmung von NO das Chest-Syndrom eskalieren kann.

Es zeigt sich hier ein komplexer Mechanismus von Pathologien der Ventilation und Perfusion im Rahmen der Lungenbeteiligung bei hämatologischer Erkrankung, die letzten Endes eine Immunsuppression verursacht und eine Reihe weiterer seltener, aber schwerer pulmonaler Krankheitsbilder im Kindes- und Erwachsenenalter kausal bedingen kann. Am Beispiel der Lungenkomplikationen nach hämatopoetischer Stammzellentransplantation (HSZT) im Kindesalter kann die Auswirkung der Immunsuppression besonders deutlich demonstriert werden, da das Immunsystem bei Kindern ohnehin physiologischerweise noch in Entwicklung ist und durch

Aus dem St. Anna-Kinderspital Wien

Korrespondenzadresse: PD Dr. Tamas Fazekas, St. Anna-Kinderspital, A-1090 Wien, Kinderspitalgasse 6, E-mail: tamas.fazekas@gemeinsamwachsen.at

Erkrankungen der Hämatopoese dieses Gleichgewicht signifikant gestört wird.

■ Lungenkomplikationen nach HSZT bei Kindern und Jugendlichen

Die hämatopoetische Stammzellentransplantation (HSZT) stellt im Kindesalter eine Behandlungsoption für Patienten mit hämatologischen und nicht-hämatologischen, malignen und nicht-malignen Erkrankungen dar. Pulmonale Komplikationen, infektiöser und nicht-infektiöser Art, sind transplant-assoziiert in etwa 25 % zu beobachten und sind ein Modell für eine multifaktorielle Lungenbeteiligung an Systemerkrankungen. Auslöser sind dabei verschiedene Faktoren, wie die Art und die Dauer des immunologischen Defekts der zugrunde liegenden Krankheit und deren Behandlung, die Entwicklung einer „Graft-versus-Host-Disease“ (GvHD) und die Art der Konditionierung. Die Komplikationen sind dabei klassifiziert als frühe und späte, je nachdem ob sie vor oder 100 Tage nach der Transplantation auftreten.

Trotz der Einteilung in infektiöse und nicht-infektiöse Komplikationen ist deren Pathogenese oft multifaktoriell und kann daher in der klinischen Präsentation überlappen. Die Symptome der Atemwegsprobleme sind zumeist unspezifisch und reichen von bronchialer Obstruktion bis zu Hämoptysen und respiratorischer Insuffizienz. Prinzipiell sind eine primäre Lungenbeteiligung durch eine GvHD der Lunge und eine sekundäre Beteiligung als Nebenwirkung von Chemotherapie und Bestrahlung zu unterscheiden.

Infektiöse und nicht-infektiöse Lungenkomplikationen

Obwohl die Prävalenz an nicht-infektiösen Lungenkomplikationen zuzunehmen scheint, ist ein Großteil der pulmonalen Komplikationen infektiöser Genese. Die Identifikation der jeweiligen Infektion ist von großer Bedeutung, um eine adäquate Therapie zu etablieren und somit die Entwicklung einer Resistenz oder einer medikamentenassoziierten Toxizität zu verringern. Jedoch ist die Durchführung einer bronchoalveolären Lavage wegen der Immunsuppression und der respiratorischen Instabilität oft nicht möglich. Daher beruht die infektiologische Diagnostik zumeist auf noninvasiven Methoden wie Rachenabstrich oder Sputumanalyse.

Die Infektionsanfälligkeit stammzellentransplantierten Patienten beruht in erster Linie auf einem Mangel an zirkulierenden Neutrophilen innerhalb der ersten 30 Tage nach HSZT sowie einem Funktionsdefekt immunkompetenter Zellen innerhalb der ersten 360 Tage. Nach der Gabe von Zytostatika etwa im Rahmen einer Konditionierung vor SZT kommt es ebenfalls zu einer schweren Neutropenie [2].

Die bakterielle Pneumonie tritt dabei am häufigsten in der Akutphase auf. Ursächlich werden eine Veränderung der oralen und intestinalen Flora, sowie das Vorhandensein eines zentralvenösen Dauerkatheters angenommen. Mögliche Risikofaktoren sind die Durchführung einer myeloablativen Therapie sowie eine protrahierte Neutropenie. Gram-positive Bakterien werden aufgrund der Verwendung von zentralvenösen Dauerkathetern immer häufiger, aber auch Fälle einer Legio-

nellenpneumonie werden beobachtet. Die bakterielle Pneumonie ist verantwortlich für eine 20 %ige transplantassoziierte Mortalitätsrate [3].

Pilzinfektionen nach HSZT sind vor allem mit *Aspergillus fumigatus* und *Candida* sp. assoziiert. Die Aspergillose ist die häufigste Schimmelpilzinfektion bei stammzellentransplantierten Kindern mit protrahierter Neutropenie. Die Risikofaktoren sind eine allogene Transplantation, das Vorhandensein einer GvHD, eine T-Zellen-Depletion, Neutropenie, Lymphopenie, hochdosierte systemische Kortikosteroide und eine Zytomegalievirus- (CMV-) Infektion. In über 90 % der Fälle mit invasiver Aspergillose ist die Lunge beteiligt, mit einer Mortalität von 70 bis 90 %. In der Computertomographie des Thorax lassen sich meist Knötchen, Infiltrate und pathognomonische Verdichtungen mit einem Halo finden. Eine Infektion mit *Candida* sp. tritt in 10 % im ersten Jahr nach HSZT auf, aber die Inzidenz ist in den letzten Jahren unter konsequenter oraler Fluconazolprophylaxe signifikant zurückgegangen. Risikofaktoren umfassen eine allogene Stammzelltransplantation, steigendes Alter, GvHD und Ganzkörperbestrahlung („total body irradiation“, TBI).

Die Phase der **frühen infektiösen Komplikationen** nach HSZT umfasst den Zeitraum von 30 bis 100 Tagen. In diesem Zeitraum sind überwiegend Infektionen mit dem Cytomegalievirus (CMV), dem humanen Metapneumovirus (hMPV) und *Pneumocystis jirovecii* zu beobachten. Die meisten Fälle einer CMV-Infektion treten als Reaktivierung auf, wobei die Inzidenz einer CMV-Pneumonie bei allogenen HSZT-Patienten höher ist (10 bis 30 %). Risikofaktoren sind Alter über 10 Jahre, T-Zell-Depletion, Therapie mit Anti-Thymozyten-Globulin (ATG), nicht verwandte oder „mismatched“-HLA-Spender oder schwere systemische GvHD. Die Inzidenz einer *Pneumocystis*-Pneumonie (PCP) ist wegen der routinemäßigen Trimethoprim-Prophylaxe in den letzten Jahren rückläufig.

Zu der Phase der **späten infektiösen Komplikationen** nach HSZT zählen eine Infektion mit dem CMV, dem Varizella-Zoster-Virus (VZV) und Pilzinfektionen. Eine CMV-Pneumonie tritt in mehr als 31 % der Fälle 100 Tage nach einer HSZT auf; die Mortalitätsrate beträgt dabei 20 bis 60 %. Lymphopenie, schlechte CMV-spezifische Immunität und chronische GvHD sind Risikofaktoren für das Auftreten einer Pneumonie. Bakterielle Infektionen sind seltener bis zu 100 Tage nach einer HSZT [3].

Die Prävalenz nichtinfektiöser Pathologien nach Stammzellentransplantation bei Kindern ist in den letzten Jahren durch bessere Infektionsdiagnostik, aggressivere präemptive und prophylaktische antiinfektiöse Maßnahmen, sowie vermehrten Einsatz von flexibler Bronchoskopie und bioptischer Diagnosesicherung nichtinfektiöser Lungenkomplikationen gestiegen [4]. Die Diagnostik wird zumeist dadurch erschwert, dass im Kindesalter für invasive Untersuchungen wie Bronchoskopie und Lungenbiopsie, aber auch für eine Computertomographie, eine Sedoanalgesie erforderlich ist, bzw. auch im Erwachsenenalter bei ohnehin bestehenden Atemwegsproblemen die Komplikationsrate invasiver Diagnostik durch die Immunsuppression erhöht ist.

Frühe nichtinfektiöse Lungenkomplikationen treten innerhalb von 100 Tagen nach HSZT auf. Während dieser Zeit wird die Lunge einerseits durch die Medikamenten-assoziierte Toxizität, andererseits durch alloimmunologische Prozesse geschädigt. Hochdosistherapie und „Total Body Irradiation“ (TBI) führen meist zu Mukositis, Inflammation des Respirationstraktes, laryngealen Ödemen oder Pneumonitis durch Aspiration von Blut. Dabei kann eine Mukositis zu pseudomembranösen Formationen und dadurch zu signifikanter Atemwegsobstruktion führen.

Späte nichtinfektiöse Lungenkomplikationen treten nach dem 100. Tag nach der HSZT auf und umfassen behandlungsassoziierte Komplikationen, idiopathisches Pneumonie-Syndrom (IPS) und verwandte Störungen, pulmonale vaskuläre Komplikationen sowie Lungen-GvHD und assoziierte Störungen. Die Entstehung eines Lungenödems oder eines Pleuraergusses erfolgt schnell und tritt meist in der zweiten oder dritten Woche nach der HSZT im Rahmen erhöhter vaskulärer Permeabilität beim hämatologischen Engraftment auf. Daher wird das Krankheitsbild „peri-engraftment respiratory distress syndrome“ (PERDS) genannt. Die Ursache ist meist ein steigender hydrostatischer Druck, sowie eine gesteigerte Permeabilität in den Kapillaren. TBI, Lungenverletzungen durch immunsuppressive Medikation und Sepsis können zu pulmonalen Ödemen nichtkardialer Ursache führen [5].

Das IPS ist definiert als klinisches Syndrom mit diffusem Lungenschaden nach HSZT ohne Vorliegen einer nachgewiesenen infektiösen Ätiologie. Mögliche auslösende Faktoren sind Konditionierungstherapie, immunmedierte und inflammationsassoziierte Lungenschäden und okkulte Infektionen. Die zwei diagnostischen Hauptkriterien beinhalten die Evidenz eines ausgedehnten Alveolarschadens und die Abwesenheit einer aktiven Infektion des unteren Respirationstrakts. Zur Diagnosestellung wird die Durchführung einer bronchoalveolären Lavage (BAL) oder einer transbronchialen Biopsie empfohlen. Therapeutisch stehen systemische Steroide im Vordergrund.

IPS schließt als klinisches Syndrom noch weitere Erkrankungen, wie die diffuse alveoläre Hämorrhagie (DAH) und das Engraftmentsyndrom (ES), mit ein. Pneumothorax, Mediastinalemphysem und subkutanes Emphysem sind weitere Erkrankungen, die mit IPS assoziiert werden. Die DAH ist charakterisiert durch Husten, Hypoxie, Hämoptysse, progressive Dyspnoe und diffuse interstitielle und alveoläre Infiltrate ohne Vorliegen einer Infektion. Die Inzidenz bei Kindern nach der HSZT beträgt dabei 4–6 %. Die Symptome treten ein bis vier Wochen nach der Transplantation auf und nehmen meist einen schnellen Verlauf. Die Diagnose wird durch BAL gestellt, wobei hämosiderinbeladene Makrophagen vorkommen können. Oft ist das respiratorische Versagen durch die Hypoxie so progredient, dass eine mechanische Beatmung benötigt wird. Die Ätiologie ist noch unklar, obwohl Inflammation und Zytokinausschüttung eine signifikante Rolle zu spielen scheinen.

Bei ausgeprägter Lungenbeteiligung wird das ES wie schon erwähnt PERDS genannt. Es präsentiert sich vor allem mit Fieber und erythrodermischem Hautausschlag während der Zeit der Erholungsphase der Neutrophilen. Die Lunge kann

dabei mit leichten Infiltraten bis hin zum pulmonalen Ödem und Atemnotsyndrom (ARDS) beteiligt sein. Pathogenetisch findet sich eine gesteigerte Durchlässigkeit der Kapillaren durch wahrscheinlich erhöhte Zytokinausschüttung während des Engraftments [4].

Die Inzidenz einer strahlenassoziierten Pneumonitis ist abhängig von der Dosis, deren Fraktionierung und Größe des Bestrahlungsfeldes an der Lunge. Die klinischen Zeichen sind oft nur subtil und treten meist zwei bis drei Monate nach der Bestrahlung auf. Dyspnoe ist dabei das Hauptsymptom. Eine Pneumonitis kann auch spontan und stufenweise in eine Fibrose übergehen. Der transfusionsassoziierte akute Lungenschaden (TRALI) ist definiert als der Beginn eines bilateralen Infiltrats ohne Evidenz einer Hypertension im linken Vorhof innerhalb von sechs Stunden nach Gabe einer Bluttransfusion. Das sich dabei entwickelnde pulmonale Ödem entsteht wahrscheinlich durch Antikörper-Antigen-Interaktion zwischen Spender und Empfänger. Falls der Empfänger Symptome eines TRALI zeigt, muss die Transfusion sofort gestoppt werden. Ein medikamentenassoziiertes Lungenschaden äußert sich meist durch eine inflammatorische interstitielle Pneumonitis als Folge einer Hypersensitivitätsreaktion. Der Lungenschaden kann dabei zwischen Tagen und Monaten nach HSZT auftreten. Die in diesem Zusammenhang meist in Verbindung gebrachten Chemotherapeutika sind Methotrexat, Bleomycin, Busulfan und Fludarabin. Weitere Krankheiten, die mit Intoxikation von Medikamenten assoziiert werden, sind „pulmonary venoocclusive disease“ (PVOD), „Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia“ (BOOP) und Alveolarproteinose.

Zu den pulmonalen vaskulären Komplikationen zählt das Krankheitsbild der pulmonalen zytolytischen Thrombi (PCT), welches bis jetzt nur in pädiatrischen Patienten gefunden wurde und sich mit Symptomen wie Fieber, Husten, Schmerzen im Thoraxbereich und progressives respiratorisches Leiden zeigt. Im Mittel werden die Symptome um den 72. Tag nach der Transplantation beschrieben. Im Thorax-CT finden sich typischerweise diskrete periphere und subpleurale Knötchen. Die definitive Diagnose kann durch eine Biopsie gestellt werden, bei der sich Gefäßverschlüsse mit Störungen in der zellulären Produktion finden lassen. Man nimmt an, dass die PCT eine histologische Manifestation einer akuten GvHD ist. Eine PVOD kommt als sehr seltene Komplikation einer pädiatrischen HSZT vor. Die Symptome inkludieren Dyspnoe, Kardiomegalie, Röntgeninfiltrate und pulmonale Hypertension. Sie tritt durchschnittlich 49 Tage nach der Transplantation auf und kann auch mit einer Leber-VOD assoziiert sein. Da viele Patienten mit diesen Symptomen oft zu krank sind, um sich einem Ventilations-Perfusions-Scan unterziehen zu können, wird diese als Ausschlussdiagnose gestellt. Über das Vorliegen einer pulmonalen arteriellen Hypertension (PAH) gibt es nur wenige Publikationen in pädiatrischen HSZT-Populationen, die Prävalenz ist jedoch wahrscheinlich unterschätzt. Die Symptome resultieren aus dem gesteigerten Druck der Pulmonalarterie [4].

Lungen-GvHD

Das Krankheitsbild der „Graft-versus-Host-Disease“ gehört zu den häufigsten Komplikationen einer allogenen Stammzelltransplantation und scheint sich pathophysiologisch von

der Lungen-GvHD nach Lungentransplantation zu unterscheiden. Eine Depletion der T-Zellen aus dem Transplantat verringert zwar das Risiko einer GvHD, führt aber gleichzeitig zu erhöhten Rezidivraten und Transplantatversagen („graft failure“). Die Häufigkeit ist abhängig von der Übereinstimmung der HLA-Antigene. Bei HLA-identen Geschwistern beträgt sie 25–40 %. Bei fehlender Übereinstimmung von einem HLA-Antigen erhöht sich die Häufigkeit des Auftretens bereits auf 50 %. Zur Prävention einer akuten GvHD werden die Patienten nach der Transplantation immunsupprimiert. Die Immunsuppression sollte jedoch nicht zu stark sein, da man den erwünschten Graft-versus-Leukämie/Tumor-Effekt nicht zu stark beeinträchtigen möchte. Die chronische GvHD tritt nach 100 Tagen posttransplant auf. Das Risiko, nach einer akuten GvHD eine chronische zu entwickeln, ist um 11 % erhöht. Sie entsteht bei ungefähr 40 % der Patienten. Systemische Kortikosteroide haben therapeutisch den höchsten Evidenzgrad [6].

Die Bronchiolitis obliterans (BO) ist die häufigste Manifestation einer chronischen Lungen-GvHD nach HSZT. Klinisch zeigt sich eine chronische, obstruktive und irreversible Lungenerkrankung, die bei Kindern in erster Linie durch eine Bodyplethysmographie diagnostiziert wird, weshalb als Screening eine Lungenfunktion vor HSZT, dann 100 Tage danach, sowie am Tag +180 und +360 empfohlen werden. Zusätzlich scheint die Inflammometrie mit FeNO-Messungen sowie die Messung der Diffusionskapazität (DLCO) als noninvasive Marker zur Früherkennung der BO beitragen zu können. Pathogenetisch werden allogene T-Lymphozyten, die direkt das Epithel der Bronchiolen angreifen, diskutiert. Weiters scheinen eine ziliäre Dysfunktion nach Strahlentherapie im Rahmen der Konditionierung, virale Infektionen und Arzneimitteltoxizität eine Lungen-GvHD nach HSZT triggern zu können. Die Entstehung der BO variiert von drei Monaten bis zu Jahren, mit einer durchschnittlichen Zeit von einem Jahr nach der Stammzelltransplantation. Sie ist nicht zu verwechseln mit dem Bronchiolitis-obliterans-Syndrom (BOS) nach Lungentransplantation, bei welcher pathophysiologisch andere Mechanismen beteiligt sein dürften, wenngleich die klinischen Symptome äußerst ähnlich sind. Das Thoraxröntgen zeigt sich oft unauffällig. Um eine definitive Diagnose stellen zu können, muss eine Lungenbiopsie durchgeführt werden, die aber bei immunsupprimierten Kindern nur selten durchführbar ist. Da die BO auf der Basis einer alloimmunologischen Reaktion resultiert, wird zunächst eine Steigerung der Immunsuppression empfohlen. Neben Steroidpulsen steht die extrakorporale Photopherese als Therapieoption zur Verfügung. Die Mortalitätsrate ist relativ hoch, die Todesursache sind respiratorisches Versagen und opportunistische Infektionen.

Weiters kann sich eine Lungen-GvHD im Sinne einer Bronchiolitis obliterans mit organisierender Pneumonie (BOOP) manifestieren. Es sind nur wenige pädiatrische Fälle nach HSZT bekannt und die genaue Pathogenese ist unklar. Das Auftreten der Erkrankung variiert zwischen fünf bis über 2800 Tage posttransplant, wobei der Durchschnitt bei 108 Tagen nach der HSZT liegt. In der Lungenfunktion zeigt sich typischerweise eine Restriktion. Auch hier wird die definitive Diagnose nur durch eine Biopsie gefunden. Die meisten HSZT-Patienten mit BOOP sprechen auf systemische Stero-

idtherapie rasch an. In manchen Studien hat sich bei pädiatrischen Patienten die Kombination von Prednisolon und Makroliden in einer geringen Dosierung als wirksam erwiesen [4, 7].

■ Die Rolle von niedergelassenen (Kinder-) Pulmologen

Die extramurale Versorgung von immunsupprimierten Patienten stellt für Pulmologen und Pädiater eine besondere Herausforderung dar, bei der die Vermeidung und Früherkennung von infektiösen oder nicht-infektiösen Lungenkomplikationen im Mittelpunkt steht. Einerseits ist die Kenntnis möglicher oben genannter Pathologien entscheidend; oft ist es aber ausreichend, rechtzeitig an eine seltene pulmonale Komplikation zu denken.

In der Akutphase nach HSZT sind sicher monatliche Kontrollen mit Pulsoxymetrie und Bestimmung des Blutbildes in der Praxis anzuraten. Alle 3 Monate ist im ersten Jahr nach HSZT eine Bodyplethysmographie, optimalerweise altersabhängig zusätzlich mit DLCO- und FeNO-Messung zu empfehlen, zumindest so lange, bis die immunsuppressiven Medikamente von der betreuenden Klinik abgesetzt worden sind. Eine mögliche Abstoßung ist manchmal bereits im Blutbild zu erkennen, zum Beispiel im Falle eines Leukämie-Rezidives mit Hyperleukozytose.

Die Früherkennung von nicht-infektiösen Lungenkomplikationen ist durch die Lungenfunktion möglich, insbesondere die BO beginnt mit einem plötzlichen Abfall der FEV1 sowie einer plötzlich auftretenden schweren obstruktiven Ventilationsstörung der kleinen Atemwege; eine neu auftretende Restriktion kann ein Hinweis auf eine beginnende BOOP sein. Auch ein unerklärlicher Anstieg von FeNO bzw. ein Abfall der DLCO sind frühe Warnhinweise. Oft sind diese Veränderungen bereits messbar, bevor respiratorische Symptome auftreten oder nativradiologische Veränderungen sichtbar werden.

Infektiologische Erkrankungen hingegen manifestieren sich zunächst klinisch, zumeist mit Fieber und Husten, und zeigen sich bereits früh im Thoraxröntgen. Für die adäquate Therapie sind nach Möglichkeit ein Keimnachweis aus respiratorischem Sekret und ein Galaktomannan-Test empfehlenswert, um nicht eine beginnende invasive fungale Infektion zu übersehen. Die empirische antibiotische Therapie muss nach Antibiotogramm optimiert werden, die virustatische Therapie erfordert zumeist engmaschige Kontrollen der Nierenfunktion und der Haut, weil Virusinfekte häufig eine (Haut-) GvHD triggern können. Umgekehrt sind bei Patienten mit Lungen-GvHD regelmäßige virologische Untersuchungen anzuraten, da die Immunsuppression im Rahmen der Lymphopenie ein erhöhtes Risiko für Virusinfekte darstellt.

Die präemptive und prophylaktische Therapie wird zwar von der Klinik anhand infektiologischer Vorbefunde vorgegeben, die rechtzeitige Antibiose bzw. konsequente inhalative Therapie von Lungenkomplikationen durch den niedergelassenen Pulmologen ist aber entscheidend zur Reduktion der insgesamt hohen Mortalität der oben erwähnten pulmonalen Pathologien. Dabei sind Medikamenteninteraktionen zu beachten, beispielsweise führt Gentamycin in Kombination mit Cyclo-

sporin oder Tacrolimus zu erhöhter Nierentoxizität, Linezolid ist gemeinsam mit Antidepressiva wegen der Gefahr des Sertoninsyndroms kontraindiziert. Bei Amphotericin gemeinsam mit Kortikosteroiden kommt es häufiger zu Hypokaliämien, Makrolide und Azole führen zu erhöhten Serumspiegeln vieler Medikamente, wie etwa Immunsuppressiva oder Zytostatika.

Unbedingt vermeiden sollte man in der Ordination den Kontakt immunsupprimierter Patienten mit potenziellen Infektionsquellen, ein eigener Wartebereich ist wünschenswert. Vermeiden sollte man ebenfalls eigenständige Therapieversuche der Patienten selbst, wenn im Rahmen der Lungen-GvHD Husten oder Atemnot auftritt. Hier ist der enge Kontakt zum niedergelassenen Pulmologen und zur betreuenden Klinik entscheidend.

■ Zusammenfassung

Zusammenfassend ist also zu bedenken, dass immunsupprimierte Patienten infektiöse oder nicht-infektiöse Lungenpathologien entwickeln können. Die Diagnostik beruht in erster Linie auf Thoraxröntgen und routinemäßigen Lungenfunktionsmessungen zu fixen Zeitpunkten nach HSZT inklusive Messungen von DLCO und FeNO, sowie Rachenabstrich oder Sputumanalyse. Therapeutisch und prophylaktisch ist ein adäquates Gleichgewicht von Infektionsrisiko durch Immunsuppression und Immunsuppression durch Medikamente entscheidend. Sowohl bei der frühzeitigen Diagnostik als auch bei der gezielten Therapie ist eine enge interdisziplinäre Zusammenarbeit von Pulmologen, Infektiologen, Immunologen oder Onkologen unumgänglich.

■ Relevanz für die Praxis:

- Bei immunsupprimierten Patienten sollten insbesondere nicht-infektiöse Atemwegsprobleme frühzeitig erkannt und behandelt werden.
- Der Einsatz der antiinfektiösen oder immunsuppressiven Therapie sollte möglichst gezielt und frühzeitig, manchmal auch präemptiv erfolgen.
- Engmaschige Kontrollen der Pulsoxymetrie, des respiratorischen Sekretes sowie der Lungenfunktion sind neben bildgebenden Verfahren die Grundpfeiler der Routinediagnostik in der Praxis.

■ Interessenkonflikt

Der Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur:

1. Gladwin MT, Vichinsky E. Pulmonary complications of sickle cell disease. *N Engl J Med* 2008; 359: 2254–65.
2. Mims C, Zuckerman M. Medizinische Mikrobiologie, Infektiologie. Mit Virologie und Immunologie. 2. Auflage, Urban und Fischer 2007; 459–60.
3. Collaco MJ, Gower AW, Mogayzel P Jr. Pulmonary dysfunction in pediatric hematopoietic stem cell transplant patients: overview, diagnostic considerations and infectious complications. *Pediatric Blood Cancer* 2007; 49: 117–26.
4. Gower AW, Collaco MJ, Mogayzel PJ Jr. Pulmonary Dysfunction in Pediatric Hematopoietic Stem Cell Transplant Patients – Non-Infectious and Long-Term Complications. *Pediatric Blood Cancer* 2007; 49: 225–33.
5. Khurshid I, Anderson LC. Non-infectious pulmonary complications after bone marrow transplantation. *Postgrad Med J* 2002; 78: 257–62.
6. Whedon MB, Wujcik D. Blood and marrow stem cell transplantation. Principles, practice and nursing insights. 2nd ed; Jones and Bartlett, 1997; 177–204.
7. Yoshihara S., Yanik G., Cooke KR, Mineishi S. Bronchiolitis obliterans syndrome (BOS), Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia (BOOP) and other late-onset noninfectious pulmonary complications following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2007; 13: 749–59.

Für Sie gelesen

■ European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Best Practice Guidelines

Smyth AR et al. *J Cystic Fibrosis* 2014; 13: S23–S42.

Die spezialisierte Betreuung von Patienten mit cystischer Fibrose (CF) hat in den letzten vierzig Jahren zu einem stark verbesserten Überleben geführt, das sogar über dem der Gesamtbevölkerung im gleichen Zeitraum liegt. Mit der Einführung des Neugeborenen-Screenings in vielen europäischen Ländern können sich die Zentren vermehrt auf eine Patientenkohorte konzentrieren, die zum Diagnosezeitpunkt eine minimale Lungenerkrankung aufweist und daher das Potential für eine hohe Lebensqualität und eine längere Lebenserwartung als früher mit sich bringt. Um die Betreuung in hoher Qualität quer durch Europa zu ermöglichen, wurde 2005 ein Grundsatz-Paper publiziert [1], das Betreuungsstandards vereinheitlicht. Der vorliegende Beitrag basiert auf diesem Paper und möchte Standards für die bestmögliche Betreuung in Schlüsselaspekten der CF bieten. Das Ziel dieser Guidelines ist es, einen breiten Überblick über die Standards hinsichtlich Screening, Diagnostik, präventiver Behandlung der Lungenerkrankungen, Ernährung, Management von Komplikationen, Transplantations- bzw. Palliativbetreuung sowie psychologische Betreuung zu geben.

In den nun vorliegenden Best-Practice-Guidelines finden sich – übersichtlich zu den einzelnen Themenblöcken aufgelistet sowie mit den entsprechenden Referenzen versehen – Informationen wie minimal akzeptable Standards, falsch-positive und falsch-negative Testergebnisse, Minimalanforderungen für diagnostische Tests (z. B. an Labors), zur Behandlung von Lungenerkrankungen (inkl. neuer Therapieansätze, sog. CFTR-Modulatoren) sowie zur optimalen Ernährung. Es folgen Informationen zum Management von metabolischen, pulmonalen sowie andere Organe betreffenden Komplikationen, sowie hinsichtlich Transplantation, Palliativbetreuung und der psychosozialen Betreuung.

Die Autoren hoffen, dass dieser Beitrag für die Teams sowohl in Ländern, in denen die Betreuung von CF-Patienten erst in Entwicklung ist, als auch dort, wo es bereits etablierte CF-Zentren gibt, von Nutzen ist.

Literatur:

1. Kerem E, Conway S, Elborn S, Heijerman H. Standards of care for patients with cystic fibrosis: a European consensus. *J Cyst Fibros* 2005; 4: 7–26.

Fachkurzinformation zum inserat auf Seite 41

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:** Asthma • 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. – COPD Symptomatische Behandlung von Patienten mit schwerer COPD (FEV1 < 50% vom Normwert) mit wiederholten Exazerbationen in der Anamnese, die trotz regelmäßiger Behandlung mit lang wirkenden Bronchodilatoren eine ausgeprägte Symptomatik zeigen. **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** 04.04.2014

Fachkurzinformation zum Inserat auf der letzten Seite

FOSTER NEXThaler 100 Mikrogramm/6 Mikrogramm pro Dosis Pulver zur Inhalation Zusammensetzung (arzneilich wirksame Bestandteile nach Art und Menge): Jede gemessene Einzeldosis (10 mg) des Pulvers zur Inhalation enthält: 100 Mikrogramm wasserfreies Beclometasondipropionat und 6 Mikrogramm Formoterolfumarat-Dihydrat. Dies entspricht einer über das Mundstück abgegebenen Dosis von 81,9 Mikrogramm wasserfreies Beclometasondipropionat und 5 Mikrogramm Formoterolfumarat-Dihydrat. **Wirkstoffgruppe:** ATC-Code R03AK08 **Anwendungsgebiete:** Foster Nexthaler ist angezeigt für die regelmäßige Behandlung von Asthma, bei der die Anwendung eines Kombinationsprodukts (aus inhalativem Kortikosteroid und lang wirkendem Beta-2-Agonisten) angezeigt ist: – Patienten, die mit inhalativen Kortikosteroiden und inhalativen kurz 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. Foster Nexthaler wird bei Erwachsenen angewendet. Hinweis: Es gibt keine relevanten klinischen Daten von Foster Nexthaler zur Behandlung akuter Asthmaanfälle. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe Beclometasondipropionat und Formoterolfumarat-Dihydrat oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. **Hilfsstoffe:** Lactose-Monohydrat, Magnesiumstearat **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:** 31.07.2014

Referenzen zu Foster® NEXThaler® -Inserat

- 1) FI Mai 2014
- 2) Voshaar et al. *Aerosol Med Pulm Drug Deliv* 2014; 27: 1–8.
- 3) Mariotti et al, abstract poster 851124 ERS Congress 2011

COPD ist und bleibt eine chronisch entzündliche Erkrankung

FOSTER® wurde vor kurzem für die Behandlung der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) zugelassen. Somit steht Ihnen eine Therapie zur Verfügung, die sehr effektiv die der Erkrankung zugrunde liegende Entzündung in den kleinen Atemwegen behandelt [1]. Die extrafeinen Partikel von FOSTER® therapieren die gesamte Lunge inklusive der „small airways“ [2], dem Hauptort der Inflammation und der Atemflusobstruktion bei COPD [3].

Dieser chronisch-inflammatorische Prozess in der Peripherie macht die COPD zu einer klassischen „Small Airways Disease“. Als typische Kennzeichen dieser Erkrankungsprozesse gelten Husten und Sputum – Symptome, unter denen COPD-Patienten sehr häufig leiden [4]. Schätzungsweise bis zu 50–60 % aller COPD-Patienten weisen diese Entzündungssymptomatik auf, die einen Prädiktor für das Fortschreiten der Erkrankung und für das vermehrte Auftreten von Exazerbationen darstellt [5, 6]. So weisen Patienten mit chronischem Husten und Sputum ein doppelt so hohes Exazerbationsrisiko im Vergleich zu Patienten ohne diese Symptome auf [5].

Da jede erlebte Exazerbation der größte Prädiktor für weitere ist [7] und Patienten, die diese beängstigenden Erfahrungen mehr als 2mal machen, ein wesentlich erhöhtes Mortalitätsrisiko aufweisen [8], gilt es, diese Ereignisse zu vermeiden bzw. zu reduzieren. Prof. Rabe aus Großhansdorf in Deutschland hat bei einem Vortrag im Rahmen des diesjährigen deutschen pneumologischen Kongresses in Bremen Exazerbationen mit einem kleinen Herzinfarkt verglichen [9].

Aufgrund der extrafeinen Formulierung von FOSTER® im Vergleich zur nicht-extrafeinen Kombination aus Fluticasonpropionat/Salmeterol ist deutlich we-

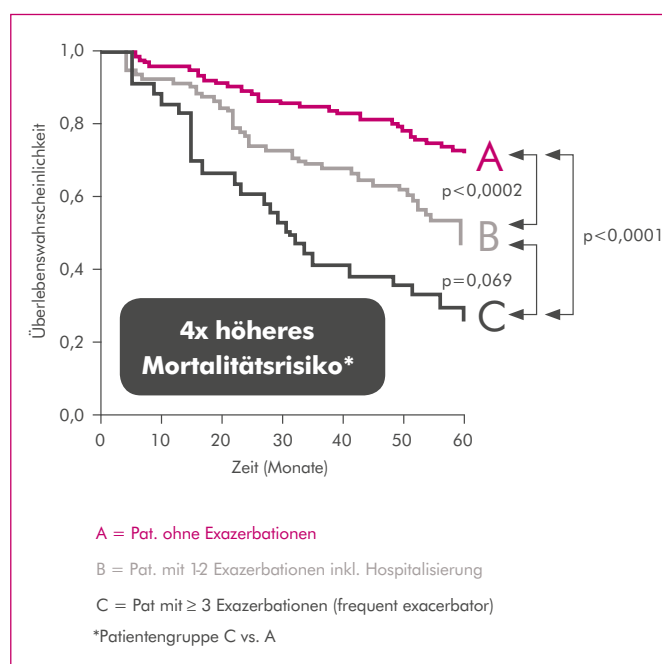


Abbildung 1: Die Überlebenswahrscheinlichkeit sinkt mit der Anzahl von schweren (akuten) Exazerbationen, speziell wenn diese eine Krankenhauseinweisung (Spitalsmanagement) erfordern [8]

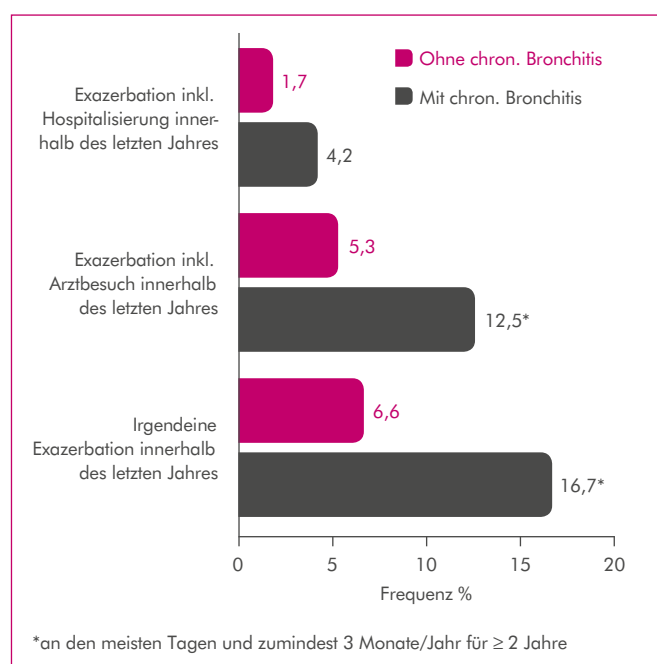


Abbildung 2: COPD-Patienten mit chronischer Bronchitis und Sputum* haben ein erhöhtes Exazerbationsrisiko [10]

niger inhalatives Kortikosteroid notwendig. Zusätzlich können Patienten, die mit FOSTER® behandelt werden, auch von der rascheren Bronchodilatation profitieren, die die morgendliche COPD Symptomatik reduzieren kann [12].

Literatur:

1. Contoli M et al. The small airways and distal lung compartment in asthma and COPD: a time for reappraisal. *Allergy* 2010; 65: 141–51.
2. De Backer W et al. Lung deposition of BDP/formoterol HFA pMDI in healthy volunteers, asthmatic, and COPD patients. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv* 2010; 23: 137–48.
3. Hogg J et al. The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. *NEJM* 2004; 350: 2645–53.
4. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). GOLD Guidelines 2014: www.goldcopd.com
5. Burgel et al. Cough and sputum production are associated with frequent exacerbations and hospitalizations in COPD subjects. *Chest* 2009; 135: 975–82.

6. Miravittles et al. Cough and sputum production as risk factors for poor outcomes in patients with COPD. *Respir Med* 2011; 105: 1118–28.

7. Hansel T et al. New drugs for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 2009; 374: 744–55.

8. Soler-Cataluna et al. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2005; 60: 925–31.

9. Rabe KF. Jahreskongress der deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin, Bremen 2014.

10. Montes de Oca et al. The chronic bronchitis phenotype in subjects with and without COPD: the PLATINO study. *Eur Respir J* 2012; 40: 28–36.

11. Wedzicha et al. Extrafine beclomethasone/formoterol in severe COPD patients with history of exacerbations. *Respir Med* 2014; DOI: 10.1016/j.rmed.2014.05.013

12. Singh et al. Extrafine beclomethasone/formoterol compared to fluticasone/salmeterol combination therapy in COPD. *BMC Pulmonary Medicine* 2014; 14: 43.



Weitere Information:



Chiesi Pharmaceuticals GmbH
A-1010 Wien, Gonzagagasse 16/16
Tel. +43.1.407 39 19-0
E-mail: office.at@chiesi.com
www.chiesi.at

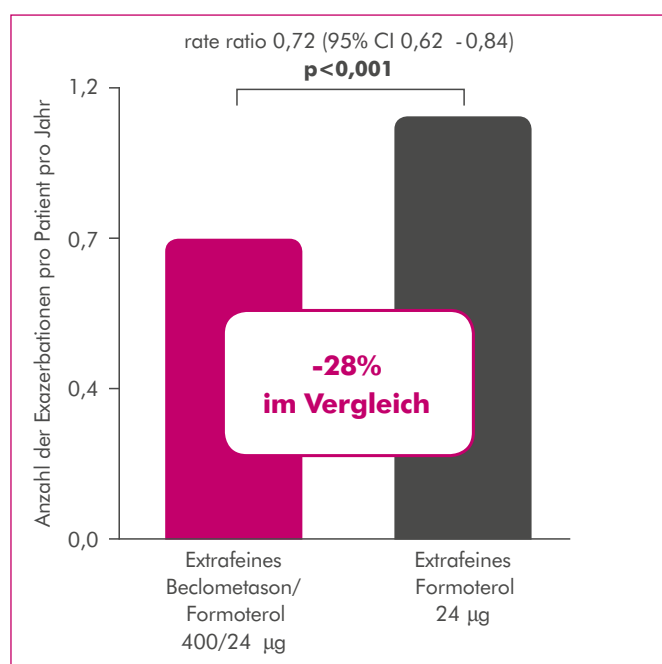


Abbildung 3: Reduktion von Exazerbationen: FOSTER® reduzierte die Exazerbationsrate signifikant vs. einem „reinen“ Bronchodilatator [11]

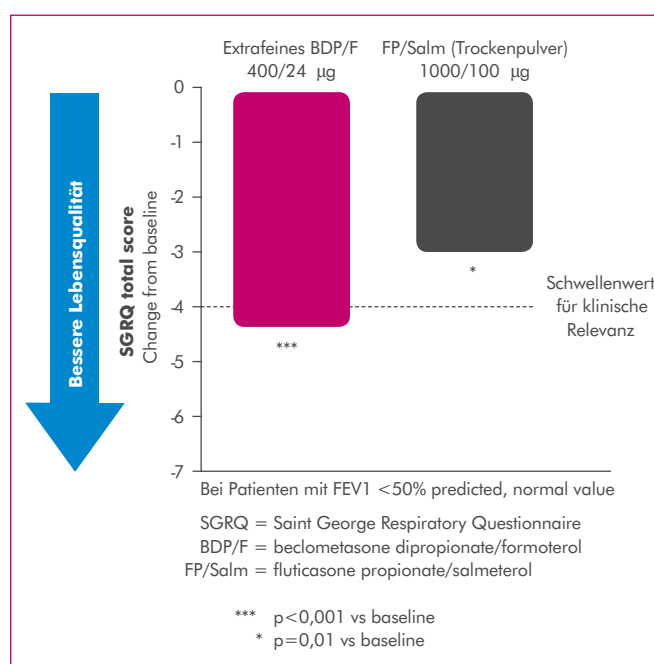


Abbildung 4: Anstieg von Lebensqualität: FOSTER®-Patienten erreichen bereits nach 12 Wochen den klinisch relevanten Schwellenwert für Lebensqualität [12]

Hinweise für Autoren – Richtlinien für die Abfassung von Manuskripten

1. Allgemeines

Das JOURNAL FÜR PNEUMOLOGIE veröffentlicht Originalarbeiten, Übersichten, Fallberichte, Kurzberichte sowie Kommentare aus allen Bereichen, welche die Erkrankungen der Lunge und der Atemwege betreffen. Experimentelle Untersuchungen sollten einen direkten klinischen Bezug aufweisen. Die Manuskripte werden zur Begutachtung auf eine mögliche Publikation unter dem Einverständnis angenommen, dass diese außer in Form eines Abstracts bislang noch nicht publiziert oder zur Veröffentlichung bei einer anderen Zeitschrift eingereicht wurden und dass die Publikation von allen Autoren genehmigt wurde. Neben der Publikation im Journal werden alle Beiträge in der Artikeldatenbank auf der Homepage des Verlages veröffentlicht. Mit der Annahme der Publikation geht das Urheberrecht automatisch an den Verlag über. Alle wissenschaftlichen Beiträge unterliegen einem Begutachtungsprozess durch das Editorial Board oder durch externe Begutachter.

2. Aufbau des Manuskripts

Das Manuskript sollte folgende Teile beinhalten:

- Titel der Arbeit (ohne Abkürzungen) + Kurztitel
- Vornamen und Namen aller Autoren
- **Englisches Summary** und **englischer Titel** (max. 25 Manuskriptzeilen)
- Deutsche **Zusammenfassung** (max. 25 Manuskriptzeilen)
- Angabe einiger **deutscher Schlüsselwörter** und **englischer Key words**
- **Einleitung:** Beschreibung von Hintergrund und Zweck der Studie. Abkürzungen müssen bei ihrem ersten Erscheinen im Text erklärt werden.
- **Patienten und Methoden:** Präzise Beschreibung der untersuchten Patientengruppen, der vorgenommenen Untersuchungsmethoden, der Geräte und Materialien sowie der verwendeten statistischen Verfahren. Medikamente werden mit internationalen Freinamen („generic names“) erwähnt.
- **Ergebnisse:** Enthält die beobachteten, durch statistische Methoden gesicherten Ergebnisse, ohne diese jedoch zu diskutieren. Numerische Daten, die in Tabellen oder Abbildungen angeführt werden, sollten im Text nicht wiederholt werden.

- **Diskussion:** Hier sollten die Ergebnisse zusammengefasst, mit bisherigem Wissen verglichen sowie mögliche Schlussfolgerungen gezogen werden.
- **Relevanz für die Praxis:** Hier sollen in 3–5 Stichpunkten oder Kernsätzen die praxisrelevanten Aussagen des Beitrages zusammengefasst werden. Online ist die Praxisrelevanz neben Volltext und Summary über einen direkten Link abrufbar!
- **Literatur:** Die Literaturstellen sind nach der Reihenfolge ihres Erscheinens im Text zu ordnen und fortlaufend (mit arabischen Ziffern) zu nummerieren. Im Text werden die Nummern des Literaturverzeichnisses in eckigen Klammern [] angeführt. Das Literaturverzeichnis soll nur im Text angeführte Arbeiten enthalten und max. 30, bei Übersichten max. 90 Stellen beinhalten. Die Titel der Zeitschriften müssen entsprechend dem Index Medicus abgekürzt sein und das Literaturverzeichnis sollte folgende Form haben (in Anlehnung an: Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. Br Med J 1982; 284: 1766–70):

Zeitschriften:

1. Prosch H. Die Radiologie der kleinen Atemwege bei COPD J Pneumologie 2013; 1: 15–8.

Bücher:

2. Atteneder M. Duplexsonographie der peripheren Venen. In: Katzenschlager B, Atteneder M, Hirschl M, Ugurluoglu A (eds). Duplexsonographie der Gefäße. 3. Aufl. Verlag Krause & Pachernegg, Gablitz, 2007; 59–76.

- **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.
- **Interessenkonflikt:** Bitte geben Sie evtl. bestehende Interessenkonflikte, die sich auf die Gegenwart und die letzten 3 zurückliegenden Jahre beziehen, an.
- **Rechtschreibung:** Deutsche Rechtschreibung, nach Duden und Psychrembel.

3. Abbildungen, Tabellen, Filmsequenzen

Bitte verzichten Sie auf Abbildungen, die bereits in anderen Medien publiziert

wurden. Wenn dies nicht möglich ist, so fragen wir gerne für Sie wegen einer **Nachdruckgenehmigung** an; diese kann **kostenpflichtig** sein!

- **Tabellen und Abbildungen:** Werden auf gesonderten Blättern, fortlaufend nummeriert, dazu gesondert die entsprechenden Legenden eingereicht. Alle verwendeten Abkürzungen und Symbole müssen in den Legenden erklärt sein. Bei Übersendung von Abbildungen per E-Mail müssen diese mind. 300 dpi Auflösung aufweisen und in eigenen Dateien als *.jpg, *.tif oder *.eps abgespeichert sein.
- **Abbildungen mit Filmsequenzen:** Bei Übersendung von Filmsequenzen per E-Mail oder auf CD-ROM sollen diese als *.avi abgespeichert sein, das Standbild zur jeweiligen Sequenz als *.jpg, *.tif oder *.eps. Wichtige Stellen ggf. mit Hinweisfeilen kennzeichnen.

4. Korrekturfahren

Der federführende Autor erhält vor Publikation eine Druckfahne zur Korrektur zugesandt. Die Fahnenkorrekturen sind auf die durch den Satz entstandenen Fehler zu beschränken und in einem angemessenen Zeitraum (2 Wochen) an den Verlag zu retournieren.

5. Autorenexemplare

Der federführende Autor erhält 10 komplette Belegexemplare.

Krause & Pachernegg GmbH
Verlag für Medizin und Wirtschaft
A-3003 Gablitz, Mozartgasse 10
Tel. 0043 (0) 2231/61258-0
Fax 0043 (0) 2231/61258-10

Homepage:
www.kup.at/pneumologie

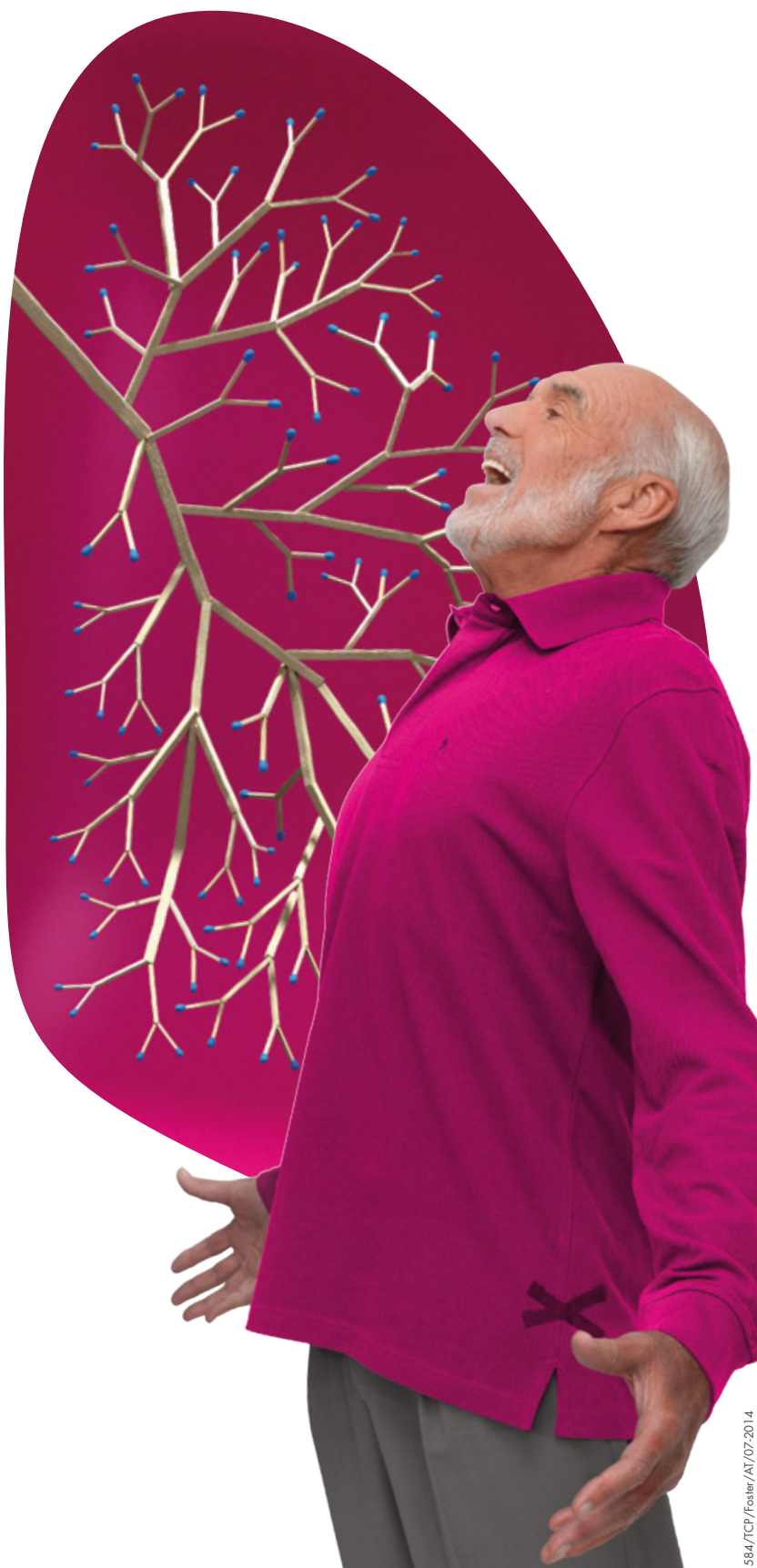
COPD:

SMALL AIRWAYS ON FIRE* 1-3



FOSTER[®]

Reach. Treat. Benefit.⁴⁻⁵



1. Barnes PJ, Pharmacol Rev 2004; 56:515-548. 2. Martin et al, Int J COPD 2013; 8:7-13. 3. Stewart et al, Curr Opin Pulm Med 2013; 19:109-115. 4. De Backer et al, J Aerosol Med Pulm Drug Deliv 2010; 23(3): 137-148. 5. Calverley et al, Respir Med 2010; 104(12): 1858-1868; * "on fire" = Entzündung in den kleinen Atemwegen

**FOSTER[®]
NEXThaler[®]**
EXTRAFEINES TROCKENPULVER

A STAR IS BORN



EINFACH^{1,2}

öffnen - inhalieren - schließen

ZUVERLÄSSIG²

Full Dose - Alles oder Nichts

Feedbacksystem - hören - schmecken - sehen

WIRKUNGSVOLL³

hohe Lungendeposition von ~56%*
therapiert die gesamte Lunge

