

Journal für Pneumologie

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

**„Brennpunkt Wissenschaft – Pneumologie“,
Fuschl, Jänner 2016**

Zusammenfassungen der Vorträge

Member of the



www.kup.at/pneumologie

WILLKOMMEN BEI BRENNPUNKT ONLINE®

LITERATURTICKER

Auf den Punkt gebracht: unser wöchentlicher Literaturüberblick

BEST OF CONGRESS

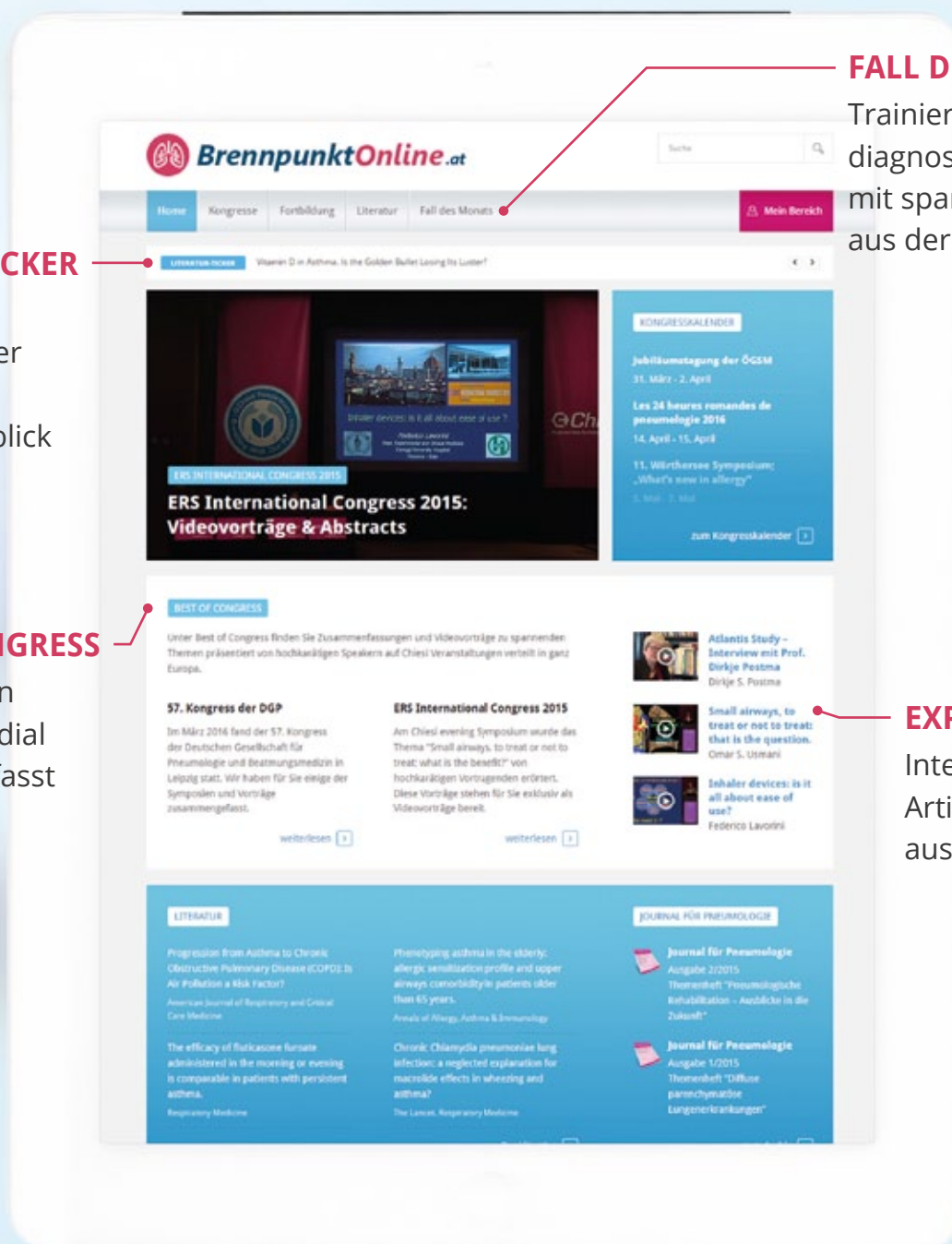
Die wichtigsten Infos multimedial zusammengefasst

FALL DES MONATS

Trainieren Sie Ihr diagnostisches Geschick mit spannenden Fällen aus der Praxis

EXPERTINNEN

Interviews und Artikel: Expertise aus erster Hand



Nützen Sie ein neues Fachportal und profitieren Sie von unseren innovativen Services und Informationen.

Registrieren Sie sich online unter

www.brennpunkt-online.at

Inhalt

„Brennpunkt Wissenschaft – Pneumologie“, Fa. Chiesi Pharmaceuticals GmbH, Fuschl, Jänner 2016 Zusammenfassungen der Vorträge

Spiroergometrie – Wozu brauchen wir sie im klinischen Alltag?	4
K. Vonbank	
Update Asthma und COPD	6
R. Buhl	
Phänotypisierung und Monitoring der Funktion der kleinen Atemwege	10
P. M. O'Byrne	
Patienten sind immer motiviert – es fragt sich nur wofür?	13
V. Busch	
Schlafapnoe – Atemlos durch die Nacht	17
A. Kugi	
Therapieresistente Pneumonien – doch behandelbar?	21
A. Valipour	
Hot Topic: Brandaktuelle kontroverse Fragestellungen: Experten in Diskussion	23
W. Pohl, R. Buhl, K. F. G. Rabe, C. F. Vogelmeier	

Zusammenfassungen von Dr. Michaela Steiner, Wien
E-mail: med.steiner@chello.at

Impressum

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 ent-

haltenen 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.

Spiroergometrie – Wozu brauchen wir sie im klinischen Alltag?*



K. Vonbank

Das Wort Spiroergometrie (SPE) setzt sich zusammen aus „spiro“ für Atmung, „ergo“ für Arbeit und „metrie“ für Messung. Während der gesamten Belastung erfolgt über eine Maske die Messung des Sauerstoff- (max. Sauerstoffaufnahme, VO_2 peak) und CO_2 -Gehalts der Atemluft. Dabei wird jeder Atemzug erfasst und für die Auswertung 10 bis 15 Atemzüge gemittelt.

■ Fragestellungen der SPE

Prinzipiell ist die SPE zur Diagnostik, zur operativen Evaluierung sowie zu Therapie/Verlauf bzw. die Bestimmung der Trainingsbereiche des Ausdauertrainings einsetzbar [1, 2].

Im Bereich der Diagnostik ist eine Objektivierung der Dyspnoe, eine Objektivierung der Leistung – also ob der Patient sich ausbelastet hat –, der pulmonalen Limitierung sowie des Atemverhaltens möglich. Bei COPD-Patienten lässt sich das Ausmaß der dynamischen Überblähung eruieren. Des Weiteren können V/Q-Mismatch (Störung des Ventilations-Perfusions-Verhältnisses) sowie eine Gasaustauschstörung festgestellt werden. Ein V/Q-Mismatch kann beispielsweise durch Totraumventilation oder Shunt entstehen.

Eine metabolische Ausbelastung kann mittels respiratorischem Quotienten und Laktat diagnostiziert werden. Für die Evaluierung der Operabilität wird die SPE herangezogen, weil die maximale Sauerstoffaufnahme ein Kriterium für die Risikoabschätzung darstellt.

Im Bereich von Trainingstherapie und Rehabilitation kann mittels der SPE der Trainingsbereich genauer festge-

legt werden als mit einer Ergometrie. Auch die Wirkung von Medikamenten kann zum Teil mithilfe der SPE beurteilt werden.

■ Leistungsfähigkeit

Die Leistungsfähigkeit wird anhand der maximalen Wattzahl, des VO_2 -Peak evaluiert und in Prozent der Norm angegeben. Das Verhältnis des Anstiegs der Sauerstoffaufnahme zur Wattzahl ($\Delta\text{VO}_2/\Delta\text{Watt}$) ist beispielsweise bei Patienten mit Herzerkrankung deutlich abgeflacht.

Bei Belastung kommt es beim untrainierten Gesunden zu einem linearen Anstieg der Sauerstoffaufnahme. Bei einem Patienten mit Herzinsuffizienz kommt es anfangs zu einem linearen Anstieg, dann zu einem Knick. Bei einem sehr gut trainierten Sportler kommt es nach Erreichen des Maximalwerts zu einer Abflachung der Kurve, dem sogenannten „levelling off“. Nur bei diesen Personen kann man eigentlich von einer VO_2max sprechen, bei allen anderen vom VO_2 -Peak (ml/min/kg). Dieser wird in Prozent der Norm angegeben (Normbereich = 90–110 %).

Darüber hinaus kann es bei kardial beeinträchtigten Patienten von Anfang an zu einer Sauerstoffaufnahme unter der Schwelle der im Normalfall aufgenommenen 10 ml O_2 /min/Watt kommen.

In der SPE kann zudem eine ganze Reihe von Schwellen unterschieden werden, wie etwa die ventilatorischen Schwellen (VT), die zur Trainingsfestlegung herangezogen werden können. Das Ausmaß der Atemnot wird anhand von Atemmuster und Atemökonomie unter Belastung festgelegt.

■ Kardiale Limitierung

Bei Einschränkung der Leistungsfähigkeit ergibt sich die Frage nach einer möglichen kardialen Limitierung. Schlagvolumen und Gefäßsituation können hierüber Aufschluss geben. Der Sauerstoffpuls (= Sauerstoffaufnahme/

Herzfrequenz) spiegelt das Schlagvolumen und die arteriovenöse Sauerstoffkonzentrationsdifferenz wider. Diese ist abhängig von Parametern vom Muskel, vom Herzen und von der Lunge. Bei Patienten mit kardialer Einschränkung wie zum Beispiel einer höhergradigen Aortenstenose zeigt sich bei Belastung eine deutliche Abflachung des Sauerstoffpulses.

Auch ist eine eingeschränkte Sauerstoffaufnahme bezogen auf die Wattleistung zu erkennen, wobei dies bei Patienten mit einer kardialen Erkrankung (z. B. hochgradige Aortenstenose) durch einen steilen Anstieg der Herzfrequenz kompensiert wird. Diese Differenzierung ist in der Ergometrie nicht unbedingt zu erkennen.

■ Ventilatorische Limitierung

Eine reduzierte ventilatorische Kapazität wird über die Atemreserve bzw. eine mögliche Hyperinflation festgestellt. Normalerweise verändert sich die Atmung unter Belastung, so dass zunächst primär das Atemzugvolumen bis zu einer gewissen Intensität ansteigt. In weiterer Folge wird das Atemminutenvolumen hauptsächlich nur noch durch die Steigerung der Atemfrequenz erhöht.

Die inspiratorische Kapazität setzt sich aus dem Tidalvolumen und dem inspiratorischen Reservevolumen ($\text{IC} = \text{Vt} + \text{IRV}$) zusammen. Das endexpiratorische Lungenvolumen setzt sich aus dem Residualvolumen und dem expiratorischen Reservevolumen ($\text{EELV} = \text{FRC} = \text{RV} + \text{ERV}$) zusammen.

Bei einem COPD-Patienten findet sich bereits eine deutlich erhöhte Atemmittellage. Diese Atemmittellage steigt bei Belastung an. Das bedeutet, dass die inspiratorische Kapazität abnimmt, mit einer gleichzeitigen Zunahme des EELV. Das kann in der SPE genau herausgelesen werden.

Bei einer Lungenfibrose atmet der Patient sehr unökonomisch, die Atem-

*Vortrag von Dr. Karin Vonbank, MedClinic Wien, „Brennpunkt Wissenschaft – Pneumologie“, Fa. Chiesi Pharmaceuticals GmbH, Fuschl, Jänner 2016.

frequenz steigt rasch an und es besteht eine Linksverschiebung des Atemminutenvolumens. Im Gegensatz zu Gesunden, bei denen die Lunge nicht der limitierende Faktor ist, zeigt sich aufgrund des erhöhten Atemaufwandes bei geringer Belastung oft eine Ausschöpfung der respiratorischen Reserve, die durch den Quotienten $V_{E_{max}}/MVV$ gegeben ist.

Bei dynamischer Hyperinflation wird während der Belastung für jede Belastungsstufe das Flussvolumen aufgezeichnet. Bei einem gesunden Menschen vergrößert sich sowohl das EELV als auch das IRV. Dabei stößt der Proband nirgends an die Grenzen des Lungenfunktionsverlaufs.

Bei der Lungenüberblähung verschiebt sich das EELV nach links. Der Patient schöpft bis zu maximaler inspiratorischer Atemarbeit alles aus, zudem besteht eine Ausschöpfung der Expiration. Aufgrund der zunehmenden Über-

blähung bei Belastung zeigt sich eine deutliche ventilatorische Limitierung.

■ Beurteilung der Mitarbeit

Die Mitarbeit eines Patienten kann anhand der Herzfrequenzreserve und des respiratorischen Quotienten beurteilt werden. Steigt sowohl der respiratorische Quotient nicht über 1 an und zeigt sich ein Laktatanstieg von $< 5 \text{ mmol/L}$ sowie eine Herzfrequenzreserve von $> 20 \%$, kann das darauf hinweisen, dass der Patient sich nicht ausbelastet hat.

■ Zusammenfassung

Subjektive Beschwerden eines Patienten können mittels der SPE genau objektiviert werden. Es kann festgestellt werden, ob die Leistungseinschränkung kardial oder ventilatorisch bedingt ist und ob der Patient ausbelastet ist. Die Operabilität und das Risiko einer Operation für einen Patienten kann mithilfe der SPE abgeschätzt werden.

Eine Abschätzung der Prognose einer Erkrankung ist möglich, da die maximale Sauerstoffaufnahme für viele Erkrankungen einen prognostisch bedeutsamen Parameter hinsichtlich Mortalität und Verlauf der Erkrankung darstellt.

Im Bereich von Training und Rehabilitation kann der Trainingsbereich mittels SPE genauer abgegrenzt werden als mit der Ergometrie.

Die SPE könnte auch dazu dienen, Therapieverläufe bzw. Verbesserung von Parametern wie ventilatorische Limitierung oder Hyperinflation durch bestimmte Therapien zu messen.

Literatur:

1. Wasserman K. Principles of exercise testing and interpretation: including pathophysiology and clinical applications. Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia; 2012.
2. Kroidl RF, Dumitrescu D. Kursbuch Spiroergometrie Technik und Befundung verständlich gemacht. Thieme, Stuttgart; 2015.

Update Asthma und COPD*



R. Buhl

■ Asthma bronchiale

2015 gab es erstmals seit langer Zeit eine Revision der „GINA-Strategien“ – so die nunmehr offizielle Bezeichnung

der Guidelines (www.ginasthma.org). Asthma wird als heterogene Erkrankung definiert, meist charakterisiert durch eine chronische Entzündung der Atemwege. Des Weiteren ist Asthma durch in Verlauf und Intensität variable respiratorische Symptome definiert – vor allem Giemen, Kurzatmigkeit, Brustenge und Husten sowie durch eine variable expiratorische Limitation des Atemflusses.

Neu hinzugekommen ist ein diagnostischer Algorithmus, der besagt, dass die Diagnose von Asthma auch ohne Lungenfunktionsuntersuchung nur auf Grundlage eines klaren klinischen Bildes gestellt werden kann. Es kann eine empirische Therapie mit inhalativen Kortikosteroiden (ICS) und kurzwirksamen Beta-2-Sympathomimetika (SABA) begonnen werden und auf Basis des Therapieansprechens die Diagnose verifiziert werden. Spricht der Patient nicht (ausreichend) auf die Therapie an, muss eine Differenzialdiagnose überlegt bzw. die Diagnostik wiederholt werden.

Für den niedergelassenen Arzt besteht ein großes Problem in der Unterscheidung zwischen Asthma und COPD. Diese Unterscheidung könnte in Zukunft einfacher werden, wie erste Studienergebnisse zeigen: Bei 110 Asthma- und 38 COPD-Patienten mit eindeutiger Diagnose wurde eine NMR-Urinspektroskopie durchgeführt [1]. Daraus wurde für 86 Metaboliten eine Diskriminanzanalyse erstellt, die für Asthma und COPD gut unterscheidbare metabolische Profile ergaben. Der positiv prädiktive Wert dieses Verfahrens liegt für

Asthma bei 90,9 %, der negativ prädiktive Wert für COPD bei 82,6 %. Allerdings ist diese Methode kostenintensiv und aufwendig und daher zurzeit klinisch noch nicht einsetzbar.

Kleine Atemwege

Die kleinen Atemwege sind bei Asthma und bei COPD lange Zeit nicht im Fokus gestanden, da sie mittels bildgebender und funktioneller Methoden schlecht zu erfassen sind. Die asthmatische Entzündung betrifft jedoch sowohl große wie auch kleine Atemwege sowie das alveoläre Gewebe.

Mittlerweile gibt es neuere Verfahren wie etwa die Stickstoffauswaschmethode, mit der man auch kleine Atemwege erreicht. In einer mit dieser Methode durchgeführten Untersuchung konnte nachgewiesen werden, dass die Funktionseinschränkung der kleinen Atemwege mit schlechter Asthmakontrolle assoziiert ist [2].

Die ATLANTIS-Studie (AssessmenT of small Airways involvemeNT In aSthma) versucht, die Rolle der Erkrankung der kleinen Atemwege bei klinischen Manifestationen von Asthma zu determinieren [3]. Es soll evaluiert werden, welche (Kombination von) klinischen Methoden am besten geeignet sind, Abnormalitäten der kleinen Atemwege zu erfassen und welche am besten mit dem Schweregrad des Asthmas, der Asthmakontrolle und dem zukünftigen Risiko für Exazerbationen korrelieren. Auf Basis dieser Erkenntnisse ist die Entwicklung und Validierung eines „small airway dysfunction tool“ (SADT) geplant.

Asthmakontrolle

Neu in der GINA-Definition 2015 ist darüber hinaus der Wegfall der Lungenfunktion aus den Kriterien der Asthmakontrolle. Dies deswegen, weil die Lungenfunktion – unabhängig vom Ergebnis – kein eigentlicher Risikoindikator ist. Kriterien für eine Asthmakontrolle konzentrieren sich nunmehr auf die Beschwerden bei Tag und bei Nacht und auf die Bedarfsmedikation.

Für eine Therapieentscheidung sind neben diesen Kontrollkriterien Risikofak-

toren für einen schlechten Outcome von Bedeutung. Diese umfassen zum einen die Kontrolle der Lungenfunktion alle drei bis sechs Monate bzw. die Erhebung des Risikos für Exazerbationen, fixierte Atemwegsobstruktion oder medikamentöse Nebenwirkungen. Risikofaktoren für Exazerbationen sind u.a. unkontrollierte Asthmasymptome, Exazerbationen innerhalb der letzten zwölf Monate, niedriger FEV1, inkorrekte Inhalation und/oder schlechte Adhärenz, Rauchen, Übergewicht, Schwangerschaft und Bluteosinophilie.

Risikofaktoren für irreversible (fixierte) Atemwegsobstruktion beinhalten keine ICS-Behandlung, Rauchen, Schleim-Hypersekretion und Blut-Eosinophilie. Risikofaktoren für medikamentöse Nebenwirkungen umfassen häufige Notwendigkeit für orale Steroide, hochdosierte/potente ICS, sowie P450-Inhibitoren.

Anhand der Einschätzung der Asthmakontrolle und der Risikofaktoren wird in Zukunft die Indikation für medikamentöse Therapien – beispielweise Biologika – gestellt werden.

Neues in der Therapie

Die Gabe von niedrig dosiertem ICS ist nunmehr auch bei sehr milder Symptomatik (Stufe 1) in Erwägung zu ziehen. Neu aufgenommen in die GINA-Leitlinien wurde ICS/Formoterol bei Bedarf ab Stufe 3. Bei schwerem Asthma kann nun zusätzlich zu ICS/LABA (langwirksames Beta-2-Sympathomimetikum) ein Anticholinergikum gegeben werden, wobei eine Zulassung derzeit nur für Tiotropium existiert. Darüber hinaus sind Anti-IgE bei schwerem Asthma nun in die Erstlinientherapie aufgenommen worden.

Spezifische Immuntherapie

Zur spezifischen Immuntherapie bei Asthma existiert mittlerweile eine Leitlinie [4]. Bei Patienten mit leichtem, eventuell bis mittelgradigem Asthma kann neben Allergenkarenz und Pharmakotherapie eine spezifische subkutane Immuntherapie (SCIT) empfohlen werden, wenn ein eindeutiger kausaler Zusammenhang der Asthmapescher-

*Vortrag von Univ.-Prof. Dr. Roland Buhl, Leiter des Schwerpunktes Pneumologie, III. Medizinische Klinik und Poliklinik, Johannes Gutenberg Universität, Mainz, „Brennpunkt Wissenschaft – Pneumologie“, Fa. Chiesi Pharmaceuticals GmbH, Fuschl, Jänner 2016

den und der Exposition gegen ein bestimmtes Allergen besteht. Gute Evidenz existiert bisher für Hausstaubmilben und Gräserpollen.

Die Studien zur Wirksamkeit der sublingualen Immuntherapie (SLIT) sind bisher begrenzt. Bei der Durchführung sowohl der SCIT als auch der SLIT sind nur Präparate einzusetzen, die einen Nachweis der klinischen Wirksamkeit in entsprechenden Studien geliefert haben.

Mildes Asthma

Bisher wurde Patienten mit mildem Asthma (Stufe 1) nur ein SABA bei Bedarf empfohlen. Die nunmehrige Empfehlung, niedrigdosierte ICS bereits bei mildem Asthma einzusetzen, geht auf die Ergebnisse der START-Studie zurück [5]. Eine Gruppe von Patienten erhielt dabei die Asthma-Standardtherapie. Eine zweite Gruppe erhielt zusätzlich zu der Standardtherapie ein ICS in relativ niedriger Dosis (Budesonid 1 × 400 µg). Die Patienten, die zusätzlich ICS erhielten, wiesen im Vergleich zu den Patienten mit der üblichen Therapie weniger Exazerbationen sowie einen geringeren Verlust der Lungenfunktion auf [6].

Bei leicht- bis mittelgradigem Asthma (Stufe 1–4) sind ICS Therapie der ersten Wahl. Als Add-on-Therapie sind LABA die Medikamente der ersten Wahl. Wenn mit dieser Medikation keine ausreichende Kontrolle erzielt werden kann, muss die Therapie optimiert werden. Dies kann mit einer Titration der ICS- und/oder LABA-Dosis geschehen, mit ICS/Formoterol als MART-Konzept oder mittels alternativer/additiver Therapieoptionen.

ICS/Formoterol nur bei Bedarf

Eine italienische Studie untersuchte Patienten mit leicht- bis mittelgradigem Asthma mit einer Fixkombination von Budesonid/Formoterol zweimal täglich plus Terbutalin bei Bedarf oder nur die Fixkombination bei Bedarf [7]. Ein Outcome-Parameter war die Zeit bis zum ersten Therapieversagen (z. B. Asthmaanfall, Infekt). Dabei erwies sich bei ungenügender Asthma-Kontrolle die regelmäßige einer bedarfsorientierten ICS/LABA-Gabe als überlegen. Allerdings konnte mit beiden Therapiealternativen das Asthma kontrolliert werden. Die Unterschiede zwischen den Thera-

pien waren so gering, dass die Therapieentscheidung individuell getroffen werden kann.

ICS via Vernebler

Hohe Dosen von ICS können mittels Vernebler verabreicht werden. Diese Methode führt allerdings häufig zu lokalen Nebenwirkungen. Ein neuartiger Vernebler, mit dem hohe Dosen von ICS bis in die kleinen Atemwege transportiert werden kann, wurde in einer Studie bei Patienten mit oral Kortikosteroid-pflichtigem Asthma untersucht. Dabei wurden zweimal tägliche Dosen Budesonid oder Placebo mit zweimal täglichem Budesonid über einen konventionellen Vernebler verglichen [8]. Mittels des ICS-Hochdosis-Verneblers konnte im Vergleich zum konventionellen Vernebler nicht nur eine Reduktion der oralen Kortikosteroide erzielt werden, sondern auch eine Verbesserung der Lungenfunktion und eine Reduktion von Exazerbationen.

Tiotropium ist nunmehr für schweres Asthma (Stufe 4 und 5) zugelassen. Der offizielle Text der EMA (www.medicines.org.uk/emc/medicine/20134) lautet: „*Tiotropium-Respimat ist als Add-on-Erhaltungstherapie bei Patienten indiziert, die aktuell eine Erhaltungstherapie-Kombination mit ICS (≥ 800 µg Budesonid/Tag oder Äquivalent) und ein LABA erhalten und die eine oder mehr schwere Exazerbationen im vergangenen Jahr erlitten haben.*“

Schweres Asthma

Schweres Asthma liegt nach der Definition der ERS/ATS dann vor, wenn unter Hochdosis-ICS-Therapie plus zumindest einem zusätzlichen Reliever (LABA oder Montelukast oder Theophyllin) oder unter oralen Kortikosteroiden das Asthma nicht kontrolliert ist und häufige Exazerbationen auftreten oder eine schlechte Lungenfunktion (FEV1 < 80 %) besteht. Als hohe Dosen ICS gelten beispielsweise Beclometason ≥ 2.000 µg (Pulverinhalator), Beclometason ≥ 1.000 µg (HFA-Dosieraerosole), ≥ 1.600 µg Budesonid oder ≥ 1.000 µg Fluticasonpropionat [9].

Schweres Asthma sollte vom Pneumologen behandelt werden. Wenn Faktoren wie persistierende Trigger, Komorbiditäten und Probleme des Patienten mit der Therapie (dem Inhalator) ausgeschlossen bzw. behoben sind und der

Patient sich dennoch nicht bessert, kann ohne Phänotypisierung eine Rehabilitation angeschlossen werden – oder Tiotropium zusätzlich gegeben werden.

Mit Phänotypisierung kann bei IgE-vermitteltem Asthma Omalizumab gegeben werden, bei eosinophilem Asthma eine Anti-Interleukin-5-Therapie und bei nicht eosinophilem Asthma Azithromycin [9].

Phänotypisierung

In Zukunft wird eine Phänotyp-spezifische Therapie für Patienten der Stufe 5 von zunehmender Bedeutung sein. Im Zentrum des klassischen allergischen Asthmas steht die Th2-Zelle. Bei diesem zeigt der Anti-IgE-Antikörper Omalizumab gute Wirkung.

Erst seit zwei bis drei Jahren ist eine zweite Schiene bekannt, die für die Entstehung des nicht allergischen eosinophilen Asthmas von Bedeutung ist. Diese läuft über die sogenannten Typ-2-lymphoiden Zellen („type 2 innate lymphoid cells“, ILC2). Dabei handelt es sich um lymphozytenähnliche Zellen, die Teil des angeborenen Immunsystems sind. Diese Zellen produzieren u.a. die Interleukine IL-5 und IL-13, die Angriffspunkte für Biologika darstellen.

2015 wurde mit Mepolizumab der erste Anti-IL-5-Antikörper zugelassen. Ein weiterer Anti-IL-5-Antikörper ist Reslizumab, der in der Wirkung identisch mit Mepolizumab sein dürfte. In Studien kam es bei unkontrolliertem eosinophilem Asthma (≥ 400 Eosinophile/µl Blut) unter einer Therapie mit Reslizumab zu einer Reduktion der Exazerbationsraten um 40 bis 60 Prozent [10]. Darüber hinaus verbesserte sich die Lungenfunktion und der Bedarf an ICS nahm ab.

Der Antikörper Benralizumab bindet an IL-5Rα und führt zu einer konsekutiven Eosinophilen-Depletion durch antikörperabhängige zellvermittelte Zytotoxizität [11]. In einer Studie bei unkontrolliertem eosinophilem Asthma (≥ 400 Eosinophile/µl Blut) im Vergleich zu Placebo kam es unter Benralizumab zu einer Reduktion von Exazerbationen/Jahr um etwa 70 Prozent [12].

Unter einer Therapie mit dem Anti-IL-13-Antikörper Tralokinumab fand sich

in einer Studie bei schwerem unkontrolliertem eosinophilem Asthma zwar im Vergleich zu Placebo insgesamt kein Unterschied in der Exazerbationsrate [13]. Eine Stratifizierung nach dem Perioestinspiegel ergab jedoch in der Untergruppe mit hohem Perioestinspiegel ein besseres Ergebnis im Hinblick auf FEV1 verglichen mit Placebo.

Eosinophiles Asthma

Eosinophiles Asthma ist charakterisiert durch eher späten Erkrankungsbeginn, hoch symptomatische Patienten mit häufigen Exazerbationen, Eosinophilie im Blut (ev. ≥ 300 Eosinophile/ μ l Blut, ein valider Grenzwert existiert derzeit nicht), häufig hohes NO (FeNO > 50 ppb) im Exhalat, eventuell bestehende Polyposis nasi. Diese Patienten benötigen häufig orale Glukokortikoide und sprechen gut auf Anti-IL5-Antikörper an.

Biomarker für Typ-2-Asthma sind Eosinophile im Blut für IL-5, FeNO als besser und Perioestin als zweitbesten Biomarker für IL-13. Darüber hinaus stellt die Zahl der Eosinophilen im peripheren Blut einen Prädiktor für die Asthmamortalität dar [14].

■ COPD

Auch bei (noch) normaler Lungenfunktion kann eine COPD vorliegen. Dies zeigte eine Studie mit über 4.300 aktuellen oder ehemaligen Rauchern mit normaler Lungenfunktion (FEV1 ≥ 80 %, FEV1/FVC $> 0,7$) [15]. Diese Patienten hatten im Vergleich zu Nichtrauchern häufiger eine chronische Bronchitis, Exazerbationen, verminderte Lebensqualität, eine deutlich reduzierte 6-Minuten-Gehstrecke und Belastungsdyspnoe. Mit zunehmendem Alter wiesen im Vergleich zu Nichtrauchern mehr Raucher ein Emphysem oder eine Überblähung auf. Dieses Ergebnis stellt die derzeitige Klassifikation der COPD in gewisser Weise infrage.

Bronchodilatation bei COPD

Für viele Patienten mit COPD ist eine Bronchodilatation sinnvoll, wie eine Studie bestätigt. Die effiziente Bronchodilatation mittels der Fixkombination von Tiotropium und Olodaterol führte zu mehr inspiratorischer Kapazität und weniger Überblähung im Vergleich zur Gabe der einzelnen Substanzen bzw. Placebo [16].

Auch die QUANTIFY-Studie bestätigte dies. Dabei wurde die Effizienz und Sicherheit der Fixkombination des LABA Indacaterol mit Glycopyrronium (QVA149) mit einzeln verabreichten Dosen von Tiotropium einmal täglich plus Formoterol zweimal täglich verglichen [17]. Während beide Regime die Lebensqualität der Patienten verbesserten, führte die Fixkombination QVA149 im Vergleich zu Tiotropium plus Formoterol zu einer signifikanten Verbesserung der Lungenfunktion.

Welche Therapie für welchen Patienten?

Bei COPD-Patienten, die neu diagnostiziert sind, bei therapienaiven Patienten sowie bei geringerer Symptomlast reicht es, entweder ein LAMA oder ein LABA zu geben. Eine Kombination von LAMA und LABA ist angezeigt, wenn die Patienten trotz LABA oder LAMA symptomatisch bleiben bzw. bei Patienten, die von vornherein eine hohe Symptomlast aufweisen.

Eine freie Kombination ermöglicht Flexibilität und individualisierte Therapie und darüber hinaus eine feinere Einstellung bei ganz schwerer COPD. Fixkombination vereinfachen die Therapie für den Patienten, führen zu höherer Therapietreue und beschränken die Kosten. Wichtig dabei ist, insgesamt die Art und Zahl der Inhalatoren zu limitieren.

Eosinophile bei der COPD

Auch bei der COPD sind Eosinophile im Sputum mit Exazerbationen assoziiert [18]. Es existiert eine Assoziation zwischen Eosinophilie der Atemwege und Ansprechen auf systemische Glukokortikoide [19]. Diese sind bei Exazerbation wirksamer bei Patienten mit Eosinophilie im Blut [20]. Darüber hinaus gibt es eine gute Korrelation zwischen Sputum-Eosinophilie und dem Ansprechen auf ICS-Therapie [19].

Der Effekt von ICS konnte auch in der FORWARD-Studie für die Kombination Beclometason/Formoterol (BDP/FOR) nachgewiesen werden [21]. Im Vergleich zu Formoterol allein konnte die Kombination BDP/FOR die Exazerbationsrate nach 48 Wochen um 28 Prozent senken. Dieser Effekt vergrößerte sich zunehmend mit steigender Zahl der Eosinophilen im Blut [22].

Eine COPD hat nicht nur einen negativen Einfluss auf Asthma, sondern es erkranken auch Raucher, die eine asthmatische Disposition aufweisen, eher an einer COPD. So belegt eine Studie, dass eine Typ-2-Disposition mit verminderter Lungenfunktion assoziiert ist [23]. Dieses Erkenntnis zieht therapeutische Konsequenzen nach sich. So verschlechterte sich in der GLUCOLD-Studie die Lungenfunktion von mit Placebo behandelten COPD-Patienten umso mehr, je größer die Typ-2-Disposition war. Umgekehrt verbesserte sich die Lungenfunktion unter einer Therapie mit ICS umso mehr, je größer die Typ-2-Disposition war. Den besten Marker für das Vorhandensein einer Typ-2-Disposition stellen Eosinophile im Blut (und Sputum) dar.

Alpha-1-Antitrypsinmangel

Erstmalig wurde eine Studie (RAPID) bei Patienten mit Alpha-1-Antitrypsinmangel mit der Messung der Lungendichte in der Computertomografie durchgeführt [24]. Dabei zeigte sich, dass Patienten, die mit Alpha-1-Antitrypsin substituiert werden, im Vergleich zu nicht substituierten Patienten weniger Lungengewebe verlieren. Nach zwei Jahren wurden Patienten aus der Placebophase in eine offene Extensionsstudie aufgenommen. Auch bei diesen nunmehr behandelten Patienten verlangsamte sich in der Folge die Reduktion des Lungengewebes [25]. Diese Ergebnisse zeigen klar, dass Patienten mit Alpha-1-Antitrypsinmangel mit Alpha-1-Antitrypsin behandelt werden sollten.

Literatur:

- Adamko DJ, Nair P, Mayers I et al. Metabonomic profiling of asthma and chronic obstructive pulmonary disease: A pilot study differentiating diseases. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 136: 571–80 (e573).
- Bourdin A, Paganin F, Prefaut C et al. Nitrogen washout slope in poorly controlled asthma. *Allergy* 2006; 61: 85–9.
- Schipf-Godart L, van der Wiel E, Ten Hacken NH et al. Development of a tool to recognize small airways dysfunction in asthma (SADT). *Health Qual Life Outcomes* 2014; 12: 155.
- Pfaar O, Bachert C, Bufe A et al. Guideline on allergen-specific immunotherapy in IgE-mediated allergic diseases: S2k Guideline of the German Society for Allergy and Clinical Immunology (DGAKI), the Society for Pediatric Allergy and Environmental Medicine (GPA), the Medical Association of German Allergologists (AeDA), the Austrian Society for Allergy and Immunology (OGAI), the Swiss Society for Allergy and Immunology (SGAI), the German Society of Dermatology (DDG), the German Society of Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery (DGHN-KHC), the German Society of Pediatrics and Adolescent Medicine (DGKJ), the Society for Pediatric Pneumology (GPP), the German Respiratory Society (DGP), the German Association of ENT Surgeons (BV-HNO), the Professional Federation of Paediatricians and Youth Doctors (BVKJ), the Federal Association of Pulmonologists (BDP) and the German Dermatologists Association (BVDD). *Allergo J Int* 2014; 23: 282–319.

5. Pauwels RA, Pedersen S, Busse WW et al. Early intervention with budesonide in mild persistent asthma: a randomised, double-blind trial. *Lancet* 2003; 361: 1071–6.
6. O'Byrne PM, Pedersen S, Lamm CJ et al. Severe exacerbations and decline in lung function in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 179: 19–24.
7. Papi A, Marku B, Scichilone N et al. Regular versus as-needed budesonide and formoterol combination treatment for moderate asthma: a non-inferiority, randomised, double-blind clinical trial. *Lancet Respir Med* 2015; 3: 109–19.
8. Vogelmeier C, Kardos P, Hofmann T et al. Nebulised budesonide using a novel device in patients with oral steroid-dependent asthma. *Eur Respir J* 2015; 45: 1273–82.
9. Lommatzsch M, Virchow JC. Severe asthma: definition, diagnosis and treatment. *Dtsch Arztebl Int* 2014; 111: 847–55.
10. Castro M, Zangrilli J, Wechsler ME et al. Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil counts: results from two multicentre, parallel, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trials. *Lancet Respir Med* 2015; 3: 355–66.
11. Ghazi A, Trikha A, Calhoun WJ. Benralizumab—a humanized mAb to IL-5R α with enhanced antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity—a novel approach for the treatment of asthma. *Expert Opin Biol Ther* 2012; 12: 113–8.
12. Castro M, Wenzel SE, Bleeker ER et al. Benralizumab, an anti-interleukin 5 receptor α monoclonal antibody, versus placebo for uncontrolled eosinophilic asthma: a phase 2b randomised dose-ranging study. *Lancet Respir Med* 2014; 2: 879–90.
13. Brightling CE, Chanez P, Leigh R et al. Efficacy and safety of tralokinumab in patients with severe uncontrolled asthma: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2b trial. *Lancet Respir Med* 2015; 3: 692–701.
14. Ali Z, Dirks CG, Ulrik CS. Long-term mortality among adults with asthma: a 25-year follow-up of 1,075 outpatients with asthma. *Chest* 2013; 143: 1649–55.
15. Regan EA, Lynch DA, Curran-Everett D et al. Clinical and Radiologic Disease in Smokers With Normal Spirometry. *JAMA Intern Med* 2015; 175: 1539–49.
16. Beeh KM, Westerman J, Kirsten AM et al. The 24-h lung-function profile of once-daily tiotropium and olodaterol fixed-dose combination in chronic obstructive pulmonary disease. *Pulm Pharmacol Ther* 2015; 32: 53–9.
17. Buhl R, Gessner C, Schuermann W et al. Efficacy and safety of once-daily QVA149 compared with the free combination of once-daily tiotropium plus twice-daily formoterol in patients with moderate-to-severe COPD (QUANTIFY): a randomised, non-inferiority study. *Thorax* 2015; 70: 311–9.
18. Saetta M, Di Stefano A, Maestrelli P et al. Airway eosinophilia in chronic bronchitis during exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 1646–52.
19. Brightling CE, Monteiro W, Ward R et al. Sputum eosinophilia and short-term response to prednisolone in chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet* 2000; 356: 1480–5.
20. Bafadhel M, McKenna S, Terry S et al. Blood eosinophils to direct corticosteroid treatment of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 186: 48–55.
21. Wedzicha JA, Singh D, Vestbo J et al. Extrafine beclomethasone/formoterol in severe COPD patients with history of exacerbations. *Respir Med* 2014; 108: 1153–62.
22. Siddiqui SH, Guasconi A, Vestbo J et al. Blood Eosinophils: A Biomarker of Response to Extrafine Beclomethasone/Formoterol in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 192: 523–5.
23. Christenson SA, Steiling K, van den Berge M et al. Asthma-COPD overlap. Clinical relevance of genomic signatures of type 2 inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 191: 758–66.
24. Chapman KR, Burdon JG, Piitulainen E et al. Intravenous augmentation treatment and lung density in severe α 1 antitrypsin deficiency (RAPID): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2015; 386: 360–8.
25. Balbi B, Ferrarotti I, Miravittles M. Efficacy of augmentation therapy for emphysema associated with α 1-antitrypsin deficiency: enough is enough. *Eur Respir J* 2016; 47: 35–8.

Phänotypisierung und Monitoring der Funktion der kleinen Atemwege*



P. M. O'Byrne

Patienten mit chronischen Atemwegserkrankungen präsentieren sich in der Regel mit unspezifischen Symptomen: Atemnot, Wheezing, Husten, Thoraxschmerz sowie eingeschränkte Leistungsfähigkeit. Diese Symptome können auch auf Erkrankungen wie Herzinsuffizienz, Krebs etc. zurückzuführen sein. Daher muss eine sichere Diagnosestellung von Asthma oder COPD die Messung des Atemstroms beinhalten. In der Praxis wird dies allerdings nur selten durchgeführt, sowohl für die Diagnose von Asthma als auch für die Diagnose von COPD.

Dass es bei chronischen Atemwegserkrankungen zu einer Einschränkung des Atemstroms kommt, ist seit langem bekannt. Die derzeitige Standarduntersuchung stellt die Spirometrie sowohl zur Diagnosestellung als auch für das Ansprechen auf Therapien und den Verlauf der Erkrankung dar. Als nachteilig dabei erweist sich, dass mittels FEV1 in erster Linie die großen Atemwege gemessen werden.

Bisher verwendete Methoden zur Messung der kleinen Atemwege sind schwierig durchzuführen, schwer zu interpretieren, wenig zuverlässig und wenig valide. Aus diesem Grund wurden die kleinen Atemwege über Jahrzehnte als „silent zone“ der Lunge bezeichnet.

■ Pathologie der Atemwege

Viel Aufwand wurde für das Erkennen der Pathologie der Luftwege bei schwerem Asthma und schwerer COPD betrieben. Mittlerweile ist die Pathologie des schweren Asthmas aus Studien, die zen-

trale Biopsien entnommen haben, gut beschrieben – allerdings vor allem für die großen Atemwege. Man weiß heute, dass sich dort vor allem Entzündungszellen befinden, Mastzellen, Eosinophile, T-Zellen und Makrophagen. Strukturelle Veränderungen beim schweren Asthma umfassen unter anderem Epithelschäden, eine verstärkte retikuläre Schicht sowie eine Hyperplasie der Becherzellen [1]. Bei schwerer COPD finden sich vor allem Zerstörung des Parenchyms, Fibrose, squamöse Metaplasie sowie Hyperplasie der Schleimdrüsen [2].

Der Kanadier Peter Macklem versuchte als einer der ersten, die Dysfunktion der kleinen Atemwege direkt mithilfe retrograder Katheter bei Hundelungen zu messen. Er publizierte 1971 einen Artikel zur Messung der kleinen Atemwege bei sieben Patienten [3]. Diese Patienten waren alle relativ jung, alle Raucher und hatten eine mehr oder weniger ausgeprägte respiratorische Insuffizienz. Bei allen wurden ausgeprägte entzündliche Veränderungen in den kleinen Atemwegen beschrieben.

Die folgenden Jahre wurden darauf verwendet, die physiologischen mit den pathologischen Veränderungen in den kleinen Atemwegen zu korrelieren. Die parallel laufende Entwicklung von Messmethoden der kleinen Atemwege scheiterte – wie bereits erwähnt – an der fehlenden Reproduzierbarkeit und geringen Validität der Untersuchungen.

■ Zerstörung der kleinen Atemwege

Eine kanadische Arbeit aus 2011 konnte erstmals nachweisen, wie wichtig das Fehlen der kleinen Atemwege für die Entwicklung einer COPD ist [4]. Dabei wurden Lungen von COPD-Patienten mit Spenderlungen verglichen. Die Zahl der kleinen Atemwege (definitionsgemäß < 2 mm) war umso geringer, je schwerer die COPD war. Es konnte also nicht nur eine Entzündung der kleinen Atemwege nachgewiesen werden, sondern tatsächlich deren Verschwinden. Darüber hinaus korrelier-

te das Ausmaß emphysematischer Veränderungen bei COPD mit Veränderungen und Verlust der kleinen Atemwege. Zudem zeigte sich, dass Veränderungen und Verlust der kleinen Atemwege den emphysematischen Veränderungen vorausgehen. Der Verlust von kleinen Atemwegen stellt daher eine sehr frühe Veränderung bei COPD dar. Der Autor schlussfolgerte, dass es in den kleinen Atemwegen zu schwerer Entzündung, Fibrose und schließlich zur Zerstörung derselben kommt.

Bis heute ist jedoch unklar, aus welchen Ursachen es zu dieser Entwicklung kommt. Zumindest konnte nachgewiesen werden, dass eine klare Korrelation zwischen der Häufigkeit von Exazerbationen und der Reduktion der Lungenfunktion bei COPD besteht [5].

■ Asthma und Lungenfunktion

Dies gilt auch für Asthma. Hier konnte eine Studie zeigen, dass schwere und häufige Exazerbationen einen prädiktiven Wert für einen langfristigen Abfall der Lungenfunktion haben [6].

Eine Studie untersuchte über drei Jahre den Zusammenhang zwischen schweren Asthma-Exazerbationen und Abfall der Lungenfunktion [7]. Die Patienten wurden entweder mit Budesonid oder mit Placebo behandelt. Hier bewegte sich bei den Placebopatienten der Abfall der Lungenfunktion in dieser Zeitspanne zwischen zwei Prozent bei Patienten, die keine schweren Exazerbationen hatten, bis zu sieben Prozent bei Patienten, die schwere Exazerbationen mit Krankenhausaufenthalt hatten. Unter Budesonid reduzierte sich das Risiko für jede Art von Exazerbation um 50 Prozent. Selbst bei den Patienten, die eine Exazerbation hatten, reduzierte sich die Lungenfunktion im Vergleich zu den Placebo-Patienten deutlich weniger.

Dies führte zur Erkenntnis, dass der Einsatz niedrigdosierter inhalativer Kortikosteroide (ICS) das Risiko für Exazerbationen vermindert, aber gleichzeitig

*Vortrag von Prof. Paul M O'Byrne, EJ Moran Campbell Professor of Medicine, Firestone Institute for Respiratory Health, St. Joseph's Healthcare and McMaster University, Hamilton, Ontario, Kanada, „Brennpunkt Wissenschaft – Pneumologie“, Fa. Chiesi Pharmaceuticals GmbH, Fuschl, Jänner 2016

einen Schutz gegen eine Verringerung der Lungenfunktion darstellt.

■ Das „Asthma-Paradoxon“

In GINA 2015 stellen ICS die Hauptsäule der Therapie dar. Selbst bei mildem Asthma, also in Stufe 1, sollte niedrig dosiertes ICS in Erwägung gezogen werden. Der Grund für die Empfehlung von ICS als Eckpfeiler in der Therapie von Asthma liegt darin, dass keine andere Behandlung für eine Verbesserung des kontrollierten Asthmas so effizient ist. ICS verbessern die Symptome, Exazerbationen, die Lungenfunktion, die Lebensqualität, die Hyperreagibilität der Atemwege, die Entzündung und das Remodelling der Atemwege.

Allerdings existiert ein „Asthma-Paradoxon“: Obwohl die Therapien für Asthma effizient und sicher sind (ICS, kurz wirksame Beta-2-Sympathomimetika SABA, langwirksame Beta-2-Sympathomimetika LABA, Kombinationen, Leukotrien-Rezeptorantagonisten, langwirksame Muskarinantagonisten LAMA, Anti-IgE-Antikörper), befindet sich Asthma häufig über einen Großteil der Zeit in einem nicht kontrollierten Zustand.

Bei einer Befragung von Hausärzten erwiesen sich 59 Prozent des Asthmas als nicht kontrolliert, 23 Prozent als kontrolliert und 18 Prozent als teilweise kontrolliert [8]. Einer der Hauptgründe dafür könnte mangelnde Adhärenz sein. Die sogenannte 50:50:50-Regel besagt, dass 50 Prozent der Patienten 50 Prozent der Medikamente über 50 Prozent der Zeit nehmen. Das bedeutet insgesamt, dass nur 12 bis 15 Prozent der Patienten ihre Medikamente vorschriftsgemäß einnehmen. Für ICS konnte dies in verschiedenen Studien nachgewiesen werden.

Andere Ursachen für unkontrolliertes Asthma können Komorbiditäten, Rauchen, psychopathologische Ursachen, persistierende Allergen- bzw. berufliche Exposition oder auch eine inkorrekte Diagnose darstellen.

■ Dysfunktion der kleinen Atemwege korreliert mit Klinik

Über die Jahre wurden ausgeklügelte, teilweise teure und aufwendige Metho-

den entwickelt, um die Funktion der kleinen Atemwege zu messen. Diese umfassen neue bildgebende Verfahren, speziell mit hyperpolarisiertem Helium-3 und anderen Gasen, die in die Atemwege diffundieren, Impuls-Oszillometrie (die auch relativ einfach bei Kindern angewendet werden kann) u.a.

In einer Studie wurde die Korrelation zwischen Obstruktion der Atemwege und vom Patienten berichteten Symptomen analysiert [9]. Dafür wurde die FEV1 mit Symptomen und die FEV1 mit dem PEF (peak expiratory flow) verglichen. Sowohl FEV1 als auch PEF messen die Funktion der großen Atemwege. Diese beiden Parameter zeigten über den Zeitraum eines Jahres hinweg eine gute Korrelation zueinander. Allerdings fand sich eine schlechte Korrelation zwischen FEV1 und den Symptomen, ebenso wie zwischen FEV1 und Notfallmedikamenten. Dieses Ergebnis lässt die Schlussfolgerung zu, dass FEV1 kein guter Maßstab für viele Manifestationen einer schlechten Asthmakontrolle ist, seien es Symptome oder die Notwendigkeit für Notfallmedikamente.

Eine weitere Studie untersuchte die Assoziation der Dysfunktion der kleinen Atemwege mit respiratorischen Symptomen und klinischen Merkmalen von Asthma. Dabei zeigte sich, dass zum Zeitpunkt des Symptombeginns unter Metacholinprovokation – Brustenge, Kurzatmigkeit – sich der FEV1-Wert nicht geändert hatte [10]. Die Messung der kleinen Atemwege mittels Impuls-Oszillometrie wies allerdings bereits zu diesem Zeitpunkt eine signifikante Veränderung auf. Diese erste Obstruktion in den kleinen Atemwegen unter Metacholin zeigt, dass große und kleine Atemwege unterschiedlich reagieren können: Eine Obstruktion der kleinen Atemwege kann bereits vorhanden sein, obwohl eine FEV1-Veränderung noch nicht ersichtlich ist.

Ein systematischer Review von über 80 Studien untersuchte ebenfalls die Assoziation zwischen einer Dysfunktion der kleinen Atemwege und klinischen Merkmalen von Asthma. Die Dysfunktion der kleinen Atemwege fand sich dabei unter anderem mit schlechterer Asthmakontrolle, einer größeren Zahl von Exazerbationen, sowie Auftreten von nächtlichem Asthma assoziiert [11].

Bei Kindern zeigte sich, dass eine Dysfunktion der kleinen Atemwege, gemessen mithilfe der Oszillometrie, für eine schlechte Asthmakontrolle hinweisend sein kann [12].

■ FEV1 – wenig Aussage über kleine Atemwege

Eine weitere Studie untersuchte den Zusammenhang zwischen der Schwere des Asthmas und einer Dysfunktion der kleinen Atemwege [13]. Es fand sich eine nur geringe Korrelation zwischen FEV1 und kleinen Atemwegen, jedoch eine bessere Korrelation zwischen den großen Atemwegen und FEV1. Darüber hinaus konnte eine direkte Korrelation zwischen der Obstruktion der kleinen Atemwege und der Behandlungserfordernis bei akutem schwerem Asthma gezeigt werden. Unter der Therapie verbesserte sich die Funktion sowohl der kleinen wie auch der großen Atemwege. Die Autoren schließen daraus, dass Patienten mit schweren Exazerbationen eine Dysfunktion sowohl der großen wie auch der kleinen Atemwege haben.

Eine andere Studie untersuchte an 300 relativ gut kontrollierten Asthmapatienten die Funktion der kleinen Atemwege und die FEV1 und fand, dass vermehrter Gebrauch von oralen Kortikosteroiden und SABA signifikant mit einer Dysfunktion der kleinen Atemwege assoziiert war [14].

Die Inflammation kann auch indirekt über das alveoläre Stickstoffmonoxid (NO) gemessen werden. In einer Studie wurden Kinder mit mildem unbehandeltem Asthma untersucht [15]. Der alveoläre Stickstoff war bei unkontrolliertem Asthma deutlich höher als bei kontrolliertem. Dieser Unterschied konnte bei standardisierter Stickstoffmessung in den Bronchiolen nicht gefunden werden. Sowohl nach einem als auch nach drei Monaten fand sich eine Korrelation zwischen dem gemessenen alveolären Stickstoff und der Asthmakontrolle.

Im Vergleich mehrerer Untersuchungen wiesen ungefähr 50 Prozent von Patienten mit unkontrolliertem Asthma Zeichen einer Einschränkung der kleinen Atemwege auf, darunter auch Patienten ohne Obstruktion der proximalen Atemwege [16]. In einer Subgruppe von Patienten mit einer FEV1 < 60 % stieg der

Anteil der Patienten mit Einschränkung der kleinen Atemwege sogar auf 70 bis 78 Prozent.

Letztendlich zeigen alle diese Studien, dass viele Patienten mit Asthma eine Erkrankung der kleinen Atemwege haben, die mit FEV1 nicht ausreichend diagnostiziert werden kann.

■ Therapeutische Konsequenzen

Die Konsequenz aus den Studienergebnissen wäre nun, therapeutisch auf die kleinen Atemwege abzielen. In einer Studie mit 30 Patienten mit mäßiggradigem persistierendem Asthma wurde eine Behandlung mit extra feinem BDP/Formoterol (400/24 µg täglich) mit Fluticason/Salmeterol (500/100 µg täglich) verglichen [17]. Die Patienten mit extrafeiner Formulierung verbesserten sich im Vergleich zu Fluticason/Salmeterol im Metacholin-Provokationstest, gemessen mittels FEV1, signifikant über die ersten vier Wochen. Dieser Effekt hielt über die gesamten zwölf Wochen der Therapie an.

Eine Studie mit derselben Medikation bei mäßiggradigem bis schwerem Asthma fand gemessen an der FEV1 eine signifikant raschere Bronchodilatation durch die extrafeine Formulierung im Vergleich zu Fluticason/Salmeterol, anhaltend über drei Monate [18]. Darüber hinaus ergab sich mit der extrafeinen Formulierung eine signifikante Verbesserung der forcierten Vitalkapazität (FVC), was darauf schließen lässt, dass die FVC einen indirekten Marker für die gestörte Funktion der kleinen Atemwege darstellt und die Patienten mit der extra feinen Formulierung einen zusätzlichen Benefit erzielen.

■ Extrafeine Formulierung

Nach den GINA-Richtlinien 2015 kann nun, wenn eine Therapie mit ICS/LABA nicht ausreichend ist, auf eine ICS/Formoterol-Therapie umgestellt werden. Eine rezente Studie zeigte die signifikante Überlegenheit von extrafeinem Beclometason/Formoterol als Erhaltungstherapie und als MART im Vergleich zu extrafeinem Beclometason/Formoterol plus Salbutamol als Reliever im Hinblick auf Exazerbationen [19]. Der Benefit zeigte sich nicht nur bei schweren Exazerbationen, sondern auch bei der Notwendigkeit einer Therapie mit systemischen Kortikosteroiden und dem Aufsuchen einer Notfallambulanz bzw. von Krankenhausaufenthalten.

■ Fazit

Die Dokumentation der Atemwegsobstruktion ist wichtig/kritisch für die Diagnosestellung von Asthma und COPD. Eine Optimierung der Lungenfunktion ist für das Management sowohl von Asthma als auch von COPD wichtig. Sowohl FEV1 wie auch PEF messen vorwiegend die Funktion der großen Atemwege. Weder FEV1 noch PEF korrelieren gut mit aktuellen Asthmasymptomen.

Die Messung der Funktion der kleinen Atemwege korreliert besser mit fehlender Asthmakontrolle bei Kindern und Erwachsenen. Mit extrafeinen Aerosolen auf die kleinen Atemwege abzielen, verbessert die Asthmakontrolle. Dies sollte bei Patienten in Betracht gezogen werden, die mit der Standardtherapie keine ausreichende Asthmakontrolle erzielen.

Literatur:

1. Halwani R, Al-Muhsen S, Hamid Q. Airway remodeling in asthma. *Curr Opin Pharmacol* 2010; 10: 236–45.
2. Hogg JC, Timens W. The pathology of chronic obstructive pulmonary disease. *Annu Rev Pathol* 2009; 4: 435–59.
3. Macklem PT, Thurlbeck WM, Fraser RG. Chronic obstructive disease of small airways. *Ann Intern Med* 1971; 74: 167–77.
4. McDonough JE, Yuan R, Suzuki M et al. Small-airway obstruction and emphysema in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2011; 365: 1567–75.
5. Donaldson GC, Seemungal TA, Bhowmik A, Wedzicha JA. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2002; 57: 847–52.
6. Bai TR, Vonk JM, Postma DS, Boezen HM. Severe exacerbations predict excess lung function decline in asthma. *Eur Respir J* 2007; 30: 452–6.
7. O'Byrne PM, Pedersen S, Lamm CJ et al. Severe exacerbations and decline in lung function in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 179: 19–24.
8. Chapman KR, Boulet LP, Rea RM, Franssen E. Suboptimal asthma control: prevalence, detection and consequences in general practice. *Eur Respir J* 2008; 31: 320–5.
9. Shingo S, Zhang J, Reiss TF. Correlation of airway obstruction and patient-reported endpoints in clinical studies. *Eur Respir J* 2001; 17: 220–4.
10. Segal LN, Goldring RM, Oppenheimer BW et al. Disparity between proximal and distal airway reactivity during methacholine challenge. *COPD* 2011; 8: 145–52.
11. van der Wiel E, ten Hacken NH, Postma DS, van den Berge M. Small-airways dysfunction associates with respiratory symptoms and clinical features of asthma: a systematic review. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 131: 646–57.
12. Shi Y, Aledia AS, Galant SP, George SC. Peripheral airway impairment measured by oscillometry predicts loss of asthma control in children. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 131: 718–23.
13. Thompson BR, Douglass JA, Ellis MJ et al. Peripheral lung function in patients with stable and unstable asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 131: 1322–8.
14. Manoharan A, Anderson WJ, Lipworth J et al. Small airway dysfunction is associated with poorer asthma control. *Eur Respir J* 2014; 44: 1353–5.
15. Scichilone N, Battaglia S, Taormina S et al. Alveolar nitric oxide and asthma control in mild untreated asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 131: 1513–7.
16. Singh D, Spinola M, Bizzi A, Barnes PJ. Prevalence Of Small Airway Impairment (SAI) Among Patients With Asthma. American Thoracic Society 2014 International Conference. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 189: A4602.
17. Scichilone N, Battaglia S, Sorino C et al. Effects of extrafine inhaled beclomethasone/formoterol on both large and small airways in asthma. *Allergy* 2010; 65: 897–902.
18. Papi A, Paggiaro P, Nicolini G et al. Beclomethasone/formoterol vs fluticasone/salmeterol inhaled combination in moderate to severe asthma. *Allergy* 2007; 62: 1182–8.
19. Papi A, Corradi M, Pigeon-Francisco C et al. Beclomethasone-formoterol as maintenance and reliever treatment in patients with asthma: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med* 2013; 1: 23–31.

Patienten sind immer motiviert – es fragt sich nur wofür?*



V. Busch

Der Zusammenhang zwischen Zigarettenrauchen und Lungenkrebs ist so evident, dass es wissenschaftlich darüber nichts zu diskutieren gibt. Dennoch geben viele

Patienten das Rauchen nicht auf, obwohl es die Ärzte ihnen raten und es für ihren Gesundheitszustand besser wäre.

Für diese fehlende Compliance existieren genügend Beispiele, wie etwa der Patient mit chronischen Rückenschmerzen, der keinen Sport treibt – obwohl auch in diesem Fall die Zusammenhänge zwischen Rückenschmerzen und Sport sehr evident sind. Oder ein übergewichtiger Diabetespatient, der sich nicht an die Diät hält.

■ Drei essenzielle Fragen

Jeder dieser Patienten stellt sich folgenden drei Fragen: Ist es das Richtige? Will ich das auch? Kann ich das schaffen? Nur wenn das Gehirn der Betroffenen auf jede dieser drei Fragen eindeutig mit „Ja“ antwortet, dann kommt der Mensch in Handlung. Ist nur eine dieser drei Fragen klar mit „Nein“ beantwortet, wird eine Verhaltensänderung nicht funktionieren. Dann ist ein Patient allenfalls kurzfristig motiviert, langfristig jedoch nicht. Gerade wenn es aber um Lebensgewohnheiten geht, werden langfristige Veränderungen angestrebt.

Zur ersten Frage lautet: „Ist es das Richtige?“ Hier geht es um die Aufklärung des Patienten. Der Patient will aufgeklärt werden, so wie nahezu alle Menschen Information wollen. Allerdings ist nur etwa jeder fünfte Patient mit der Aufklärung auch zufrieden. Wie kommt es zu dieser eklatanten Diskrepanz? An der Menge der Information liegt es nicht.

Eine Grundregel der Psychologie besagt, dass Menschen keine Wahrheit, sondern Sicherheit haben wollen. Menschen wollen nicht um der Information willen aufgeklärt werden, sondern um sich sicher zu fühlen. Information schätze sie nur dann, wenn sie mit einer gewissen Art von Sicherheit einhergeht. Den Patienten glasklar über Fakten aufzuklären, löst noch keine Zufriedenheit aus. Wenn die Aufklärung Unsicherheit zur Folge hat, dann nützt sie auch relativ wenig.

Wir sprechen in der Aufklärung des Patienten oft über hochspezifische Parameter – Parameter, die uns völlig logisch erscheinen, dem Patienten aber keinerlei Sicherheit geben.

■ Negativitätsverzerrung im Gehirn

Die Amygdalae (Mandelkerne) im Gehirn haben die wichtige Aufgabe, negative Dinge zu perzipieren. Daneben existiert der Nucleus accumbens, ein Teil des Belohnungssystems, in dem eher positive Dinge perzipiert werden. Positive und negative Dinge werden vom Gehirn allerdings nicht gleichwertig geprüft. Der Mensch als Spezies misst den negativen Dingen immer eine größere Bedeutung bei als den positiven – selbst die Optimisten.

Wenn ein Mensch den Arbeitsplatz wechselt, eine neue Beziehung eingeht, wenn ein Patient ein neues Medikament bekommt, wird nicht ganz fair bilanziert. Das Negative wird stärker wahrgenommen, schneller gesehen und überdimensional groß dargestellt. Man nennt dies die Negativitätsverzerrung im Gehirn. In Australien wurden Menschen befragt, was sie mit dem Begriff „Feuer“ assoziieren. Unter den Top 10 befanden sich Haushaltsversicherung, Intensivstation, Hautverpflanzung, Tod. Erst abgeschlagen fanden sich Kamin, Candlelight-Dinner oder Steak medium.

Diese Fakten können mittels funktioneller Magnetresonanztomographie bildlich dargestellt werden. Wenn ein Mensch in eine neue Situation kommt und diese

unterschiedlich valenziert prüft, werden die Amygdalae 400 ms vor dem Belohnungssystem aktiv. Die spekulative Überlegung zu diesem Phänomen ist, dass für das Überleben des Menschen wichtiger war, eine Gefahr besonders früh zu erkennen.

■ Positive Inhalte transportieren

Was in einem Aufklärungsgespräch häufig falsch gemacht wird, ist, über negative statt positive Dinge zu sprechen. Dazu wurden in einer rezenten Studie Hausfrauen untersucht, die im Supermarkt einkaufen gehen. Diese wurden an zwei Fleischtheken vorbeigelotst, in denen dasselbe Tiefkühlfleisch lag. Auf dem einen stand: 20 Prozent fetthaltiges Fleisch, auf dem anderen stand 80 Prozent fettfrei. 76 Prozent der Frauen kauften das „fettfreie“ Fleisch, weil es sich besser anhört. Durch das Erkennen der negativen Information wird sofort ein Vermeidungsverhalten ausgelöst – wie beispielsweise bei einem Patienten, der über eine Operation entsprechend negativ aufgeklärt wird.

Je nachdem, wie eine Information polarisiert und verbalisiert wird, wird sie unterschiedlich perzipiert und angenommen. Die Art und Weise, wie wir die Patienten aufklären, spielt eine entscheidende Rolle. Es geht darum, die positiven Ziele und Inhalte zu transportieren.

Das kann nicht von einem Tag auf den anderen erlernt werden. Das Positive daran ist jedoch, dass es wenig Zeit kostet. Gute Aufklärung ist im Rahmen dessen machbar, was ohnehin für den Patienten getan wird.

Saint Exupéry lässt den kleinen Prinzen sagen: „Wenn du willst, dass Menschen ein Boot bauen, erzähl ihnen nichts von der schweren Arbeit und von dem nötigen Schweiß, sondern erzähl ihnen von den unendlichen Weiten des Ozeans, den Freiheiten, den Abenteuern.“

Diese Darstellung des Positiven wird viel zu wenig genutzt, und zwar des-

*Vortrag von Priv.-Doz. Dr. Volker Busch, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Universitätsklinik Regensburg. „Brennpunkt Wissenschaft – Pneumologie“, Fa. Chiesi Pharmaceuticals GmbH, Fuschl, Jänner 2016

wegen, weil Mediziner ausgebildet wurden, negative Dinge zu beseitigen, Symptome zu lindern und dies oft auch so kommunizieren. Beispielsweise die Aussagen: „Das HbA1c wird sinken, wenn Sie sich anders ernähren.“ oder „Der Harnsäurewert wird fallen, wenn Sie kein Fleisch essen.“ Diese Aussagen sind zwar korrekt, einen Patienten zu motivieren, gelingt zumeist auf diese Weise allerdings nicht. Und zwar deswegen, weil die Aussage nicht positiv ist und kein Bild erzeugt, das in irgendeiner Weise motiviert.

■ Bilder erzeugen

Nicht Werte oder Zahlen, sondern positive Entwicklungen und Bilder motivieren uns. Beispielsweise wurden auf den Zigarettenschachteln die Sprüche durch Bilder ausgetauscht – und zwar mit einigermaßen gutem Erfolg. Ein weiteres Beispiel ist, dass Bodybuilder immer vor einem Spiegel trainieren.

Der Arzt redet mit dem Patienten folgendermaßen: „Sport kann das Risiko für Adipositas und Diabetes senken.“ Das ist negativistisch und der Patient versteht es nicht. Es geht vielmehr darum, mit dem Patienten mögliche positive Effekte zu arbeiten. Ein Beispiel könnte sein: „Wenn Sie donnerstags und freitags, wenn Sie später zu arbeiten beginnen, mit dem Fahrrad zur Arbeit fahren, können Sie bis Ende des Monats ein bis zwei Kilogramm abgenommen haben.“ Hier wird eine konkrete Lebenssituation implementiert, die ein Bild erzeugt.

Ein anderes Beispiel: Nicht zu rauchen bedeutet sieben oder acht Jahre länger zu leben. Das ist eine korrekte Aussage, aber es kommt beim Patienten nicht an, weil eine Lebenserwartung von sieben oder acht Jahren für ihn nicht greifbar ist. Besser wäre zu sagen: „Wenn Sie jetzt mit dem Rauchen aufhören, können Sie nächstes Frühjahr ohne Asthmaspray in die Dolomiten wandern gehen. Das haben Sie doch immer so gerne gemacht.“

Auch das ist etwas, was innerhalb der vorhandenen Infrastruktur machbar ist. Voraussetzung dafür ist, dass der Arzt den Patienten kennt und weiß, was er gerne macht. Der Patient kann gebeten werden zu beschreiben, was er sich wünscht und dies möglichst extensiv zu beschreiben. Je genauer die Patienten dies tun,

desto eher entsteht ein Bild. Was bedeutet es für einen konkreten Patienten, endlich wieder einmal fit zu sein? Je mehr Mühe sich der Arzt gibt und je mehr sich der Patient in das Bild hineinversetzt, desto eher entsteht ein Engramm, an das der Patient sich auch erinnert, wenn er das nächste Mal handeln soll.

Je öfter ein Patient das übt und je besser er das kann, desto besser ist er motiviert. Das kann allerdings viele Wochen dauern – beispielsweise, bis ein Diabetiker, der ständig auf der Couch sitzt und Chips isst, ein alternatives Bild entwickeln kann.

■ Bedürfnisse erspüren

Wenn ein Mensch in Widerstände gerät, heißt es nicht immer, dass er etwas nicht verstanden hat oder nicht gesund werden will. Es kann vielmehr heißen, dass der Arzt etwas von ihm verlangt hat, was er aufgrund eigener unterbewusster Bedürfnisse nicht erfüllen kann. Darin liegt ein feiner Unterschied. Oft sind Patienten nicht ‚nicht motiviert‘, sondern sie sind ambivalent. Dass ein Diabetiker keinen Sport betreibt, heißt nicht, dass er nicht Gewicht abnehmen möchte. Doch gibt es augenscheinlich andere Gründe, die ihn dazu veranlassen, alles so zu belassen wie bisher. Es gibt einen schönen Spruch eines Psychologen: *„Der Patient ist immer motiviert, es fragt sich nur wofür.“*

Es gibt Asthmatiker, die sich nur beim Arzt vorstellen, weil ihre Frau das will. Es gilt zuzuhören, was der Patient eigentlich will. Patienten wissen oft selber gar nicht, was sie wollen. Je mehr das geübt wird, desto mehr Fingerspitzengefühl bekommt der Arzt dafür, was der Patient eigentlich will. An den Bedürfnissen des Patienten vorbei geht es nie.

■ Konkrete Pläne erstellen

Neben dem, was der Patient will und weiß, dass es das Richtige ist, muss er auch das Gefühl haben, es schaffen zu können. Dazu gehört ein guter Plan.

Für jemand Unsportlichen fit zu werden oder für einen Übergewichtigen abzunehmen, gehören zu den schwierigsten Dingen, die ein Mensch leisten kann. Es fällt den Menschen leichter zum Mond

zu reisen oder ein Atom zu spalten, als 20 Kilogramm abzunehmen.

Menschen ändern ihr Verhalten nicht so leicht – auch nicht dadurch, dass sie es einfach wollen. Nietzsche hat einmal gesagt: *„Das Veränderungsresistente im Universum ist menschliches Verhalten.“*

Man stürzt sich Hals über Kopf in eine Diät ohne Plan und wundert sich, dass man von einer Lawine überrollt wird – nämlich einer Lawine aus Essen. Viele übergewichtige Patienten haben völlig unrealistische Vorstellungen darüber, wie Abnehmen umzusetzen ist. Suggestiert wird von den Schlagzeilen, dass es sehr einfach ist. Jeder – auch Patienten – weiß auf der expliziten Motivebene, dass das Unsinn ist. Aber in uns allen besteht die Hoffnung, dass es vielleicht doch leicht geht und es schade wäre, das zu versäumen. Die 3 Euro für die Zeitschrift sind dann rasch ausgegeben.

Implizit besteht immer die Hoffnung, dass es leicht geht. Deswegen besteigen Menschen Berge ohne Plan und stürzen sich in Diäten, ohne das gut durchkalkuliert zu haben. Eine Lebensweise verändert sich nicht so leicht. Eine Lebensänderung will gut geplant sein und die Medien suggerieren hier ein völlig falsches Bild. Sie initiieren quasi ein Bild der falschen Hoffnung – und da ist die Enttäuschung vorprogrammiert.

Ziele sind schwer zu erreichen, wenn sie nicht an konkrete Pläne geheftet werden. Es gibt Patienten, die sagen, sie hätten sich vorgenommen, nächstes Jahr fit zu werden. Das wird nicht funktionieren, weil das Gehirn keine Engrammierung empfindet.

Ein Plan wäre: „Ich trinke ab sofort kein Cola mehr und esse zweimal täglich Obst.“ An diesen Plan kann sich das Gehirn erinnern und das kann durchgehalten werden. Das klassische Ziel: „Ich möchte im neuen Jahr Gewicht abnehmen“ wird von über 70 Prozent nicht eingehalten. Der Plan sollte lauten: „Ich gehe montags und donnerstags nach der Arbeit ins Fitnessstudio, da nehme ich morgens bereits meine Fitness tasche mit.“

■ „If-then“-Schleifen

Der Plan sollte auch eine Implementierungsstrategie beinhalten. Dieser Be-

griff stammt aus der Computersprache und bedeutet die „if-then“-Schleifen. Ein Computerprogramm ist nur so gut, wie die Implementierungsschleifen konkret sind. Deswegen heißen diese Strategien auch in der Motivationspsychologie die „if-then“-Schleifen.

Das bedeutet, dass alle Eventualitäten des Lebens berücksichtigt werden müssen und für jede Eventualität ein Plan erstellt wird. Erfolgt das nicht, kann sich das präfrontale Gehirn auch nicht erinnern und im diffusen Nichts kehrt es wieder zu alten Mustern zurück. Je konkreter der Plan ist, je mehr Details er enthält, desto eher wird er funktionieren. Ein Beispiel wäre der Wunsch des Patienten, mit dem Fahrrad zu fahren. Was passiert aber, wenn es regnet? Wenn das nicht berücksichtigt und mit dem Patienten nicht vorher besprochen wurde, dann wird es dazu führen, dass der Patient für Regen keinen Plan hat. Daher wird er es so wie immer machen und mit dem Auto fahren.

Die Eventualität des Regens muss mit dem Patienten besprochen werden: Regenkleidung zurechtlegen, am besten eine Zuhause und eine in der Arbeit. Das zu besprechen kostet allerdings Zeit. Das kann vielleicht die Ernährungsberaterin oder Sprechstundenhilfe kostengünstiger machen. Aber es ist wichtig, einmal in einer halben Stunde oder Stunde die Stationen des Tages durchzugehen. Auch in der Motivation ist es so: Je mehr „if-then“ es gibt, desto besser.

■ Gewohnheiten verändern

Ein guter Plan hilft, Gewohnheiten zu implementieren. Je konkreter ein Plan ist, desto eher kann ein Verhalten aufrechterhalten und wiederholt werden und desto mehr schleift sich ein Verhalten ein.

Das meiste tun wir ohnehin aus Gewohnheit. Beispiel Zähneputzen: Jeder putzt sich am Abend die Zähne, immer, unabhängig davon, wie der Tag verlaufen ist. Da scheint es Verhaltensweisen zu geben, die nicht vom Gehirn hinterfragt werden.

Dabei handelt es sich um Automatismen, die rational nicht hinterfragt werden müssen. Was zunächst keine Gewohnheit ist, kann aber zur Gewohnheit werden.

Neurobiologisch liegt die Steuerung zunächst im präfrontalen Kortex und wandert dann hinunter zu den Basalganglien.

Etwa 40 Prozent unseren täglichen Tuns bestehen in Gewohnheiten. Ein Raucher raucht nicht, weil es vor jeder Zigarette einer intentionalen Entscheidung bedarf, sondern er raucht einfach. Das ist die höchste Form der Motivation, die identifizierte Motivation. Es gibt die extrinsische und intrinsische Motivation, aber noch höher ist die identifizierte Motivation; beispielsweise derjenige, der immer Sport treibt, ohne darüber nachdenken zu müssen.

Gewohnheiten sind einerseits gut, weil es eine ökonomische Vorgangsweise des Gehirns darstellt, andererseits werden sie kaum hinterfragt. Manchmal werden Handlungen wie beispielsweise Zähneputzen sogar vergessen, weil sie so automatisch ablaufen, dass das Gehirn sie nicht mehr hinterfragt.

In der Motivation der Menschen wird oft der Fehler gemacht, auf die Intentionalität zu setzen: „Du rauchst doch bewusst deswegen, jetzt musst du einsehen, dass es besser ist, wenn Du es nicht tust.“ Das ist falsch, weil der Patient sich seiner immer wieder gerauchten Zigarette gar nicht bewusst ist. Es läuft hoch ritualisiert ab, und dem kann auf der argumentativen Seite gar nicht begegnet werden. Die Verhaltensänderung funktioniert nur über die Änderung von Gewohnheiten.

■ Frontalhirn gegen Basalganglien

Die Basalganglien sind für die Gewohnheiten zuständig und stehen in Wechselwirkung mit dem Belohnungssystem. Was passiert? Gewohnheiten werden jedes Mal, wenn sie aufrechterhalten werden, durch etwas Dopamin belohnt und halten sich dadurch stabil und aufrecht. Heute werden Gewohnheiten wie kleine Süchte betrachtet. Die Wahrscheinlichkeit, etwas Bestimmtes wieder zu tun, ist hoch.

Nur ein guter Plan hält dagegen, recht schnell wieder in die alten Gewohnheiten zu verfallen. Wenn man sich Ziele setzt anstatt Pläne zu machen, gewinnen sehr schnell die Basalganglien wieder die Oberhand.

Jedes Mal, wenn Gewohnheiten geändert werden, meldet sich das Gehirn mit einem riesigen Strom an Information. Änderungen von Gewohnheiten werden sofort gemeldet, wenn sie zu stark und zu schnell kommen.

Kleine Veränderungen hingegen können sich einschleifen und wiederholte Übung setzt die sogenannte Bahnung ein. Das heißt, dass Netzwerke, die immer wieder benützt werden, gestärkt werden und die in der Umgebung liegenden weniger benützten verdrängen. Was nicht genutzt wird, wird eingespart. Es kommt sogar zu einer strukturellen Stärkung der Bahnen. Die synaptischen Zonen werden breiter und aus einer Synapse werden zwei. Die Wahrscheinlichkeit, eine Gewohnheit zu wiederholen steigt und damit wird die neuronale Stärkung immer größer.

■ Revolutionstag – alles ist anders

Es gibt den sogenannten „Revolutionstag“, an dem Patienten angehalten sind, 24 Stunden lang alles anders zu machen als sonst – also jeden Trampelpfad zu verlassen und sich ins Dickicht der eigenen Neuronen zu wagen. Das kann beispielsweise sein: Tee zu trinken statt Kakao, eine Stunde früher aufzustehen, Tennis zu spielen, einen alten Schulfreund anzurufen, von dem man lange nichts gehört hat etc.

Durch dieses Verhalten wird das Gehirn zu einer neuen Bahnung auf struktureller Ebene gezwungen und dadurch neue Handlungsspielräume zurückgewonnen. Eine Verhaltensänderung für 24 Stunden wird zumeist angenommen, weil es etwas Spielerisches hat. Oft nehmen Patienten aus dem Revolutionstag etwas mit, was sie dann weiterführen. Dazu kommt, dass nach einem solchen Revolutionstag die Verhaltensänderung oft gar nicht so schwerfällt, weil man ja die Erfahrung gemacht hat, dass es gar nicht so schlimm ist.

Wer sich mehr bewegen möchte, sollte zunächst einmal in der Woche Sport betreiben – das ist schon eine Minirevolution. Wer sich besser ernähren möchte, könnte zum Beispiel zunächst einen vegetarischen Mittwoch einführen. Wer abnehmen möchte, könnte vielleicht zunächst den Kuchen weglassen. Das sind

kleine Schritte, die nicht viel Willensstärke kosten, die spielerisch bleiben und trotzdem Teilerfolge darstellen.

Wie lange dauert es, dass eine neue Verhaltensweise vom Gehirn nicht mehr kritisch hinterfragt wird, dass sie das erste Mal automatisch abläuft, ohne dass das Gehirn intentional aktiv werden muss? Das hängt natürlich sehr von der Verhaltensweise selbst ab und dazu gibt es gute Studien. Beispielsweise ein Glas Wasser in der Früh automatisch zu trinken, ohne dass es Intentionalität kostet, dauert elf Tage. Mit dem Rauchen aufzuhören, dauert viel länger. Durchschnittlich beträgt die Zeitspanne bis zur Gewohnheit ungefähr 70 Tage.

■ Belohnungen helfen

Um Gewohnheiten zu verstärken, eignen sich Belohnungen. Neues Verhalten muss belohnt werden. So kann beispielsweise im Zuge von Raucherentwöhnungsprogrammen der Patient angehalten werden, das pro Tag eingesparte Geld in ein Sparschwein zu werfen und das Geld am Ende des Monats auszugeben. Das kann schon einmal beispielsweise den Wert einer Winterjacke haben.

Neues Verhalten muss sich lohnen. Denn Gewohnheiten stehen in enger Verbindung zum Belohnungssystem. Wenn neues Verhalten sich nur „anstren-

gend“ anfühlt, wird das Gehirn schneller zu alten Gewohnheiten zurückkommen. Dies kann durch Belohnungen vermieden werden. Man nennt das „Deals mit sich selbst“. Ein Beispiel: Wenn jemand mit dem Fahrrad zur Arbeit gefahren ist, darf er sich abends eine Flasche Bier mehr genehmigen.

Bei einer Diät wird häufig der Fehler gemacht, die Anfangsziele in Kalorien zu messen, mit dem Ziel des Gewichtsverlusts. Allerdings ist es unmöglich, bei einer Diät mit 800 kcal eine Belohnung zu erkennen. Sinnvoll ist es, am Anfang nicht zu sehr auf den Kalorienverlust zu achten, sondern darauf, dass das Gehirn erkennt, dass das neue Verhalten doch gar nicht so schlecht ist. Dies gelingt durch Belohnungen.

■ Zusammenfassung

Prämotivational geht das menschliche Gehirn von drei Fragen aus: Ist es das Richtige? Will ich das wirklich? Kann ich das schaffen? Um Menschen zu motivieren, müssen gemeinsam mit dem Patienten alle drei Fragen mit „Ja“ beantwortet werden.

Die Frage des Patienten danach, ob er das Richtige tut, kann mit kluger Aufklärung beantwortet werden. Denn es geht dem Patienten nicht grundsätzlich darum, eine Fülle von Informationen zu erhalten, sondern um das Erlangen von

Sicherheit. Dies kann durch die Betonung positiver Inhalte erzielt werden.

Wollen kann erzeugt werden, indem bei den Patienten Bilder entstehen. Statistiken sind zur Motivation nicht geeignet. Die Zukunft muss visualisiert werden. Das erzeugt Widerstände, die aber nicht auf mangelnden Willen, sondern auf Ambivalenz zurückzuführen sind. Die Kunst des Arztes ist es, die Bedürfnisse des Patienten herauszufinden, den Frust zu erspüren und diese Emotionen mit einzubinden. Dann besteht die Möglichkeit des Erzeugens eines positiven Bildes, dem der Patient eher folgen kann.

Die Gestaltung und Umsetzung kann durch die Erstellung konkreter und detaillierter Pläne erleichtert werden. Die Pläne sollten wie ein Computerprogramm aufgebaut sein und viele Eventualitäten berücksichtigen („if-when“-Schleifen).

Am nachhaltigsten sind Verhaltensänderungen, wenn daraus Gewohnheiten entstehen. Verhaltensänderungen sollten nur in kleinen Schritten erfolgen und müssen immer wieder geübt werden, bis sie zur Gewohnheit werden. Die durchschnittliche Zeitspanne bis zum Entstehen einer Gewohnheit beträgt 70 Tage. Die Kombination einer Verhaltensänderung mit Belohnungen trägt maßgeblich zum Erfolg bei.

Schlafapnoe – Atemlos durch die Nacht*



A. Kugi

Nach der Einteilung des Schweregrades der obstruktiven Schlafapnoe (OSA) besteht eine mittelschwere Schlafapnoe bei einem Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI) zwischen ≥ 15 und < 30 . Bei einem AHI ≥ 30 spricht man von einer schweren OSA.

■ Epidemiologische Entwicklung

1993 wurden vier Prozent der Männer und zwei Prozent der Frauen mit einem OSA mit AHI ≥ 5 und erhöhter Tagesmüdigkeit diagnostiziert [1]. Zieht man nur den AHI > 15 als Kriterium einer klinisch relevanten Schlafapnoe heran, waren 2013 davon 13 Prozent der Männer und sechs Prozent der Frauen betroffen [2] und 2015 bereits 49,7 Prozent der Männer und 23,4 Prozent der Frauen [3].

In der HypnoLaus-Studie [3] wurden über 2.100 Personen untersucht. Die bereits bekannten Hauptrisikofaktoren für das Vorhandensein einer schlafassoziierten Atemstörung waren Geschlecht, Alter, BMI, Halsumfang, Hüfte-Taille-Verhältnis bei Frauen und Schnarchen. Auch bei schlanken Frauen nimmt mit zunehmendem Alter die Inzidenz eines Schlafapnoesyndroms zu. Dies hängt mit dem Östrogenabfall und der Gesichtsanatomie zusammen. In der HypnoLaus-Studie fand sich kein Zusammenhang zwischen der Tagesmüdigkeit (definiert als Epworth Sleepiness Scale > 10) und dem AHI. In dieser Studie konnte eine hohe Assoziation einer schlafassoziierten Atemstörung mit Begleiterkrankungen wie Diabetes mellitus, metabolisches Syndrom, Hypertonie und Depression gezeigt werden. In der vierten AHI-Quartile (AHI $> 20,6$) lag die OR für Diabetes bei 2,0, für metabolisches Syndrom bei 2,8, für Hypertonie bei 1,6 und für Depression bei 1,9.

Diese hohen Prävalenzzahlen ergeben sich aus den neuesten Definitionen für respiratorische Ereignisse sowie neuen, genaueren diagnostischen Techniken, die in allen modernen Schlaflabors verwendet werden. Definitionsgemäß beinhalteten die Kriterien für die Diagnose einer schlafbezogenen Atemstörung eine Atemflusseinschränkung um 30 %, eine Sauerstoffsättigung von 3 % bzw. einen zusätzlichen Arousal.

Darüber hinaus fand sich eine steigende Zahl von Apnoe- und Hypopnoe-Ereignissen pro Stunde in Assoziation mit steigenden Komorbiditäten. Diese Ergebnisse indizieren, dass Schlafapnoe als eine Erkrankung mit einem kontinuierlichen Spektrum und nicht als Ja/Nein-Diagnose gesehen werden sollte. Hochrisikopersonen für Apnoe-assoziierte Komplikationen sollten identifiziert werden, um gezielt eine Therapie initiieren zu können.

■ Klassifikation der schlafbezogenen Atemstörungen

Die Klassifikation der schlafbezogenen Atemstörungen wurde im ICSD-3 (International Classification of Sleep Disorder) 2014 neu publiziert. Dabei zählen zu den schlafbezogenen Atemstörungen Erkrankungen, die ein abnormes Atemmuster aufweisen (Schlafapnoe), aber auch solche, die ein abnormes Atemvolumen kennzeichnet (Hypoventilationssyndrome). Beide können auch gemeinsam auftreten. Grundsätzlich werden vier Formen unterschieden:

- Obstruktives Schlafapnoesyndrom
- Zentrale Schlafapnoesyndrome
- Schlafbezogene Hypoventilationssyndrome
- Nächtliche Hypoxämie

Die rein nächtliche Hypoxämie wurde dabei neu aufgenommen, definiert als Sauerstoffsättigung < 90 % über fünf Minuten bei Kindern, < 88 % bei Erwachsenen.

Zum obstruktiven Schlafapnoesyndrom existieren im ICSD-3 zwei Definitionen. Die einfachere Definition verlangt 15 oder mehr vorwiegend obstruktive respiratorische Ereignisse (Apnoe, Hy-

popnoe oder RERA) pro Stunde Schlaf, gemessen entweder mittels Polysomnographie oder ambulanter Methode. Hier wird der neuere Begriff des „REI“ geprägt, das bedeutet „Respiratory Event Index“ bzw. respiratorischer Ereignis-Index als Messparameter in der ambulanten Messung/Polygraphie. Bei der zweiten Definition wurden die zur Diagnose gehörigen Symptome teilweise neu gefasst, teilweise wesentlich erweitert: „... mindestens fünf respiratorische Ereignisse pro Stunde Schlaf in Kombination mit einem weiteren Symptom“:

- Schläfrigkeit, unerholsamer Schlaf, Fatigue oder Insomnie,
- Erwachen mit Atemnot, nach Luft schnappen oder Würgen,
- Bettpartner berichtet habituelles Schnarchen, Atempausen oder beides sowie
- eine bereits vorhandene Diagnose wie Hypertonie, koronare Herzerkrankung, Herzinsuffizienz, Vorhofflimmern, Hirninfarkt, Diabetes mellitus Typ 2, affektive Störung oder kognitive Dysfunktion liegt vor.

Die zentralen Schlafapnoesyndrome werden folgendermaßen unterteilt:

- Zentrale Schlafapnoe ohne Cheyne-Stokes-Atmung: zumindest fünf zentrale Apnoen/Hypopnoen und eines der folgenden Symptome:
 - Schläfrigkeit
 - Ein- oder Durchschlafstörung, häufiges Erwachen oder unerholsamer Schlaf
 - Kurzatmigkeit beim Erwachen
 - fremdanamnestic berichtete Apnoen
- Zentrale Schlafapnoe mit Cheyne-Stokes-Atmung: Als Besonderheit gilt, dass die oben genannten Symptome nicht vorliegen müssen, wenn der Betroffene unter Vorhofflimmern, Herzinsuffizienz oder einer neurologischen Störung leidet.

Komplexe Apnoe unter PAP-Einleitung („treatment emergent central apnea“): wurde als eigenständige Diagnose neu aufgenommen. Zunehmend klinische Bedeutung erlangt die zentrale Schlafapnoe durch Medikamente (Opiate), insbesondere im Zusammenhang mit beispielsweise Übergewicht oder COPD.

*Vortrag von OÄ Dr. Angelika Kugi, Abteilung für Innere Medizin, LKH Villach, „Brennpunkt Wissenschaft – Pneumologie“, Fa. Chiesi Pharmaceuticals GmbH, Fuschl, Jänner 2016

Schlafbezogene Hypoventilationssyndrome liegen definitionsgemäß dann vor, wenn entweder 55 mmHg CO₂ über mindestens 10 Minuten überschritten werden oder ein Anstieg von wenigstens 10 mmHg auf mehr als 50 mmHg über mindestens 10 Minuten vorliegt. Zu den Hypoventilationsstörungen nach ICSD-3 gehören:

- Adipositas-Hypoventilationssyndrom (gewinnt zunehmend an Bedeutung, bei einem BMI 35–49 in 27 % auftretend)
- Kongenitale zentrale alveoläre Hypoventilationsstörung (vormals Undine-Syndrom)
- Hypoventilation durch Medikation oder Substanzgebrauch
- Hypoventilation bedingt durch körperliche Erkrankung:
 - Neuromuskuläre Erkrankungen (amyotrophe Lateralsklerose, Myasthenia gravis, Rückenmarksverletzungen, toxische oder metabolische Myopathien, Zwerchfellparen)
 - Brustwanderkrankungen (Kyphoskoliose)
 - Overlapsyndrom (Kombination eines OSAS mit einer Hypoventilation bei COPD)

■ Komorbiditäten

Die Schlafmedizin wird zunehmend interdisziplinär. Neben verschiedenen internistischen Spezialisten (Kardiologen, Hepatologen, Nephrologen) sind unter anderem Neurologen (z. B. Epilepsie), Psychiater (z. B. kognitive Dysfunktionen, Demenz), Pneumologen, HNO-Ärzte, Zahnärzte (Anfertigen von Schienen), Pädiater, Gynäkologen (Klimakterium, Schwangerschaft), Ophthalmologen, Gefäßchirurgen und Urologen damit befasst.

Mechanismen, die bei OSA zur Entwicklung einer kardiovaskulären Erkrankung führen, sind Hypoxämie, Hyperkapnie, Schwankungen des intrathorakalen Drucks, Reoxygenierung und Arousals.

Pathomechanismen

Diese Faktoren führen zu sympathischen Überaktivierungen mit Vasokonstriktion, akuter Tachykardie, sowie akutem Blutdruckanstieg. Darüber hinaus kommt es zu akuter diastolischer Dysfunktion, der linksventrikuläre Stress

steigt an, es kommt zu Veränderung im linken Vorhof, zu Veränderungen am Gerinnungssystem und als wesentlicher Mechanismus zu systemischer Inflammation und Überschwemmung des Körpers mit Sauerstoffradikalen und letztendlich zu endothelialer Dysfunktion.

Schlüsselfaktoren sind Hypoxämie und Reoxygenation, die zu Atherosklerose führen [4]. Die intermittierende Hypoxämie bei OSA führt u.a. zu Aktivierung von NADPH-Oxidase und Xanthinoxidase in verschiedensten Zellen unseres Körpers (z. B. Endothelzelle, glatte Muskelzelle, Granulozyten etc.) und das wiederum führt zur Entstehung von freien Sauerstoffradikalen, die direkt zytotoxisch wirken. Die Folge davon ist eine NO-Defizienz sowie eine Hochregulierung des NF-κB, welches einen Masterregulator bei der Entstehung von inflammatorischen Zytokinen darstellt. Dies wiederum führt zu endothelialer Dysfunktion und zu Atherosklerose.

Neben dem genannten Prozess können freie Sauerstoffradikale auch exogen entstehen (Zigarettenrauch, ionisierende Strahlung, Umweltverschmutzung), werden aber auch physiologischer Weise endogen gebildet. Dabei stellen sie Abfallprodukte des normalen Sauerstoffmetabolismus dar.

Ein weiterer Faktor, der bei intermittierender Hypoxie bei OSA für die Entstehung einer Atherosklerose eine Rolle spielt, sind Leukotriene [5]. Leukotriene sind aktive Lipidmediatoren, deren Produktion beim OSA-Patienten deutlich erhöht ist und mit dem Schweregrad der intermittierenden Hypoxämie und damit mit der Intima-Media-Dicke korreliert. Beim Normalgewichtigen kann CPAP die Leukotrienproduktion reduzieren.

Etliche In vitro-Studien geben Hinweise darauf, dass Leukotrienantagonisten bei der Behandlung der mit OSA assoziierten Atherosklerose eine Rolle spielen. Eine Studie konnte nachweisen, dass der Leukotrien-Rezeptorantagonisten Montelukast unter bestimmten Bedingungen das Herzinfarkt- und Schlaganfallrisiko reduziert [6].

Herzerkrankungen

Die intermittierende Hypoxämie triggert nächtliche kardiale Ischämien und Herzinfarkt [7]. Unabhängiger Prädik-

tor für den plötzlichen Herztod ist der Grad der nächtlichen Desaturation und nicht der AHI. Darüber hinaus stellt die intermittierende Hypoxie den wichtigsten Träger für OSA-induziertes Vorhofflimmern dar. Vorhofflimmern wiederum tritt umso häufiger auf, je ausgeprägter die nächtlichen Desaturationen sind.

Arterielle Hypertonie

Auch für die Entstehung der arteriellen Hypertonie ist die intermittierende Hypoxie von Bedeutung, wobei auch hier der ODI (Oxygen Desaturationsindex) dem AHI als Vorhersagewert deutlich überlegen ist [8].

Nachgewiesen werden konnte, dass OSA einen unabhängigen, eigenständigen Risikofaktor für die Entwicklung einer arteriellen Hypertonie darstellt [9]. Eine Schlafatemstörung tritt bei 30 bis 45 Prozent aller Hypertoniker auf, bei 80 Prozent der Non-Dipper. Umgekehrt haben 67 Prozent der Patienten mit neu diagnostizierter OSA eine arterielle Hypertonie.

Der Effekt einer CPAP-Therapie auf den Blutdruck ist insgesamt nur moderat, kann deutlicher ausfallen bei hochgradiger OSA mit Tagesschläfrigkeit, bei schwer zu kontrollierender Hypertonie und vor allem bei besserer CPAP-Adhärenz [10, 11].

Koronare Herzkrankheit (KHK)

30 bis 60 Prozent der KHK-Patienten weisen eine OSA auf. Umgekehrt hat ein Viertel der Patienten mit OSA auch eine KHK. OSA stellt einen unabhängigen Risikofaktor für KHK dar [12, 13]. Bei vorliegendem OSA erleiden Patienten nach einer perkutanen koronaren Intervention signifikant häufiger (OR 7) schwerwiegende kardiale und zerebrovaskuläre Ereignisse [14].

Auch bei Frauen führt eine hochgradige OSA zu erhöhter kardiovaskulärer Mortalität (Herzinfarkt, Herzinsuffizienz, Arrhythmie, Schlaganfall) [15]. Dies gilt auch für ältere Patienten (≥ 65 Jahre).

Ältere Patienten

Wie bei Frauen senkt CPAP auch bei älteren Patienten die kardiovaskuläre Mortalität. CPAP verbessert laut einer rezenten Studie bei älteren Patien-

ten (> 75 Jahre mit schwerer OSA) zudem die Lebensqualität, schlafbezogene Symptome, Blutdruck, neurokognitive Testverfahren, Auftreten von Angststörungen und Depressionen [16]. Bei Patienten mit Morbus Alzheimer verringert CPAP-Therapie den kognitiven Abbau [17].

Herzrhythmusstörungen

Ein schweres OSA kann Herzrhythmusstörungen wie Sinusarrest und AV-Blockierungen auslösen [18]. Die größte Bedeutung kommt jedoch dem Vorhofflimmern zu. Pathomechanistisch gesehen führen repetitive OSA-Episoden zu kardialen Remodelling [19]. Dabei spielen u.a. die Aktivierung des autonomen Nervensystems, direkte Veränderungen am linken Ventrikel (Hypertrophie) und linken Vorhof (Vergrößerung) sowie die diastolische Dysfunktion eine Rolle [20].

Die OSA stellt einen signifikanten Risikofaktor für Vorhofflimmern dar (OR 1,53) [21]. Bis zur Hälfte der Patienten mit Vorhofflimmern weisen eine OSA auf (ORBIT-AF Register) [22]. Von großer Bedeutung ist die Tatsache, dass OSA das Risiko für ein Vorhofflimmer-Rezidiv nach elektrischer Kardioversion erhöht [23]. Bei Katheter-Ablation haben OSA-Patienten sogar ein dreifach erhöhtes Risiko für ein Wiederauftreten von Vorhofflimmern [24].

Schlaganfall

Mehr als die Hälfte der hospitalisierten Schlaganfallpatienten leidet an schlafbezogenen Atmungsstörungen. Die unbehandelte moderate und schwere OSA stellt einen unabhängigen Risikofaktor für einen Schlaganfall dar, welches um das Dreifache erhöht ist [25]. Darüber hinaus ist eine OSA häufiger bei Patienten mit Schlaganfällen unbekannter Ursache (kryptogen) und bei rezidivierenden Schlaganfällen zu finden [26]. OSA-assoziierte Schlaganfälle treten bevorzugt in den frühen Morgenstunden bzw. beim/nach dem Aufwachen auf [27]. Schlaganfallpatienten sollten daher auf atembegogene Schlafstörungen gescreent werden.

Diabetes mellitus

Bei OSA-Patienten sollte an einen gestörten Glukosestoffwechsel gedacht und auch danach gefragt werden. 30 Prozent weisen einen Diabetes mellitus auf,

20 Prozent eine prädiabetische Stoffwechsellage [28, 29]. Umgekehrt leiden 39 Prozent der Typ 2-Diabetiker an einer symptomatischen OSA, bei adipösen Diabetikern sind es sogar 86 Prozent. Der Schweregrad der OSA beeinflusst den HbA1c-Wert deutlich. Ein signifikant positiver Einfluss auf die Glukosestoffwechselparameter lässt sich durch CPAP-Therapie erzielen.

Niereninsuffizienz

Bei Patienten mit Niereninsuffizienz beträgt die Prävalenz einer OSA 50 Prozent [30]. Vor allem bei chronischer Niereninsuffizienz liegt allerdings oft keine typische OSA-Symptomatik vor [31].

Eine chronische Niereninsuffizienz entsteht nicht nur auf dem Weg der beschriebenen Pathomechanismen, sondern kann umgekehrt auch durch Neuropathie und Myopathie eine obstruktive Schlafapnoe verursachen.

Schwangerschaft

Hypertensive schwangere Frauen, die schnarchen, haben häufig eine moderat bis hochgradig obstruktive Schlafapnoe. Mit obstruktiver Schlafapnoe sind EPH-Gestose, Präeklampsie, vermindertes Wachstum des Fötus, Sectio sowie Frühgeburtlichkeit assoziiert [32].

Krebserkrankungen

Bei Krebserkrankungen spielen Hypoxie-induzierte Faktoren, die im Sinne einer Angiogenese, Zellproliferation und metabolischer Adaptation auf die Tumorprogression wirken, eine große Rolle [33]. Die Wisconsin-Sleep-Cohort-Study mit einem Follow-up über 22 Jahre konnte zeigen, dass eine moderate bis schwere schlafbezogene Atemstörung die Krebsmortalität signifikant erhöht [34].

Eine Reihe von Fragen bleibt jedoch offen, beispielsweise ob die OSA nur einen prognostischen oder auch einen ätiologischen Faktor in der Krebsentstehung darstellt; des Weiteren, welchen Einfluss die CPAP-Therapie hat und für welche Krebsarten und Lokalisationen dies Gültigkeit hat.

OSA und Führerschein

Mit 31.12.2015 ist eine EU-Gesetzesnovelle in Kraft getreten, die sinngemäß Folgendes besagt: Führerscheinbewerber oder Fahrzeugführer, bei de-

nen der Verdacht auf ein mittelschweres oder schweres OSA besteht, benötigen ein medizinisches Gutachten, bevor eine Fahrerlaubnis erteilt oder erneuert wird. Besteht ein mittelschweres oder schweres OSA, sind regelmäßige ärztliche Kontrollen erforderlich.

■ Therapie

Die Therapie der schlafbezogenen Atmungsstörungen ist komplexer geworden, weil Patienten mehrere Krankheitsbilder in sich vereinen können und daher Geräte entwickelt wurden, die unterschiedlichsten Anforderungen gerecht werden können. Mit den neueren Beatmungsmodi kann Patienten die nächtliche Atemtherapie angenehmer gestaltet und so die Adhärenz erhöht werden. Mit sogenannten Hybridgeräten kann gleichzeitig druck- und volumengesichert beatmet werden.

Als Beatmungsmodi bei obstruktiver Schlafapnoe stehen grundsätzlich ein fixer CPAP, BPAP (Bilevel positiver Atemwegsdruck), APAP (Auto-adjusting Positive Airway Pressure) und die expiratorische Druckabsenkung (für Patienten, die subjektiv erschwert gegen den konstanten positiven Druck ausatmen können) zur Verfügung.

Beim APAP wird mittels forcierter Oszillationstechnik (FOT) dem Atemstrom kontinuierlich ein oszillierender Druck aufgeprägt. Der Vorteil besteht in geringerem Druck beim Einschlafen sowie geringerem mittlerem Behandlungsdruck im Verlauf der Nacht. Der Nachteil liegt im meist höherem Spitzendruck durch Fehlsteuerung insbesondere bei Leckage. Angewendet wird der APAP vor allem bei Patienten mit höherem Druckbedarf, bei lageabhängiger und REM-Schlaf-assoziiierter OSA.

Eine weitere innovative, teure und aufwendige therapeutische Möglichkeit bei CPAP-Noncompliance besteht in der Nervus-hypoglossus-Stimulation (NHS, Zungenschrittmacher). Bei selektionierten Patienten kann damit eine AHI-Reduktion von 29 auf 9 erzielt werden.

Eine rezente Studie mit adaptiver Servoventilation (ASV) zur Behandlung der Cheyne-Stoke-Atmung bei über 1.300 Patienten mit systolischer Herzinsuffizienz fand eine signifikant erhöhte Ge-

samt mortalität und insbesondere kardiovaskuläre Mortalität in der ASV-Gruppe im Vergleich zu einer Kontrollgruppe (SERVE-HF) [35]. Die Ursachen für die gesteigerte Mortalität sind nicht geklärt. Eine weitere mögliche Behandlung der Cheyne-Stoke-Atmung besteht in der Zwerchfellstimulation.

Häufig sind neben dem pathophysiologischen Wissen Zeit und Geduld erforderlich, um eine effektive und vom Patienten akzeptierbare Therapie festzulegen.

Literatur:

- Young T, Palta M, Dempsey J et al. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med* 1993; 328: 1230–5.
- Peppard PE, Young T, Barnet JH et al. Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults. *Am J Epidemiol* 2013; 177: 1006–14.
- Heinzer R, Vat S, Marques-Vidal P et al. Prevalence of sleep-disordered breathing in the general population: the HypnoLaus study. *Lancet Respir Med* 2015; 3: 310–8.
- Dumitrescu R, Heitmann J, Seeger W et al. Obstructive sleep apnea, oxidative stress and cardiovascular disease: lessons from animal studies. *Oxid Med Cell Longev* 2013; 2013: 234631.
- Stanke-Labesque F, Pepin JL, Gautier-Veyret E et al. Leukotrienes as a molecular link between obstructive sleep apnoea and atherosclerosis. *Cardiovasc Res* 2014; 101: 187–93.
- Ingelsson E, Yin L, Back M. Nationwide cohort study of the leukotriene receptor antagonist montelukast and incident or recurrent cardiovascular disease. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 129: e702.
- Dewan NA, Nieto FJ, Somers VK. Intermittent hypoxemia and OSA: implications for comorbidities. *Chest* 2015; 147: 266–74.
- Tkacova R, McNicholas WT, Javorsky M et al. Nocturnal intermittent hypoxia predicts prevalent hypertension in the European Sleep Apnoea Database cohort study. *Eur Respir J* 2014; 44: 931–41.
- Konecny T, Kara T, Somers VK. Obstructive sleep apnea and hypertension: an update. *Hypertension* 2014; 63: 203–9.
- Bratton DJ, Stradling JR, Barbe F, Kohler M. Effect of CPAP on blood pressure in patients with minimally symptomatic obstructive sleep apnoea: a meta-analysis using individual patient data from four randomised controlled trials. *Thorax* 2014; 69: 1128–35.
- Muxfeldt ES, Margallo V, Costa LM et al. Effects of continuous positive airway pressure treatment on clinic and ambulatory blood pressures in patients with obstructive sleep apnea and resistant hypertension: a randomized controlled trial. *Hypertension* 2015; 65: 736–42.
- Shahar E, Whitney CW, Redline S et al. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease: cross-sectional results of the Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 19–25.
- Peker Y, Carlson J, Hedner J. Increased incidence of coronary artery disease in sleep apnoea: a long-term follow-up. *Eur Respir J* 2006; 28: 596–602.
- Loo G, Tan AY, Koo CY et al. Prognostic implication of obstructive sleep apnea diagnosed by post-discharge sleep study in patients presenting with acute coronary syndrome. *Sleep Med* 2014; 15: 631–6.
- Campos-Rodriguez F, Martinez-Garcia MA, de la Cruz-Moron I et al. Cardiovascular mortality in women with obstructive sleep apnea with or without continuous positive airway pressure treatment: a cohort study. *Ann Intern Med* 2012; 156: 115–22.
- Martinez-Garcia MA, Chiner E, Hernandez L et al. Obstructive sleep apnoea in the elderly: role of continuous positive airway pressure treatment. *Eur Respir J* 2015; 46: 142–51.
- Troussiere AC, Charley CM, Salleron J et al. Treatment of sleep apnoea syndrome decreases cognitive decline in patients with Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014; 85: 1405–8.
- Grimm W, Hoffmann J, Menz V et al. Electrophysiologic evaluation of sinus node function and atrioventricular conduction in patients with prolonged ventricular asystole during obstructive sleep apnea. *Am J Cardiol* 1996; 77: 1310–4.
- Iwasaki YK, Kato T, Xiong F et al. Atrial fibrillation promotion with long-term repetitive obstructive sleep apnea in a rat model. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64: 2013–23.
- Latina JM, Estes NA, 3rd, Garlitski AC. The Relationship between Obstructive Sleep Apnea and Atrial Fibrillation: A Complex Interplay. *Pulm Med* 2013; 2013: 621736.
- Chao TF, Liu CJ, Chen SJ et al. Incidence and risk of atrial fibrillation in sleep-disordered breathing without coexistent systemic disease. *Circ J* 2014; 78: 2182–7.
- Holmqvist F, Guan N, Zhu Z et al. Impact of obstructive sleep apnea and continuous positive airway pressure therapy on outcomes in patients with atrial fibrillation-Results from the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF). *Am Heart J* 2015; 169: e642.
- Linz D, Hohl M, Ukena C et al. Obstructive respiratory events and premature atrial contractions after cardioversion. *Eur Respir J* 2015; 45: 1332–40.
- Gibson DN, Di Biase L, Mohanty P et al. Stiff left atrial syndrome after catheter ablation for atrial fibrillation: clinical characterization, prevalence, and predictors. *Heart Rhythm* 2011; 8: 1364–71.
- Redline S, Yenokyan G, Gottlieb DJ et al. Obstructive sleep apnea-hypopnea and incident stroke: the sleep heart health study. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182: 269–77.
- Johnson KG, Johnson DC. Frequency of sleep apnea in stroke and TIA patients: a meta-analysis. *J Clin Sleep Med* 2010; 6: 131–7.
- Arzt M, Young T, Peppard PE et al. Dissociation of obstructive sleep apnea from hypersomnolence and obesity in patients with stroke. *Stroke* 2010; 41: e129–34.
- Rajan P, Greenberg H. Obstructive sleep apnea as a risk factor for type 2 diabetes mellitus. *Nat Sci Sleep* 2015; 7: 113–25.
- Feng Y, Zhang Z, Dong ZZ. Effects of continuous positive airway pressure therapy on glycaemic control, insulin sensitivity and body mass index in patients with obstructive sleep apnoea and type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *NPJ Prim Care Respir Med* 2015; 25: 15005.
- Sakaguchi Y, Shoji T, Kawabata H et al. High prevalence of obstructive sleep apnea and its association with renal function among nondialysis chronic kidney disease patients in Japan: a cross-sectional study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6: 995–1000.
- Nicholl DD, Ahmed SB, Loewen AH et al. Clinical presentation of obstructive sleep apnea in patients with chronic kidney disease. *J Clin Sleep Med* 2012; 8: 381–7.
- Fung AM, Wilson DL, Lappas M et al. Effects of maternal obstructive sleep apnoea on fetal growth: a prospective cohort study. *PLoS One* 2013; 8: e68057.
- Vaupel P. The role of hypoxia-induced factors in tumor progression. *Oncologist* 2004; 9 (Suppl 5): 10–7.
- Nieto FJ, Peppard PE, Young T et al. Sleep-disordered breathing and cancer mortality: results from the Wisconsin Sleep Cohort Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 186: 190–4.
- Cowie MR, Woehrle H, Wegscheider K et al. Adaptive servo-ventilation for central sleep apnea in systolic heart failure. *N Engl J Med* 2015; 373: 1095–105.

Therapieresistente Pneumonien – doch behandelbar?*



A. Valipour

Eine Pneumonie durchläuft grundsätzlich einige Stadien, die sowohl radiologisch wie auch pathologisch und klinisch charakterisiert sind. Im Normalfall verläuft die Pneumonie

über das Stadium der Anschoppung über die rote, graue und gelbe Hepatisation zu Resorption und Karnifikation. Im Fall einer chronischen Pneumonie verbleibt diese im Stadium der Hepatisation.

■ Risikofaktoren

Risikofaktoren für eine ambulant erworbene Pneumonie („community acquired pneumonia“, CAP) sind u.a. Zigarettenrauch, fortgeschrittenes Alter, rezente Influenzainfektion und die Therapie mit Kortikosteroiden. Für das Risiko des Auftretens einer Pneumonie unter einer Therapie mit inhalativen Kortikosteroiden (ICS) gibt es einerseits eine Dosis-Wirkungs-Beziehung, zum anderen Unterschiede zwischen den einzelnen Substanzklassen. Fluticasonpropionat weist diesbezüglich das größte Risiko auf, wobei dieses Risiko mit steigender Dosis deutlich zunimmt. Als Beispiel dafür sei eine Studie zitiert, in der Fluticason mit Budesonid verglichen wurde [1].

■ Diagnostik

Für die Diagnosestellung einer CAP ist die klinische Symptomatik allein ungenügend, da sie in Summe eine Trefferwahrscheinlichkeit von nur etwa 50 Prozent hat. Für die Diagnostik der CAP existiert ein Algorithmus [2]: Bei vorhandenen Symptomen und abnormen Vitalparametern wird ein Lungenröntgen veranlasst. Sind die Vitalparameter nicht abnorm, aber die physikalische

Krankenuntersuchung auffällig (Rasselgeräusche, herabgesetzte Atemgeräusche oder Bronchialatmen), ist ebenso ein Lungenröntgen zu veranlassen. Ist die klinische Untersuchung unauffällig und die Wahrscheinlichkeit für eine Morbidität gering, im Fall die CAP nicht entdeckt wird, ist ein Lungenröntgen nicht erforderlich.

Hilfestellung zur Stratifizierung der Notwendigkeit einer Krankenhauseinweisung leistet der CRB-65-Score. Dieser vergibt je einen Punkt für die Merkmale Verwirrtheit, Atemfrequenz $\geq 30/\text{min}$, Blutdruck systolisch $< 90 \text{ mmHg}$ und/oder diastolisch $\leq 60 \text{ mmHg}$, Alter über 65 Jahre. Vor allem hohe Atemfrequenz und niedriger Blutdruck stellen Merkmale dar, die auf ein hohes Morbiditäts- bzw. Mortalitätsrisiko hinweisen. Bei einem CRB-65-Score > 2 ist eine Krankenhauseinweisung unbedingt erforderlich.

■ Erregerspektrum

Im Bereich des nachgewiesenen Erregerspektrums bei nicht hospitalisierten Patienten sind laut Kompetenznetzwerk CAPNETZ Streptokokken (38 % der Patienten) nach wie vor führend, mittlerweile gefolgt von atypischen Keimen wie Chlamydien (21 %) oder Mykoplasmen (8 %). In 17 Prozent der Fälle können respiratorische Viren nachgewiesen werden [3]. In der Hälfte der Fälle kann kein Erreger nachgewiesen werden. Mit zunehmender Morbidität – und damit vermehrter Krankenhauseinweisung – verändert sich das Erregerspektrum von grampositiven zu gramnegativen Keimen.

■ Therapie der CAP

Die klassische CAP wird nach der S3-Leitlinie mit Aminopenicillin für 5–7 Tage behandelt, alternativ mit Makroliden für 3–7 Tage [4]. Eine rezente Studie hat gezeigt, dass die intravenöse Gabe von Methylprednisolon bei hospitalisierten Patienten mit schwerer CAP zu signifikant geringerem Therapieversagen im Vergleich zu Placebo geführt

hat [5]. Darüber hinaus wiesen laut einer Studie COPD-Patienten, die ICS erhielten und wegen einer Pneumonie stationär aufgenommen wurden, ein signifikant besseres Überleben im Vergleich zu Patienten ohne ICS auf [6].

Risikofaktoren für das Therapieversagen bei Pneumonie sind neben Alter vor allem Komorbiditäten, multilobuläre Pneumonie, Pleuraerguss, Kavitationen, eine gramnegative Pneumonie, Leukopenie sowie diskordante Therapie [7].

■ Therapieresistenz

Als therapieresistent gilt eine Pneumonie, wenn es innerhalb von zwei Wochen zu einer weniger als 50-prozentigen Abnahme der radiologischen Veränderungen kommt bzw. diese keine vollständige Rückbildung innerhalb von vier Wochen zeigen [8]. Für eine Verzögerung der Resolution spielen vor allem Komorbiditäten eine Rolle, allen voran die COPD, des Weiteren Alkoholismus, neurologische Erkrankungen mit Dysphagie, Herzinsuffizienz, Diabetes mellitus u.a. Durch diese Krankheitsbilder werden die mukoziliäre Clearance, die zelluläre Immunantwort und/oder der lymphatische Abfluss beeinträchtigt, wodurch es zu einer verspäteten Resolution der pulmonalen Entzündung und/oder zu einem mangelhaften initialen Ansprechen auf die meist empirisch eingeleitete Antibiotikatherapie kommen kann.

Infektiöse und nicht infektiöse Ursachen

Darüber hinaus sind seltenere infektiöse Ursachen für pulmonale Infiltrate bei entsprechender Anamnese und Risikofaktoren in Betracht zu ziehen. Zu diesen zählen neben Tuberkulose (Ältere, HIV, Migranten, TNF-Alpha-blocker-Therapie) atypische Mykobakterien, Nokardiose, Aktinomykose oder Pilzkrankungen.

Vor allem die Prävalenz der atypischen Mykobakteriose ist im Steigen begriffen. Bronchiektasien bei COPD sowie auch HIV oder niedriger BMI prädisponieren für eine atypische Mykobakteriose. Die Symptome bestehen in chroni-

*Vortrag von Priv.-Doz. Dr. Arschang Valipour, I. Interne Lungenabteilung mit Intensivstation, Ludwig-Boltzmann-Institut für COPD und Pneumologische Epidemiologie, Otto-Wagner-Spital, Wien, „Brennpunkt Wissenschaft – Pneumologie“, Fa. Chiesi Pharmaceuticals GmbH, Fuschl, Jänner 2016

schem Husten, Auswurf, Hämoptysen, Krankheitsgefühl und Gewichtsverlust. Radiologisch finden sich peribronchiale Noduli, ein „Tree in Bud“-Muster, zylindrische Bronchiektasien sowie irreguläre, kavernöse Infiltrate. Die Diagnostik wird durch Sputumkultur und PCR gestellt. Eine Therapie ist nicht immer erforderlich. Falls beispielsweise die Kavernen relativ groß sind oder der Patient wiederholt wegen Infekten stationär aufgenommen werden muss, sollte eine Dreierkombination bestehend aus Rifampicin, Ethambutol und Clarithromycin für zwölf bis 18 Monate eingesetzt werden. Eine konsequente Therapie könnte bei COPD-Patienten die Exazerbationsrate reduzieren.

Bei etwa 20 Prozent der Fälle von verzögerter Heilung bei CAP liegt eine nicht infektiöse Ursache zugrunde [9]. Hierzu zählen autoimmuninflammatorische Lungenerkrankungen, Medikamente, Vaskulitis, Pulmonalembolie sowie Lungenödem.

Kryptogen organisierende Pneumonie (COP)

Zu den autoimmuninflammatorischen Erkrankungen zählt die kryptogen organisierende Pneumonie (COP), die häufig in der fünften bis sechsten Lebensdekade auftritt und in bis zu 80 Prozent als idiopathisch einzustufen ist. Symptome imponieren anfangs häufig influenzaähnlich und bestehen in Husten, Dyspnoe, Fieber sowie allgemeinem Krankheitsgefühl. Die radiologischen Befunde sind sehr heterogen mit häufig bilateralen Infiltraten, GGOs („ground glass opacities“, Milchglasstrübungen) und Konsolidierung. In der Lungenfunktionsuntersuchung besteht vor allem eine Restriktion mit Diffusionsstörung, bei 20 Prozent kommt es zu einer Obstruktion. Die Diagnostik erfolgt entweder mittels Bronchoskopie, mittels CT-gezielter Biopsie oder mittels videoassistierter Thorakoskopie (VATS). Histologisch zeigen sich Granulationsgewebeknospen in den kleinen Atemwegen, Fibro(myo)-blasten sowie interstitielle Entzündung.

Eine COP kann auch sekundär verursacht sein, beispielsweise postinfektiös, im Zuge einer medikamentösen Therapie (z. B. Amiodaron, Betablocker, Sulfasalazin etc.), bei rheumatoider Grunderkrankung, Radiatio, inhalativer Noxe, sowie bei Malignomen. Eine Therapie kann bei milden Erkrankungsformen entfallen, oder es können eventuell Makrolide als Alternative zu oralen Kortikosteroiden verabreicht werden. Die Standardtherapie für moderate bis schwere Erkrankungsformen besteht in Prednisolon für ein bis drei Monate, danach Reduktion mit einer gesamten Therapiedauer von neun bis zwölf Monaten. Die Heilungsrate liegt bei 65 bis 80 Prozent.

Idiopathische akute eosinophile Pneumonie

Die idiopathische akute eosinophile Pneumonie beginnt dramatisch mit akuter Symptomatik und dem Bild einer schweren Erkrankung – teilweise intensivpflichtig – mit Dyspnoe, Husten, Fieber und schwerer Hypoxämie [10]. Es finden sich ausgedehnte bilaterale Infiltrate. Häufig sind die Patienten jünger und es gibt Hinweise darauf, dass die Entstehung mit aggressivem Rauchverhalten zu tun hat. Diskutiert wird als Risikofaktor des Weiteren inhalative Staubbelaftung, auch eine medikamenteninduzierte nicht idiopathische Form ist möglich.

Für die Diagnose ist eine bronchoalveoläre Lavage erforderlich (> 25 % Eosinophile), denn eine Eosinophilie im peripheren Blutbild ist nicht zwingend vorhanden. Eosinophile sind auch im Pleurapunktat nachweisbar. Die Therapie besteht in der Gabe von systemischen Kortikosteroiden, wobei über die Behandlungsdauer (in Studien vier Wochen bis drei Monate) diskutiert wird. In der Regel sprechen die Patienten auf die Therapie sehr gut an. Eine Rauchabstinenz ist erstrebenswert.

Idiopathische chronische eosinophile Pneumonie

Im Gegensatz zur akuten Form findet sich bei der idiopathischen chronischen

eosinophilen Pneumonie häufiger eine Eosinophilie im Blut sowie erhöhtes IgE in der Hälfte der Fälle. Die Symptomatik verläuft subakut, in der Radiologie findet sich ein buntes Bild mit häufig bilateralen Infiltraten. Die Therapie erfolgt mit peroralem Kortikosteroid über mehr als drei Monate bis dauerhaft. Die Prognose ist gut, allerdings ist die Rezidivrate hoch.

Die Diagnostik der therapieresistenten Pneumonie orientiert sich nach einem Algorithmus, der ausgehend von einer bildgebenden Diagnostik hin zu einer funktionellen Abklärung und/oder invasiven Biotik (z. B. Bronchoskopie) führt. Die Therapie richtet sich nach der zugrunde liegenden Ursache.

Literatur:

1. Suissa S, Patenaude V, Lapi F, Ernst P. Inhaled corticosteroids in COPD and the risk of serious pneumonia. *Thorax* 2013; 68: 1029–36.
2. O'Brien WT Sr., Rohweder DA, Lattin GE Jr. et al. Clinical indicators of radiographic findings in patients with suspected community-acquired pneumonia: who needs a chest x-ray? *J Am Coll Radiol* 2006; 3: 703–6.
3. Welte T, Torres A, Nathwani D. Clinical and economic burden of community-acquired pneumonia among adults in Europe. *Thorax* 2012; 67: 71–9.
4. Hoffen G, Lorenz J, Kern W et al. [Epidemiology, diagnosis, antimicrobial therapy and management of community-acquired pneumonia and lower respiratory tract infections in adults. Guidelines of the Paul-Ehrlich-Society for Chemotherapy, the German Respiratory Society, the German Society for Infectiology and the Competence Network CAPNETZ Germany]. *Pneumologie* 2009; 63: e1–68.
5. Torres A, Sibila O, Ferrer M et al. Effect of corticosteroids on treatment failure among hospitalized patients with severe community-acquired pneumonia and high inflammatory response: a randomized clinical trial. *JAMA* 2015; 313: 677–86.
6. Chen D, Restrepo MI, Fine MJ et al. Observational study of inhaled corticosteroids on outcomes for COPD patients with pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 184: 312–6.
7. Garcia-Vidal C, Carratala J. Early and late treatment failure in community-acquired pneumonia. *Semin Respir Crit Care Med* 2009; 30: 154–60.
8. Rome L, Murali G, Lippmann M. Nonresolving pneumonia and mimics of pneumonia. *Med Clin North Am* 2001; 85: 1511–30.
9. Almirall J, Bolibar I, Vidal J et al. Epidemiology of community-acquired pneumonia in adults: a population-based study. *Eur Respir J* 2000; 15: 757–63.
10. Shorr AF, Scoville SL, Cersovsky SB et al. Acute eosinophilic pneumonia among US Military personnel deployed in or near Iraq. *JAMA* 2004; 292: 2997–3005.

Hot Topic: Brandaktuelle kontroverse Fragestellungen: Experten in Diskussion



W. Pohl



R. Buhl



K. F. G. Rabe



C. F. Vogelmeier

In einer Expertenrunde wurden aktuelle Themen in der Pneumologie diskutiert. Moderiert wurde die Podiumsdiskussion von **Prim. Univ.-Prof. Dr. Wolfgang Pohl**, Vorstand der Abteilung für Atemwegs- und Lungenerkrankungen, Krankenhaus Hietzing, Karl-Landsteiner-Institut für Klinische und Experimentelle Pneumologie, Wien. Weitere Teilnehmer waren **Univ.-Prof. Dr. Roland Buhl**, Leiter des Schwerpunktes Pneumologie, III. Medizinische Klinik und Poliklinik, Johannes-Gutenberg-Universität Mainz, **Prof. Dr. Klaus Friedrich Georg Rabe**, Ärztlicher Direktor, LungenClinic Großhansdorf GmbH, sowie **Prof. Dr. Claus Franz Vogelmeier**, Direktor der Klinik für Innere Medizin mit Schwerpunkt Pneumologie der Philipps-Universität Marburg.

■ Die neuen GOLD-Guidelines

Pohl merkte an, dass sich die neuen GOLD-Guidelines in Österreich noch nicht durchgesetzt hätten und stellt die Frage, welche weiteren Entwicklungen hier zu erwarten sind. Veränderungen der aktuellen Klassifikation seien laut Vogelmeier schwierig, da viele derzeit laufende Studien diese Guidelines verwenden. Möglichkeiten der Nachbesserung gebe es jedoch.

Rabe meinte, dass es konzeptuell sinnvoll sei, anstelle der Bezeichnung „Guidelines“ die Bezeichnung „Strategie“ zu verwenden. Er betonte, dass viel mehr Wert auf nationale Therapierichtlinien gelegt werden müsste, um niedergelassene Ärzte zu erreichen und ihnen Sicherheit im therapeutischen Vorgehen zu geben.

Vogelmeier kritisierte, dass das neue GOLD-Schema zwei y-Achsen enthält, nämlich die Spirometrie, die zwar prognostisch relevant sei, jedoch wenig über das Exazerbationsrisiko aussagt, sowie als zweite Achse die Exazerbationshistorie, die bezüglich des Exazerbationsrisikos einen deutlich besseren Vorhersagewert aufweist als die Spiro-

metrie. Prognoseparameter und Parameter für Exazerbationsrisiko müssten getrennt werden.

Vogelmeier hielt fest, dass er persönlich den CAT für den besten derzeit verfügbaren Fragebogen hält. Dieser zeige die Reaktion auf therapeutische Interventionen auf. Zudem bestünde Evidenz dafür, dass er Verhalten und Erleben des Patienten nachzeichnet. Die einfache Handhabung bewährt sich im Alltag.

Auch Buhl kritisierte an der Einteilung A bis D die mangelnde Trennschärfe zwischen Patienten mit schlechter Lungenfunktion und Patienten, die sich aufgrund von Exazerbationen in einem schlechten Zustand befinden. Buhl und Pohl betonten darüber hinaus, dass in Studien unterschiedliche Endpunkte wie Exazerbationsrisiko oder Lungenfunktionsverschlechterung gewählt würden und daher eine Vergleichbarkeit nicht optimal möglich sei.

■ Mehr Fokus auf Exazerbationen

Rabe betonte, dass Exazerbationen sehr heterogene Ereignisse darstellen, in Studien aber häufig als homogene Endpunkte gezählt würden. Exazerbationen

würden die Heterogenität der Erkrankung COPD widerspiegeln. Studien zu Unterschieden bei akuten Exazerbationen fehlten überhaupt.

Vogelmeier meinte, es fehle das Wissen darüber, was eigentlich bei einer Exazerbation passiert. Hier gebe es Varianten, und dafür müssten Biomarker ausfindig gemacht werden. Darüber hinaus hätten viele Exazerbationen ihren Ursprung gar nicht in der Lunge, sondern seien kardial bedingt. Denn COPD ist eine chronische Alterserkrankung, bei der bei einem exazerbationsartigen Ereignis Differenzialdiagnosen in Betracht gezogen werden müssen. Anders sei dies beim Asthma, an dem zumeist jüngere Patienten ohne Komorbiditäten erkranken.

■ Eskalation und Deeskalation

Buhl merkte an, dass der Therapiealgorithmus bei Asthma evidenzbasiert ist mit der Ausnahme, dass ICS nur niedrig dosiert eingesetzt werden sollten. Dafür gebe es keine Evidenz. Das SMART-Konzept wird von allen befürwortet, wobei die Möglichkeit, longitudinal mit variablen Steroiddosen therapieren zu können, hervorgehoben wird. Damit können laut Pohl auch Kortikosteroide eingespart werden.

Bei COPD kann bei jahrelanger Kortikosteroidtherapie durchaus überlegt werden, ob diese weiterzuführen sei, so Rabe. Ebenso sollte bei Triple-Therapie in vielen Fällen eine Deeskalation in Erwägung gezogen werden. Dennoch sei derzeit nicht klar, welche Patienten eine Therapie ohne Kortikosteroide erhalten könnten.

Patienten mit einer asthmoiden Komponente sowie mit häufigen Exazerbationen in der Geschichte würden laut Rabe von einer Therapie mit Kortikosteroiden profitieren. Derzeit würden jedoch zu viele COPD-Patienten Kortikosteroide erhalten.

Buhl empfahl, wenn bei COPD die Gabe von Kortikosteroiden geplant ist,

diese in der niedrigsten zugelassenen Dosis zu verschreiben.

■ Welche Patienten profitieren von ICS/LABA?

Für Vogelmeier besteht eine Indikation für ICS/LABA (inhalative Kortikosteroide/langwirksame Beta-2-Sympathomimetika) bei COPD-Patienten die eine eingeschränkte Lungenfunktion aufweisen und einen Exazerbationsphänotyp darstellen. Um auf Basis der Eosinophilenzahl eine Therapieentscheidung zu treffen, sei es noch zu früh.

Rabe würde tendenziell umso weniger Kortikosteroide einsetzen, je mehr Emphysem vorhanden sei. Kein ICS/LABA-Typ ist für Rabe ein Patient mit einem BMI < 20 kg/m², Belastungsdyspnoe, Lungenüberblähung, Absenz von chronische Bronchitis mit Sputum. Diese Patienten seien eher Kandidaten für die Therapie mit LAMA/LABA (LAMA = langwirksame Muskarinantagonisten).

Laut Vogelmeier wäre es interessant, schon vor Auftreten eines Emphysems, wo eventuell kleine Atemwege bereits

verschwinden, eine Therapie mit ICS/LABA anzusetzen, um das Verschwinden dieser kleinen Atemwege und damit auch die nachfolgende Entwicklung eines Emphysems zu verhindern. Dafür existieren bislang jedoch keine Daten.

Rabe bestätigte, dass eine pharmakologische Therapie der COPD erst bei Auftreten der Symptomatik indiziert ist. Alternativ könne der asymptomatische Patient Rehabilitation erhalten bzw. Aktivität und Nichtrauchen verschrieben bekommen.