

Journal für Pneumologie

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

**„Brennpunkt Wissenschaft – Pneumologie“,
Fa. Chiesi Pharmaceuticals GmbH, Fuschl, Jänner 2017**

Zusammenfassungen der Vorträge

Member of the



www.kup.at/pneumologie

„Brennpunkt Wissenschaft – Pneumologie“, Fa. Chiesi Pharmaceuticals GmbH, Fuschl, Jänner 2017

Zusammenfassungen der Vorträge

Inhalt

Pulmonale Hypertonie (PH)	3
H. Olschewski	
Update Asthma	5
R. Buhl	
Update COPD	7
C. F. Vogelmeier	
Kleine Atemwege – Achillesferse der Lunge?	10
J. C. Hogg	
Diagnostische und interventionelle Thoraxradiologie 2017	12
G. Mostbeck	
Epidemiologie – LEAD-Studie	14
S. Hartl	
Cosyconet-Netzwerk	15
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,
H. Manz

Verlagsort: A-3003 Gablitz

Mit Unterstützung durch Chiesi Austria.

Urheberrecht: Mit der Annahme eines Beitrages zur Veröffentlichung erwirbt der Verlag vom Autor alle Rechte, insbesondere das Recht der

weiteren Vervielfältigung zu gewerblichen Zwecken mithilfe fotomechanischer oder anderer Verfahren. Die Zeitschrift sowie alle in ihr enthaltenen einzelnen Beiträge und Abbildungen sind urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung, die nicht ausdrücklich vom Urheberrechtsgesetz zugelassen ist, bedarf der vorherigen schriftlichen Zustimmung des Verlages. Dies gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Bearbeitungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen. Auch die Rechte der Wiedergabe durch Vortrag, Funk- und Fernsehsendungen, in Magnettonverfahren oder auf ähnlichem Wege bleiben vorbehalten.

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in dieser Zeitschrift berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, dass solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu

betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürfen.

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

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

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

Pulmonale Hypertonie (PH)*

H. Olschewski



H. Olschewski

■ Chronische thrombo-embolische pulmonale Hypertonie (CTEPH)

Die Diagnose einer CTEPH zu stellen, ist deswegen von großer Bedeutung, weil die Erkrankung operativ angegangen werden kann.

Für die medikamentöse Behandlung der CTEPH steht derzeit als einzige Substanz Riociguat zur Verfügung. Die Zulassungsstudie ergab unter Riociguat eine signifikante Verbesserung im 6-Minuten-Gehtest im Vergleich zu Placebo [1]. In die Studie wurden allerdings nur nicht operable Patienten eingeschlossen. Grund dafür war, dass Patienten, die operiert wurden, im Vergleich zu konservativ behandelten Patienten über einen Beobachtungszeitraum von vier Jahren im internationalen CTEPH-Register ein signifikantes und immer besser werdendes Gesamtüberleben zeigten [2]. Dies liegt nicht zuletzt daran, dass mit Medikamenten nur ein kleiner Teil der Gefäße erreicht werden kann. Für eine Operation geeignete Patienten sollten daher operiert werden.

Die CTEPH ist eine von fünf Erkrankungen aus der klinischen Klassifikation der pulmonalen Hypertonie [3]. Zwei weitere Erkrankungen, mit denen Pneumologen häufig konfrontiert werden, sind die pulmonal arterielle Hypertonie (PAH) und die pulmonale Hypertonie infolge von Lungenkrankheiten.

Erkrankungen im Rahmen der PAH umfassen die idiopathische PAH, die erbliche PAH, die medikamentös induzierte PAH (z. B. Appetitzügler) und die assoziierte PAH im Rahmen anderer Erkrankungen wie Kollagenosen, HIV-Infektion, portale Hypertension, Links-Rechts-Shuntvitien, Schistosomiasis. Spezifisch für die Therapie der PAH zugelassen ist eine Reihe von Medikamenten: nämlich Endothelinrezeptor-Antagonisten, PDE5-Hemmer, Prostanoiden, Stimulatoren der löslichen Guanylatcyclase, Kalzium-Antagonisten und Kombinationspräparate.

■ PH und COPD

In eine Studie wurden knapp 5.000 COPD-Patienten der COPDGene-Studie und der ECLIPSE-Studie eingeschlossen [4]. Es waren Patienten mit verfügbarem Langzeit-Follow-up, mit Exazerbationsmonitoring und durchgeführter Computertomografie mit Pulmonalisangiografie. Gesucht wurde nach Faktoren, die mit schweren Exazerbationen assoziiert sind. Als solche fanden sich FEV1, Lebensqualität, Alter und eine PA : A-Ratio > 1. PA : A bezeichnet das Verhältnis des Durchmes-

sers der Pulmonalarterie kurz nach dem Trunkus zu jenem der Aorta an der Aortenwurzel. Mit einer HR von knapp 5 und damit einem beinahe fünffach erhöhten Risiko für Exazerbation wurde die PA : A-Ratio als stärkster Faktor identifiziert. Die Ursache dafür ist nicht geklärt.

Gesichert ist, dass eine dilatierte Pulmonalarterie ein Zeichen einer pulmonalen Hypertonie darstellt. Weitere Zeichen sind eine verbreiterte Unterlappenarterie rechts sowie eine verlängerte retrosternale Kontaktfläche des Herzens. Alle diese Zeichen können mehr oder weniger subtil ausgeprägt sein. Eine weitere Studie untersuchte den Zusammenhang zwischen subtilen Veränderungen des pulmonal arteriellen Drucks (PAP) und Exazerbationen [5]. Inkludiert waren 64 Patienten mit COPD (FEV1 durchschnittlich 39 % des Solls). Bei diesen erwiesen sich ein PAP > 18 mmHg und ein pCO₂ > 44 mmHg als die beiden unabhängigen Faktoren, die mit Hospitalisierung wegen Exazerbationen assoziiert waren.

Seit langem ist bekannt, dass eine pulmonale Druckerhöhung diagnostisch relevant ist – etwa für die Mortalität [6]. Der Cut-off liegt dabei bei einem PAP von 20 mmHg. Pulmonaler Druck, Mortalität und Exazerbationen stehen also in einem starken Zusammenhang. Die Gründe für diesen Zusammenhang bleiben weiterhin unklar. Rauchen könnte bei diesen Zusammenhängen eine Rolle spielen. Unter anderem kann Rauchen zu einem Remodelling der Gefäße – auch der Pulmonalgefäße – führen.

■ Idiopathische Lungenfibrose (IPF)

Der PAP ist auch für die IPF prognostisch relevant. Eine Studie untersuchte Patienten mit IPF über fünf Jahre und fand bei jenen mit einem PAP ≥ 17 mmHg eine signifikant erhöhte Mortalität im Vergleich zu jenen mit einem PAP < 17 mmHg [7]. Offenbar sind also bereits subtile Veränderungen für eine prognostische Relevanz ausreichend.

Auch Rauchen weist einen Effekt auf die IPF auf. Die besten Studien zeigen, dass Raucher ein 1,6- bis 3,6-fach erhöhtes IPF-Risiko haben [8, 9]. IPF und Emphysem können gleichzeitig auftreten („combined pulmonary fibrosis & emphysema“, CPFE). Dieses Krankheitsbild wurde 2010 erstmals beschrieben [10]. Die Patienten wiesen folgende Charakteristika auf: Das durchschnittliche Alter lag bei 68 Jahren, 39/40 Patienten waren Raucher, FEV1 war mit 78 % gut erhalten, die DLCO lag jedoch nur bei 28 %. PAP war mit 40 mmHg ebenso wie der pulmonale Gefäßwiderstand deutlich erhöht. Patienten mit diesen Charakteristika versterben zumeist an der pulmonalen Hypertonie. Aufmerksamkeit im Hinblick auf Veränderung der Lungengefäße sollten jene Patienten erregen, die eine niedrige DLCO und überproportionale Luftnot im Verhältnis zu ihrer FEV1 aufweisen. Das gemeinsame Vorliegen von Emphysem und IPF kann also auf eine schwere PH hinweisen.

*Vortrag von Univ.-Prof. Dr. Horst Olschewski, Klin. Abteilung für Lungenkrankheiten, Universitätsklinik für Innere Medizin, Medizinische Universität Graz. „Brennpunkt Wissenschaft – Pneumologie“, Fa. Chiesi Pharmaceuticals GmbH, Fuschl, Jänner 2017

■ Welche Patienten gezielt therapieren?

Vergleicht man die Erkrankungen im Spektrum der PH aus einem Lungenzentrum, so weisen die Patienten mit PH infolge von Lungenerkrankungen die schlechteste Prognose auf [11]. Bei näherer Betrachtung der prognostischen Faktoren bei den Patienten mit COPD und PH erwies sich neben höherem Alter, schlechtem funktionellen Status und niedriger DLCO eine niedrige zentralvenöse Sauerstoffsättigung der Pulmonalarterie (SvO₂) als Prädiktoren einer schlechten Prognose [12]. Eine niedrige zentralvenöse Sauerstoffsättigung stellt einen sensitiven Parameter für ein beginnendes Rechtsherzversagen dar. Anhand der niedrigen zentralvenösen Sauerstoffsättigung und dem abfallenden Herzzeitvolumen können Patienten mit kurzzeitig schlechter Prognose identifiziert werden und die weitere Überlegung angestellt werden, welche Patienten einer gezielten PAH-Therapie unterzogen werden könnten.

Eine nicht randomisierte Studie konnte zeigen, dass Patienten mit PH aufgrund einer Lungenerkrankung, die eine gezielte PAH-Therapie erhielten, ein signifikant besseres Überleben im Vergleich zu jenen aufwiesen, die keine gezielte PAH-Therapie bekamen – und das, obwohl die Patienten mit gezielter PAH-Therapie älter waren und einen höheren pulmonalen Gefäßwiderstand (PVR) hatten [13]. Die gesammelte Evidenz zur PH bei Lungenerkrankungen wurde in der Kölner Konsensuskonferenz 2016 zusammengefasst und publiziert und daraus auch Empfehlungen abgeleitet [14]. Diese Arbeitsgruppe hat sich stark mit den Guidelines der ERS/ESC auseinandergesetzt. Dort heißt es zwar zum einen, dass die Anwendung von gezielten PAH-Therapien nicht empfohlen wird (III-C). Auf der anderen Seite wird die Zuweisung an ein Experten-zentrum für eine individuelle Therapieentscheidung dann empfohlen, wenn die Patienten Zeichen einer schweren PH oder eines Rechtsherzversagens haben (II-A).

■ Diagnose kann Leben retten

Grundsätzlich sind vier Fragen zu beantworten: Handelt es sich um eine PH? Wenn ja, liegt eine PH bei Lungenerkrankung vor? Ist die PH schwer? Und schließlich, ob es ein Experten-zentrum gibt.

PH ist definiert als Erhöhung des PAP ≥ 25 mmHg in Ruhe in der Herzkatheteruntersuchung. Als eventuell schwierig kann sich die Unterscheidung zwischen einer PAH und einer PH im Rahmen einer Lungenerkrankung erweisen. Nach einer Arbeit von Seeger et al. sprechen für eine PAH eine weniger hochgradig reduzierte FEV₁, eine erhaltene Vitalkapazität, keine schwere Lungenerkrankung in der hochauflösenden Computertomografie (HRCT) sowie eine entsprechende Erhöhung des PAP [15].

Eine schwere PH bei Lungenerkrankung liegt nach den Kriterien der Kölner Konsensuskonferenz erst dann vor, wenn Punkt 1 oder 2 und Punkt 3 der folgenden Kriterien erfüllt sind:

- 1) PAP > 35 mmHg
- 2) PAP ≥ 25 mmHg und CI (Cardiac Index) $< 2,0$ L/min/m²
- 3) PVR > 6 WU

Erst unter diesen Voraussetzungen sollte eine PAH-Therapie in Erwägung gezogen werden. Die ERS/ESC-Guidelines haben auch die Kriterien für die Bezeichnung „Expertenzentrum“ festgelegt. Demnach müssen in einem Zentrum mindestens 200 Patienten pro Jahr auf PH untersucht werden. Für Deutschland gilt aufgrund der Größe des Landes > 300 Patienten. Ein anderes Kriterium wäre, dass ein Expertenzentrum mindestens zwei neue Patienten mit PAH oder CTEPH pro Monat sieht und mindestens 50 solcher Patienten kontinuierlich betreut. Zusätzlich muss das Zentrum eine Expertise in der Behandlung schwerer Lungenerkrankungen aufweisen können.

Die Unterscheidung zwischen PAH und PH mit Lungenerkrankung ist essenziell, da nur die zweite Gruppe eine Chance auf Wirkung einer PAH-Therapie hat. Dennoch ist die Prognose bei diesen Patienten trotz Therapie schlechter als bei jenen mit PH ohne Lungenerkrankung.

Der Pneumologe sollte also imstande sein, eine PH zu erkennen. Eine auch nur geringe Drucksteigerung ist von prognostischer Relevanz, eine starke Drucksteigerung von therapeutischer Relevanz und sollte unbedingt mittels Rechtsherzkatheter untersucht werden. Besonders relevant ist, die Diagnose einer PAH oder CTEPH zu stellen. Denn diese Diagnosestellung kann Leben retten.

Literatur:

1. Ghofrani HA, D'Armini AM, Grimminger F et al. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2013; 369: 319–29.
2. Delcroix M, Lang I, Pepke-Zaba J et al. Long-term outcome of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from an international prospective registry. *Circulation* 2016; 133: 859–71.
3. Galie N, Humbert M, Vachiery JL et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the joint task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Respir J* 2015; 46: 903–75.
4. Wells JM, Washko GR, Han MK et al. Pulmonary arterial enlargement and acute exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2012; 367: 913–21.
5. Kessler R, Faller M, Fourgaut G et al. Predictive factors of hospitalization for acute exacerbation in a series of 64 patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 158–64.
6. Weitzenblum E, Hirth C, Ducolone A et al. Prognostic value of pulmonary artery pressure in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1981; 36: 752–8.
7. Hamada K, Nagai S, Tanaka S et al. Significance of pulmonary arterial pressure and diffusion capacity of the lung as prognosticator in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2007; 131: 650–6.
8. Steele MP, Speer MC, Loyd JE et al. Clinical and pathologic features of familial interstitial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 1146–52.
9. Taskar VS, Coultas DB. Is idiopathic pulmonary fibrosis an environmental disease? *Proc Am Thorac Soc* 2006; 3: 293–8.
10. Cottin V, Le Pavec J, Prevot G et al. Pulmonary hypertension in patients with combined pulmonary fibrosis and emphysema syndrome. *Eur Respir J* 2010; 35: 105–11.
11. Hurdman J, Condliffe R, Elliot CA et al. ASPIRE registry: assessing the Spectrum of Pulmonary hypertension Identified at a Referral centre. *Eur Respir J* 2012; 39: 945–55.
12. Hurdman J, Condliffe R, Elliot CA et al. Pulmonary hypertension in COPD: results from the ASPIRE registry. *Eur Respir J* 2013; 41: 1292–301.
13. Lange TJ, Baron M, Seiler I et al. Outcome of patients with severe PH due to lung disease with and without targeted therapy. *Cardiovasc Ther* 2014; 32: 202–8.
14. Olschewski H, Behr J, Bremer H et al. [Pulmonary hypertension due to chronic lung disease: Recommendations of the Cologne Consensus Conference 2016]. *Dtsch Med Wochenschr* 2016; 141: S57–S61.
15. Seeger W, Adir Y, Barbera JA et al. Pulmonary hypertension in chronic lung diseases. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: D109–16.

Update Asthma*

R. Buhl



R. Buhl

■ Asthmaprvention

Neuere Daten auf dem Gebiet der Asthmaprvention durch Lebensstil könnten Ansätze dazu bieten, die Krankheit in Zukunft gar nicht erst entstehen zu lassen. Eine Studie dazu untersuchte die in die USA eingewanderten Amischen und Hutterer, die von der übrigen Bevölkerung völlig abgeschottet leben.

Während die Amischen alle technischen Neuerungen konsequent ablehnen, akzeptieren die Hutterer einige technologische Fortschritte wie beispielsweise moderne landwirtschaftliche Geräte. Wenig überraschend fand sich bei den Amischen eine Prävalenz von Asthma von 5,2 Prozent – also etwa die Hälfte von jener der Durchschnittsbevölkerung [1]. Im Vergleich dazu lag die Prävalenz von Asthma bei den Hutterern bei 21,3 Prozent. Der Hausstaub der Amischen enthielt zudem viel mehr Bakterien als jener der Hutterer. Im Blut der Amischen fand sich darüber hinaus eine sehr viel niedrigere Zahl an Eosinophilen als bei den Hutterern [2]. Daraus kann geschlossen werden, dass Umgebung und Lebensstil der Amischen bereits in der frühen Kindheit durch langdauernde, niedrigschwellige Aktivierung des angeborenen Immunsystems vor Allergie und Asthma schützen. Offene Fragen sind, ob ein direkter Kontakt mit lebenden Infektionserregern notwendig ist, oder ob eine Exposition gegenüber „mikrobiellen Produkten“ im Hausstaub ausreicht, bzw. wie lange eine solche Exposition erfolgen soll.

Ein weiteres präventives Potenzial bei Asthma bieten bestimmte langkettige polyungesättigte Fettsäuren, die in besonders hoher Konzentration im Fischöl enthalten sind. Eine Fischöl-Substitution bei Schwangeren bis eine Woche nach der Geburt führte während der anschließenden dreijährigen Verlaufsbeobachtung zu einer Reduktion von persistierendem Giemen oder Asthma bei den Kindern um 30 Prozent [3]. Am stärksten wurde das Asthmarisiko reduziert, wenn zwei Hauptbestandteile der ungesättigten Fettsäuren bei den werdenden Müttern zum Zeitpunkt der Randomisierung in niedrigen Spiegeln vorlag. Bei bereits hohen Spiegeln dieser Bestandteile zum Zeitpunkt der Randomisierung zeigte sich durch Substitution kein Effekt auf die Kinder. Die Untersuchung verdeutlicht, dass Faktoren für die Entwicklung von Asthma eine Rolle spielen, die bereits vor der Geburt vorliegen.

■ Bildgebende Diagnostik

In der bildgebenden Diagnostik zeichnen sich ebenfalls große Fortschritte ab. Mittels neuer diagnostischer Algorithmen

kann die Low-dose-Computertomografie bei Patienten mit Asthma die Beteiligung der kleinen Atemwege nicht nur nachweisen, sondern auch quantifizieren [4]. Darüber hinaus kann die Multidetektor-Computertomografie zwischen normaler Ventilation, dynamischer Lungenüberblähung (Air trapping) und anatomisch fixierter Lungenüberblähung (Emphysem) unterscheiden [5]. Selbst Therapieeffekte können bereits visualisiert werden, nämlich mittels Magnetresonanztomografie unter Zuhilfenahme inhalierbarer Kontrastmittel [6].

■ Spezifische Immuntherapie

Aufgrund behördlicher Anforderungen kam es in den letzten Jahren zu einem deutlichen Anstieg der Qualität von Studien zur spezifischen Immuntherapie (SIT). Zu diesem Thema wurde 2014 auch eine Leitlinie publiziert [7]. In einer der rezenten Studien – MITRA – erhielten Patienten mit Hausstaubsensibilisierung, deren allergisches Asthma mit inhalativen Kortikosteroiden nicht kontrolliert werden konnte, eine Immuntherapie in zwei verschiedenen Dosen und in einem Arm Placebo über ein Jahr [8]. Unter der höheren Dosis der Immuntherapie reduzierte sich das Risiko schwerer Asthma-Exazerbationen um signifikante 50 Prozent.

In der Praxis sollten für die SIT ausschließlich Extrakte zur Anwendung kommen, für die wissenschaftliche Evidenz existiert. Vergleichsstudien von ausreichender Qualität zwischen sublingualer und subkutaner Therapie fehlen derzeit noch. Von praktischer Bedeutung ist darüber hinaus, die Patienten zu Beginn über die lange Dauer der Behandlung zu informieren.

■ Verträglichkeit von LABA

Über die erhöhte Mortalität einer Kombinationstherapie aus inhalativen Glukokortikoiden (ICS) mit lang wirksamen β_2 -Sympathomimetika (LABA) gab es eine jahrelange Diskussion. Rezente Studienresultate haben diese Diskussion nun endgültig beendet [9]. In der Studie erhielten über 11.000 Asthmapatienten mit einer oder mehr Exazerbationen im Jahr zuvor entweder eine Fixkombination von Fluticason plus Salmeterol oder nur Fluticason über 26 Wochen. Im primären Sicherheitsendpunkt „erstes schweres Asthma-Ereignis“ (Tod, Intubation oder Hospitalisierung) zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Allerdings fand sich wie erwartet in der Gruppe mit der Kombinationstherapie eine um 21 Prozent niedrigere Rate an schweren Exazerbationen.

Die Kombination Beclometason / Formoterol gibt es nunmehr auch als höher dosiertes Präparat (200/6 μg , derzeit nicht kas-senfrei). In der entsprechenden Studie zeigte diese Kombination bei unkontrolliertem Asthma trotz mittlerer oder höherer ICS-Dosierung gegenüber ICS allein einen signifikant verbesserten Peak-Flow sowie eine signifikant verbesserte FEV1 [10].

*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 2017

■ Neuerungen in GINA 2016

Einige Neuerungen finden sich auch im Update der GINA-Leitlinien 2016 [11]. So wurde die Kombination Fluticasonfuroat (niedrige Dosis, 100 µg) / Vilanterol nunmehr als Therapieoption in Stufe 3 aufgenommen. Tiotropium kann als Add-On für Jugendliche ab zwölf Jahren und für Erwachsene mit Exazerbationen in der Anamnese verwendet werden (Stufe 4 bzw. 5). Der Anti-IL-5-Antikörper Mepolizumab ist in Stufe 5 als Add-On bei schwerem eosinophilen Asthma ab zwölf Jahren vorgesehen. Ebenfalls in Stufe 5 wurde Fluticasonfuroat in niedriger (100 µg) und hoher Dosierung (200 µg) aufgenommen. Bei über einem Jahr kontrolliertem Asthma kann nunmehr eine ICS-Reduktion versucht werden (Evidenz A). Diese Reduktion soll nach einem Stufenschema erfolgen.

Die Effizienz der Reduktion der Asthmamedikation wurde in einer Studie an Patienten mit kontrolliertem Asthma nachgewiesen [12]. Die Eignung zur Reduktion umfasste keine Hospitalisierung oder Notfalltherapie wegen Asthmas, sowie keine systemischen Kortikosteroide und ≥ 3 Verordnungen von Bedarfsmedikation. Das Ergebnis zeigte vergleichbare klinische Outcomes bei den Patienten nach Medikamentenreduktion und jenen Patienten, die ihre Therapie unverändert weiter erhielten.

■ Monoklonale Antikörper

Anti-IgE-Antikörper können bei schwerem allergischen Asthma zum Einsatz kommen. Kennzeichen eines „allergischen“ Asthmas sind ein früher Erkrankungsbeginn – oft bereits im Kindes- und Jugendalter, „allergische“ Komorbiditäten, eine allergenbezogene Symptomatik, positiver Allergie-Hauttest, ein entsprechend erhöhtes Gesamt- und spezifisches IgE, sowie Ansprechen auf Glukokortikoide und Anti-IgE. Zur Behandlung des schweren allergischen Asthmas steht derzeit der monoklonale Antikörper Omalizumab zur Verfügung.

Im Gegensatz zum allergischen Asthma zeichnet sich das eosinophile Asthma durch späten Erkrankungsbeginn aus. Des Weiteren besteht eine ausgeprägte Symptomatik, häufige Exazerbationen, eine Bluteosinophilie, sowie typischerweise eine Polyposis nasi und ein Ansprechen auf Glukokortikoide und Anti-IL-5.

Eine Studie untersuchte die Bluteosinophilenzahl im Hinblick auf den Asthmaverlauf [13]. Patienten, die mehr als 400 Eosinophile/µL aufwiesen, hatten signifikant mehr Exazerbationen und eine geringere Asthmakontrolle.

Bei schwerem refraktärem eosinophilen Asthma ist als Zusatztherapie der IL-5-Antikörper Mepolizumab zugelassen.

Benralizumab ist ein IL-5R α -Antikörper. Unter Benralizumab kommt es im Vergleich zu Placebo bei schwerem unkontrolliertem Asthma zu einer signifikanten Reduktion der Exazerbationsrate [14].

Ein Antikörper, der sich gegen Interleukin-4- und Interleukin-13-Rezeptoren gleichzeitig richtet, ist Dupilumab. Er reduziert bei nicht kontrolliertem Asthma Exazerbationen und verbessert die Lungenfunktion [15].

Zusammenfassend sind Antikörper in der Asthmatherapie aufgrund der Blockade strategisch wichtiger Mediatoren erfolgreich. Zudem ermöglichen sie eine personalisierte und gezielte Asthmabehandlung auf der Grundlage Phänotyp-spezifischer Diagnostik und Biomarker.

Literatur:

- Chatila TA. Innate immunity in asthma. *N Engl J Med* 2016; 375: 477–9.
- Stein MM, Hrusch CL, Gozdz J et al. Innate immunity and asthma risk in Amish and Hutterite farm children. *N Engl J Med* 2016; 375: 411–21.
- Bisgaard H, Stokholm J, Chawes BL et al. Fish oil-derived fatty acids in pregnancy and wheeze and asthma in offspring. *N Engl J Med* 2016; 375: 2530–9.
- Tashkin DP, Kim HJ, Zeidler M et al. Evaluating small-airways disease in asthmatic patients: The utility of quantitative computed tomography. *J Allergy Clin Immunol* 2017; 139: 49–51 (e42).
- Trivedi A, Hall C, Hoffman EA et al. Using imaging as a biomarker for asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2017; 139: 1–10.
- DeBoer EM, Spielberg DR, Brody AS. Clinical potential for imaging in patients with asthma and other lung disorders. *J Allergy Clin Immunol* 2017; 139: 21–8.
- 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 Oto-Rhino-Laryngology, 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.
- Virchow JC, Backer V, Kuna P et al. Efficacy of a house dust mite sublingual allergen immunotherapy tablet in adults with allergic asthma: a randomized clinical trial. *JAMA* 2016; 315: 1715–25.
- Stempel DA, Rappiou IH, Kral KM et al. Serious asthma events with fluticasone plus salmeterol versus fluticasone alone. *N Engl J Med* 2016; 374: 1822–30.
- Paggiaro P, Corradi M, Latorre M et al. High strength extrafine pMDI beclomethasone/formoterol (200/6 µg) is effective in asthma patients not adequately controlled on medium-high dose of inhaled corticosteroids. *BMC Pulm Med* 2016; 16: 180.
- Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2017. <http://goldcopd.org>.
- Rank MA, Liesinger JT, Branda ME et al. Comparative safety and costs of stepping down asthma medications in patients with controlled asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 137: 1373–9 (e1373).
- Price DB, Rigazio A, Campbell JD et al. Blood eosinophil count and prospective annual asthma disease burden: a UK cohort study. *Lancet Respir Med* 2015; 3: 849–58.
- Bleeker ER, FitzGerald JM, Chaney P et al. Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroids and long-acting beta2-agonists (SIROCCO): a randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2016; 388: 2115–27.
- Wenzel S, Castro M, Corren J et al. Dupilumab efficacy and safety in adults with uncontrolled persistent asthma despite use of medium-to-high-dose inhaled corticosteroids plus a long-acting beta2 agonist: a randomised double-blind placebo-controlled pivotal phase 2b dose-ranging trial. *Lancet* 2016; 388: 31–44.

Update COPD*

C. F. Vogelmeier



C. F. Vogelmeier

Im Herbst 2016 wurde eine aktualisierte Version der GOLD-Kriterien zur COPD publiziert [1].

■ Neuerungen in der Definition

Bereits zur Definition der COPD gibt es Änderungen. „Neu ist, dass zusätzlich zur Atemwegsobstruktion nunmehr persistierende respiratorische Symptome vorhanden sein sollen. Diese Entscheidung ist im Wesentlichen auf eine Empfehlung der US Preventive Services Task Force zurückzuführen – einer großen amerikanischen Organisation, die über Screeningmethoden entscheidet. Diese hält ein Screening auf COPD bei asymptomatischen Erwachsenen für nicht sinnvoll [2].“ Die Rolle von Symptomen bei Patienten mit nach formalen Kriterien normaler Spirometrie wurde in zwei großen Studien evaluiert.

Die COPDGene-Studie untersuchte 10.000 Raucher bzw. Ex-Raucher. Etwas weniger als 4.400 davon hatten eine unauffällige Spirometrie (GOLD 0) [3]. Diese Patienten wiesen mit zunehmendem Alter in der Computertomografie pathologische Veränderungen wie Emphysem oder Air-Trapping auf.

Eine weitere Studie, SPIROMICS, untersuchte etwas mehr als 2.700 Patienten mit erhaltener Lungenfunktion [4]. „Ein Teil dieser Patienten wies Symptome wie bei einer Exazerbation auf und wurde mit der Diagnose COPD behandelt. Ob bei diesen Patienten eine akute oder chronische Bronchitis, Asthma oder bereits eine frühe Manifestation einer zukünftigen COPD vorlag, konnte zu diesem Zeitpunkt nicht eindeutig entschieden werden. Eine COPD-Therapie bei solchen Patienten scheint daher nicht gerechtfertigt.“

Der Begriff „Emphysem“ fand nunmehr erstmalig in die GOLD-Kriterien Eingang – aufgrund der Möglichkeit, dass bei COPD ein Emphysem im Vordergrund stehen kann, sicherlich eine Notwendigkeit. Damit erhebt sich allerdings auch die Frage, ob die im klinischen Alltag verwendeten Medikamente nicht nur auf die Atemwege abzielen, sondern auch zur Behandlung eines Emphysems geeignet sind.

■ Risikofaktoren

Ein Aspekt, der – weniger in unseren Breitenlagen – in vielen Ländern eine große Rolle im Hinblick auf eine Schädigung der Lunge spielt, ist die Biomasseexposition. Weltweit sind davon etwa drei Milliarden Menschen betroffen. Biomasse-

exposition führt im Gegensatz zum Zigarettenrauchen allerdings eher zur Obstruktion der kleinen Atemwege und seltener zu destruktiven Prozessen.

Eine pathologische Lungenentwicklung in frühen Jahren erweist sich für eine spätere Erkrankung als zunehmend bedeutungsvoll. Patienten mit COPD aus drei weltweiten Kohorten wurden mittels Spirometrie 30 Jahre lang nachuntersucht [5]. Unter jenen Patienten, die später eine COPD entwickelten, wies rund die Hälfte bereits im 20. Lebensjahr eine signifikante Einschränkung der FEV1 auf.

Ebenso kann bei Kindern mit schwerem Asthma bereits in sehr frühen Lebensjahren eine reduzierte Lungenfunktion nachgewiesen werden. Dieses Defizit bleibt lebenslang erhalten, sollte jedoch nicht a priori als COPD diagnostiziert werden.

■ Diagnosestellung und therapeutische Entscheidung

Die Spirometrie zur Erfassung der Atemwegsobstruktion ist für die Diagnosestellung der COPD unerlässlich. Daneben ist eine klinische Anamnese zum Assessment der respiratorischen Symptome sowie des Exazerbationsrisikos erforderlich.

Die Klassifikation der COPD wurde in den neuen GOLD-Kriterien modifiziert. Während die Erfassung der Atemwegsobstruktion wie bisher vorgenommen wird, werden Symptome und Exazerbationsrisiko davon unabhängig erfasst. Denn die Exazerbationsrate stellt im Vergleich zur Atemwegsobstruktion den viel besseren Prädiktor für zukünftige Ereignisse dar. Daher wird nunmehr die Entscheidung über die Medikation nur noch anhand der Symptome und des Exazerbationsrisikos gestellt.

Die Rolle der Spirometrie liegt neben der Diagnose im Follow-up-Assessment, insbesondere für therapeutische Entscheidungen wie etwa die Erwägung alternativer Diagnosen oder nicht pharmakologischer – beispielsweise interventioneller – Behandlungen. Mittels Spirometrie kann auch ein rascher Verlust der Lungenfunktion identifiziert werden, wobei allerdings bis jetzt noch keine therapeutischen Alternativen zur bisherigen Behandlung existieren.

■ Therapieempfehlungen

In den neuen GOLD-Kriterien wurden auch die Empfehlungen zur Therapie modifiziert. Gruppe A umfasst Patienten mit wenig Symptomatik und keiner relevanten Exazerbationshistorie. Diese erhalten einen Bronchodilatator und nach Evaluation dieser Therapie ist eine Fortsetzung oder ein Absetzen dieser Therapie und Versuch einer alternativen Bronchodilatatorenklasse möglich. Grundlage dafür ist ein Cochrane-Review, das für die Atemnot einen eindeutigen Benefit von kurzwirksamen β_2 -Sympathomimetika (SABA) gegenüber

*Vortrag von Prof. Dr. Claus Franz Vogelmeier, Direktor der Klinik für Innere Medizin mit Schwerpunkt Pneumologie der Philipps-Universität Marburg. „Brennpunkt Wissenschaft – Pneumologie“, Fa. Chiesi Pharmaceuticals GmbH, Fuschl, Jänner 2017

Placebo gezeigt hat [6]. Allerdings neigen Patienten dieser – nicht kleinen – Gruppe dazu, sich ihrer Atemnot anzupassen und körperliche Aktivitäten dementsprechend zu reduzieren. Diesen Patienten könnte medikamentös geholfen werden. Allerdings sind das Patienten, die eher von Allgemeinmedizinern als von Fachärzten behandelt werden.

Gruppe B umfasst Patienten, die deutliche Symptome aufweisen, jedoch kein wesentliches Risiko für Exazerbationen. Häufig bestehen zudem Komorbiditäten. Bei diesen sollten langwirksame Bronchodilatoren eingesetzt werden, also entweder langwirksame β 2-Sympathomimetika (LABA) oder langwirksame Muskarinantagonisten (LAMA). Bei ungenügendem Ansprechen kann eine Kombination von LAMA und LABA erfolgen.

Die Gruppe C umfasst Patienten mit relativ wenig Symptomatik, aber mit relevantem Exazerbationsrisiko. Daten können mittlerweile belegen, dass diese Patientengruppe etwa 20 Prozent der COPD-Patienten ausmacht. Primär werden solche Patienten mit LAMA behandelt, bei weiterhin bestehenden Exazerbationen mit einer Kombination aus LAMA plus LABA oder aus LABA plus inhalativen Kortikosteroiden (ICS). Studien konnten bezüglich der Exazerbationsprävention die Überlegenheit der Anticholinergika gegenüber den Betasympathomimetika nachweisen [7, 8].

Die Gruppe D stellt die komplexeste Gruppe von Patienten dar. Diese Patienten weisen sowohl eine relevante klinische Symptomatik als auch ein deutliches Exazerbationsrisiko auf. Initial können diese Patienten entweder mit LAMA plus LABA oder LABA plus ICS behandelt werden. Eine Reihe von Studien konnte zeigen, dass die Kombination LABA und ICS auf Lungenfunktion, Lebensqualität und Exazerbationen einen besseren Effekt hat als die Einzelkomponenten.

Die FLAME-Studie verglich bei Hochrisikopatienten die Kombination Indacaterol/Glycopyrronium (IND/GLY) mit Salmeterol/Fluticason (SFC) [9]. In jeder Risikogruppe erwies sich die Kombination IND/GLY dem SFC überlegen.

Die sogenannten „Salford Lung Studies“ untersuchten die Effektivität von Medikamenten in der praktischen Anwendung („real life“). Diese Studien können die Wirksamkeit von Medikamenten in der Praxis aufzeigen.

Auf diese Art und Weise wurde der Effekt von Fluticasonfuroat (FF)/Vilanterol (VI) auf die Exazerbationsrate im Vergleich zur bestehenden Therapie untersucht [10]. Die Patienten hatten zum Teil eine Tripletherapie, wiesen eine relativ gut erhaltene FEV1, aber doch eine höhere Exazerbationsrate auf. Im Hinblick auf Exazerbationen erwies sich die Kombination von FF/VI der Standardtherapie als signifikant überlegen. In der Subgruppenanalyse traf dies aber nur für jene Patienten zu, die zu Beginn der Studie eine Kombinationstherapie mit ICS hatten, jedoch keine Tripletherapie.

Eine Reihe von Daten gibt mittlerweile Hinweise darauf, dass Eosinophilie auch bei COPD eine Rolle spielen könnte. Die WISDOM-Studie untersuchte die Folgen des Absetzens von Kortison bei Tripletherapie [11]. Patienten, bei denen ICS aus-

geschlichen wurde, wiesen dann ein deutlich erhöhtes Exazerbationsrisiko auf, wenn die Eosinophilenzahl $\geq 400/\mu\text{L}$ lag [12]. Ein deutlich erhöhtes Exazerbationsrisiko lag bei anamnestisch zwei oder mehr Exazerbationen vor [13]. Die Exazerbationsfrequenz korreliert mit der Anzahl der Bluteosinophilen und kann durch ICS reduziert werden. Je weniger Eosinophile vorhanden sind, desto größer ist das Pneumonierisiko [14]. Dies konnte mittlerweile auch aus Daten einer Metaanalyse von zehn Studien belegt werden [15].

Eine fixe Tripletherapie mit ICS/LABA/LAMA wurde in drei Studien im Vergleich zu ICS/LABA oder Tiotropium untersucht. Die TRILOGY-Studie untersuchte eine Tripletherapie Beclometasondipropionat (BDP), Formoterolfumarat (F), Glycopyrroniumbromid (GB) versus ICS/LABA (BDP/F) mit einer Follow-up-Zeit von einem Jahr [16]. Als wichtigstes Ergebnis zeigte sich, dass die Exazerbationsrate unter der Tripletherapie deutlich geringer war als unter der ICS/LABA-Therapie.

Die TRINITY-Studie verglich dieselbe Tripletherapie (BDP/F/GB) mit einer freien Tripletherapie (Tiotropium plus ICS/LABA (BDP/F) mit Tiotropium allein als dritten Arm [17]. Das Ergebnis: Die Tripletherapie (BDP/F/GB) reduzierte verglichen mit Tiotropium signifikant die Exazerbationsrate und verbesserte die FEV1.

Als dritte Studie ist die COPD-FULFIL-Studie zu nennen. Diese verglich die Tripletherapie (Fluticasonfuroat/Umeclidinium/Vilanterol) versus ICS/LABA (Budesonid/Formoterol) bei fortgeschrittener COPD [18]. Die Tripletherapie zeigte in Bezug auf FEV1 und Lebensqualität bessere Ergebnisse als die Vergleichstherapie.

Zusammenfassend erwies sich in allen drei Studien die Tripletherapie als vorteilhaft im Hinblick auf FEV1 (vs. LAMA und ICS/LABA), in zwei Studien auf die Exazerbationsraten (vs. LAMA und ICS/LABA), und in einer Studie auch auf die Lebensqualität (vs. ICS/LABA).

Literatur:

1. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2017. <http://goldcopd.org>.
2. Force USPST, Siu AL, Bibbins-Domingo K et al. Screening for chronic obstructive pulmonary disease: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA* 2016; 315: 1372–7.
3. 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.
4. Woodruff PG, Barr RG, Bleecker E et al. Clinical significance of symptoms in smokers with preserved pulmonary function. *N Engl J Med* 2016; 374: 1811–21.
5. Martinez FD. Early-life origins of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2016; 375: 871–8.
6. Sestini P, Renzoni E, Robinson S et al. Short-acting beta 2 agonists for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; CD001495.
7. Vogelmeier C, Hederer B, Glaab T et al. Tiotropium versus salmeterol for the prevention of exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2011; 364: 1093–103.
8. Decramer ML, Chapman KR, Dahl R et al. Once-daily indacaterol versus tiotropium for patients with severe chronic obstructive pulmonary disease (INVIGORATE): a randomised, blinded, parallel-group study. *Lancet Respir Med* 2013; 1: 524–33.
9. Wedzicha JA, Banerji D, Vogelmeier CF. Indacaterol-Glycopyrronium for COPD. *N Engl J Med* 2016; 375: 899–900.
10. Vestbo J, Leather D, Diar Bakerly N et al. Effectiveness of Fluticasone Furoate-Vilanterol for COPD in Clinical Practice. *N Engl J Med* 2016; 375: 1253–60.
11. Magnussen H, Disse B, Rodriguez-Roisin R et al. Withdrawal of inhaled glucocorticoids and exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2014; 371: 1285–94.
12. Watz H, Tetzlaff K, Wouters EF et al. Blood eosinophil count and exacerbations in severe chronic obstructive pulmonary disease after withdrawal of inhaled corticosteroids: a

post-hoc analysis of the WISDOM trial. *Lancet Respir Med* 2016; 4: 390–8.

13. Calverley PM, Tetzlaff K, Vogelmeier C et al. Eosinophilia, frequent exacerbations, and steroid response in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; doi: 10.1164/rccm.201612-2525LE. [Epub ahead of print].

14. Brusselle GG, Bracke K, Lahousse L. Targeted therapy with inhaled corticosteroids

in COPD according to blood eosinophil counts. *Lancet Respir Med* 2015; 3: 416–7.

15. Pavord ID, Lettis S, Anzueto A, Barnes N. Blood eosinophil count and pneumonia risk in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a patient-level meta-analysis. *Lancet Respir Med* 2016; 4: 731–41.

16. Singh D, Papi A, Corradi M et al. Single inhaler triple therapy versus inhaled corticos-

teroid plus long-acting beta2-agonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRILOGY): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet* 2016; 388: 963–73.

17. Vestbo J, Papi A, Corradi M et al. Single inhaler extrafine triple therapy versus long-acting muscarinic antagonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRINITY): a double-blind, parallel group, ran-

domised controlled trial. *Lancet* 2017; 389: 1919–29.

18. Lipson DA, Barnacle H, Birk R et al. FULFIL trial: once-daily triple therapy in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; doi: 10.1164/rccm.201703-0449OC. [Epub ahead of print].

Kleine Atemwege – Achillesferse der Lunge?*

J. C. Hogg



J. C. Hogg

■ Geschichte der kleinen Atemwege

Der Terminus „kleine Atemwege“ wurde verwendet, um kleinere Bronchien und Bronchiolen mit einem Durchmesser < 2 mm zu beschreiben. Atemwege dieses Durchmessers finden sich ab der 4. Generation der Aufzweigungen.

1915 berechnete der Schweizer Physiologe Fritz Rohrer, dass die kleinen Luftwege in normalen menschlichen Lungen den größten Atemwiderstand aufweisen. Diese Ansicht dominierte die Physiologie bis in die 1960er-Jahre.

Macklem und Mead teilten 1967 die Atemwege anhand neuer Techniken entsprechend des Widerstandes in Komponenten proximal und distal von zwei Millimeter Durchmesser ein [1]. Sie konnten zeigen, dass die kleinen Atemwege mit einem Durchmesser < 2 mm für weniger als zehn Prozent des gesamten Atemwegswiderstands im Respirationstrakt verantwortlich sind. Darauf folgende Untersuchungen ergaben, dass dieselben Atemwege, die bei normalen Lungen so wenig Widerstand aufwiesen, bei Erkrankungen wie beispielsweise COPD zur Hauptlokalisierung der Obstruktion werden [2].

Basierend auf diesen und anderen Beobachtungen führte Mead ein neues Paradigma ein, nach dem die kleinen Atemwege als eine „stille“ Zone dargestellt wurden, in der sich eine Krankheit über viele Jahre ausbreiten kann, ohne vom Erkrankten oder vom Arzt wahrgenommen zu werden [3].

■ Frühe Therapie wertvoll

Der Gasaustausch hängt von der physikalischen Bewegung der Gase ab und stellt eine Kombination von Fluss und Diffusion dar. Der Gasfluss hängt vom Druckgradienten ab, der durch die respiratorische Muskulatur erzeugt wird. Die Diffusion hängt vom Konzentrationsgradienten ab, der während der Atmung durch die Aufnahme von Sauerstoff und die Abgabe von Kohlendioxid erzeugt wird. Während größere atmosphärische Partikel, die das größte Momentum des Flusses erzeugen, in den größeren Atemwegen hängen bleiben, können kleine Partikel die peripheren kleinen Verzweigungen erreichen. Neuere Daten legen nahe, dass die graduelle Zerstörung präterminaler, terminaler und transitionaler Bronchiolen über die Zeit für die respiratorische Insuffizienz mitverantwortlich sind.

Mithilfe der Mikro-Computertomografie (Mikro-CT) können anatomische Strukturen mit einem Durchmesser von 10–15

µm dargestellt werden – so auch terminale Bronchiolen bzw. deren Zahl.

Eine Untersuchung an COPD-Patienten der Kategorie GOLD 4 im Vergleich zu Kontrollen mittels Mikro-CT konnte zeigen, dass die Zahl der terminalen Bronchiolen mit einem Durchmesser < 489 µm bei COPD-Patienten um 72 bis 89 Prozent reduziert war. Die Zerstörung dieser Bronchiolen trat bereits zu einem Zeitpunkt auf, an dem das Emphysem auf einem Routine-High-Resolution-CT (HRCT) noch nicht sichtbar war [4]. Anhand weiterer Untersuchungen über die Zeit kann eine eventuelle Entwicklung einer Erkrankung bei solchen Patienten festgestellt werden.

Aber bereits in den GOLD-Stadien 1 und 2 kann eine deutliche Reduktion der Zahl von terminalen Bronchiolen nachgewiesen werden [5]. GOLD-1-Patienten, bei denen die FEV1/FVC-Ratio knapp unter 0,7 liegt und die FEV1 normal ist, weisen bereits eine Reduktion von etwa 40 Prozent ihrer kleinen Atemwege auf. Zum Stadium GOLD 2 gibt es keine große Differenz. Diese Veränderungen sind deutliche Indikatoren dafür, dass eine Therapie in diesem Stadium der Erkrankung wertvoll sein kann, um einen weiteren Verlust von Atemwegen zu vermeiden.

■ Remodelling-Prozesse

Die Ergebnisse des Mikro-CTs können auch mit der Histologie assoziiert werden. Auf diese Weise kann die Zellzahl beispielsweise von Eosinophilen, Makrophagen oder Lymphozyten in einem bestimmten Volumen von Bronchiolargewebe bestimmt werden.

So konnte festgestellt werden, dass mit höherem Destruktionsgrad der Bronchiolen die Zahl von Makrophagen und CD4-Zellen im Bronchiolargewebe deutlich erhöht waren [6]. Im Sinne des Remodellings nahm im Vergleich zu Kontrollen bei COPD das gesamte Bronchialvolumen deutlich zu, wobei dies vor allem auf den Anstieg des Anteils von Kollagenvolumen zurückzuführen ist.

Bei zunehmender Destruktion der Bronchiolen kommt es auch im Alveolargewebe zu einer signifikanten Zunahme von Makrophagen, CD4-Zellen, CD8-Zellen, B-Zellen und eosinophilen Zellen. Auch im alveolären Gewebe findet ein progressives Remodeling statt, bevor die Erkrankung am CT mit freiem Auge erkannt werden kann.

Zusammenfassend bestehen die pathologisch-histologischen Veränderungen, die in dieser Studie beobachtet wurden, in einer Infiltration von inflammatorischen Immunzellen, allen voran Lymphozyten und Makrophagen mit vermehrter Bildung von tertiären lymphatischen Organen und exzessivem Gewebsremodelling. Dieses Muster wurde in einer großen Bandbreite von Erkrankungsstadien beobachtet. Welche Rolle die-

*Vortrag von Dr. James C. Hogg, Prof. em., Department of Pathology & Laboratory Medicine, University of British Columbia, Vancouver, Kanada. „Brennpunkt Wissenschaft – Pneumologie“, Fa. Chiesi Pharmaceuticals GmbH, Fuschl, Jänner 2017

se Muster für die Pathogenese der COPD spielt, muss erst erforscht werden.

Mikro-CT und Histologie können in weiterer Folge mit der Genexpressionsanalyse verlinkt werden. So fand eine Studie 127 Gene, deren Expression signifikant mit der Schwere des Emphysems im Mikro-CT assoziiert war [7]. Präliminäre Daten sprechen dafür, dass die Gene, die u.a. mit CD4-Zellen, B-Zellen und Makrophagen assoziiert sind, etwa 80 Prozent der Expressionssignatur für ein Emphysem erklären.

■ Rolle des Immunsystems

Das angeborene Immunsystem setzt sich aus einem Spektrum von evolutionären alten hämatopoetischen Zelltypen zusammen, die dendritische Zellen, Monozyten und Makrophagen inkludieren [8]. Darüber hinaus existiert eine relativ rezent beschriebene Gruppe von drei angeborenen lymphozytischen Zellen (ILC1-3), die miteinander und mit NK- und LTi-Zellen des angeborenen Immunsystems interagieren, und so die adaptive Immunantwort ohne präsentierendes Antigen stimulieren.

Darüber hinaus scheinen ILC1-Zellen die Entwicklung der Th1-Antwort zu kontrollieren, die ILC2-Zellen die Th2-Antwort und die ILC3-Zellen die Th17-Antwort.

Hoggs Arbeitshypothese besagt, dass durch inhalative Reizstoffe wie Rauchen an der Lunge ein massiver Stimulus des angeborenen Immunsystems erfolgt. Dieser sensibilisiert den Organismus dahingehend, auf Auto- oder Fremdantigene zu antworten, die bis zu diesem Zeitpunkt ignoriert wurden.

Darüber hinaus postuliert Hogg, dass ein späteres Wiederauftreten dieser Antigene die Immunantwort initiiert, die für die chronische Erkrankung verantwortlich ist – und zwar sowohl für die Reduktion der Lungenfunktion bei COPD als möglicherweise auch für akute Exazerbationen.

Literatur:

1. Macklem PT, Mead J. Resistance of central and peripheral airways measured by a retrograde catheter. *J Appl Physiol* 1967; 22: 395–401.
2. Hogg JC, Macklem PT, Thurlbeck WM. Site and nature of airway obstruction in chronic obstructive lung disease. *N Engl J Med* 1968; 278: 1355–60.
3. Mead J. The lung's „quiet zone“. *N Engl J Med* 1970; 282: 1318–9.
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. Hackett TL. unpublished observations.
6. Suzuki M. unpublished data.
7. Campbell JD, McDonough JE, Zeskind JE et al. A gene expression signature of emphysema-related lung destruction and its reversal by the tripeptide GHK. *Genome Med* 2012; 4: 67–83.
8. Artis D, Spits H. The biology of innate lymphoid cells. *Nature* 2015; 517: 293–301.

Quellenangaben und Fachkurzinformation zum Inserat auf S. 16

1. Scichilone et al. *Journal of Asthma and Allergy* 2013; (6):11-21
2. Barnes et al. *Allergy Asthma Proc* 2012; 33:140-144
3. GINA Empfehlungen für Asthma Management und Prävention 2017; ab Stufe 3 als Reliever Medikation für Patienten, die z. B. Foster® verschrieben bekommen haben

Fachkurzinformation Foster® 100/6 Mikrogramm/Sprühstoß, Druckgasinhalation, Lösung

Zusammensetzung (arzneilich wirksame Bestandteile nach Art und Menge): Jeder Sprühstoß (aus dem Dosierventil) enthält 100 Mikrogramm Beclometasondipropionat und 6 Mikrogramm Formoterolfumarat-Dihydrat. Dies entspricht einer über das Mundstück abgegebenen Dosis von 84,6 Mikrogramm Beclometasondipropionat und 5,0 Mikrogramm Formoterolfumarat-Dihydrat. Wirkstoffgruppe: ATC-Code R03AK08. **Anwendungsgebiete:** Asthma: Foster ist indiziert für die regelmäßige Behandlung von Asthma, bei der die Anwendung eines Kombinationsprodukts (inhalatives Kortikosteroid und lang wirkender Beta-2-Agonist) angezeigt ist:

– Patienten, die mit inhalativen Kortikosteroiden und inhalativen schnell wirkenden Beta-2-Agonisten zur bedarfsweisen Inhalation nicht ausreichend eingestellt sind oder

– Patienten, die mit inhalativen Kortikosteroiden und lang wirkenden Beta-2-Agonisten in Kombination bereits ausreichend eingestellt sind.

COPD: Symptomatische Behandlung von Patienten mit schwerer COPD (FEV1 < 50% vom Normwert) mit wiederholten Exazerbationen in der Anamnese, die trotz regelmäßiger Behandlung mit lang wirkenden Bronchodilatoren eine ausgeprägte Symptomatik zeigen. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen Beclometasondipropionat, Formoterolfumarat-Dihydrat und/oder einen der sonstigen Bestandteile des Arzneimittels. **Hilfsstoffe:** Norfluran (HFA-134a), Ethanol wasserfrei, Salzsäure. Name oder Firma und Anschrift des pharmazeutischen Unternehmers: Chiesi Pharmaceuticals GmbH, A-1010 Wien.

Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Mitteln, Nebenwirkungen sowie Gewöhnungseffekten sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen. Abgabe: rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.

Erstellungsdatum/Änderungsdatum: 14.01.2015

Diagnostische und interventionelle Thoraxradiologie 2017*

G. Mostbeck



G. Mostbeck

Die Weiterentwicklung der Computertomografie (CT) hat in den letzten Jahren auch im Hinblick auf Lungenerkrankungen große Fortschritte gemacht.

■ CT-Untersuchungstechnik

Bei der CT muss in Bezug auf Akquisitionsdaten und Rekonstruktionsparametern die Untersuchungstechnik an den individuellen Patienten und die individuelle Fragestellung angepasst werden. In der klassischen hochauflösenden HR-CT wird die Lunge in 0,5- bis 2 mm-Schichten rekonstruiert, mit einem Abstand von ein bis zwei Zentimetern in kurzer Schichtzeit (1–2 Sekunden), mit hochauflösender Rekonstruktion und kleinem Rekonstruktionsfeld, in verschiedenen Atmungsstadien etc.

Neben der HR-CT kommt mittlerweile auch die 3D-CT zum Einsatz. Der Vorteil der klassischen HR-CT liegt in der niedrigeren Strahlenbelastung. Durch den Schichtabstand von 1–2 cm kann allerdings nicht die gesamte Lunge erfasst werden. Zudem können Befunde wie beispielsweise Air-Trapping bei beiden Verfahren nur durch Untersuchung in Expiration erfasst werden. Interstitielle Lungenerkrankungen bzw. Erkrankungen der großen und kleinen Atemwege werden heute mittels HR-CT der gesamten Lunge untersucht.

Die COPD kann mittels CT-Technik mittlerweile sowohl quantitativ wie auch visuell beurteilt werden [1].

■ Röntgenanatomie und Physiologie der Atemwege

Im Bereich der Atemwege müssen 23 Generationen von bronchialen Verzweigungen analysiert werden. Die Dichte der Lunge beträgt in der Regel – auch abhängig von der Atemlage – zwischen -700 bis -900 HU. Eine Dichte von < -950 HU definiert einen pathologischen Prozess der Lunge im Sinne einer Überblähung, Zyste oder Emphysem.

Als weiterer Parameter der Beurteilung der Luftwege dient das Verhältnis des Durchmessers der Bronchien zum Durchmesser der Arterien. Dieses beträgt normalerweise etwa 0,7; im klinischen Alltag werden bis 1,0 toleriert. Ist der Bronchus kaliberstärker als die begleitende Arterie, liegt eine Bronchiektasie vor. Bei pulmonaler arterieller Hypertension sind die Arterien kaliberstärker als der begleitende Bronchus.

Bronchien können mittels CT bis 2–3 cm subpleural erfasst werden. Sind unmittelbar subpleural Bronchien sichtbar, handelt es sich um einen pathologischen Befund – entweder um Bronchiolektasie (abnorm weites Lumen), Bronchiolitis (abnorm dicke Wand) oder eine Kombination dieser Veränderungen.

■ CT-Muster bei COPD

Das Emphysem wird morphologisch traditionell in zentrilobulär, panlobulär und paraseptal klassifiziert, wobei das panlobuläre Emphysem dem Alpha-1-Antitrypsinmangel vorbehalten bleibt. Das zentrilobuläre Lungenemphysem (CLE) wird folgendermaßen unterteilt:

- minimales CLE (< 0,5 % des Lungengewebes betroffen)
- mildes CLE (0,5–5 %)
- mäßiges CLE
- konfluierendes CLE
- fortgeschrittenes destruktives Emphysem

Das paraseptale Emphysem (PSE) wird unterteilt in ein mildes (Bullae < 1 cm Durchmesser) und ein erhebliches PSE (Bullae > 1 cm Durchmesser). Die damit einhergehende Erkrankung der Bronchien äußert sich in wandverdickten segmentalen und subsegmentalen Bronchien; die Erkrankung der kleinen Luftwege zeigt sich als periphere zentrilobuläre Mikronoduli, die, wenn sie konfluieren, das „tree-in-bud“-Muster (Bild eines knospenden Baumes) bilden. Assoziierte Veränderungen sind Erkrankungen der großen Luftwege, interstitielle Veränderungen, Kaliberzunahme der Pulmonalarterie (als Hinweis für pulmonale Hypertonie) und Bronchiektasien.

Neben der morphologischen Einteilung ist noch die Verteilung des Emphysems von Bedeutung, also ob es dominant im Oberlappen, dominant in Unterlappen oder diffus verteilt vorliegt.

Definitionsgemäß handelt es sich bei einem Emphysem um eine permanente, abnorme Erweiterung der Luftwege distal der terminalen Bronchiolen, verbunden mit einer Zerstörung der Wand.

Das zentrilobuläre Emphysem betrifft bevorzugt den Oberlappen, während beim panlobulären Emphysem der Unterlappen stärker betroffen ist. Das panlobuläre Emphysem ist häufig ausgedehnt und es kommt zu destruierenden Veränderungen. Das paraseptale Emphysem ist häufig im Bereich der Lungenspitzen zu finden.

Von Bedeutung sind die Veränderungen der großen und kleinen Luftwege. Im Bereich der kleinen Luftwege kann es neben den bereits erwähnten peripheren zentrilobulären Mikronoduli („tree-in-bud“) zu Obstruktionen kommen („Air-

*Vortrag von Prim. Univ.-Prof. Dr. Gerhard Mostbeck, Institut für diagnostische und interventionelle Radiologie, Wilhelminenspital und Röntgeninstitut, Otto-Wagner-Spital, Wien. „Brennpunkt Wissenschaft – Pneumologie“, Fa. Chiesi Pharmaceuticals GmbH, Fuschl, Jänner 2017

trapping“-CT) oder zu einer Kombination dieser Veränderungen. Air-Trapping wird dann als „vermehrt“ bewertet, wenn mehr als 15 Prozent der Fläche bzw. des Volumens der Lunge betroffen sind. Pathologisch vermehrtes Air-Trapping ist in Expiration besser zu sehen als in Inspiration.

Assoziierte CT-Veränderungen bei COPD sind Tracheobronchomalazie, Säbelscheidentrachea, Divertikel der Luftwege, interstitielle Veränderungen, Zunahme des Durchmessers der Pulmonalarterie und Bronchiektasien. Tubuläre Bronchiektasien sind bei Patienten mit COPD häufig (29–50 Prozent) und betreffen häufiger den Unterlappen als den Oberlappen.

Mithilfe moderner Softwareprogramme ist es möglich, eine quantitative Evaluation der Luftwege durchzuführen. So kön-

nen mittels funktioneller CT Volumen und Widerstand der kleinen Luftwege gemessen werden.

Zusammenfassend ist zu sagen, dass die Morphologie der COPD mittels CT gut erfasst werden kann. Die CT erlaubt eine Abschätzung des Phänotyps (Emphysem oder „Luftwege“). Die subjektive Beurteilung des Schweregrades der Veränderungen (Emphysem, Bronchialwände, Bronchiektasien etc.) ist für die „Routine“ ausreichend. Wichtig ist es, assoziierte Befunde zu erkennen und richtig einzuschätzen.

Literatur:

1. Lynch DA, Austin JH, Hogg JC et al. CT-definable subtypes of chronic obstructive pulmonary disease: a statement of the Fleischner Society. *Radiology* 2015; 277: 192–205.

Epidemiologie – LEAD-Studie*

S. Hartl



S. Hartl

■ Was wird untersucht?

Die österreichische LEAD-Studie ist eine Melderegister-basierte epidemiologische Studie zur Erforschung von Lungengesundheit sowie Entstehung und Verlauf von chronischen Lungenerkrankungen. Untersucht wird eine Bevölkerungsstichprobe von sechs bis 80 Jahren aus Wien und aus Niederösterreich. Geplant ist eine Studie über zwölf Jahre (2012 bis Ende 2024) (www.leadstudy.at), wobei alle vier Jahre eine Visite durchgeführt werden soll. Die Studienteilnehmer sind alters- und geschlechtsgematcht.

Im Vordergrund stehen Informationen zu chronisch respiratorischen Lungenerkrankungen und zur Entwicklung der Lungenfunktion bis zum 25. Lebensjahr, es werden aber auch Daten zu Herz-Kreislaufkrankungen, Diabetes mellitus, Osteoporose etc. erhoben.

Dafür werden Umweltfaktoren wie Stickstoffdioxid, Feinstaub, Schwefel, Ozon gemessen. Für eine Subkohorte ist die Messung der Innenraumverschmutzung vorgesehen, zudem werden Allergietests an Haut und im Blut vorgenommen.

An klinischen Parametern werden u.a. ein DXA-Scan durchgeführt (zur groben Erhebung der Osteoporose, aber auch der Fett- und Muskelverteilung), Spirometrie, Bodyplethysmografie, Metacholinprovokation, Laboruntersuchungen, EKG, Knöchel-Arm-Index, Myocardial-Infarction-Index, sowie Gefäßelastizitätsparameter als Marker für frühe Formen der Atherosklerose.

■ Deskriptive Ergebnisse

Die Rekrutierungs- und Erstuntersuchungsphase wurde im Juli 2016 abgeschlossen; erste Auswertungen liegen vor. Es wurden knapp 11.500 Personen untersucht. Die Prävalenz der „Eversmokers“ (< 20 Packungen im gesamten Leben, länger als ein Jahr eine Zigarette oder ein halbes Jahr lang eine Packung täglich) ist enorm hoch (36,2–64,3 Prozent je nach Alter). Die Prävalenz der aktuellen Raucher liegt bei den Frauen bei 22 Prozent, bei den Männern bei 26 Prozent.

Als „gesund“ werden Personen definiert, die niemals geraucht haben und keine respiratorischen Symptome angeben. Das sind 24,1 Prozent der Kohorte. Jemalsraucher (Personen, die aktuell rauchen oder geraucht haben) weisen zu 75,9 Prozent

respiratorische Symptome auf. Damit wird jedoch nicht ausgesagt, dass bereits eine Krankheit vorliegt.

Nahezu die Hälfte der gesunden Personen sind naturgemäß unter 25 Jahre alt. Ab 25 ist der Anteil der Jemalsraucher über die Altersgruppen relativ gleichmäßig verteilt. Die Überlapung von Personen mit fixierter oder reversibler Obstruktion ist – wenig überraschend – bei den Rauchern größer als bei den Gesunden.

Bei den erwarteten und gemessenen Lungenfunktionswerten von FEV1 bleiben die Gesunden über die gesamte Lebenszeit im Bereich der normalen Lungenfunktion. Die Personen, die Asthma, COPD oder Emphysem angegeben haben, bewegen sich spätestens ab etwa 30 Jahren deutlich unter den Normalwerten der FEV1.

■ Asthma und COPD

Eine fixierte Atemwegsobstruktion findet sich bereits bei 3,5 bis 4 Prozent der unter 25-Jährigen, bei den 25- bis < 40-Jährigen bei 4,5 Prozent und steigert sich bis zirka fünf Prozent im Alter. Bei den Altersgruppen ab 60 Jahre liegt der Anteil ärztlich diagnostizierter COPD deutlich höher, im Alter sogar bis zu 9,8 Prozent. Dies könnte eventuell eine Überschätzung durch die natürliche Lungenalterung bedeuten.

Auch beim Asthma überwiegt der Prozentsatz von jemals diagnostiziertem Asthma deutlich jenen der reversiblen Obstruktion. Die Gründe dafür sind bisher noch nicht bekannt.

Im Hinblick auf Begleiterkrankungen weisen Patienten mit COPD oder Asthma naturgemäß mehr Komorbiditäten auf als reine Jemalsraucher. Zudem kommt hier der Bias des jungen Alters zum Tragen.

15 Prozent der COPD-Patienten geben an, laut ärztlicher Auskunft auch an Asthma zu leiden, umgekehrt beträgt der Anteil bei den Asthmapatienten 25 Prozent. Dies käme einem beträchtlichen Overlap gleich.

Nicht überraschend sind Allergie und Atopie bei Asthma etwa doppelt so häufig zu finden wie bei den Gesunden. Unter den Asthmapatienten finden sich Jemalsraucher genauso häufig wie bei Gesunden, nämlich bei etwa der Hälfte. Bei COPD sind dies sogar 71,5 Prozent. Die Prävalenz der Bluteosinophilie > 400/μL liegt bei Asthma zwischen etwa 15 und 20 Prozent, bei der COPD gleich häufig wie bei der Gesamtbevölkerung bei etwa 5 Prozent (Ausnahme 6 bis < 25-Jährige, dort knapp über 10 Prozent).

Weitere Datenanalysen werden derzeit durchgeführt und die bekannten Daten im Kontext der Gesamtdatenlage analysiert.

*Vortrag von Prim. Dr. Sylvia Hartl, Abteilungsvorständin der Internen Lungenabteilung, Otto Wagner Spital, Wien. „Brennpunkt Wissenschaft – Pneumologie“, Fa. Chiesi Pharmaceuticals GmbH, Fuschl, Jänner 2017

Cosyconet-Netzwerk*

C. F. Vogelmeier

■ Deutschlandweite Beobachtungsstudie

Bei COSYCONET (COPD and systemic consequences network) handelt es sich um eine deutschlandweite Beobachtungsstudie. Daran beteiligt ist ein Netzwerk von mehr als 30 Zentren, die fast 3.000 Patienten mit COPD aller Schweregrade rekrutiert haben.

Ziel der Studie ist, die Zusammenhänge zwischen COPD und Komorbiditäten zu erfassen, wobei der Fokus auf Herz-Kreislauferkrankungen liegt. Denn viele COPD-Patienten sterben häufig nicht an der COPD. 27 Prozent versterben an kardialen Ursachen, 22 Prozent an Tumoren und 16 Prozent an anderen Erkrankungen [1].

Das Netzwerk umfasst sowohl universitäre als auch nicht universitäre Einrichtungen. Zwischen 2011 und 2014 wurden die Patienten rekrutiert. Diese sollen mindestens zehn Jahre nachverfolgt werden. Zwei Referenzkohorten wurden etabliert.

Die Patienten unterziehen sich einer sehr detaillierten Phänotypisierung. Diese reicht von der Analyse der Lungenfunktion inklusive Bodyplethysmografie und DLCO über Belastungstests und Fragebögen bis zu moderner Bildgebung. An kardiovaskulären Parametern werden Echokardiografie, elektronisch ausgewertete EKGs und Knöchel-Arm-Indexmessungen durchgeführt. Zudem wird eine Reihe von Biomaterialien gewonnen, anhand derer potenzielle Biomarker und genetische Faktoren analysiert werden sollen.

■ Erste Ergebnisse

Ungefähr 20 Prozent der Patienten mit der Arztdiagnose COPD und entsprechender medikamentöser Therapie haben

formal keine COPD. Diese Patienten sollen ebenso über zehn Jahre verfolgt werden, um ihre weitere Entwicklung zu beobachten.

Die Prävalenz der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (pAVK) kann mit dem Knöchel-Arm-Index genau gemessen werden. Diese beträgt in der Normalbevölkerung knapp zwei Prozent [2], bei den Patienten mit COPD aus der COSYCONET-Kohorte beträgt dieser Anteil 8,8 Prozent. Allerdings ist die Erkrankung nur bei einem Drittel der Patienten überhaupt diagnostiziert. Die Bedeutung der Diagnose der pAVK liegt in der hohen Mortalität, wie mehrere Studien belegen. Die pAVK korreliert auch mit anderen kardiovaskulären Erkrankungen und ist damit Ausdruck für einen schweren Endothelschaden.

Echokardiografiedaten haben gezeigt, dass ein enger Zusammenhang zwischen bestimmten Faktoren, die für das linke Herz Stress bedeuten, und der Lungenfunktion existiert. In einer kleinen Studie erhielten Patienten dreimal ein Kardio-MR und dazwischen eine einwöchige Therapie entweder mit langwirksamen Betamimetika / inhalativen Kortikosteroiden oder mit Placebo. Nach einer Wash-out-Phase wurde die Therapie gewechselt [3]. Die Ergebnisse zeigen, dass es durch die Therapie bereits nach kurzer Zeit zu einer Änderung einer ganzen Reihe von kardialen Parametern kommt. Diese Ergebnisse sprechen für eine enge mechanische Interaktion zwischen der Lunge und dem linken Herzen.

Literatur:

1. McGarvey LP, John M, Anderson JA et al. Ascertainment of cause-specific mortality in COPD: operations of the TORCH Clinical Endpoint Committee. *Thorax* 2007; 62: 411–5.
2. Houben-Wilke S, Jorres RA, Bals R et al. Peripheral artery disease and its clinical relevance in patients with chronic obstructive pulmonary disease in the COPD and Systemic Consequences-Comorbidities Network Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 195: 189–97.
3. Stone IS, Barnes NC, James WY et al. Lung deflation and cardiovascular structure and function in chronic obstructive pulmonary disease. a randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 193: 717–26.

*Vortrag von Prof. Dr. Claus Franz Vogelmeier, Direktor der Klinik für Innere Medizin mit Schwerpunkt Pneumologie der Philipps-Universität Marburg. „Brennpunkt Wissenschaft – Pneumologie“, Fa. Chiesi Pharmaceuticals GmbH, Fuschl, Jänner 2017

Jeder HUB zählt!



Darauf können Sie zählen:

-  Extrafeine Formulierung¹
-  50% mehr Asthmakontrolle²
-  Bei Bedarf auch mal mehr³

ASTHMA

 **FOSTER**[®]
Beclometason + Formoterol

