

Journal für Pneumologie

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

www.kup.at/pneumologie

**Die Rolle der Spiroergometrie in der
differentialdiagnostischen Abklärung der
Dyspnoe: Praxisbeispiele mit Erklärung**

K. Vonbank

**Interpretation der arteriellen Blutgas-
analyse für Fortgeschrittene:
Praxisbeispiele mit Erklärung**

M. Hochrainer, G.-Ch. Funk

**Neue Guidelines zur Prophylaxe der
chemotherapieinduzierten Emesis: eine
Zusammenfassung**

A. Mohn-Staudner

**Auswirkungen des Ernährungsverhaltens
auf den Krankheitsverlauf von COPD-
Patienten**

M. Duller

RUBRIKEN

Fallquiz

A. Valipour

Für Sie gelesen

4	Editorial A. Valipour
6	Die Rolle der Spiroergometrie in der differentialdiagnostischen Abklärung der Dyspnoe: Praxisbeispiele mit Erklärung K. Vonbank
10	Interpretation der arteriellen Blutgasanalyse für Fortgeschrittene: Praxisbeispiele mit Erklärung M. Hochrainer, G.-Ch. Funk
17	Neue Guidelines zur Prophylaxe der chemotherapieinduzierten Emesis: eine Zusammenfassung A. Mohn-Staudner
21	Auswirkungen des Ernährungsverhaltens auf den Krankheitsverlauf von COPD-Patienten M. Duller

Rubriken

30	Fallquiz A. Valipour
34	Für Sie gelesen
29	Hinweise für Autoren

Impressum

Herausgeber:

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

Medieninhaber, Verleger, Anzeigen, Vertrieb:

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

Layout: Krause & Pachernegg GmbH, H. Manz

Verlagsort: A-3003 Gablitz

Mit Unterstützung durch Chiesi Austria.

Grundlegende Richtung: Fachzeitschrift zur Information und Weiterbildung. Veröffentlichung von wissenschaftlichen Originalarbeiten sowie einschlägigen Berichten aus dem In- und Ausland.

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 Magazinetonverfahren oder auf ähnlichem Wege bleiben vorbehalten.

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in dieser Zeit-

schrift berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, dass solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benützt werden dürfen.

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

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

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

Foster® – eine Klasse für sich!¹



ASTHMA



FOSTER®
Beclometason + Formoterol

¹ Scichilone et al. Journal of Asthma and Allergy 2013 (6): 1-11
Fachkurzinformationen siehe Seite 16



Liebe Leserinnen und Leser!

Die erste Ausgabe des Journals für Pneumologie 2018 befasst sich mit einer breiten Palette an pneumologischen Lese- und Lerninhalten. Bei der Erstellung des Heftes ist es mir ein vorrangiges Bedürfnis gewesen, Ihnen vor allem praxisrelevante Themen zu vermitteln.

Die ersten beiden Artikel haben einen Schwerpunkt in der atemphysiologischen Diagnostik, mit Praxisanleitungen und Fallbeispielen zur Interpretation der „Spiroergometrie in der Differentialdiagnostik der Dyspnoe“ zum einen und der „Blutgasanalyse“ zum anderen. Frau **OÄ Dr. K. Vonbank** hat in gelungener Art und Weise die Kernbotschaften und Befundkonstellationen der Spiroergometrie in prägnanten Passagen zusammengefasst und mit Beispielen aus der Praxis hinterlegt.

Die Kollegen **Dr. Hochrainer** und **Prim. Priv.-Doz. Dr. G.C. Funk** stellen in einer sehr schönen Übersicht eine klinisch anwendbare, analytische Herangehensweise in der Interpretation der arteriellen Blutgasanalyse vor. Dabei wurde auch besonderes Augenmerk auf eine ansprechende Layoutierung gelegt, die es dem Leser ermöglicht, die teils komplexen Interaktionen des Säure-Basen-Haushalts besser nachvollziehen zu können.

Fr. **OÄ Dr. A. Mohn-Staudner** hat uns eine praxisorientierte Zusammenfassung der neuen „Guidelines zur chemotherapieinduzierten Emesis“ zur Verfügung gestellt, in der Substanz- und Dosierungsempfehlungen herausgearbeitet wurden und daher sofort in den klinischen Alltag übernommen werden können.

Der letzte Artikel in dieser Ausgabe befasst sich mit einer sowohl klinisch, als auch wissenschaftlich unterrepräsentierten Thematik, der Ernährung beim pneumologischen Patienten. Fr. **M. Duller, BSc**, beleuchtet die unterschiedlichen Mechanismen der „Ernährung beim COPD-Patienten“, die mögliche Auswirkungen auf das COPD-Risiko und den Krankheitsverlauf.

Darüber hinaus stellen wir in diesem Heft erstmals die **Rubrik „Fallquiz“** vor. Nützen Sie die Gelegenheit, die Diagnose eines Fallbeispiels anhand klinisch-radiologisch-funktioneller Befunde zu erraten und Ihr eigenes Wissen zu überprüfen.

Ich wünsche Ihnen beim Lesen viel Spass!

Ihr

Doz. Dr. A. Valipour
Gast-Editor

3-in-1 EXTRAFEIN

für Ihre instabilen* COPD Patienten

0633/TCP/Trim/AT/11-2017



NEU!

Trimbow®

**Die erste extrafeine
3-fach-Fixkombination**



Fachkurzinformation siehe Seite 16

* Instabile COPD = Patienten mit moderater bis schwerer COPD bzw. Patienten die mit ICS/LABA nicht ausreichend eingestellt sind.
Fachinformation Stand 17. Juli 2017

Die Rolle der Spiroergometrie in der differentialdiagnostischen Abklärung der Dyspnoe: Praxisbeispiele mit Erklärung

K. Vonbank

Kurzfassung: Anhand der Spiroergometrie (CPET) ist es möglich, die Ursachen der Leistungseinschränkung bei Patienten mit chronischen Erkrankungen aufzuzeigen. Die Spiroergometrie setzt sich zusammen aus einer symptomlimitierten Belastungsuntersuchung in Kombination mit der Aufzeichnung des Gasaustausches und der Atmung (z. B. Sauerstoffaufnahme VO_2 , Atemminutenvolumen VE). Anhand dieser Belastungsuntersuchung ist es möglich, pathologische Belastungsreaktionen aufzuzeigen und zwischen einer kardiovaskulären oder

pulmonalen Limitierung als Ursache von Symptomen wie Atemnot zu unterscheiden.

Schlüsselwörter: Spiroergometrie, Atemnot, chronische Erkrankungen

Abstract: **Cardiopulmonary exercise testing in differentialdiagnostic clarification of patients with dyspnea – practical examples and explanation.** Cardiopulmonary exercise test (CPET) is the gold standard for evaluating the causes

of exercise intolerance in patients with chronic disease. CPET comprises a symptom-limited exercise test in combination with breath-by-breath monitoring of cardiopulmonary variables (e.g. oxygen uptake VO_2 , minute ventilation VE). Exercise testing is useful to distinguish between normal and abnormal responses to exercise and differentiate between cardiovascular and pulmonary causes of symptoms like dyspnea. **J Pneumologie 2018; 6 (1): 6–9.**

Keywords: CPET, dyspnea, chronic diseases

■ Einleitung

Die Erfassung der maximalen Leistungsfähigkeit anhand Messung der maximalen Sauerstoffaufnahme ($\text{VO}_{2\text{max}}$) ist einer der wichtigsten Parameter für die Lebenserwartung und den Verlauf von chronischen Erkrankungen. Oft aber korreliert die Symptomatik wie Atemnot, die die Patienten angeben, nicht mit der Einschränkung der Leistungsfähigkeit.

Durch die Monitorisierung des Gasaustausches und der Atmung und die daraus erfassten Parameter während der Belastungsuntersuchung ist es möglich, die Anpassung der unterschiedlichsten Systeme an die Belastung aufzuzeichnen und so zwischen kardialer, pulmonaler oder metabolischer Einschränkung zu differenzieren. So kann neben der Beurteilung des Atemmusters und der Atemökonomie unterschieden werden zwischen ventilatorischer und kardiozirkulatorischer Limitierung sowie eine objektive Beurteilung der Ausbelastung und der Mitarbeit des Patienten erfolgen. Wichtig für die Beurteilung der Atemnot des Patienten ist es auch, vor und nach der Spiroergometrie das subjektive Empfinden der Dyspnoe abzufragen und zu graduieren (z. B. Borg-Skala).

■ Kardiale Limitierung

Neben der Erfassung des EKGs und der Blutdruckregulation bei Belastung ist der Verlauf der Herzfrequenzkurve und des Sauerstoffpulses bedeutend. Bei Gesunden zeigt sich ein nicht ganz linearer Verlauf der Herzfrequenzkurve. Der Sauerstoffpuls wird aus dem Quotienten zwischen $\text{VO}_{2\text{max}}$ und Herzfrequenz bestimmt und ist direkt abhängig von der arteriovenösen Sauerstoffdifferenz. Der Sauerstoffpuls beschreibt jene Menge Sauerstoff, die pro Schlag an die periphere Muskulatur abgegeben wird und kann Rückschlüsse über das Schlagvolumen des Herzens geben. Patienten mit eingeschränkter Auswurfleistung (z. B. höhergradige Herzinsuf-

fizienz, höhergradige Aortenstenose) können einerseits eine veränderte Herzfrequenzkurve unter Belastung aufzeigen, mit überschießendem Anstieg bei Belastung, und andererseits eine Abflachung bzw. Abnahme des Sauerstoffpulses als Ausdruck eines verminderten Schlagvolumens (Abbildung 1, Feld 2 O_2 Puls blau und Feld 5 Herzfrequenz rosa).

■ Ventilatorische Limitierung

Patienten mit ventilatorischer Limitierung zeigen eine eingeschränkte Atemreserve von unter 20 %. Die Atemreserve wird aus der Differenz des MVV (= maximal voluntary ventilation = $\text{FEV}_1 \times 35$) und dem maximalen Atemminutenvolumen bei Ausbelastung (VE_{max}) berechnet, d.h. die Ventilation bei Belastung erreicht die aus der Lungenfunktion berechnete maximal mögliche Ventilation.

Die Hyperventilation wird angegeben durch einen erhöhten VE/ VCO_2 -Slope mit erhöhtem Atemminutenvolumens bezogen auf VCO_2 (Abb. 2, Feld 4). Patienten mit höhergradiger COPD zeigen dabei oft ein hohes Atemzugvolumen bezogen auf die Ventilation (Abb. 2, Feld 7), während Patienten mit interstitieller Lungenerkrankung ein sogenanntes „restriktives Atemmuster“ aufweisen können, mit kaum erkennbarer Erhöhung des Atemzugvolumens bezogen auf die Ventilation und Steigerung der Ventilation hauptsächlich über die Steigerung der Atemfrequenz.

Die Atemäquivalente bei fortgeschrittenen Lungenerkrankungen wie COPD oder ILD sind deutlich erhöht (Abb. 3, Feld 6) über einen Ruhewert von 20–25 und können angedeutet noch eine normale Wannenform zeigen, allerdings ist es auch möglich, dass der typische Abfall der Atemäquivalente nicht vorhanden ist.

■ Dynamische Überblähung

Patienten mit Obstruktion zeigen bei Belastung eine Zunahme der dynamischen Überblähung, die anhand von Aufzeichnungen der Fluss/Volumen-Kurven während der Belastung darge-

Aus der Praxisgemeinschaft medClinic Wien

Korrespondenzadresse: Dr. Karin Vonbank, Fachärztin für Lungenerkrankungen und für Innere Medizin, A-1010 Wien, Dominikanerbastei 3, E-mail: k.vonbank@medclinic.at

stellt werden können (Abb. 4). Dabei kommt es, im Gegensatz zu Gesunden, zu einer Abnahme der inspiratorischen Kapazität durch Anstieg des endexpiratorischen Lungenvolumens (EELV) aufgrund der unvollständigen Expiration. Das führt zu einer Verschiebung der Fluss/Volumen-Kurven in Richtung TLC. Das Ausmaß der Veränderungen ist vom Schweregrad der Obstruktion abhängig.

Vaskuläre Veränderungen

Bei Patienten mit pulmonaler Hypertension (Abb. 5) zeigt sich oftmals eine deutliche Hyperventilation mit steilem Slope (Feld 4) bei eher restriktivem Atemmuster (Feld 7), flachem Sauerstoffpulsanstieg (Feld 2) bei Belastung mit entsprechendem steilem Knick der Herzfrequenzkurve unter Belastung (Feld 5).

Die Atemäquivalente sind erhöht und können bei z. B. vorliegenden Embolien stetig ansteigen, ohne „Wannenbildung“ aufgrund des zunehmenden V/Q-Mismatch im Sinne einer fehlenden Ökonomisierung der Atmung.

Untrainierter Zustand und Ausbelastung

Untrainierte Personen mit deutlich eingeschränkter Leistungsfähigkeit zeigen oft einen sehr ungünstigen Herzfrequenzanstieg mit steilem Anstieg bei Belastung sowie einen deutlich erhöhten Atemaufwand mit Hyperventilation und erhöhten Atemäquivalenten in Ruhe und bei Belastung. Im Gegensatz zu kardialer Einschränkung oder ventilatorischer Limitierung ist der Anstieg des Sauerstoffpulses normal und es zeigt sich in den Fluss/Volumen-Kurven keine Verschiebung in Richtung TLC bzw. Erhöhung des EELV.

Um die Ausbelastung zu beurteilen, werden einerseits ein respiratorischer Quotient (RQ) von $> 1,1$ sowie eine Herzfrequenzreserve von < 15 Schlägen/min herangezogen. Der RQ wird aus dem Quotient des CO_2 -Anstiegs und der Sauerstoffaufnahme berechnet. Die Herzfrequenzreserve bildet die Differenz zwischen erreichter maximaler Herzfrequenz und eines altersabhängigen berechneten Soll-Maximalwertes ($220 - \text{Lebensalter}$ bzw. $208 - (0,7 \times \text{Alter})$).

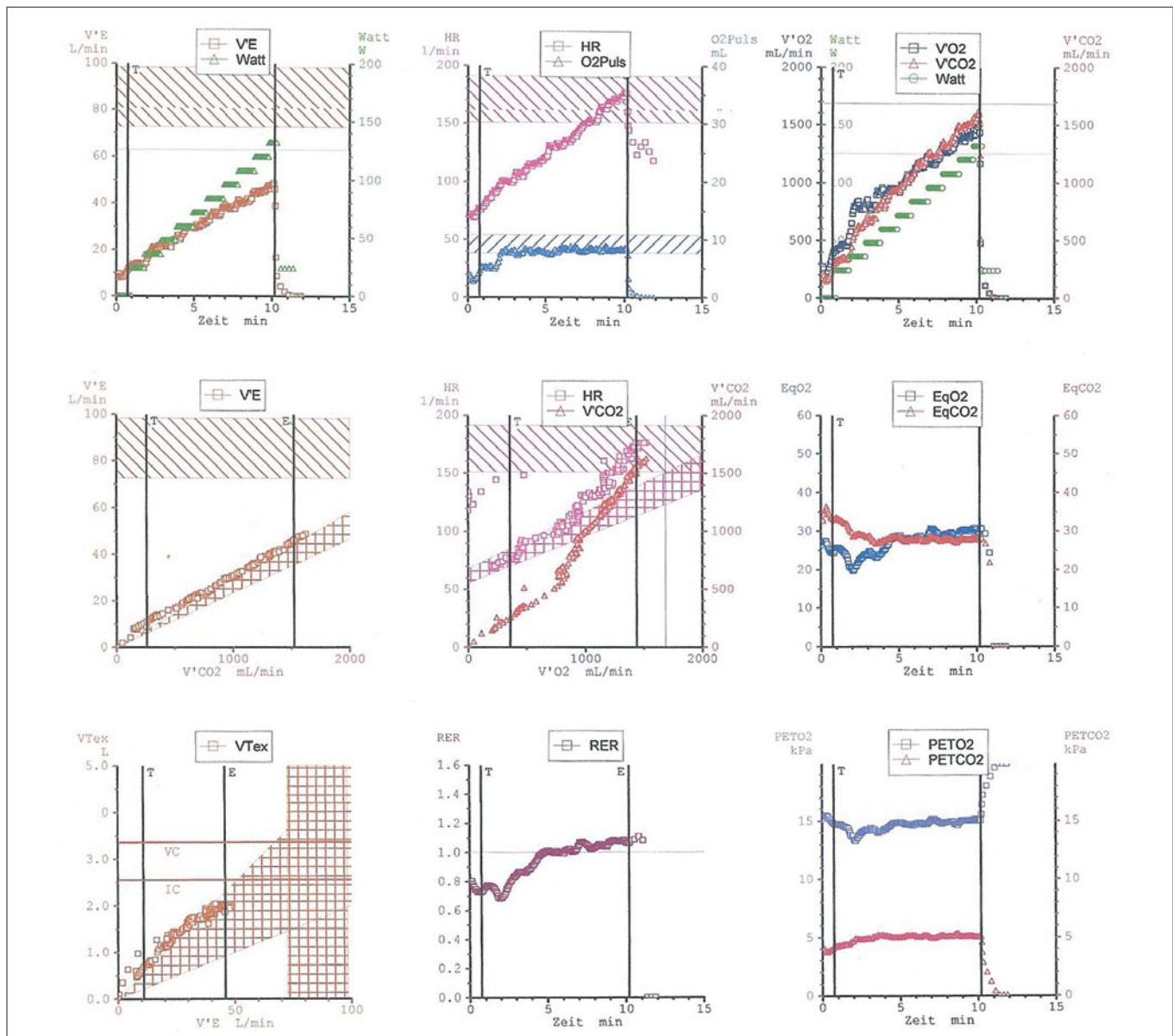


Abbildung 1: 32-jährige Patientin mit höhergradiger Aortenstenose und Dyspnoe NYHA II, normale Leistungsfähigkeit

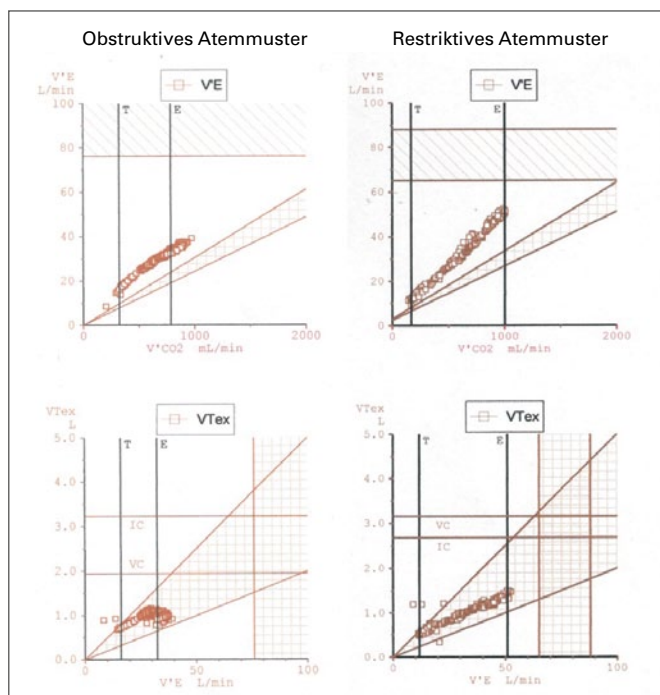


Abbildung 2: Ventilatorische Limitierung

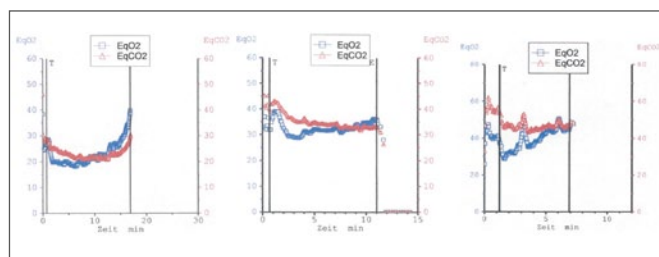


Abbildung 3: Atemäquivalente bei einem gesunden Sportler und bei Patienten mit COPD bzw. ILD

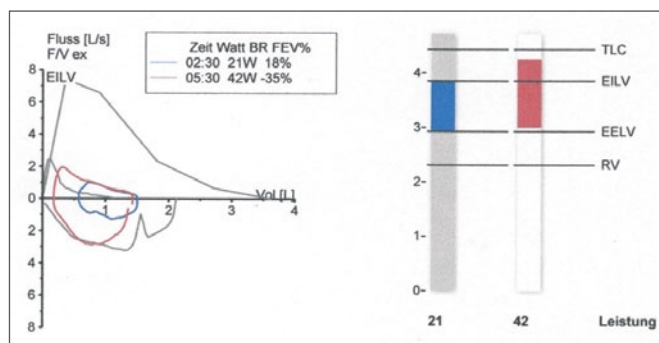


Abbildung 4: Dynamische Hyperinflation

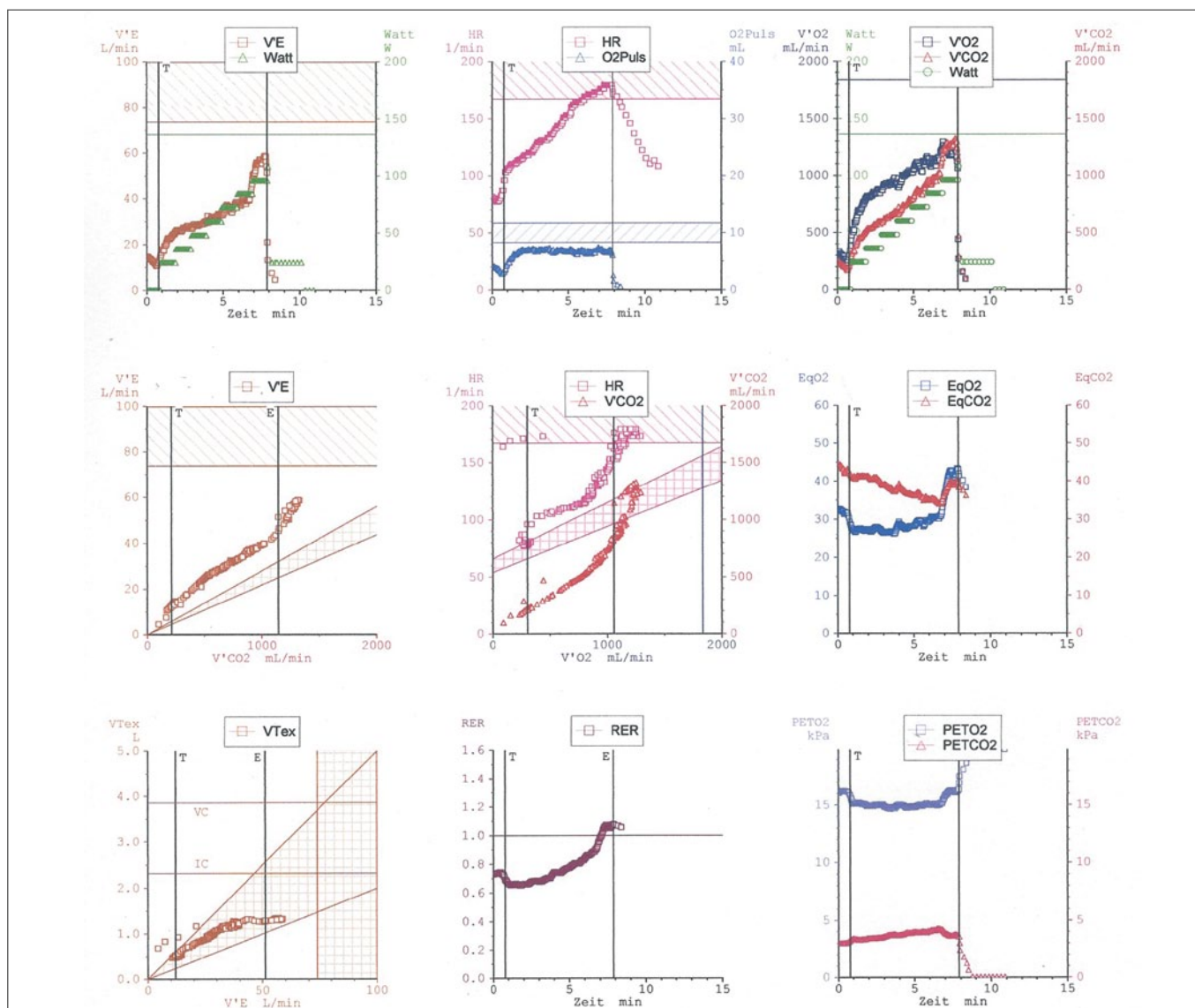


Abbildung 5: Pulmonale Hypertension

■ Zusammenfassung

Zusammenfassend kann die Spiroergometrie weit mehr aussagen als das Ausmaß der Leistungseinschränkung, sie kann Symptome wie Atemnot differenzieren hinsichtlich möglicher kardialer, pulmonaler oder metabolischer Einschränkungen bzw. auch das Ausmaß der Mitarbeit und Ausbelastung beurteilen.

■ Interessenkonflikt

Keiner.

Weiterführende Literatur:

1. Kroidl RF, Schwarz S, Lehnigk B. Kursbuch Spiroergometrie. 2. Auflage, Thieme Verlag 2007.
2. Wasserman K, Hansen JE, Sue DY, Stringer WW, Sietsema KE, Sun XG, Whipp BJ. Principles of exercise testing and interpretation, 5th ed. Williams&Wilkins
3. ATS/ACCP Statement on cardiopulmonary exercise testing. Am J Respir Crit Care Med 2003;167:211-277.
4. Palange P, Ward SA, Carlsen KH, Casaburi R, Gallagher CG, Gosselink R, O'Donnell DE, Puente-Maestu L, Schols AM, Singh S, Whipp BJ. Recommendations on the use of exercise testing in clinical practice. ERS Task force. Eur Respir J 2007;29:185-209.
5. Ferrazza AM, Martolini D, Valli G, Palange P. Cardiopulmonary exercise testing in the functional and prognostic evaluation of patients with pulmonary diseases. Respiration 2009;77:3-17.
6. O'Donnell DE, Elbehairy AF, Faisal A, Webb KA, Neder JA, Mahle DA. Exertional dyspnoe in COPD: the clinical utility of cardiopulmonary exercise testing. Eur Respir Rev 2016;25:333-347.

Interpretation der arteriellen Blutgasanalyse für Fortgeschrittene: Praxisbeispiele mit Erklärung

M. Hochrainer¹, G.-Ch. Funk²

Kurzfassung: Die arterielle Blutgasanalyse (BGA) ist ein Point-of-Care-Test zur Beurteilung von Störungen des Gasaustauschs und des Säure-Basen-Haushalts (SBH). Bei ihrer Interpretation haben sich in der Praxis unterschiedliche Herangehensweisen etabliert, die sich in Aufwand und Praktikabilität teils erheblich unterscheiden [1, 2]. Die Grundlage des hier vorgestellten Vorgehens stellt das Interpretationsmodell des SBH von Peter Stewart dar, welches zur praktischen klinischen Anwendbarkeit von David A. Story vereinfacht wurde [3, 4]. Dieser Artikel erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit. Er soll vor allem internistisch, notfall- und intensivmedizinisch tätigen Kolleginnen und Kollegen im klinischen Alltag als Hilfestellung bei einer raschen Interpretation der BGA die-

nen. Im ersten Teil werden Störungen des SBH behandelt, im zweiten Teil jene der Oxygenierung. Anhand realer Beispiele sollen dabei jeweils Interpretation und differentialdiagnostische Überlegungen veranschaulicht werden.

Schlüsselwörter: Blutgasanalyse, Säure-Basen-Störung, Säure-Basen-Haushalt, Azidose, Alkalose, Hypoxämie

Abstract: Advanced Interpretation of Arterial Blood Gas: Analysis of Real-Life Cases. Arterial blood gas (ABG) analysis is a Point-of-care test used to assess disorders of gas exchange in the lungs and the acid-base balance. Multiple methods of interpretation, varying in complexity and practicability, have been estab-

lished [1, 2]. The works of Peter Stewart and their modifications for clinical use by David A. Story form the basis of the approach presented here [3, 4]. This article provides guidance for the quick interpretation of ABG for colleagues mainly working in the clinical fields of internal and emergency medicine and intensive care. The authors of the article do not claim its content to be exhaustive. The first part will focus on disorders of the acid-base balance, the second one on disturbances in oxygenation. Real-life cases will be interpreted and used to discuss differential diagnoses. **J Pneumologie 2018; 6 (1): 10–6.**

Keywords: Blood gas analysis, acid-base disorders, acidosis, alkalosis, hypoxemia

■ Teil 1: Störungen des Säure-Basen-Haushalts

Die Regulation des SBH dient dem Ziel, den pH-Wert des Blutes auch unter wechselnden äußeren und inneren Einflüssen relativ konstant zu halten. Gelingt dies nicht, kommt es zu Beeinträchtigungen der Organfunktionen, die ab einem gewissen Grad mit dem Leben nicht mehr vereinbar sind. Die Abweichung des Blut-pH-Wertes unter 7,35 wird als Azidämie bezeichnet, bei Werten über 7,45 liegt eine Alkalämie vor. Es ist sinnvoll, hiervon auch sprachlich die Azidosen und Alkalosen als alle jene Prozesse abzugrenzen, die eine Verschiebung des pH-Wertes bewirken können, aber nicht müssen. Während also zu jedem Zeitpunkt nur entweder eine Alkalämie, eine Azidämie oder ein ausgeglichener pH-Wert des Blutes vorliegt, können gleichzeitig mehrere Azidosen und Alkalosen nebeneinander bestehen.

Wenn der Körper dazu in der Lage ist und eine Störung des SBH über ausreichend lange Zeit besteht, ruft eine Alkalose als physiologische Gegenregulation eine Azidose hervor und umgekehrt. Auf diese Weise wird die durch die zugrunde liegende Störung verursachte Veränderung des Blut-pH-Wertes teilweise oder vollständig ausgeglichen. In der Regel werden hierbei respiratorisch bedingte Störungen metabolisch kompensiert und umgekehrt. Im klinischen Alltag sind diese Gegenregulationsmechanismen vor allem bei kritisch kranken und multimorbiden Patienten auf Intensivstationen oder Notaufnahmen häufig nicht oder nur eingeschränkt vorhanden.

■ Ebenen der Beurteilung von SB-Störungen

Die respiratorisch bedingten Störungen des SBH drücken sich anhand eines paCO_2 -Wertes außerhalb des Normbereichs (35 bis 45 mmHg) aus. Alle nicht respiratorisch-bedingten Säure-

Basen- (SB-) Störungen werden unter dem Begriff metabolische SB-Störungen zusammengefasst und können mithilfe des HCO_3^- (Normbereich 22 bis 26 mmol/L) oder des BE (Base Excess, Normbereich -2 bis +2 mmol/L) beurteilt werden. Ein abnormer pH-Wert des Blutes muss also entweder mit einem abnormen paCO_2 und/oder einem abnormen BE bzw. HCO_3^- einhergehen. Andererseits schließt ein normaler pH-Wert das gleichzeitige Vorliegen multipler SB-Veränderungen nicht aus, da deren azidotische und alkalotische Effekte einander aufheben können (vgl. Abbildung 2).

■ Praktisches Vorgehen bei der BGA-Interpretation

Nach Beurteilung von pH-Wert, paCO_2 und BE kann eine formale Diagnose der vorliegenden SB-Störung gestellt werden. Im nächsten Schritt ist in Zusammenschau mit Anamnese und anderen Befunden eine klinische Differentialdiagnostik möglich. Dieser Prozess soll hier anhand realer Beispiele unterschiedlicher SB-Störungen vermittelt werden.

A. Respiratorische Säure-Basen-Störungen

Respiratorische Azidosen gehen immer mit einem erhöhten paCO_2 einher. Die physiologische Gegenregulation in Form einer metabolischen Alkalose kann nach Stunden bis Tagen auftreten und wäre in der BGA anhand eines erhöhten BE erkennbar. Einem abnormen paCO_2 liegt ein Missverhältnis zwischen dessen Bildung und Elimination zugrunde. Im klinischen Alltag ist die Ursache für ein erhöhtes paCO_2 in der Regel nicht die alleinige vermehrte Produktion, sondern eine CO_2 -Akkumulation im Zuge einer alveolären Hypoventilation. Diese ist entweder Resultat eines verminderten Atemminutenvolumens und/oder einer erhöhten Totraumventilation. Die paCO_2 -beeinflussenden Faktoren sind in Abbildung 1 dargestellt.

Aus der ¹Internen Lungenabteilung, Otto-Wagner-Spital und ²Medizinischen Abteilung mit Pneumologie, Wilhelminenspital, Wien

Korrespondenzadresse: Dr. Mathis Hochrainer, Otto-Wagner-Spital, A-1140 Wien, Sanatoriumstraße 2, E-mail: mathis.hochrainer@wienkav.at

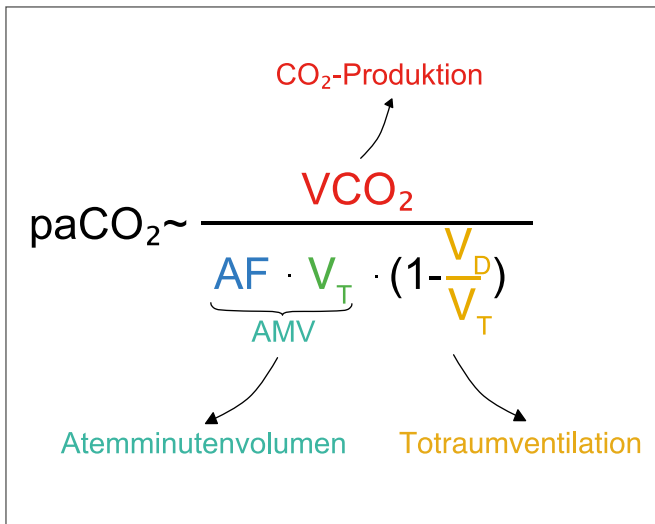


Abbildung 1: Faktoren, die den paCO_2 beeinflussen: $\text{VCO}_2 = \text{CO}_2$ -Produktion in ml/min; AF = Atemfrequenz; VT = Atemzugsvolumen; AMV = Atemminutenvolumen; VD/VT = Totraumanteil, der aus dem Verhältnis von Totraum (VD) zu VT berechnet wird.

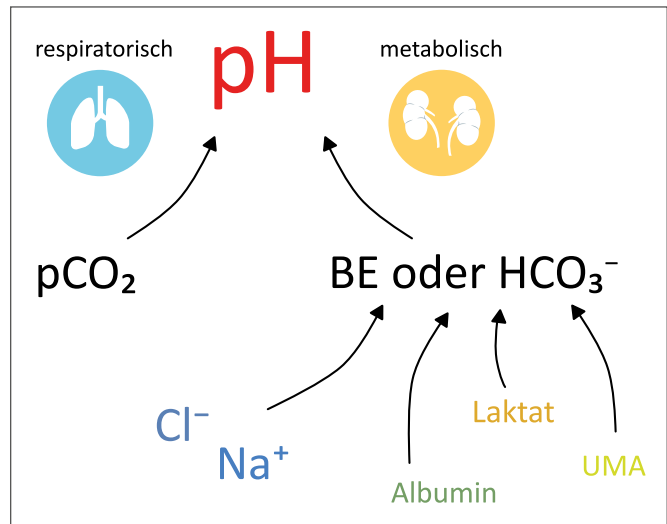


Abbildung 2: Ebenen des SBH: Natrium, Chlorid, Albumin, Laktat und UMA bestimmen im metabolischen Schenkel des SBH den BE. Dieser determiniert gemeinsam mit dem paCO_2 aus dem respiratorischen Schenkel den pH-Wert des Blutes.

Beispiel 1:

Anamnese

Ein 30-jähriger Mann wird von der Rettung somnolent in einer U-Bahn-Station aufgefunden. Er ist bei Ankunft in der Notaufnahme komatös. Vitalparameter: RR 90/50mmHg, Hf: 60/min, Atemfrequenz: 6/min

BGA

pH 7,05
 paCO_2 116 mmHg
 BE -2 mmol/l

Formale Beschreibung der BGA

Ausgeprägte Azidämie aufgrund einer respiratorischen Azidose. Keine metabolische Störung.

Interpretation:

Die niedrige Atemfrequenz erklärt die zugrunde liegende alveoläre Hypoventilation. Die Azidämie und der nicht erhöhte BE (somit die fehlende metabolische Gegenregulation) sprechen für ein Akutereignis. In diesem Fall lag eine Opioid-Intoxikation vor, die zu einer Atemdepression geführt hatte. Die Behandlung ist die Steigerung des Atemminutenvolumens mittels Beatmung und Naloxon.

Beispiel 2:

Anamnese

Eine 65-jährige Patientin mit bekannter COPD IV wird im Zuge einer COPD-Exazerbation auf die Intensivstation transferiert.

BGA

pH 7,225
 paCO_2 80 mmHg
 BE 7,2 mmol/l

Formale Beschreibung der BGA

Azidämie aufgrund einer respiratorischen Azidose. Gleichzeitiges Vorliegen einer metabolischen Alkalose.

Interpretation:

Die respiratorische Azidose ist das typische Bild der schweren COPD-Exazerbation. Es kommt zum Kollabieren der kleinen Atemwege, die einer suffizienten Expiration im Weg stehen. Im Zuge dieser Überblähung steigt die Totraumventilation, also die Belüftung von Lungenarealen, die am Gasaustausch nicht teilnehmen, konsekutiv an. Erhöhte Arbeit der Atemmuskulatur infolge von pathologischer Atemmechanik führt darüber hinaus zu einer erhöhten CO_2 -Produktion. Die vorliegende metabolische Alkalose kann Ausdruck der Gegenregulation, einer in geringerem Ausmaß chronisch bestehenden Hyperkapnie sein. Die Behandlungsstrategie ist antiobstruktive Therapie zwecks Verbesserung der Atemmechanik, sowie Maskenbeatmung zwecks Reduktion der Atemarbeit und somit der CO_2 -Produktion.

B. Metabolische Säure-Basen-Störungen

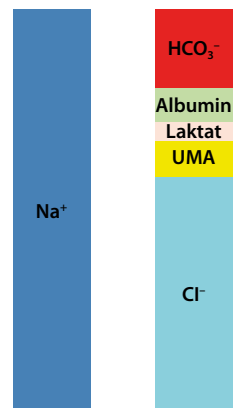
Mit dem Begriff metabolische SB-Störungen werden alle nicht-respiratorisch bedingten Azidosen und Alkalosen unterschiedlicher Ätiologien bezeichnet. Der BE repräsentiert und quantifiziert dabei die Summe der einzelnen Auswirkungen dieser Prozesse auf den pH-Wert. Ein BE von 10 bedeutet beispielsweise: Aus dieser Blutprobe müssten 10 mmol/l Base entfernt werden, um einen normalen metabolischen SB-Status (= normales Bikarbonat) zu erreichen [5]. Übersichtshalber

lassen sich die Ursachen der metabolischen SB-Störungen in folgende vier Gruppen einteilen [2].

1. Abweichung der Plasmaspiegel der „starken“ (also vollständig in OH^- und Kation bzw. H^+ und Anion dissoziierten) Ionen Na^+ , K^+ , Mg^{2+} , Ca^{2+} , Cl^-
2. Vermehrter Anfall von Laktat
3. Abweichung der Plasmaspiegel der schwachen Säuren Albumin und Phosphat
4. Vermehrtes Vorliegen von ungemessenen Anionen (UMA)

Im Zuge der Differentialdiagnostik metabolischer SB-Störungen ist es notwendig, einen oder mehrere dieser Prozesse als Ursache für einen abnormen BE zu identifizieren, um in weiterer Folge daraus in Zusammenschau mit anderen Befunden eine klinische Diagnose zu stellen. Die biochemischen Hintergründe können andernorts nachgelesen werden [1, 4, 6, 7]. Hier soll der Fokus auf der praxisrelevanten Anwendung vereinfachter Modelle für den Gebrauch im klinischen Alltag am Krankenbett liegen (Abbildungen 2, 3).

Abbildung 3: Gegenüberstellung der Kationen und Anionen des Blutplasmas. Mithilfe dieses vereinfachten Ionogramms können alle wesentlichen metabolischen SB-Störungen hergeleitet werden. Die Summe der Kationen (links) ist aufgrund der Elektroneutralität des Plasmas immer gleich hoch wie jene der Anionen (rechts). Kommt es zu Zu- oder Abnahmen einzelner Komponenten, kann man sich HCO_3^- bzw. den dadurch repräsentierten BE als flexiblen Teil der rechten Säule vorstellen, der sich kompensatorisch ausdehnt (entspricht einer metabolischen Alkalose) oder zusammenzieht (metabol. Azidose) um die Elektroneutralität weiter zu gewährleisten. Aufgrund ihrer geringen Konzentration sind Kalzium, Magnesium, Phosphat, H^+ und OH^- nicht abgebildet. Das ist kein physiologisch und chemisch korrektes Modell, ermöglicht jedoch eine Interpretation „bedside“ im klinischen Alltag.



Praktisches Vorgehen bei der Beurteilung einer metabolischen SB-Störung

1. Wird der abnorme BE durch eine Abweichung der Plasmaspiegel „starker Ionen“ erklärt?

In der Praxis ist hier die Betrachtung von Na^+ und Cl^- ausreichend, da K^+ , Mg^{2+} , Ca^{2+} und Phosphat quantitativ keine bedeutsame Rolle spielen. Die numerische Differenz zwischen Na^+ und Cl^- beträgt normalerweise ca. 38 mmol/L und wird als „Elektrolyteffekt auf den BE“ bezeichnet. Jede Abweichung davon um 1 mmol/L erklärt eine Veränderung des BE um 1. Liegt die Differenz von Na^+ und Cl^- unter den erwarteten 38 mmol/L, liegt also relativ mehr Cl^- als Na^+ vor; negativiert sich der BE, so liegt eine hyperchlorämische Azidose vor. Ist die Differenz größer, wird dadurch eine positive Abweichung des BE erklärt. Man spricht von einer hypochlorämischen Alkalose [7].

Normalfall: $\text{Na} - \text{Cl} - 38 = 0$

Für das Ergebnis dieses Elektrolyteffektes gilt (analog zum BE) der Normbereich: -2 bis +2 mmol/L

Hyperchlorämische Azidose: $\text{Na} - \text{Cl} - 38 < -2$ mmol/L

Hypochlorämische Alkalose: $\text{Na} - \text{Cl} - 38 > +2$ mmol/L

Klinische Beispiele:

- Hypochlorämische Alkalose: Gegenregulation einer respiratorischen Azidose, Verlust von Magensäure bei Emesis, Diuretika, Dehydratation.
- Hyperchlorämische Azidose: Gegenregulation einer respiratorischen Alkalose, renal-tubuläre Azidose, Verabreichung von Kristalloiden mit zu hohem Cl^- -Gehalt (z. B. 0,9 % NaCl, Ringerlösung), Diarrhoe.

2. Wird der abnorme BE durch einen vermehrten Anfall von Laktat erklärt?

Die Höhe des Laktats in mmol/l entspricht in etwa der durch sie erklärten Negativierung des BE. 10 Laktat erklären einen BE von -10. Eine laktatbedingte Alkalose gibt es nicht, da Laktatwerte nicht pathologisch erniedrigt sein können.

Klinische Ursachen der Laktatazidose:

- O_2 -Verbrauch > O_2 -Angebot: Gestörte Gewebepерfusion (Kreislaufschock, regionale Ischämie), verminderter arterieller O_2 -Gehalt (schwere Hypoxämie, schwere Anämie, CO-Vergiftung), erhöhter O_2 -Verbrauch (Krampfanfall, muskuläre Ausbelastung)

- Gestörter mitochondrialer O_2 -Metabolismus: Medikamente (z. B. Metformin, Betamimetika, Nucleoside-reverse-Transkriptase-Inhibitoren), Ethanol, angeborene Enzymdefekte beim Neugeborenen
- Gestörte hepatale Laktatclearance (Akutes Leberversagen, Alkalämie, Thiaminmangel)

3. Wird der abnorme BE durch eine Abweichung des Plasmaspiegels von Albumin erklärt?

Albumin ist eine schwache Säure, die, wenn sie vermindert vorliegt, einen erhöhten BE erklären kann.

Klinische Beispiele:

Synthesestörung bei Unterernährung oder Leberinsuffizienz, Albuminverlust bei Sepsis, nephrotischem Syndrom oder großen Wunden.

4. Liegen vermehrt ungemessene Anionen (UMA) vor?

Routinemäßig nicht gemessene Anionen können bei vermehrtem Anfall zu einer metabolischen Azidose führen und so einen negativen BE bedingen. Die klinisch wichtigsten Formen sind die Ketoazidose und die urämische Azidose. Weit seltener kommen Azidosen aufgrund von Intoxikationen mit Salicylaten, Methanol oder Ethylenglykol vor. Das Merkwort lautet KUSME.

Klinische Beispiele:

Ketoazidose im Rahmen eines Insulinmangels bei Diabetes oder längeren Hungern. Urämische Azidose bei akutem oder chronischem Nierenversagen.

Zusammengefasst können metabolische Azidose und metabolische Alkalose folgendermaßen typisiert werden:

Metabolische **Azidose**,
also $\text{BE} < -2$ mmol/L

1. Erklärt das Laktat den BE?
→ Laktazidose

2. Erklärt $\text{Na} - \text{Cl} - 38$ den BE?
→ Hyperchlorämische Azidose

Wenn nicht 1. u/o 2. →
3. Azidose durch erhöhte
UMA

Metabolische **Alkalose**,
also $\text{BE} > +2$ mmol/L

1. Erklärt $\text{Na} - \text{Cl} - 38$ den BE?
→ Hypochlorämische Alkalose

2. Wenn nicht, ist das niedrige Albumin der Grund →
Hypoalbuminämische Alkalose

Beispiele aus der Praxis:**Beispiel 3:****Anamnese**

Eine 75-jährige Frau stellt sich aufgrund von seit zwei Wochen zunehmendem Schwächegefühl und Gastroenteritis mit rezidivierender Emesis an der Notaufnahme vor. Vorbekannt sind arterielle Hypertonie, chronische Niereninsuffizienz sowie eine Dauertherapie mit Furosemid.

BGA

pH	7,58
paCO ₂	60 mmHg
paO ₂	53 mmHg
BE	26 mmol/l
K	2,3 mmol/l
Na	138 mmol/l
Cl	80 mmol/l
Laktat	1,3 mmol/l

Formale Beschreibung der BGA

Alkalämie aufgrund einer ausgeprägten metabolischen Alkalose vom Typ einer hypochlorämischen Alkalose. Gleichzeitiges Vorliegen einer respiratorischen Azidose.

Interpretation:

Die metabolische Alkalose im Ausmaß von 26 mmol/l kann zum überwiegenden Teil durch das Missverhältnis von Natrium und Chlorid erklärt werden ($\text{Na}-\text{Cl}-38 = 20$), es liegt also eine hypochlorämische Alkalose vor. Dazu passt die Anamnese der Patientin: Sowohl durch das Erbrechen von Magensäure, als auch durch den Einsatz von Furosemid kommt es zu einem Verlust von Chlorid. Die gleichzeitig vorliegende respiratorische Azidose kann mit hoher Wahrscheinlichkeit als respiratorische Gegenregulation interpretiert werden. Durch die kompensatorische alveoläre Hypoventilation wird neben der Hyperkapnie auch eine Hypoxämie verursacht. Die Hypokaliämie wird sowohl durch die Einnahme von Furosemid, als auch durch die bestehende Alkalämie erklärt. Im Zuge letzterer kommt es zu einem vermehrten Austausch intrazellulärer Protonen mit extrazellulären Kalium-Ionen. Behandlung: Absetzen der diuretischen Therapie, Substitution von Flüssigkeit und (vorsichtig) Kalium.

Beispiel 4:**Anamnese**

Eine Patientin liegt nach ausgedehnter Darm-OP mit Peritonitis und Sepsis kontrolliert beatmet auf der Intensivstation.

BGA

pH	7,32
paCO ₂	68 mmHg
BE	8 mmol/l
Na	148 mmol/l
Cl	111 mmol/l
K	4 mmol/l

Formale Beschreibung der BGA

Geringe Azidämie aufgrund einer respiratorischen Azidose. Gleichzeitiges Vorliegen einer metabolischen Alkalose.

Interpretation:

Die respiratorisch bedingte Azidämie ist aufgrund der gleichzeitig vorliegenden metabolischen Alkalose nicht stark ausgeprägt. Da kein relevantes Missverhältnis von Na⁺ und Cl⁻ ($\text{Na}-\text{Cl}-38 = -1$) und somit keine hypochlorämische Alkalose vorliegt, ist ein Verlust von Albumin als Ursache der metabolischen Alkalose, also eine hypoalbuminämische Alkalose am wahrscheinlichsten. Dies passt gut zur Anamnese der Patientin und spricht neben der iatrogenen Steuerung des Atemminutenvolumens mittels Beatmung gegen das Vorliegen eines metabolischen Gegenregulationsmechanismus der respiratorischen Azidose. Vielmehr scheinen zwei unabhängige SB-Störungen zeitlich nebeneinander vorzuliegen und in einem beinahe pseudo-normalen pH zu resultieren.

Beispiel 5:**Anamnese**

Eine 20-jährige Patientin wird komatös aufgefunden und auf die Intensivstation gebracht. Hf: 130/min, RR: 90/60 mmHg

BGA

pH	6,97
paCO ₂	9 mmHg
BE	-28 mmol/l
Na	133 mmol/l
Cl	91 mmol/l
Laktat	2 mmol/l
Albumin	36 g/l

Formale Beschreibung der BGA

Schwere Azidämie aufgrund einer metabolischen Azidose durch ungemessene Anionen. Gleichzeitiges Vorliegen einer respiratorischen Alkalose.

Interpretation:

Der BE von -28 wird weder durch ein Missverhältnis von Natrium und Chlorid, noch durch eine Laktatazidose erklärt. Die Ursache der metabolischen Azidose muss also in den erhöhten UMA liegen. Die weitere Untersuchung ergibt einen Blutzuckerwert von 458 mg/dl sowie Ketonkörper im Harn. Somit kann die Diagnose einer diabetischen Ketoazidose gestellt werden. Die respiratorische Alkalose ist die Gegenregulation zur schweren Azidose.

■ Teil 2: Störungen der Oxygenierung

Anders als beim paCO_2 ist der Normalwert für den in der arteriellen BGA gemessenen paO_2 altersabhängig. Bei einer Hypoxämie wird dieser unterschritten. Als Ursache kommt eine Vielzahl unterschiedlicher Krankheitsbilder in Frage. Der Oxygenierungsstörung liegt dabei jeweils mindestens einer der in weiterer Folge näher ausgeführten pathophysiologischen Mechanismen zugrunde, die in der Realität jedoch selten isoliert und meist in Kombination auftreten. Mithilfe der BGA ist es möglich, den führenden Mechanismus der Hypoxämie einzugrenzen. Diagnostische Werkzeuge sind hierbei die Berechnung der alveolo-arteriellen Sauerstoffpartialdruckdifferenz (AaDO_2), sowie bei stabilen Patienten die BGA unter ergometrischer Belastung und jene unter Inhalation reinen Sauerstoffs. Danach kann unter Zuhilfenahme anderer Befunde differentialdiagnostisch auf die zugrunde liegende Erkrankung geschlossen werden [8].

AaDO_2

Da es in der Realität in den alveolo-kapillären Systemen nie zu einem vollständigen Gasaustausch kommt, ist der arterielle Sauerstoffpartialdruck immer etwas niedriger als der alveoläre. Die Höhe dieses Unterschiedes ist ein Maß für die Fähigkeit der Lunge, einen adäquaten Gasaustausch zu gewährleisten. Die AaDO_2 ist die Differenz zwischen dem berechneten pO_2 im Alveolarraum (pAO_2) und dem gemessenen pO_2 im arteriellen Blut (paO_2):

$$\text{AaDO}_2 = \text{pAO}_2 - \text{paO}_2$$

Die AaDO_2 ermöglicht eine Beurteilung der pulmonalen Oxygenierung unabhängig von der alveolären Ventilation. Eine normale AaDO_2 bedeutet, dass der Übergang des O_2 -Moleküls aus der Alveole in das Kapillarblut nicht behindert ist. Liegt dennoch eine Hypoxämie vor, ist diese entweder Ausdruck einer alveolären Hypoventilation oder – klinisch weniger relevant – eines niedrigen Luftdruckes der Umgebung, z. B. in großer Höhe. Der obere Grenzwert der AaDO_2 kann wie folgt geschätzt werden (Abb. 4) [8]:

$$\text{AaDO}_2 \text{ (oberer Grenzwert)} = (\text{Alter in Jahren} + 10) / 2$$

paO_2

Der erwartete Partialdruck des O_2 im arteriellen Blut beträgt $100 - \text{Alter} / 4$. Aufgrund der Streubreite liegt der niedrigste noch normale paO_2 bei $86 - \text{Alter} / 4$: Bei einem 20-jäh-

rigen Menschen gilt ein $\text{paO}_2 < 81$ ($86 - 20 / 4$) mmHg als Hypoxämie. Bei einem 80jährigen Menschen gilt ein $\text{paO}_2 < 66$ ($86 - 80 / 4$) mmHg als Hypoxämie.

1. V/Q-Mismatch (=Ventilatorische Verteilungsstörung)

Ein Missverhältnis zwischen Ventilation (V) und Durchblutung (Q) der Alveolen (=V/Q-Mismatch) ist die häufigste Ursache einer Hypoxämie [9]. Alveolen mit einem niedrigen V/Q-Verhältnis (also im Verhältnis zur Perfusion zu geringer Ventilation) können das in der Kapillare vorbeifließende Blut nur eingeschränkt oxygenieren. Auch in der gesunden Lunge gibt es Areale mit höheren und solche mit niedrigeren V/Q-Verhältnissen. Diese werden durch den Euler-Liljestrand-Mechanismus auch unter wechselhaften Ventilationsbedingungen relativ konstant gehalten, indem lokale Hypoxie eine lokale Konstriktion pulmonaler Blutgefäße nach sich zieht (= hypoxische pulmonale Vasokonstriktion). Dadurch wird Blut zu besser belüfteten Alveolen umverteilt. Nimmt der Anteil an Alveolen mit niedrigem V/Q-Quotienten, also relativ hoher Perfusion, niedriger Ventilation und daraus resultierend gering oxygeniertem Blut, zu, kann dies zu einer Hypoxämie führen. Die Elimination von CO_2 erfolgt dabei über nicht beeinträchtigte Alveolargebiete sowie aufgrund der im Vergleich zu O_2 ca. 20fach höheren Diffusionsfreudigkeit des CO_2 meist weiterhin problemlos, wodurch der paCO_2 normal oder in Folge einer kompensatorischen Hyperventilation reduziert ist [10].

Körperliche Belastung führt zu einer tieferen Einatmung, zu einer Bronchodilatation und damit vermehrt zu einer Öffnung verengter und verlegter Bronchiolen, wodurch das Verhältnis von Ventilation zu Perfusion normalisiert wird. In der Belastungs-BGA führt das bei einem V/Q-Mismatch zu einem Anstieg des paO_2 sowie zu einer Reduktion der initial erhöhten AaDO_2 . Die zusätzliche Gabe von O_2 zur Atemluft verbessert den paO_2 bei einer ventilatorischen Verteilungsstörung ebenfalls [8, 9].

Typische Befundkonstellation:

AaDO_2 erhöht

Besserung der Hypoxämie unter O_2 -Inhalation

Evtl. Verbesserung der Hypoxämie unter Belastung

Klinische Beispiele: COPD, Asthma, Pulmonalembolie, Adipositas, Lungenödem

2. Diffusionsstörung

Hier ist der Sauerstoffübertritt aus der Alveole über die alveolo-kapilläre Membran in das Kapillarblut und den Erythrozyten behindert. Neben einer erhöhten Diffusionsstrecke ist die kapilläre Verweilzeit des Blutes klinisch relevant. Bei körperlicher Belastung ist diese durch den schnelleren Blutfluss verkürzt, wodurch sich die Oxygenierungskapazität einer bestehenden Diffusionsstörung hier weiter einschränkt. Dieser Umstand kann bei der differentialdiagnostischen Abgrenzung zu einer Verteilungsstörung ausgenutzt werden [8].

Typische Befundkonstellation:

AaDO_2 erhöht

Besserung der Hypoxämie unter O_2 -Inhalation

Verschlechterung der Hypoxämie unter ergometrischer Belastung

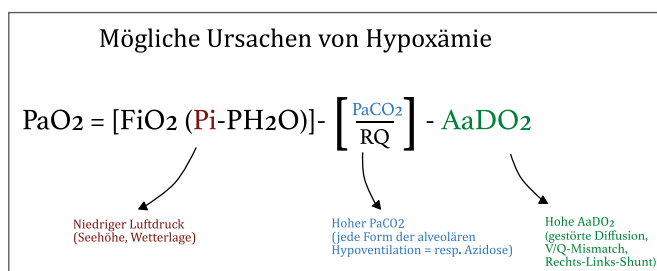


Abbildung 4: Modifizierte Alveolargasgleichung. Relevante Mechanismen einer Hypoxämie sind eine alveoläre Hypoventilation (vgl. Abschnitt resp. Azidosen), ein niedriger Luftdruck in großen Höhen und eine erhöhte AaDO_2 , die verschiedene Ursachen haben kann. Die anderen Variablen haben hier keine klinische Relevanz. FiO_2 = Fraktion des inspirierten Sauerstoffs; Pi = O_2 -Partialdruck der Einatemluft; PH_2O = Wasserdampfdruck, RQ = respiratorischer Quotient.

Klinische Beispiele: Interstitielle Lungenerkrankungen, COPD, Lungenödem etc.

3. Rechts-Links-Shunt

Hier liegt eine direkte Verbindung des venösen und arteriellen Teils des Kreislaufes unter Umgehung des pulmonalen Kapillargebietes vor. Venöses Blut mischt sich pulmonal oder extrapulmonal mit regelrecht oxygeniertem Blut. Bei einem entsprechend hohen Shunt-Anteil kann so eine Hypoxämie resultieren, die dadurch charakterisiert ist, nur eingeschränkt durch Gabe von zusätzlichem Sauerstoff korrigiert werden zu können. Da der Anteil des venösen Blutes, der die Hypoxämie verursacht, gar nicht am Gasaustausch teilnimmt, ändert sich dessen Sauerstoffgehalt auch durch zusätzliche Sauerstoff-

anreicherung der Atemluft nicht. Der Effekt des zusätzlichen Sauerstoffs auf den anderen, ohnehin regelrecht oxygenierten Anteil des Blutes ist meist nicht groß genug, um die Hypoxämie auszugleichen. Als Faustregel kann ein unter Inhalation reinen Sauerstoffs erreichter $\text{paO}_2 < 450\text{--}500\text{ mmHg}$ als Hinweis auf einen relevanten Rechts-Links-Shunt gesehen werden [8].

Typische Befundkonstellation:

AaDO₂ erhöht

Verschlechterung der Hypoxämie unter Belastung

Nur geringe Besserung der Hypoxämie unter O₂-Inhalation

Klinische Beispiele: Atelektase, schwere Pneumonie, ARDS, pulmonale arteriovenöse Fistel, intrakardialer Shunt

Beispiel 6:

Anamnese

Eine 20-jährige Patientin wird wegen akut einsetzender Dyspnoe und Thoraxschmerzen in die Notaufnahme eingewiesen. Die Atemfrequenz ist etwas erhöht, die Auskultation und das Lungenröntgen sind unauffällig.

BGA

pH	7,52
paCO ₂	29 mmHg
paO ₂	61 mmHg
AaDO ₂	54 mmHg
BE	1 mmol/l

Formale Beschreibung der BGA

Alkalämie aufgrund einer respiratorischen Alkalose bzw. alveolären Hyperventilation ohne metabolische Gegenregulation. Gleichzeitiges Vorliegen einer Hypoxämie mit deutlich erhöhter AaDO₂.

Interpretation:

Der aufgrund des Alters geschätzte obere Grenzwert der AaDO₂ liegt bei 15 mmHg und wird hier deutlich überschritten. Die Hypoxämie ist also entweder durch eine Diffusionsstörung, einen Rechts-Links-Shunt, eine ventilatorische Verteilungsstörung oder eine Kombination aus diesen bedingt. In Zusammenschau mit der Klinik liegt hier der dringende Verdacht einer Pulmonalembolie nahe, deren führender Mechanismus der Hypoxämie eine ventilatorische Verteilungsstörung ist: Durch den thrombotischen Verschluss des pulmonalen Gefäßes wird Blut im pulmonalen Kreislauf umverteilt: Hinter dem Thrombus kommt es zur Minderperfusion und damit zu Alveolen mit hohen V/Q-Verhältnissen. Das Blut muss in andere Areale der Lunge ausweichen, wo es in normalbelüfteten Alveolen zu einer gesteigerten Durchblutung, also einem erniedrigten V/Q-Verhältnis kommt, was bei entsprechender Ausprägung in einer Hypoxämie resultiert. Eine kompensatorisch einsetzende Bedarfshyperventilation kann den paO₂ eventuell im Normbereich halten (Hier jedoch nicht, da paO₂ deutlich unter $86\text{--}20/4 = 81$ liegt). Die fehlende metabolische Gegenregulation spricht passend zur Anamnese für ein Akutereignis. Grundlage der Therapie bei Pulmonalembolie ist die Antikoagulation.

Beispiel 7:

Anamnese

Eine 46-jährige Patientin stellt sich in der pneumologischen Ambulanz zur Abklärung einer seit längerer Zeit bestehenden Dyspnoe vor.

1. BGA bei Raumluft (FiO₂ = 21%)

pH	7,44
paCO ₂	36 mmHg
paO ₂	64 mmHg
AaDO ₂	43 mmHg
BE	0 mmol/l

2. BGA unter ergometrischer Belastung (50 Watt) bei Raumluft

pH	7,43
paCO ₂	38 mmHg
paO ₂	55 mmHg
AaDO ₂	49 mmHg
BE	0 mmol/l

3. BGA unter 100% FiO₂

pH	7,35
paCO ₂	47 mmHg
paO ₂	303 mmHg
AaDO ₂	354 mmHg
BE	0 mmol/l

Interpretation:

Die BGA bei Raumluft zeigt einen für das Alter erniedrigten paO₂ mit erhöhter AaDO₂. pH-Wert und paCO₂ liegen im Normbereich. Aufgrund der erhöhten AaDO₂ kann der führende Mechanismus der Hypoxämie auf V/Q-Mismatch, Rechts-Links-Shunt oder Diffusionsstörung eingegrenzt werden. Unter Belastung kommt es zu keiner Verbesserung von paO₂ und AaDO₂, was gegen einen relevanten V/Q-Mismatch spricht. Schließlich führt die Atmung reinen Sauerstoffs zu einem relativ geringen Anstieg des paO₂ (< 400 mmHg), woraus sich der Verdacht auf einen Rechts-Links-Shunt ergibt. In diesem Fall zeigte die daraufhin veranlasste Echokardiographie einen relevanten intrakardialen Shunt aufgrund eines Atrium-Septum-Defekts, welcher mittels Katheterintervention oder operativ verschlossen werden kann.

■ Interessenkonflikt

Die Autoren geben an, dass keine Interessenkonflikte bestehen.

Literatur:

1. Corey HE. Stewart and beyond: new models of acid-base balance. *Kidney Int* 2003; 64: 777–87.
2. Story DA. Stewart acid-base: a simplified bedside approach. *Anesth Analg* 2016; 123: 511–5.
3. Story DA, Morimatsu H, Bellomo R. Strong ions, weak acids and base excess: a simplified FencI-Stewart approach to clinical acid-base disorders. *Br J Anaesth* 2004; 92: 54–60.
4. Stewart PA. Modern quantitative acid-base chemistry. *Can J Physiol Pharmacol* 1983; 61: 1444–61.
5. Siggaard-Andersen O, Fogh-Andersen N. Base excess or buffer base (strong ion difference) as measure of a non-respiratory acid-base disturbance. *Acta Anaesthesiol Scand Suppl* 1995; 107: 123–8.
6. Giffix BM, Bique M, Magder S. A physical chemical approach to the analysis of acid-base balance in the clinical setting. *J Crit Care* 1993; 8: 187–97.
7. Funk GC. [Stewart's acid-base approach]. *Wien Klin Wochschr* 2007; 119: 390–403.
8. Schinko H, Funk G-C, Meschkat M, Lamprecht B. Arterielle Blutgasanalyse. *Wien Klin Wochschr Education* 2017; 12: 115–30.
9. Sarkar M, Niranjani N, Banyal PK. Mechanisms of hypoxemia. *Lung India* 2017; 34: 47–60.
10. Ariyaratnam P, Loubani M, Morice AH. Hypoxic pulmonary vasoconstriction in humans. *Biomed Res Int* 2013; 2013: 623684.

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 3

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

FOSTER NEXThaler 100 Mikrogramm/6 Mikrogramm pro Dosis Pulver zur Inhalation. Zusammensetzung (arzneilich wirksame Bestandteile nach Art und Menge): Jede gemessene Einzeldosis (10 mg) des Pulvers zur Inhalation enthält: 100 Mikrogramm wasserfreies Beclometasondipropionat und 6 Mikrogramm Formoterolfumarat-Dihydrat. Dies entspricht einer über das Mundstück abgegebenen Dosis von 81,9 Mikrogramm wasserfreies Beclometasondipropionat und 5 Mikrogramm Formoterolfumarat-Dihydrat. **Wirkstoffgruppe:** ATC-Code R03AK08 **Anwendungsgebiete:** *Asthma*. Foster Nexthaler ist angezeigt für die regelmäßige Behandlung von Asthma, bei der die Anwendung eines Kombinationsprodukts (aus inhalativem Kortikosteroid und lang wirkendem Beta-2-Agonisten) angezeigt ist: – Patienten, die mit inhalativen Kortikosteroiden und inhalativen kurz wirkenden Beta-2-Agonisten zur 'bedarfsweisen' Inhalation nicht ausreichend eingestellt sind, oder – Patienten, die mit inhalativen Kortikosteroiden und lang wirkenden Beta-2-Agonisten in Kombination bereits ausreichend eingestellt sind. Foster Nexthaler wird bei Erwachsenen angewendet. Hinweis: Es gibt keine relevanten klinischen Daten von Foster Nexthaler zur Behandlung akuter Asthmaanfälle. *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 die Wirkstoffe Beclometasondipropionat und Formoterolfumarat-Dihydrat oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. **Hilfsstoffe:** Lactose-Monohydrat, Magnesiumstearat **Name oder Firma und Anschrift des pharmazeutischen Unternehmers:** Chiesi Pharmaceuticals GmbH, A-1010 Wien

Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Mitteln, Nebenwirkungen sowie Gewöhnungseffekten sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.

Abgabe: Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten

Erstellungsdatum/Änderungsdatum: 21.01.2016

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 5

Trimbow 87 Mikrogramm/5 Mikrogramm/9 Mikrogramm Druckgasinhalation, Lösung. Zusammensetzung (arzneilich wirksame Bestandteile nach Art und Menge): Jede abgegebene Dosis (die Dosis, die das Mundstück verlässt) enthält 87 Mikrogramm Beclometasondipropionat (Ph.Eur.), 5 Mikrogramm Formoterolfumarat-Dihydrat (Ph.Eur.) und 9 Mikrogramm Glycopyrronium (als 11 Mikrogramm Glycopyrroniumbromid (Ph.Eur.)). Jede abgemessene Dosis (die Dosis, die das Ventil verlässt) enthält 100 Mikrogramm Beclometasondipropionat (Ph.Eur.), 6 Mikrogramm Formoterolfumarat-Dihydrat (Ph.Eur.) und 10 Mikrogramm Glycopyrronium (als 12,5 Mikrogramm Glycopyrroniumbromid (Ph.Eur.)). **Wirkstoffgruppe:** ATC-Code R03AL09 **Anwendungsgebiete:** Zur Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patienten mit moderater bis schwerer chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD), die mit einer Kombination aus einem inhalativen Kortikosteroid und einem langwirksamen Beta-2-Agonisten nicht ausreichend eingestellt sind (zu den Wirkungen hinsichtlich Symptomkontrolle und Prävention von Exazerbationen siehe Abschnitt 5.1). **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. **Hilfsstoffe:** Ethanol, Salzsäure, Norfluran (Treibmittel) **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: 21.07.2017

Neue Guidelines zur Prophylaxe der chemotherapieinduzierten Emesis: eine Zusammenfassung

A. Mohn-Staudner

Kurzfassung: Chemotherapieinduzierte Nausea und Erbrechen (CINV) gehören zu den am meisten gefürchteten und belastenden Nebenwirkungen einer Tumorthherapie. In diesem Artikel werden die Ursachen und Arten von CINV besprochen und die Möglichkeiten zur Vorbeugung diskutiert. Im Mittelpunkt steht dabei die Diskussion und Präsentation der aktualisierten internationalen Empfehlungen zur Prophylaxe von CINV.

Schlüsselwörter: Übelkeit, Erbrechen, Chemotherapie, Emesis, Prophylaxe, Empfehlungen

Abstract: New guidelines for prophylaxis of chemotherapy induced nausea and vomiting (CINV). Chemotherapy induced nausea and vomiting (CINV) belong to the most feared side effects in cytostatic and other modern tumor-

therapy. This article reviews the cause and the types of CINV and discusses the possibilities of prevention. The focus lies on the discussion and presentation of the updated international guidelines for the prophylaxis of CINV. *J Pneumologie* 2018; 6 (1): 17–20.

Keywords: Nausea, vomiting, chemotherapy, emesis, prophylaxis, guidelines

■ Einleitung

Eine Chemotherapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium stellt für jeden Patienten eine große, in physischer und psychischer Hinsicht systemische Belastung dar. Sie ist unumgänglich, um potentielle Heilungschancen auszuschöpfen oder zumindest eine erkennbare Lebensverlängerung zu erreichen. Es gilt daher, mit supportiven Maßnahmen die Nebenwirkungen so gering wie möglich zu halten, um ein Maximum an Lebensqualität zu erreichen.

Neben der zu erwartenden Hämatotoxizität nehmen Nausea und Emesis in diesem Kontext eine zentrale Rolle ein. Zum Glück sind in den vergangenen Jahrzehnten zunehmend effektivere Medikamente zur Prophylaxe entwickelt worden, so dass bei Einhaltung gewisser Grundsätze bei der Verabreichung heute praktisch kein Patient mehr unter Übelkeit und Erbrechen leiden muss.

Von den wissenschaftlichen onkologischen und supportiven Gesellschaften sind Guidelines für diese Prophylaxen entwickelt worden. Diese haben generell in den letzten 2 Jahren ein Update erfahren, welches im Rahmen dieses Artikels erörtert wird.

■ Ursachen und Arten der Emesis

Ganz allgemein können neben Medikamenten und äußeren Reizen Erkrankungen des Gehirns oder des Verdauungstraktes sowie psychische Störungen Nausea und Emesis verursachen. Bei den Medikamenten steht das Zytostatikum Cisplatin stellvertretend für weitere an vorderster Stelle, aber auch neuere Krebsmedikamente wie monoklonale Antikörper, Tyrosinkinaseinhibitoren und auch Strahlentherapie zählen zu den Ursachen.

Wichtig ist die Differentialdiagnose zahlreicher anderer Ursachen, welche bei Patienten im fortgeschrittenen Stadium die Symptome verursachen können. Ein Hinweis darauf kann ein

fehlender zeitlicher Zusammenhang mit der Tumorthherapie oder das Neuauftreten bei schon länger bestehender Therapie sein.

Zu den gastrointestinalen Ursachen zählen z. B. eine Obstruktion, Infektionen und entzündliche Darmerkrankungen, gestörte Motorik, eine Gallenkolik oder eine abdominelle Bestrahlung. Aber auch extraabdominelle Probleme können verantwortlich sein: kardiopulmonale Insuffizienz, Labyrinth-erkrankungen, zyklisches Erbrechen bei ZNS-Störungen, psychiatrische Erkrankungen wie antizipatorisches Erbrechen, Depressionen oder ein postoperatives Erbrechen.

In Zusammenhang mit anderen Medikamenten muss man z. B. Antibiotika, Eisenpräparate, Opiate und andere Schmerzmittel in Erwägung ziehen. Dazu kommen endokrine oder metabolische Störungen wie Hypoglykämie, Hyperkalzämie, Störungen der Schilddrüse und Toxine im Rahmen eines Leberversagens oder Alkoholintoxikation.

Pathogenetisch unterscheidet man eine periphere und zentrale Stimulation des Brechzentrums. Die periphere Stimulation erfolgt über die Freisetzung von Serotonin aus den enterochromaffinen Zellen im Dünndarm. Dieses bindet an die 5-HT₃-Rezeptoren der afferenten Vagusnerven mit Stimulierung des Brechzentrums in der Medulla oblongata. Dieser Weg ist vor allem für die Induktion des akuten Erbrechens verantwortlich.

Der zweite Weg führt zentral über die Freisetzung der Substanz P, einem Peptid der Neurokinine, und deren Bindung an Neurokinin-1- (NK1-) Rezeptoren im Gehirn. Dieser wird vor allem für das verzögerte Erbrechen verantwortlich gemacht. Damit sind aber schon alle Arten von Erbrechen im Rahmen einer Chemotherapie genannt:

- Das akute Erbrechen tritt innerhalb von 24 Stunden nach einer medikamentösen Tumorthherapie auf.
- Das verzögerte Erbrechen tritt später als 24 Stunden nach Beginn der medikamentösen Tumorthherapie auf und dauert bis zu 5 Tagen.
- Das antizipatorische Erbrechen wird ausgelöst durch externe Faktoren wie Geruch, Geschmack und visuelle Eindrücke, oder psychische Faktoren wie Angst und Anspannung,

Aus der 2. Internen Lungenabteilung, Otto-Wagner-Spital, Wien

Korrespondenzadresse: Dr. Andrea Mohn-Staudner, OWS, 2. Interne Lungenabteilung, A-1140 Wien, Sanatoriumstraße 2,
E-mail: andrea.mohn-staudner@wienkav.at

geprägt durch Übelkeit und Erbrechen bei einer vorherigen medikamentösen Tumorthherapie im Sinne einer klassischen Konditionierung.

Die Studie von Grunenberg et al. 2004 [1] untersuchte einerseits die Inzidenz von Übelkeit und Erbrechen, sowohl für hoch emetogene (HEC), sowie auch für moderat emetogene Chemotherapie (MEC), andererseits die Wahrnehmung und Einschätzung von Ärzten und Pflegepersonen gegenüber jener von den Patienten selbst. Verzögerte Nausea und Emesis traten unter HEC bei 60 % bzw. 50 % der Patienten auf, unter MEC in 52 % bzw. 28 %, und das trotz prophylaktischer Gabe von Antiemetika entsprechend den Empfehlungen. 75 % der Ärzte und Pflegepersonen unterschätzten das Auftreten der verzögerten Nausea und Emesis, während die Inzidenz von akuter Nausea und Emesis in beiden Fällen richtig eingeschätzt wurde.

Man kann leicht nachvollziehen, dass selbst Übelkeit alleine – ohne Erbrechen – die Lebensqualität deutlich beeinträchtigt. Im Falle der verzögerten Symptome ist dies bei eintägigen Schemata dann der Fall, wenn der Patient bereits wieder zu Hause ist, und das Problem vom behandelnden Team gar nicht mehr wahrgenommen wird. Viele Patienten beschwerten sich gar nicht einmal darüber, da sie glauben, das gehöre zur Therapie und sie müssten das einfach aushalten.

Umso wichtiger ist eine konsequente Prophylaxe, besonders auch der verzögerten Nausea und Emesis. In einer Studie von Sun et al. [2] wurde diese Problematik untersucht: Chemotherapiebedingte Nausea und Emesis wurden zu den gefährlichsten Nebenwirkungen gezählt, wobei vor allem Nausea und verzögerte Symptomatik die Lebensqualität am meisten

verschlechterten. Im Gegensatz dazu steht die komplette Kontrolle über Nausea und Emesis nach „ausgezeichnetem Gesundheitszustand“ und „Remission“ an 3. Stelle als ein die Lebensqualität positiv beeinflussender Faktor.

■ Risikofaktoren und Emetogenität von Tumorthérapien

Das Risiko für Nausea und Emesis ist einerseits von therapiebedingten Faktoren, andererseits von individuellen Patientenfaktoren abhängig. Zu letzteren zählen das weibliche Geschlecht, jüngeres Alter, eine bestehende Reisekrankheit, Komorbiditäten, geringer Alkoholkonsum und Polypharmazie. Dazu kommen noch psychische Auslöser wie Angst und eventuell eine schlechte Vorerfahrung im Rahmen der Chemotherapie. Therapiebedingte Faktoren sind abhängig vom Tumortyp und den dabei verwendeten Medikamenten, die Emetogenität der einzelnen Substanzen, deren Kombination, Dosierung und Administration. Die Emetogenität [3] der Substanzen wird in vier Risikoklassen eingeteilt:

4 Hoch

Risiko bei fast allen Patienten (> 90%)
Substanzen beim N. bronchi: i.v. Cisplatin

3 Moderat

Risiko bei 30–90 % der Patienten
Substanzen beim N. bronchi:
i.v. Carboplatin, Cyclophosphamid < 1500 mg/m², Doxorubicin, Epirubicin, Ifosfamid, Irinotecan
p.o. Ceritinib, Crizotinib, Vinorelbin

2 Gering

Risiko bei 10–30 % der Patienten
Substanzen beim N. bronchi:
i.v. Cetuximab, Docetaxel, Etoposid, Gemcitabine, Ipilimumab, Nab-Paclitaxel, Paclitaxel, Pemetrexed, Topotecan
p.o. Afatinib, Dabrafenib, Etoposid

1 Minimal

Risiko bei weniger als 10 % der Patienten
Substanzen beim N. bronchi:
i.v. Bevacizumab, Nivolumab, Pembrolizumab, Vincristin, Vinorelbin
p.o. Erlotinib, Gefitinib, Vemurafenib

Im Falle von Kombinationen muss zunächst die Substanz mit dem höchsten emetogenen Potential bestimmt werden, anschließend wird der Beitrag der weiteren Substanz(en) beurteilt: Jene mit Level 1 (minimal) tragen nicht weiter zur Emetogenität bei, jene mit Level 2 (gering) erhöhen den Level des Schemas um 1 Level. Moderat oder hoch emetogene Substanzen erhöhen den höchsten Level um 1 pro Substanz.

■ Prophylaxe

Folgende Medikamente werden in der antiemetischen Prophylaxe eingesetzt: 5-HT₃-Rezeptorantagonisten, NK-1-Rezeptorantagonisten, Kortikosteroide, Metoclopramid, Benzodiazepine, Antihistaminika und Neuroleptika (die in Österreich zugelassenen Substanzen sind in der Tabelle 1 aufgelistet). Die

Tabelle 1: In Österreich zugelassene Substanzen zur antiemetischen Prophylaxe

5-HT₃-Rezeptorantagonisten

Ondansetron (Zofran®) i.v./p.o. 4–8 mg 1–3 x, HWZ: 3,5h
Granisetron (Kytrel®) i.v. 3 mg/p.o. 1–2 mg 1 x, HWZ: 10h
Palonosetron (Aloxi®) i.v. 250 µg 1 x, HWZ: 40h
(30 min vor Chemo)

NK₁-Rezeptorantagonisten

Aprepitant (Emend®) p.o. Tag 1: 125 mg, HWZ: 9–13h (60 min vor Chemo), Tag 2 u. 3: 80 mg
Fosaprepitant (Ivemend®) i.v. 150 mg (30 min vor Chemo), 1 x, HWZ: 11h
Netupitant (Akynzeo®) p.o. 300 mg/(0,5 mg Palonosetron), 1 x, HWZ: 90h

Benzamide

Metoclopramid (Paspertin®) p.o./i.v. 3–4 x 10–20 mg

Kortikosteroide

Dexamethason (Fortecortin®) i.v./p.o. 1–3 x 8 mg

Benzodiazepine

Lorazepam (Temesta®, Expedit®) 0,25–0,5 mg alle 4–6h i.v./p.o.
Alprazolam (Alprazolam RTP®, Xanor®) 0,5–2 mg alle 4–6h p.o.

Neuroleptika

Phenothiazine: Levopromazin (Nozinan®)
Butyrophenone: Haloperidol (Haldol®)
Antipsychotikum: Olanzapin (Zyprexa®)
10 mg/d p.o.

Antihistaminika

Diphenhydramin (Dibondrin®) 25–50 mg p.o., i.v.
Dimenhydrat (Vertirosan®) 50 mg p.o., i.v., Supp.

einzelnen Substanzen unterscheiden sich hinsichtlich ihrer Dosierung, des Verabreichungsschemas, ihrer Nebenwirkungen und dem Einsatz bei akutem oder verzögertem Erbrechen.

Einer der wichtigsten Begleitsubstanzen sind die Kortikosteroide, insbesondere Dexamethason, welches in jeder Phase wirksam ist. Bei den NK1-Rezeptorantagonisten hängt es von der am Tag 1 verwendeten Substanz ab, ob an den nachfolgenden Tagen eine weitere Einnahme zur Verhinderung des verzögerten Erbrechens erforderlich ist oder nicht. Eine Sonderstellung nimmt die neue Kombination des langwirksamen 5-HT₃-Antagonisten Palonosetron mit dem langwirksamen NK1-Rezeptorantagonisten Netupitant („NEPA“) ein, welche in Form einer Kapsel einmalig *per os* vor der Chemotherapie eingenommen werden kann.

Antizipatorische Übelkeit und Erbrechen sind schwierig zu behandeln, es sollten sich diese durch eine effektive Prophylaxe und Kontrolle von Beginn an gar nicht erst entwickeln. Falls es doch dazu kommt, werden verhaltenstherapeutische Maßnahmen empfohlen, und sogar eine systematische Desensibilisierung oder Hypnose. Mit Benzodiazepinen kann eine Reduktion erreicht werden.

Im Rahmen einer Strahlentherapie mit geringem Emiss-Risiko wie bei der Verwendung im Rahmen eines N. bronchi (ZNS, Kopf-Halsbereich, Thorax und Becken) wird als Prophylaxe oder Rescue-Therapie ein 5-HT₃-Rezeptorantagonist empfohlen.

Als nicht-medikamentöse Maßnahmen wird die Meidung von starken Aromen, Gerüchen und Gewürzen empfohlen. Ferner die Verabreichung von kleineren Essensportionen mehrmals täglich, ausreichende Flüssigkeitszufuhr (bes. empfehlenswert: Coca Cola, Ingwer, Orangensaft), Akupressur und Entspannungsübungen.

Update der Guidelines

Quer über die europäischen und amerikanischen Gesellschaften (MASCC: Multinational Association of Supportive Care in Cancer; ESMO: European Society for Medical Oncology [4]; NCCN: National Comprehensive Cancer Network [5]; ASCO:

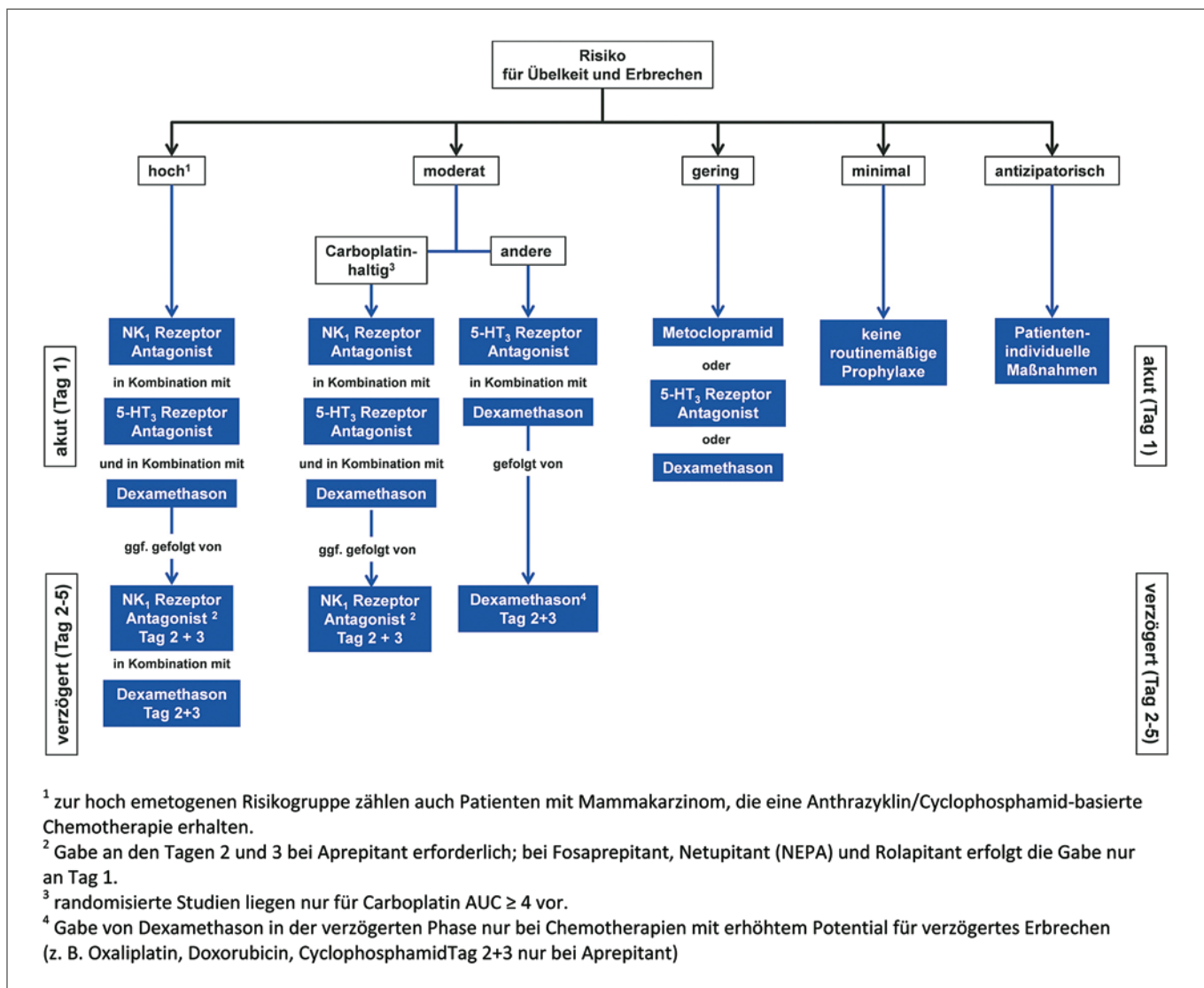


Abbildung 1: Algorithmus für die antiemetische Prophylaxe bei medikamentöser Tumorthherapie

(Nachdruck mit freundlicher Genehmigung der DGHO aus: Jordan K, Jahn F et al. DGHO-Leitlinie Antiemese bei medikamentöser Tumorthherapie, 2017. https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/antiemese-bei-medikamentoeser-tumorthherapie/@_view/html/index.html
 Onkopedia-Leitlinien werden kontinuierlich an den Stand des Wissens angepasst. Die jeweils gültige Version, AGB und Nutzungsbedingungen finden Sie unter www.onkopedia.com)

American Society of Clinical Oncology [6]) hinweg ist die Behandlung von Carboplatin neu geregelt: Obwohl das Medikament in der Liste der moderat emetogenen Substanzen gereiht ist, wird nun dieselbe Prophylaxe wie bei hoch emetogener Chemotherapie durchgeführt. Außerdem wird überall auch auf das atypische Antipsychotikum Olanzapin (in Ö: Zyprexa®) eingegangen und dieses in den USA auch fix empfohlen. Hier das Zitat aus den europäischen MASCC/ESMO-Guidelines:

Carboplatin:

- Prävention von akuter Übelkeit und Erbrechen bei Patienten mit Carboplatin-haltiger Chemotherapie: Für die Prophylaxe von Übelkeit und Erbrechen bei Carboplatin-haltiger Chemotherapie wird eine Dreifachkombination aus NK1-Rezeptor-Antagonist, 5-HT3-Rezeptor-Antagonist und Dexamethason empfohlen.
- Prävention von verzögerter Übelkeit und Erbrechen bei Patienten mit Carboplatin-haltiger Chemotherapie: Wurde an Tag 1 Aprepitant 125 mg eingesetzt, so wird zur Prävention von verzögerter Übelkeit und Erbrechen Aprepitant 80 mg an den Tagen 2 und 3 empfohlen. Bei Einsatz eines anderen NK1-Rezeptor-Antagonisten an Tag 1 ist keine weitere Prävention der verzögerten Übelkeit und Erbrechen empfohlen.

Olanzapin:

Das MASCC/ESMO-Antiemesis-Leitlinienkomitee hat die derzeit publizierten Daten zu Olanzapin diskutiert, die darauf hinweisen, dass Olanzapin ein wirksames Antiemetikum ist.

Olanzapin (Zyprexa®) in Kombination mit einem 5-HT3-Rezeptor-Antagonisten und Dexamethason kann in Erwägung gezogen werden, insbesondere bei vorherrschender Übelkeit.

Leitlinie bei unzureichender Effektivität der Antiemese („Breakthrough Nausea and Vomiting“): Basierend auf der derzeitigen Studienlage empfiehlt sich bei auftretender Übelkeit und Erbrechen trotz antiemetischer Prophylaxe der Einsatz von täglich 10 mg Olanzapin oral für 3 Tage (Möglicherweise ist bei der Anwendung von Olanzapin eine milde bis moderate Sedierung, v.a. bei älteren Patienten, problematisch).

Hier sind die entsprechenden Auszüge aus dem Update der ASCO-Guidelines:

- *For adults receiving chemotherapy with a high risk for nausea and vomiting (e.g., cisplatin, the combination of cyclo-*

phosphamide and an anthracycline), olanzapine should be added to standard antiemetic regimens (the combination of a 5-HT3 receptor antagonist, an NK1 receptor antagonist and dexamethasone). Olanzapine also helps individuals who experience symptoms despite receiving medicines to prevent vomiting before chemotherapy is given.

- *For adults receiving carboplatin-based chemotherapy or high-dose chemotherapy, and children receiving chemotherapy with a high risk for nausea and vomiting, an NK1 receptor antagonist should be added to the standard antiemetic regimen (the combination of 5-HT3 receptor antagonist and dexamethasone).*
- *Dexamethasone treatment can be limited to the day of chemotherapy administration in patients receiving the combination of an anthracycline and cyclophosphamide.*
- *The Expert Panel recommends FDA-approved cannabinoids dronabinol or nabilone to treat nausea and vomiting that is resistant to standard antiemetic therapies. Evidence remains insufficient to recommend medical marijuana for either prevention or treatment of nausea and vomiting in patients with cancer receiving chemotherapy or radiation therapy.*

Die deutschsprachige Website „Onkopedia“ fasst diese Guidelines ebenfalls in der aktualisierten Version zusammen [7]. Der in Abbildung 1 dargestellte Algorithmus zur Antiemese bei medikamentöser Tumorthherapie wurde daraus entnommen und gibt die Empfehlungen der europäischen MASCC/ESMO-Guidelines wieder.

■ Zusammenfassung

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass es ausreichend evidenzbasierte Empfehlungen zur Prophylaxe therapiebedingter Übelkeit und Erbrechen gibt und alle Substanzen auch zur Verfügung stehen. Damit kann eine gefürchtete und belastende Nebenwirkung einer medikamentösen Tumorthherapie gut kontrolliert werden. Voraussetzung dafür ist allerdings, dass sich das behandelnde Team der Problematik bewusst ist, insbesondere auch jene der verzögerten Nausea und Emesis, um den Patienten bestmöglich zu schulen und zu unterstützen.

■ Interessenkonflikt

Keiner.

Literatur:

1. Grunberg SM, Hansen M, Deuson RR, et al. Incidence of chemotherapy-induced nausea and emesis after modern antiemetics. *Cancer* 2004; 100: 2261–8.

2. Sun CC1, Bodurka DC, Weaver CB, Rasu R, et al. Rankings and symptom assessments of side effects from chemotherapy: insights from experienced patients with ovarian cancer. *Support Care Cancer* 2005; 13: 219–27.

3. Grunberg SM, Osoba D, Hesketh PJ, et al. Evaluation of new antiemetic agents and definition of antineoplastic agent emetogenicity – an update. *Support Care Cancer* 2005; 13: 80–4.

4. Roila F, Molassiotis A, Herrstedt J, Aapro M, et al. 2016 MASCC and ESMO guideline update for the prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced nausea and vomiting and of nausea and

vomiting in advanced cancer patients. *Ann Oncol* 2016; 27 (suppl 5): v119–v133.

5. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/antiemesis.pdf

6. Hesketh PJ, Kris MG, Basch E, Bohlke K, et al. Antiemetics: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol* 2017; 35: 3240–61.

7. <https://www.asco.org/practice-guidelines/quality-guidelines/guidelines/supportive-care-and-treatment-related-issues/#/9796>

8. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/antiemese-bei-medikamentoeser-tumorthherapie/@view/html/index.html>

Auswirkungen des Ernährungsverhaltens auf den Krankheitsverlauf von COPD-Patienten

M. Duller

Kurzfassung: Bei der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung handelt es sich um eine komplexe heterogene Erkrankung, die mit genetischen, sozialen, Umwelt- und Lebensstilrisikofaktoren im Zusammenhang steht. Einen prädominanten Risikofaktor stellt das Rauchen dar, aber viele Raucher entwickeln keine COPD.

Hinsichtlich der Ernährung als Risikofaktor gibt es immer mehr wissenschaftliche Anhaltspunkte dafür, dass bestimmte Ernährungsgewohnheiten bei der Entstehung und dem Krankheitsverlauf von Lungenerkrankungen eine Bedeutung haben könnten. Nach den vorliegenden wissenschaftlichen Erkenntnissen stellt der Ernährungsstatus einen wichtigen Einflussfaktor für COPD-Patienten dar. Ernährungsbedingte Risikofaktoren können unter Beachtung der verschiedenen metabolischen Phänotypen mittels longitudinalen Erhebungen von Körpergewicht und Körperzusammensetzung bewertet werden.

Die Wirksamkeit von Ernährungsinterventionen bei unterernährten Patienten und eine mögliche Verbesserung der Leistungsfähigkeit, Körperzusammensetzung und Lebensqualität konnte vor allem in Kombination mit multimodalen Ernährungs- und Rehabilitations- bzw. Trainingsprogrammen bei COPD-Patienten beobachtet werden.

Insgesamt deuten die Erkenntnisse darauf hin, dass eine gesunde Ernährungsweise für COPD-Patienten hinsichtlich der potenziellen pulmonologischen und metabolischen Vorteile zu empfehlen ist.

Zukünftige Studien im Hinblick auf pathophysiologische Mechanismen der Körperzusammensetzung und Ernährungsinterventionen lassen noch einiges an Spielraum für wissenschaftliche Untersuchungen offen und könnten möglicherweise interessante Ansätze bezüglich Entstehung der COPD, Risikoprognosen und spannende Wege für zusätzliche Therapiemöglichkeiten bringen.

Schlüsselwörter: COPD, Ernährung, Ernährungsverhalten

Abstract: Influence of nutritional habits in COPD patients. Chronic obstructive pulmonary disease is a complex heterogeneous disease associated with genetic, social, environmental and lifestyle risk factors. Smoking is a predominant risk factor, but many smokers do not develop COPD. There are more and more scientific indications that nutritional habits may influence the development and the course of pulmonary diseases.

fluency the development and the course of pulmonary diseases.

According to the available scientific evidence, nutritional status is an important influencing factor for COPD patients. Nutritional risk factors can be assessed due to longitudinal surveys of body weight and body composition by considering the different metabolic phenotypes. The efficacy of nutritional interventions in malnourished patients and the possible improvement in physical performance, body composition and quality of life could be observed mainly through the combination of multimodal nutritional and rehabilitation programs in COPD patients. Overall, the findings suggest that a healthy diet for COPD patients is recommended regarding the potential pulmonary and metabolic benefits.

Future research should focus on pathophysiological mechanisms of body composition and nutritional interventions. Results from these studies may possibly lead to interesting approaches and exciting pathways for additional therapeutic possibilities regarding the development and risk prognoses of COPD. *J Pneumologie* 2018; 6 (1): 21–8.

Keywords: COPD, Nutrition, nutrition behaviour

■ Einleitung

Bei der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung handelt es sich um eine komplexe heterogene Erkrankung, die mit genetischen, sozialen, Umwelt- und Lebensstilrisikofaktoren im Zusammenhang stehen. Einen prädominanten Risikofaktor stellt das Rauchen dar, aber viele Raucher entwickeln keine COPD. Dies könnte bedeuten, dass ebenso andere Einflussfaktoren, wie beispielsweise die Ernährung, eine Rolle spielen.

Bekannt ist, dass sich eine gesunde Ernährung positiv auf unseren Organismus auswirkt, aber schützt sie auch vor der Entstehung von COPD? Welchen Einfluss kann sie auf den Krankheitsverlauf haben? Stellt sie ebenfalls einen Risikofaktor dar? Welche Rolle spielen antioxidative und entzündungshemmende Schutzmechanismen, die aus gesunder Ernährung gewonnen werden? Hinsichtlich der Ernährung als Risikofaktor gibt es immer mehr wissenschaftliche Hinweise dafür, dass bestimmte Ernährungsgewohnheiten bei der Entstehung und dem Krankheitsverlauf von Lungenerkrankungen eine Bedeutung haben könnten. Bekannt ist, dass sowohl der erhöhte Konsum von industriell verarbeiteten Lebensmitteln als auch Über- und Untergewicht sich schädlich auf die Gesundheit der Lunge auswirken, aber auch zu einer beschleunigten Abnahme der Lungenfunktionsleistung führen können [1].

Nachstehend soll eine kritische Betrachtung des aktuellen Forschungsstandes bezüglich der Auswirkungen des Ernährungsverhaltens auf den Krankheitsverlauf von COPD-Patienten mittels Literaturrecherche untersucht werden. Ein besonderes Augenmerk wird hierbei auf die Ernährungsepidemiologie, möglichen Mechanismen der Fehl- bzw. Mangelernährung, den Ernährungszustand während COPD-Exazerbationen sowie Nahrungssupplementationen bei Patienten mit COPD gelegt.

■ Unter- und Übergewicht des COPD-Patienten

Untergewicht und Übergewicht beeinflussen Symptomatik und Prognose von Patienten mit COPD. Um die Patientenpopulation bewerten zu können, ist eine Einteilung in spezifische, metabolische Phänotypen erforderlich. Während angenommen wird, dass Variablen wie Körpergewicht und Körperzusammensetzung ein breites Spektrum darstellen, wurden eindeutige Bestimmungen und Referenzwerte für bestimmte Phänotypen definiert, die das Ergebnis und die Reaktion auf bestimmte Behandlungen vorhersagen, die in den letzten Jahren entwickelt wurden.

Die unterschiedlichen Phänotypen spiegeln die komplexen Wechselwirkungen zwischen Einflussfaktoren wie Genetik, Lebensstil, Krankheitsauslöser und dessen Auswirkungen auf Muskel-, Knochen- und Fettgewebe wieder. Angesichts der Koexistenz verschiedener metabolischer Phänotypen bei COPD-Patienten haben die Mitglieder der „ERS Task Force“

Aus dem Ludwig-Boltzmann-Institut für COPD und Pneumologische Epidemiologie, Pulmologisches Zentrum, Otto-Wagner-Spital, Wien

Korrespondenzadresse: Marina Duller, BSc, Otto-Wagner-Spital, A-1140 Wien, Baumgartner Höhe 1, E-mail: marina.duller@extern.wienkav.at

auf Grundlage prospektiver Beurteilungen des Körpergewichts und der Körperzusammensetzung ein ernährungsphysiologisches Risikoprofil etabliert. In diesem Risikoprofil wird eine adaptierte WHO-Klassifikation des Body-Mass-Index (BMI), basierend auf der niedrigsten standardisierten Todesrate, aus neueren Populationsstudien verwendet [2]. Als Faustregel gilt unfreiwilliger Gewichtsverlust $> 5\%$ während der letzten sechs Monate als klinisch signifikant, wobei natürliche Variationen berücksichtigt werden. Der aktuelle Gewichtsverlust kann durch Patientenangaben beurteilt werden, obwohl standardisierte Gewichtsmessungen in regelmäßigen Abständen, durchgeführt von Pflegepersonal oder vom Patienten selbst, oft informativer sind. Gewichtsveränderungen und BMI-Klassifizierungen beinhalten keine Aussagen über die Veränderung der Körperzusammensetzung, der Fettmasse, fettfreien Masse oder Knochenmineraldichte. Zur Analyse dieser Komponenten muss die Körperzusammensetzung, beispielsweise mittels Dual-Röntgen-Absorptiometrie (DXA), bioelektrischer Impedanzanalyse (BIA), Computertomographie (CT) etc., ermittelt werden [2].

Etwa 25 % der Patienten mit mittelgradiger und schwerer COPD zeigen eine Abnahme des BMI und der fettfreien Masse. Auch bei normalgewichtigen Patienten kann die fettfreie Masse erniedrigt sein. Unterernährung kann die Prognose, unabhängig vom Ausmaß der Obstruktion, beeinträchtigen und korreliert bei COPD-Patienten mit Muskelschwäche, eingeschränkter Belastbarkeit und verminderter Lebensqualität. Bei übergewichtigen Patienten führt eine Gewichtsreduktion zu einer Abnahme des Energiebedarfs während körperlicher Belastung und in weiterer Folge zu einer Besserung der Atemmechanik und damit zu einer leichteren Bewältigung der im Alltag anfallenden körperlichen Aktivitäten. Diäten zur Gewichtsreduktion können mit einer vorab individuell definierten Beschränkung der täglichen Kalorienaufnahme erfolgreich durchgeführt werden [3, 4].

■ Ernährungsepidemiologie und COPD

Im folgenden Kapitel soll ein möglicher Zusammenhang zwischen Ernährung und der Entstehung von COPD sowie die Auswirkungen bestimmter Lebensmittel bzw. Nahrungsbestandteile auf die Erkrankung erläutert werden.

Da es sich bei „gesunder Ernährung“ um einen breiten Begriff handelt, folgt zunächst eine Erläuterung, wie diese in der Ernährungsepidemiologie definiert ist: Obwohl ein isolierter Nährstoff oder bestimmte Lebensmittel biologische Eigenschaften besitzen, die möglicherweise gut für die Gesundheit sind, handelt es sich hierbei um zu selektive Ansätze zur Definition von gesunder Ernährung, da sie nicht für ein allgemein gesundes Ernährungsverhalten herangezogen werden können. Um dieses Problem zu lösen, wurden bestimmte Ernährungsgewohnheiten bzw. Diätmuster zur Beurteilung herangezogen, um die Wirkung eines allgemein gesunden Ernährungsverhaltens besser beurteilen zu können [5].

Es wurden zwei allgemeine Ansätze vorgebracht, um gewisse Ernährungsgewohnheiten abzuleiten. Der erste Ansatz, der als hypothesenorientiert bezeichnet wird, basiert auf den bereits vorhandenen Hypothesen und Empfehlungen zur

Prävention von Krankheiten. Hierfür wurden in den letzten Jahren verschiedene „Dietary Scores“ entwickelt, um die Auswirkungen einzelner Diäten auf die Gesundheit zu bewerten [5].

Der zweite Ansatz, der als exploratorisch bezeichnet wird, ist datengesteuert, wobei die Ernährungsmuster statistisch unabhängig von ihrer Relevanz für Krankheiten abgeleitet werden [6].

Da das Wissen in der Ernährungsepidemiologie rasch zunimmt, ist es für die hypothesenorientierten „Dietary Scores“ wichtig, die neuesten Erkenntnisse zu berücksichtigen. Weil diese aufgrund der eben genannten Tatsache laufend überarbeitet werden, können mehrere Versionen dieser Scores vorhanden sein. Die definierten Scores basieren auf internationalen Ernährungsempfehlungen, welche die Auswirkungen bestimmter Empfehlungen auf die Gesundheit der Bevölkerung bewerten. Es wurden nun mehrere Scores entwickelt, um die Einhaltung einer bestimmten Art von Ernährung wie beispielsweise die der mediterranen Diät zu bewerten oder aber auch eine Art von Diät zu definieren, die als vorteilhaft für die allgemeine Gesundheit gilt, wie der „Alternate Healthy Eating Index“. Diese Werte sind in der Regel ein Maß für eine allgemein gesunde Ernährung [6].

Nachfolgend eine kurze Erklärung zu den eben genannten Scores: Eine traditionelle mediterrane Ernährung zeichnet sich aus durch eine hohe Zufuhr von Gemüse, Hülsenfrüchten, Obst, Nüssen, Getreide sowie Olivenöl, aber eine geringe Aufnahme von gesättigten Lipiden, einer mäßig hohen Aufnahme von Fischen (abhängig von der Nähe des Meeres), einer niedrigen bis mäßigen Aufnahme von Milchprodukten (und dann meist in Form von Käse oder Joghurt), einer niedrigen Aufnahme von Fleisch und Geflügel und ein regelmäßiger, aber moderater Alkoholkonsum, vor allem in Form von Wein und in der Regel während der Mahlzeiten [7].

Trichopoulou et al. quantifizierten die Einhaltung der mediterranen Ernährung in Bezug auf eine Neun-Punkte-Skala mit 8 Nahrungsmitteln. Ein Wert von 0 oder 1 wurde jeder der acht angegebenen Komponenten unter Verwendung des geschlechtsspezifischen Medians als Cut-off zugeordnet (0 = keine Empfehlung erfüllt; 8 = alle Empfehlungen erfüllt) [8].

In weiterer Folge wurden verschiedene Versionen bzw. Updates des „Mediterranean Diet Scores“ veröffentlicht, wie beispielsweise der „Alternate Mediterranean Diet Score“ (aMED-Score) [9]. Als Einschränkung bei den „MED-Scores“ gilt zu beachten, dass diese in den Mittelmeerländern entwickelt wurden und daher nur eingeschränkt auf Nicht-Mittelmeerländer angepasst werden können.

Sowohl epidemiologische Studien als auch Laboruntersuchungen haben nun gezeigt, dass eine mediterrane Ernährung, gekennzeichnet durch eine hohe Aufnahme an Vitaminen, Ballaststoffen und Antioxidantien, eine schützende Wirkung gegen biochemische und molekularbiologische Prozesse hat, die auch zu Atemwegserkrankungen führen können. Dies ist unter anderem zurückzuführen auf eine anti-inflammatorische Wirkung dieser definierten Lebensmittel [10].

Die Auswirkungen einer mediterranen Diät bei COPD-Patienten zeigt eine aktuell veröffentlichte, prospektive Studie unter schweren Rauchern in Italien. Hierbei wurde festgestellt, dass eine stärkere Einhaltung des „MED-Scores“ mit einer niedrigeren Prävalenz der Dyspnoe sowie dem radiologischen Nachweis eines Emphysems assoziiert wurde [11].

Aktuell wird in Spanien diesbezüglich eine randomisiert-kontrollierte Studie, ebenfalls unter Rauchern, durchgeführt. Das Ziel dieser Studie ist es, die Wirkung einer Ernährungsberatung zur erhöhten Einhaltung einer mediterranen Diät und dessen Auswirkung auf die Lungenfunktion bei Rauchern ohne vorherige Atemwegserkrankungen zu bewerten. Das Programm besteht aus drei Komponenten:

- 1) Zu Beginn hat jeder Teilnehmer ein persönliches, einstündiges Gespräch zur Erklärung bzw. Schulung der „MED-Diät“ sowie deren Vorteile.
- 2) Die Teilnehmer erhalten außerdem Zugang zu einem Ernährungsblog, welcher Informationen über die „MED-Diät“, deren Vorteile, Kochgewohnheiten und Rezepte enthalten.
- 3) Zusätzlich werden dreißigminütige Gruppensitzungen abgehalten [12].

Neben dem bekannten „MED-Score“ wurde der „Alternative Healthy Eating Index“ (AHEI-2010), basierend auf aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen über Ernährung und Gesundheit, als neues Maß für eine gesunde Ernährung vorgeschlagen. Dieser Diät-Score basiert auf 11 Komponenten: sechs Komponenten, für welche die höchsten Einnahmen ideal sein sollten (Gemüse, Obst, Vollkorn, Nüsse und Hülsenfrüchte, langkettige Omega-3-Fette und mehrfach ungesättigte Fettsäuren), eine Komponente, für die eine moderate Aufnahme ideal sein sollte (Alkohol) und vier Bestandteile, für die eine Vermeidung oder niedrigste Aufnahme zu empfehlen ist (Zucker, gesüßte Getränke und Fruchtsäfte, rotes und verarbeitetes Fleisch, Trans-Fettsäuren und Natrium). Um die Begrenzung des Med-Scores zu überwinden, wird der Cut-off für jeden Bestandteil in Portion/Tag oder der Menge/Tag ausgedrückt, was die gleiche Klassifizierung – unabhängig von dem Land und dem Grad der Nahrungsaufnahme – erlaubt. Jede Komponente erhält eine minimale Punktzahl von 0 und eine maximale Punktzahl von 10, wobei Zwischenwerte proportional verteilt werden. Alle Komponentenscores werden summiert, um einen Gesamt-AHEI-2010-Score zu erhalten, der von 0 bis 110 Punkten reicht. Ein höheres Ergebnis spiegelt eine gesündere Ernährung wieder [13].

Mittels Daten der „US Nurses Health Study“ und der „Health Professional Follow-up Study“ in den USA konnte der Zusammenhang zwischen der Einhaltung einer gesunden Ernährung (definiert via AHEI-Score) und der Häufigkeit von Neuerkrankungen der COPD im Zeitraum von 16 Jahren untersucht werden. Das Ergebnis zeigte, dass eine größere Einhaltung des AHEI-Scores mit einer 33 % geringeren Inzidenz von COPD assoziiert ist [13].

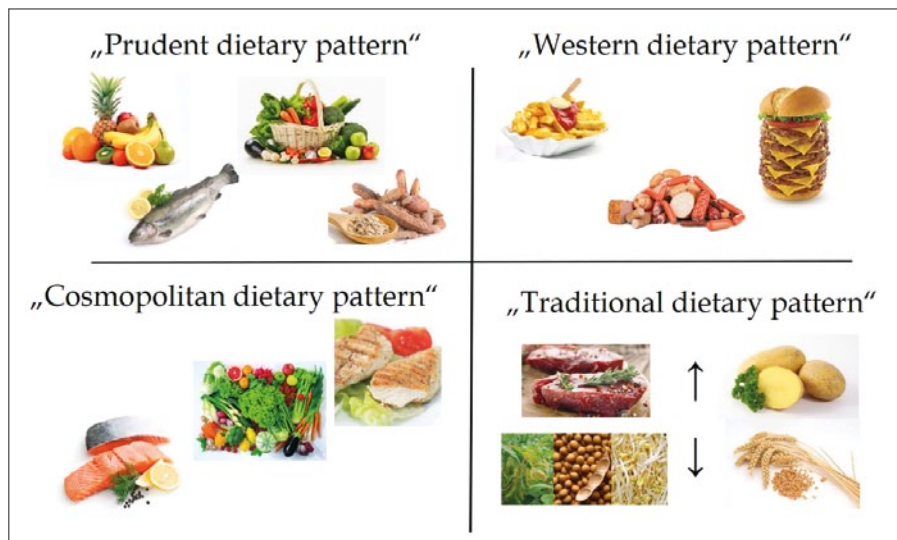


Abbildung 1: Ernährungsmuster (Reprint with permission by Wolter Kluwers Health Inc., from [6])

Der zweite Ansatz zur Ableitung von Ernährungsmustern ist explorativ bzw. datengesteuert. Diätetische Muster („Dietary Patterns“) werden statistisch unabhängig von ihrer Relevanz für jede Krankheit abgeleitet. Dieser Ansatz berücksichtigt, wie Lebensmittel und Nährstoffe in Kombination konsumiert werden. Unter den verschiedenen explorativen Methoden sind die Hauptkomponentenanalyse und die Clusteranalyse die am häufigsten verwendeten Methoden. Weltweit durchgeführte Studien konnten eine Übereinstimmung bestimmter Diät-muster feststellen bzw. diese identifizieren, nachfolgend einige Beispiele (Abb. 1):

Eine umsichtige Ernährungsweise („Prudent Dietary Pattern“) ist in der Regel gekennzeichnet durch eine ausgewogene Ernährung mit einer hohen Zufuhr an Obst, Gemüse, Fisch und Vollkornprodukten. Das westliche Ernährungsmuster („Western Dietary Pattern“) ist wiederum charakterisiert durch eine erhöhte Zufuhr an raffinierten Lebensmitteln, Junk-Food und Fleischerzeugnissen. Eine kosmopolitische Ernährung („Cosmopolitan Dietary Pattern“) beinhaltet eine höhere Zufuhr von Gemüse, Fisch und Huhn, während die traditionelle Form („Traditional dietary pattern“) eine hohe Aufnahme von Fleisch, Kartoffeln und eine geringere Aufnahme von Soja und Getreide aufweist. Ein Aspekt, der bei der Verwendung dieses Ansatzes wichtig ist, ist, dass die Nahrungsmittel nach den kulturellen Ernährungsgewohnheiten und dem sozialen Kontext jedes Landes gruppiert werden, daher ist bei der Etikettierung der Ernährungsmuster Vorsicht geboten [6].

Nun einige Beispiele des datengesteuerten Ansatzes: Eine prospektive Studie von Varraso et al. konnte aus den Daten der „US Nurses Health Study“ und der „US Health Professional Follow-up Study“ zwei Ernährungsmuster identifizieren: „Prudent Dietary Pattern“ und „Western Dietary Pattern“. Sowohl bei Frauen als auch bei Männern konnte eine stark negative Assoziation zwischen dem „Prudent Dietary Pattern“ sowie ein positiver Zusammenhang zwischen dem „Western Dietary Pattern“ und der Inzidenz von COPD gezeigt werden [14, 15].

Die Auswirkungen einer umsichtigen Ernährungsweise auf die Lungenfunktion des COPD-Patienten konnte von Shaheen

et al. in einer Querschnittstudie mittels der Daten der „Hertfordshire Cohort Study“ untersucht werden. Ernährungsge-
wohnheiten wurden mittels „Food Frequency Questionnaire (FFQ)“ ermittelt. Das Ergebnis zeigte, dass eine Einhaltung einer umsichtigen Ernährungsweise („Prudent Dietary Pattern“) positiv mit den Lungenfunktionswerten im Zusammenhang steht und möglicherweise vor einer Verschlechterung der Lungenfunktionsleistung schützen kann [16].

In den Niederlanden konnte durch eine Studie von McKeever et al. mit Hilfe der Daten aus der „MORGEN-EPIC-Study“ folgendes gezeigt werden: Eine traditionelle Ernährung wurde mit einem niedrigeren FEV1-Wert sowie einer erhöhten Prävalenz für COPD und eine kosmopolitische Ernährungsweise mit einem erhöhten Risiko von Asthma assoziiert werden. Jedoch scheint keines der Diätmuster mit einer Lungenfunktionsabnahme im Zusammenhang zu stehen [17].

Insgesamt zeigen diese Studien in verschiedenen Ländern mit unterschiedlichen kulturellen Gewohnheiten die Hypothese einer schützenden Rolle des umsichtigen Diätmodells bei COPD, welches wiederum möglicherweise mit der Hypothese seiner antioxidativen und antiinflammatorischen Eigenschaften in Zusammenhang steht.

Nun ein kurzer Einblick hinsichtlich der Auswirkung bestimmter Nährstoffe bzw. Lebensmittel auf die chronisch obstruktive Lungenerkrankung.

Unter den mehrfach ungesättigten Fettsäuren (FS) haben Omega-3-FS Auswirkungen auf zahlreiche Reaktionen, welche für die Pathogenese der COPD durch Stimulation entzündungshemmender Mediatoren und der Reduktion von oxidativem Stress relevant sein könnten. Die am meisten untersuchten Omega-3-FS sind die Eicosapentaensäure und Docosahexaensäure, welche z. B. in öligem Fisch vorkommen. Im Gegensatz dazu können Omega-6-FS, vorkommend in tierischen Fetten, eine schädliche Wirkung auf die COPD haben, indem sie die Produktion entzündungsfördernder Eicosanoide stimulieren. Trotz der eben genannten, plausiblen Hypothesen konnte in einer Studie von Varraso et al. kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Aufnahme von mehrfach ungesättigten FS und dem Risiko für COPD gezeigt

werden. Zurzeit sind diesbezüglich aber weitere Studien im Gange [18].

Hinsichtlich einer erhöhten Aufnahme von verarbeitetem Fleisch und dessen möglichem Einfluss auf die COPD-Erkrankung konnten folgende Hypothesen formuliert werden: Einerseits wurde berichtet, dass die langfristige Persistenz von nitrosativem Stress zu einer fortschreitenden Verschlechterung der pulmonalen Funktion und der COPD-Pathogenese beitragen kann [19], andererseits konnte schon vor einigen Jahren im Tierversuch mit Ratten gezeigt werden, dass diese durch Verabreichung von Trinkwasser mit Natriumnitrit über die Dauer von 2 Jahren ein Lungenemphysem entwickelten [20].

Da verarbeitetes Fleisch ein wichtiger Bestandteil der westlichen Ernährung ist und durch die Zugabe von Nitriten gepökelt und konserviert wird, wurde vermutet, dass verarbeitetes Fleisch ein unabhängiger diätetischer Risikofaktor für die Entwicklung von COPD sein könnte. Bis dato wurden sechs Studien in verschiedenen Ländern über die Assoziation zwischen verarbeitetem Fleisch und COPD veröffentlicht. Querschnittsstudien zeigten, dass häufiger Konsum von verarbeitetem Fleisch mit einer niedrigeren Lungenfunktion und mit einem erhöhten Risiko einer vorherrschenden COPD assoziiert war [21].

In den Langzeitstudien konnte gezeigt werden, dass ein erhöhter Konsum von verarbeitetem Fleisch positiv mit COPD-Inzidenz und COPD-Exazerbationen im Zusammenhang steht [22, 23].

Gemäß den vorliegenden Analysen sollte man sich vorrangig auf eine „gesunde Ernährungsweise“ beziehen, anstatt sich auf isolierte Lebensmittel oder Nährstoffen zu konzentrieren.

■ Mechanismen der Fehl- bzw. Mangelernährung bei COPD

In den letzten Jahren ist zunehmend deutlich geworden, dass die chronisch obstruktive Lungenerkrankung nicht nur durch die typische pulmonale Pathologie (chronische Bronchitis und Emphysem) gekennzeichnet ist, sondern auch zahlreiche signifikante extrapulmonale Effekte, die so genannten systemischen Veränderungen, eine Rolle spielen können [24].

Extrapulmonale Komplikationen und dessen klinisch relevante Auswirkungen, die bei COPD-Patienten auftreten (Tab. 1), sind systemische Inflammation, Ernährungs-Anomalien und Gewichtsverlust, Skelettmuskel-Dysfunktion und andere mögliche systemische Effekte (z. B. ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen und neurologische Defekte).

Die Mechanismen, die diesen systemischen Effekten zugrunde liegen, sind teilweise unklar, aber sie sind vermutlich miteinander verknüpft und multifaktoriell und beinhalten unter anderem Inaktivität, systemische Entzündungen, Gewebshypoxie sowie oxidativen Stress. Diese systemischen Veränderungen erhöhen die Morbidität, die durch die zugrunde liegende Lungenerkrankung erzeugt wird, und sollten bei der klinischen Beurteilung sowie bei der Behandlung der betroffenen Patienten berücksichtigt werden [24].

Tabelle 1: Extrapulmonale Komplikationen bei COPD-Patienten (mod. nach [24])

Systemische Inflammation	Oxidativer Stress Aktivierte inflammatorische Zellen (Neutrophile/Lymphozyten) Erhöhte Plasmaspiegel von Zytokinen und Akutphasenproteinen
Ernährungs-Anomalien und Gewichtsverlust	Erhöhter Grundumsatz Abnorme Körperzusammensetzung Abnormaler Aminosäure-Stoffwechsel
Skelettmuskel-Dysfunktion	Verlust der Muskelmasse Abnorme Struktur/Funktion Bewegungseinschränkungen
Sonstige mögliche systemische Effekte	Kardiovaskuläre Effekte Auswirkungen auf das Nervensystem Osteoskelettale Auswirkungen

In zahlreichen Studien, die in den letzten zehn Jahren durchgeführt wurden, konnte eindeutig festgestellt werden, dass COPD mit einer niedriggradigen systemischen Inflammation einhergeht. Während dieser Analysen konnte bei Patienten mit stabiler COPD ein erhöhter Serumspiegel von Leukozyten (einige von ihnen mit einem aktivierten Phänotyp), C-reaktiven Protein (CRP) und Fibrinogen, Zytokine, darunter die entzündlichen Interleukine (IL) IL-6 und IL-1 β sowie Tumornekrosefaktor- α (TNF- α), nachgewiesen werden [25].

Es gibt Hinweise darauf, dass auch bei stabilen COPD-Patienten die Serumspiegel einiger inflammatorischer Zytokine erhöht und diese für einen Hypermetabolismus verantwortlich sein können. Insbesondere der Tumornekrosefaktor- α wurde diesbezüglich untersucht. Es zeigte sich, dass Patienten mit Untergewicht und/oder Gewichtsverlust höhere Werte von TNF- α aufweisen als gewichtsstabile Personen. Unklar bleibt allerdings, ob die beobachteten höheren TNF- α -Spiegel bei Patienten mit Untergewicht Ursache für den Gewichtsverlust sind oder ob diese erst durch den Gewichtsverlust verursacht werden. Befunde, wonach kachektische Patienten hohe TNF- α -Spiegel hatten, die nach Nahrungszufuhr sanken, sprechen für Letzteres. Hypoxie führt ebenfalls zu einer Aktivierung des TNF-Systems und könnte bei Patienten mit COPD eine Rolle spielen [26].

Muskelverlust und Kachexie werden bei vielen chronischen Erkrankungen beobachtet, ebenso bei COPD-Patienten. Die Tatsache, dass Kachexie ein gemeinsames Phänomen mehrerer chronischer Erkrankungen ist, legt einen gemeinsamen ursächlichen Mechanismus nahe. So konnte gezeigt werden, dass anabole Hormone bei diesen Patienten erniedrigt, während proinflammatorische Substanzen (z. B. TNF- α , IL-1, IL-6, IL-8, Interferon- γ) erhöht sind [27].

Weiters konnten bei erhöhten Serumkonzentrationen von IL-1 β starke Anorexie, gesteigerter Energieverbrauch, Verlust von Muskelprotein und Leptinfreisetzung von adipösen Zellen, was wiederum zu Mangelernährung führt, beobachtet werden [28]. Insbesondere die systemische Inflammation und die Belastung mit Sauerstoffradikalen führen zu Veränderungen in der Muskulatur, im Endokrinium, in den Knochen und Gefäßen [24].

Verschiedene Studien haben das Vorkommen von Ernährungs-Anomalien bei COPD-Patienten beschrieben. Dazu gehören Veränderungen der Kalorienaufnahme, des Grundumsatzes, des Intermediärstoffwechsels und der Körperzusammensetzung. Der offensichtlichste klinische Ausdruck dieser Ernährungs-Anomalien ist unerklärlicher Gewichtsverlust. Dieser ist bei Patienten mit schwerer COPD und chronischem respiratorischem Versagen, welcher bei 50 % der Patienten auftritt, besonders häufig, wird aber auch bei 10–15 % der Patienten mit leichter bis mittelschwerer Erkrankung beobachtet. Der Verlust der Skelettmuskelmasse ist die Hauptursache für den Gewichtsverlust des COPD-Patienten, während der Verlust der Fettmasse seltener zu beobachten ist. Wichtig ist jedoch, dass Veränderungen in der Körperzusammensetzung bei COPD-Patienten in Abwesenheit von klinisch signifikantem Gewichtsverlust auftreten können [24].

Das Verständnis der Pathophysiologie von Muskelverlust und Adipositas bei Patienten mit COPD stellt eine Notwendigkeit für die Entwicklung von gezielten Ernährungsinterventionen unter Beachtung der verschiedenen metabolischen Phänotypen (z. B. Adipositas, Sarkopenie, Kachexie) dar [2].

Ein umfassender Überblick der Pathophysiologie ginge über den Rahmen dieser Arbeit hinaus. Eine ausführlichere Darstellung hinsichtlich Verlust der Skelettmuskelmasse bei COPD-Patienten bietet jedoch ein Statement der ATS/ERS [29].

Der Ernährungszustand stellt ein Gleichgewicht zwischen der Aufnahme und dem Metabolismus von Energie und Nährstoffen her; diese beiden stehen miteinander in Verbindung. Der Ernährungszustand kann wiederum durch verschiedenste Einflussfaktoren aus dem Gleichgewicht gebracht werden [30].

Als allgemeine Regel gibt es zwei Hauptursachen für Unterernährung, diese werden häufig in der klinischen Praxis kombiniert:

- Zum einen eine unzureichende Aufnahme von Energie und/oder Nährstoffen mit normalem Stoffwechsel: Die Aufnahme von Energie und Nährstoffen unter den biologischen Bedürfnissen des Individuums kann z. B. durch verminderten Appetit, Schwierigkeiten beim Essen (z. B. Schluckbeschwerden), Dysphagie oder Mangel an Nahrung (z. B. Hunger in Entwicklungsländern, iatrogener Hunger in Krankenhäusern oder institutionellen Pflegeeinrichtungen), aber auch Malabsorption hervorgerufen werden.
- Zum anderen ein erhöhter Stoffwechsel von Energie und/oder Nährstoffen: Dies kann mit Hypermetabolismus oder Katabolismus zusammenhängen, während die Energie- und/oder Nährstoffaufnahme normal sein oder sogar über die biologischen Bedürfnisse der Person hinausgehen kann. In dieser Situation kann der Körper die Energie und/oder Nährstoffe aufgrund des pathologischen Energiestoffwechsels nicht assimilieren [30].

Beispiele für Mechanismen, die zum Hypermetabolismus und/oder zum Katabolismus bei COPD-Patienten beitragen können, sind:

- erhöhter Energieverbrauch in Ruhe (erhöhte Ruhestoffwechselrate) aufgrund erhöhter Energiekosten für Atmung,
- erhöhte nährstoffinduzierte Thermogenese (d.h. die Zunahme des Energiestoffwechsels, die der Aufnahme von Nährstoffen, insbesondere Proteinen, folgt),
- erhöhter Energieverbrauch im Zusammenhang mit körperlicher Aktivität (PAL = physical activity level) aufgrund von mechanischen Eigenschaften und Gasaustausch-Ineffizienzen bei COPD-Patienten, da die Arbeit der Atmung im Ruhezustand 3–7mal höher ist als bei gesunden Probanden,
- chronische, entzündliche katabolische Aktivität, die bei COPD-Patienten in Assoziation mit niedriggradigen systemischen Entzündungen steht,
- systemische Behandlung mit Glukokortikoiden [30].

Aktuell publizierte Studienergebnisse zu Epigenetik und dem möglichen Einfluss von Mikrobiomen auf die COPD-Erkrankung zeigen die Komplexität möglicher Mechanismen und

dessen Einflüsse: Eine Studie von Filippis et al. zeigte, dass eine gesunde Ernährung (reich an Obst, Hülsenfrüchten, Gemüse und Vollkorn, d.h. ein hoher Anteil an Ballaststoffen) mit einem höheren Gehalt an fäkalen kurzkettigen FS assoziiert ist. Kurzkettige FS werden von Darmbakterien während der Fermentation von unlöslichen Ballaststoffen gebildet [31].

Vor kurzem wurde die Existenz einer Darm-Lungen-Achse beschrieben, die einen möglichen Zusammenhang zwischen Dysbiose (Ungleichgewicht im Darm) des Darm-Mikrobioms und Atemwegserkrankungen vermutet. Die Ursache könnte möglicherweise eine systemische Verbreitung von Darm-Mikrobiom produzierten Metabolite, wie kurzkettige FS darstellen, die das Atem-Mikrobiom beeinflussen [32].

Generell bedarf es noch weiterer Studien, um die zahlreichen, zugrunde liegenden Mechanismen der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung klinisch zu definieren. In diesem Kapitel wurden überblicksmäßig nur einige Beispiele dafür genannt, es handelt sich hierbei aber um ein weit umfangreicheres Themengebiet.

■ Ernährung und COPD-Exazerbationen

Gewichtsverlust, Muskelschwund und der Verlust von Knochengewebe können während schwerer akuter Exazerbationen, die einen Krankenhausaufenthalt erfordern, induziert oder beschleunigt werden. Ursachen können die Konvergenz verschiedener katabolischer Reize, einschließlich Mangelernährung, physische Inaktivität, Hypoxie, Entzündungen sowie systemische Glukokortikoide darstellen. Dies kann außerdem in einem Zeitraum auftreten, in der die Energieaufnahme hinsichtlich der Bereitstellung einer angemessenen Ernährung aufgrund von Atemnot oder anderen Behandlungen (z. B. nichtinvasiver Beatmung), eingeschränkt ist. Darüber hinaus kann eine eingeschränkte Reaktionsfähigkeit auf Signalstoffe der Muskelregeneration und Proteinsynthese die Wiederherstellung verzögern und das Risiko für eine erneute Hospitalisation erhöhen. In der akuten Phase der respiratorischen Exazerbation treten häufig Appetitverlust und reduzierte Nahrungsaufnahme in Verbindung mit erhöhten Werten des appetitregulierenden Hormons Leptin und proinflammatorischen Zytokinen auf [2].

Im folgenden Kapitel wird eine mögliche Assoziation zwischen dem Ernährungsverhalten und dem Exazerbationsrisiko dargestellt. Welche potenziellen Zusammenhänge gibt es zwischen dem Ernährungsstatus (BMI), der Nahrungsaufnahme, Veränderung des Körpergewichtes und dem Risiko akuter Exazerbationen bei Patienten mit COPD?

Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung neigen häufig zu Exazerbationen. Wie bereits erwähnt, ist eine schlechte diätetische Aufnahme während dieser Perioden für COPD-Patienten üblich und stellt einen Beitrag zur Entwicklung der Mangelernährung dar [33].

Es konnte festgestellt werden, dass eine hohe Prävalenz von Mangelernährung bei hospitalisierten COPD-Patienten mit akuter Exazerbation im Zusammenhang mit ihrer Lungenfunktion, der Dauer des Krankenhausaufenthaltes, dem Zustand

nach Entlassung und der Häufigkeit für Rehospitalisierungen steht [34, 35]. Hallin et al. untersuchte 41 COPD-Patienten, die wegen einer akuten Exazerbation hospitalisiert wurden. Die Nachbeobachtungszeit betrug 12 Monate. Anhand von Gewicht, Größe und Lungenfunktion konnte man einen Zusammenhang zwischen Untergewicht und Gewichtsverlust während der Nachbeobachtungsphase und einem höheren Risiko für neue Exazerbationen feststellen [36]. Des Weiteren konnte Mathew et al. beobachten, dass ein niedriger BMI (< 20) möglicherweise mit einer verlängerten Erholungsphase einhergeht [37].

Vorangegangene Studien berichteten bereits über eine starke Beeinträchtigung der Energiebilanz bei COPD-Patienten während der ersten Tage einer akuten Exazerbation, hauptsächlich aufgrund einer verringerten Energie- und Proteinzufuhr. In einer randomisierten, placebokontrollierten Doppelblindstudie, durchgeführt an zwei Zentren in den Niederlanden, wurde die Durchführbarkeit und Wirksamkeit von energie- und proteinreichen Nahrungsergänzungsmitteln während der Hospitalisierung aufgrund einer akuten Exazerbation bei ernährungsphysiologisch abgebauten COPD-Patienten untersucht. Die Studiengruppe bestand aus 56 COPD-Patienten, welche aufgrund von vermehrter Atemnot, Husten und Sputumproduktion hospitalisiert wurden. Einschlusskriterium für eine Ernährungsintervention war ein BMI $\leq 22 \text{ kg/m}^2$ oder ein BMI $\leq 25 \text{ kg/m}^2$ mit einem $> 5 \%$ igen Gewichtsverlust in einem Monat oder einem $> 10 \%$ igen Gewichtsverlust in sechs Monaten vor Aufnahme. Patienten mit Diabetes Typ-1, Schilddrüsen- oder Darmerkrankungen sowie mit Karzinom wurden ausgeschlossen. Die Intervention bestand aus einer 3× täglichen Aufnahme von 125 ml Respifor für die Behandlungsgruppe und einer 3× täglichen Aufnahme von einem 125 ml-Gemisch aus Wasser mit Vanillegeschmack für die Kontrollgruppe zwischen den drei Hauptmahlzeiten. Das Ergebnis der Studie zeigte, dass eine Ernährungsintervention zu einer signifikanten Steigerung der Energiezufuhr (16 % vs. Placebo) und Proteinzufuhr (38 % vs. Placebo) führte. Im Vergleich zur üblichen Versorgung wurden aber keine zusätzlichen Verbesserungen der Lungenfunktion oder der Muskelkraft nach dem ernährungsphysiologischen Eingriff beobachtet. Neben der Optimierung des Ernährungsverhaltens und der Unterstützung während des Krankenhausaufenthaltes zeigten diese Angaben, dass in den ersten Wochen unmittelbar nach dem Krankenhausaufenthalt auch die häusliche Pflege stärker berücksichtigt werden sollte. Zusammenfassend ist eine orale Nahrungsergänzung während des Krankenhausaufenthaltes möglich, ohne mit einer Beeinträchtigung der normalen Nahrungsaufnahme zu rechnen. Weiters konnte die empfohlene Proteinzufuhr nur in der Behandlungsgruppe erreicht werden [38].

Neben der Früherkennung von ernährungsbedingten Risikofaktoren und der vorzeitigen Maßnahme einer Primärversorgung könnten Hospitalisierungen als zusätzliche Möglichkeit für eine detaillierte Ernährungsbewertung und Umsetzung eines längerfristigen Ernährungsmanagements angesehen werden, da sie den Zeitraum eines erhöhten Ernährungsrisikos repräsentieren und eine intensive Ernährungstherapie erfordern. Die Auswirkungen auf klinische Ergebnisse und zugrunde liegende Mechanismen sind noch nicht eindeutig begründet [2].

■ Ernährungsinterventionen bei Patienten mit COPD

COPD-Patienten mit niedrigem Körpergewicht haben einen beeinträchtigten pulmonalen Status, eine verminderte Zwerchfellmasse, eine geringere Leistungsfähigkeit und eine höhere Mortalität als diejenigen, die ausreichend ernährt sind. Eine Ernährungsunterstützung bzw. Supplementation kann im Rahmen einer umfassenden Betreuung hilfreich sein [39].

Wie zu Beginn erwähnt, zeigen epidemiologische Untersuchungen eine positive Assoziation zwischen der Aufnahme von Obst und Gemüse, der Lungenfunktion und der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung. Eine erhöhte Aufnahme dieser Lebensmittel kann möglicherweise den oxidativen Stress und die mit COPD assoziierten Inflammationen verringern. Eine randomisiert-kontrollierte Studie von Baldrick et al. untersuchte über die Dauer von 12 Wochen die Wirkung einer erhöhten Aufnahme von Obst und Gemüse auf oxidativen Stress und Inflammationen bei mittelschwerer bis schwerer COPD. Es gab keine signifikanten Veränderungen in den Biomarkern der Atemwegsentszündung (Interleukin-8 und Myeloperoxidase), der systemischen Entzündung (C-reaktives Protein) oder Atemwege und systemisch oxidativem Stress (8-Isoprostan). Diese explorative Studie zeigte, dass Patienten mit mittelschwerer bis schwerer COPD in der Lage waren, eine Intervention zur erhöhten Aufnahme von Obst und Gemüse einzuhalten, jedoch konnte keine signifikante Wirkung auf die Atemwege oder den systemisch oxidativen Stress sowie Entzündungen nachgewiesen werden [40].

Wie sieht es mit einer Verbesserung der Leistungsfähigkeit durch eine Ernährungsintervention aus? Genügt beispielsweise ein Glas Rote-Rüben-Saft, um das Leistungsvermögen des COPD-Patienten zu verbessern? Eine recht aktuell publizierte, randomisierte, placebokontrollierte Doppelblindstudie, welche die Auswirkungen einer Nitrat-Supplementation (via Einzeldosis Rübensaft, 3 Std. vor einer Ergometrie) auf Leistungsfähigkeit und Sauerstoffbedarf untersuchte, konnte den signifikanten Zusammenhang zumindest nicht bestätigen [41].

Welche Wirkung kann eine Ernährungsintervention in Kombination mit körperlichem Training erzielen? Nachstehend ein Beispiel einer randomisierten, placebokontrollierten, doppelblinden Pilotstudie von Laviolette et al., welche die Wirkung durch Intervention mit Molkeprotein auf die körperliche Leistungsfähigkeit des COPD-Patienten zeigen soll. Das Studiendesign kurz im Überblick: 22 COPD-Patienten (Exraucher) wurden eingeschlossen; die Studienteilnehmer erhielten entweder ein Molkeprotein oder Placebo (Casein) für die Dauer von sechzehn Wochen. Die Patienten setzten ihre üblichen körperlichen Aktivitäten für die ersten acht Wochen fort, während sie für die verbleibenden acht Wochen der Studie einem Trainingsprogramm (3× pro Woche zu je 90 min) unterzogen wurden. Die Patienten wurden nach der achtwöchigen Supplementation ohne Training und nach weiteren acht Wochen mit Training ausgewertet. Zur Beurteilung wurde unter anderem die Ergometrie herangezogen. In den ersten 8 Wochen gab es in keinen

der beiden Gruppen eine Verbesserung der Dauer während der Ergometrie. In Woche 16 gab es eine statistisch signifikante Zunahme der Belastungszeit in der Molkegruppe ($p < 0,05$). Weiterhin zeigte sich in Woche 16 eine klinisch signifikante Verbesserung der Dyspnoe in beiden Gruppen. Das heisst, eine Intervention mit Molkeprotein kann die Effekte auf Training sowie Lebensqualität bei COPD-Patienten verbessern [42].

Weitere, teils randomisiert-kontrollierte Studien konnten ebenfalls eine mögliche Verbesserung der Leistungsfähigkeit, Körperzusammensetzung und Lebensqualität durch multimodale Ernährungs- und Rehabilitations- bzw. Trainingsprogramme bei COPD-Patienten zeigen [43, 44].

Eine Ernährungsberatung als Intervention wurde in einer Studie von Weekes et al. mit 59 ambulanten COPD-Patienten untersucht. Die Behandlungsgruppe erhielt Zugang zu einer sechsmonatigen Ernährungsberatung, während die Kontrollgruppe mit Informationsmaterial hinsichtlich einer gesunden Ernährungsweise ausgestattet wurde. Als Outcome-Parameter wurden der Ernährungsstatus, Muskelkraft, Atemnot sowie SGRQ- und ADL- (activities of daily living) Fragebögen festgelegt. Bei der Interventionsgruppe zeigte sich im Vergleich zur Kontrollgruppe eine Verbesserung des Ernährungsstatus durch Gewichtszunahme sowie eine Steigerung der Lebensqualität [45].

Abschließend ein Beispiel einer Nährstoffsupplementation von Vitamin D3 (Cholecalciferol): Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung weisen häufig einen Vitamin-D-Mangel auf, der mit einer erhöhten Anfälligkeit für Infektionen der oberen Atemwege assoziiert ist und Letzteres wiederum mit einem erhöhten Exazerbationsrisiko im Zusammenhang stehen kann. In einer Studie von Martineu et al. wurde untersucht, ob eine Supplementation von Vitamin D3 die Inzidenz moderater oder schwerer COPD-Exazerbationen und Infektionen der oberen Atemwege verringern würde. Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass die Korrektur eines Vitamin D-Mangel bei Patienten mit COPD das Risiko von mittelschwerer oder schwerer Exazerbationen reduziert, aber keinen Einfluss auf die Entstehung von Infektionen der oberen Atemwege nach sich zieht [46].

Zusammenfassend ist zu erwähnen, dass eine Ernährungs-supplementation zu einer signifikanten Gewichtszunahme bei COPD-Patienten führen kann, vor allem, wenn diese unterernährt sind. Des weiteren zeigten sich signifikante Veränderung gegenüber fettfreier Masse, Fettmasse, dem 6-Minuten-Gehtest und einer signifikanten Verbesserung der Hautfaltendicke für alle Patienten. Darüber hinaus gab es signifikante Verbesserungen der Atemmuskelfestigkeit und der Lebensqualität, gemessen durch SGRQ bei unterernährten Patienten mit COPD. Diese Ergebnisse unterscheiden sich von früheren Bewertungen und sollten bei der Behandlung von unterernährten Patienten mit COPD berücksichtigt werden [39].

■ Interessenkonflikt

Die Autorin gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur:

- European Lung Foundation, European Respiratory Society: Lung Health in Europe, Facts & Figures. 2013. Internet: http://www.europeanlung.org/assets/files/publications/lung_health_in_europe_facts_and_figures_web.pdf (Zugriff 05.01.2017)
- Schols AM, Ferreira IM, Franssen FM, et al. Nutritional assessment and therapy in COPD: a European Respiratory Society statement. *Eur Respir J* 2014; 44: 1504–20.
- Vogelmeier C, Buhl R, Criée CP et al. Leitlinie der Deutschen Atemwegsliga und der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit chronisch obstruktiver Bronchitis und Lungenemphysem (COPD). *Pneumologie* 2007; 61: 517.
- Rennard SI, Vestbo J. COPD: the dangerous underestimate of 15%. *Lancet* 2006; 367: 1216–9.
- Schulze MB, Hoffmann K. Methodological approaches to study dietary patterns in relation to risk of coronary heart disease and stroke. *Br J Nutr* 2006; 95: 860–9.
- Hu FB. Dietary pattern analysis: a new direction in nutritional epidemiology. *Curr Opin Lipidol* 2002; 13: 3–9.
- Willett WC, Sacks F, Trichopoulos A, et al. Mediterranean diet pyramid: a cultural model for healthy eating. *Am J Clin Nutr* 1995; 61 (Suppl 6): S1402–S1406.
- Trichopoulos A, Kouris-Blazos A, Wahlqvist ML, Gnardellis C, et al. Diet and overall survival in elderly people. *BMJ* 1995; 311: 1457–60.
- Fung TT, Rexrode KM, Mantzoros CS, Manson JE, Willett WC, Hu FB. Mediterranean diet and incidence of and mortality from coronary heart disease and stroke in women. *Circulation* 2009; 119: 1093–100.
- Vardavas CI, Flouris AD, Tsatsakis A, Kafatos AG, Saris WH. Does adherence to the Mediterranean diet have a protective effect against active and passive smoking? *Public Health* 2011; 125: 121v8.
- Maisonneuve P, Shivappa N, Hébert JR, Bellomi M, et al. Dietary inflammatory index and risk of lung cancer and other respiratory conditions among heavy smokers in the COSMOS screening study. *Eur J Nutr* 2016; 55: 1069–79.
- Sorlí-Aguilar M, Martín-Luján F, Santigosa-Ayala A, Piñol-Moreno JL, Flores-Mateo G, et al. Effects of mediterranean diet on lung function in smokers: a randomised, parallel and controlled protocol. *BMC Public Health* 2015; 15: 74.
- Chiuve SE, Fung TT, Rimm EB, Hu FB, et al. Alternative dietary indices both strongly predict risk of chronic disease. *J Nutr* 2012; 142: 1009–18.
- Varraso R, Fung TT, Barr RG, Hu FB, Willett W, Camargo CA Jr. Prospective study of dietary patterns and chronic obstructive pulmonary disease among US women. *Am J Clin Nutr* 2007; 86: 488–95.
- Varraso R, Fung TT, Hu FB, Willett W, Camargo CA. Prospective study of dietary patterns and chronic obstructive pulmonary disease among US men. *Thorax* 2007; 62: 786–91.
- Shaheen SO, Jameson KA, Syddall HE, Aihie Sayer A, et al. Hertfordshire Cohort Study Group. The relationship of dietary patterns with adult lung function and COPD. *Eur Respir J* 2010; 36: 277–84.
- McKeever TM, Lewis SA, Cassano PA, Ocké M, Burney P, Britton J, Smit HA. Patterns of dietary intake and relation to respiratory disease, forced expiratory volume in 1 s, and decline in 5-y forced expiratory volume. *Am J Clin Nutr* 2010; 92: 408–15.
- Varraso R, Barr RG, Willett WC, Speizer FE, Camargo CA Jr. Fish intake and risk of chronic obstructive pulmonary disease in 2 large US cohorts. *Am J Clin Nutr* 2015; 101: 354–61.
- Ricciardolo FL, Di Stefano A, Sabatini F, Folkerts G. Reactive nitrogen species in the respiratory tract. *Eur J Pharmacol* 2006; 533: 240–52.
- Shuval HI, Gruener N. Epidemiological and toxicological aspects of nitrates and nitrites in the environment. *Am J Public Health* 1972; 62: 1045–52.
- Jiang R, Paik DC, Hankinson JL, Barr RG. Cured meat consumption, lung function, and chronic obstructive pulmonary disease among United States adults. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175: 798–804.
- Varraso R, Jiang R, Barr RG, Willett WC, Camargo CA Jr. Prospective study of cured meats consumption and risk of chronic obstructive pulmonary disease in men. *Am J Epidemiol* 2007; 166: 1438–45.
- de Batlle J, Mendez M, Romieu I, et al. Cured meat consumption increases risk of readmission in COPD patients. *Eur Respir J* 2012; 40: 555–60.
- Agustí AG, Noguera A, Saulea J, Sala E, Pons J, Busquets X. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003; 21: 347–60.
- Agustí A. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease: what we know and what we don't know (but should). *Proc Am Thorac Soc* 2007; 4: 522–5.
- Pitsiou G, Kyriazis G, Hatzizisi O, Argropoulou P, Mavrofidis E, Patakas D. Tumor necrosis factor- α serum levels, weight loss and tissue oxygenation in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 2002; 96: 594–8.
- Gosker HR, Lencer NH, Franssen FM, van der Vusse GJ, Wouters EF, Schols AM. Striking similarities in systemic factors contributing to decreased exercise capacity in patients with severe chronic heart failure or COPD. *Chest* 2003; 123: 1416–24.
- Ghobadi H, Matin S, Nemati A, Naghizadeh-Baghi A. The effect of conjugated linoleic acid supplementation on the nutritional status of COPD patients. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2016; 11: 2711–20.
- Maltais F, Decramer M, Casaburi R, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: update on limb muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 189: e15–62.
- Akner G, Larsson K. Undernutrition state in patients with chronic obstructive pulmonary disease. A critical appraisal on diagnostics and treatment. *Respir Med* 2016; 117: 81–91.
- De Filippis F, Pellegrini N, Laghi L, Gobetti M, Ercolini D. Unusual sub-genus associations of faecal Prevotella and Bacteroides with specific dietary patterns. *Microbiome* 2016; 4: 57.
- Marsland BJ, Trompette A, Gollwitzer ES. The Gut-Lung Axis in Respiratory Disease. *Ann Am Thorac Soc* 2015; 12 (Suppl 2): S150–6.
- Gupta B, Kant S, Mishra R, Verma S. Nutritional status of chronic obstructive pulmonary disease patients admitted in hospital with acute exacerbation. *J Clin Med Res* 2010; 2: 68–74.
- Sundvall P, Grönberg AM, Hulthén L, Slinde F. Energy and nutrient intake in patients with chronic obstructive pulmonary disease hospitalized owing to an acute exacerbation. *Scand J Nutr* 2005; 49: 116–21.
- Girón R, Matesanz C, García-Río F, de Santiago E, Mancha A, Rodríguez-Salvanes F, Ancochea J. Nutritional state during COPD exacerbation: clinical and prognostic implications. *Ann Nutr Metab* 2009; 54: 52–8.
- Hallin R, Koivisto-Hursti UK, Lindberg E, Janson C. Nutritional status, dietary energy intake and the risk of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Respir Med* 2006; 100: 561–7.
- Mathew JT, Veena G V, Kurpad AV, D'Souza GA. Nutritional status predicts outcome in patients hospitalised with exacerbation of COPD. *Lung India* 2006; 23: 143–6.
- Vermeeren MA, Wouters EF, Geraerts-Keeris AJ, Schols AM. Nutritional support in patients with chronic obstructive pulmonary disease during hospitalization for an acute exacerbation; a randomized controlled feasibility trial. *Clin Nutr* 2004; 23: 1184–92.
- Ferreira IM, Brooks D, White J, Goldstein R. Nutritional supplementation for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 12: CD000998.
- Baldrick FR, Elborn JS, Woodside JV, Treacy K, et al. Effect of fruit and vegetable intake on oxidative stress and inflammation in COPD: a randomised controlled trial. *Eur Respir J* 2012; 39: 1377–84.
- Curtis KJ, O'Brien KA, Tanner RJ, Polkey JI, et al. Acute Dietary Nitrate Supplementation and Exercise Performance in COPD: A Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomised Controlled Pilot Study. *PLoS One* 2015; 10: e0144504.
- Laviolette L, Lands LC, Daulebaev N, Saey D, et al. Combined effect of dietary supplementation with pressurized whey and exercise training in chronic obstructive pulmonary disease: a randomized, controlled, double-blind pilot study. *J Med Food* 2010; 13: 589–98.
- Steiner MC, Barton RL, Singh SJ, Morgan MD. Nutritional enhancement of exercise performance in chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Thorax* 2003; 58: 745–51.
- Pison CM, Cano NJ, Chérion C et al. Multimodal nutritional rehabilitation improves clinical outcomes of malnourished patients with chronic respiratory failure: a randomised controlled trial. *Thorax* 2011; 66: 953–60.
- Weekes CE, Emery PW, Elia M. Dietary counselling and food fortification in stable COPD: a randomised trial. *Thorax* 2009; 64: 326–31.
- Martineau AR, James WY, Hooper RL et al. Vitamin D3 supplementation in patients with chronic obstructive pulmonary disease (ViDiCO): a multicentre, double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med* 2015; 3: 120–30.

Hinweise für Autoren

Richtlinien für die Abfassung von Manuskripten

1. Allgemeines

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

2. Aufbau des Manuskripts

Das Manuskript sollte folgende Teile beinhalten:

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

Ergebnisse, ohne diese jedoch zu diskutieren. Numerische Daten, die in Tabellen oder Abbildungen angeführt werden, sollten im Text nicht wiederholt werden.

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

Zeitschriften:

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

Bücher:

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

- **Geschlechterbezeichnung:** Zur leichteren Lesbarkeit der Beiträge wird bei Personenbezeichnungen in der Regel die männliche Form verwendet. Es sind jedoch jeweils weibliche und männliche Personen gemeint.
- **Interessenkonflikt:** Bitte geben Sie evtl. bestehende Interessenkonflikte, die sich auf die Gegenwart und die letzten 3 zurückliegenden Jahre beziehen, an.
- **Rechtschreibung:** Deutsche Rechtschreibung, nach Duden und Pschyrembel.

3. Abbildungen, Tabellen, Filmsequenzen

Bitte verzichten Sie auf Abbildungen, die bereits in anderen Medien publiziert wurden. Wenn dies nicht möglich ist, so fragen wir gerne für Sie wegen einer **Nachdruckgenehmigung** an; diese kann **kostenpflichtig** sein!

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

4. Korrekturfahren

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

5. Autorenexemplare

Der federführende Autor erhält 10 komplette Belegexemplare.

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

Fallquiz

A. Valipour

Anamnese

25-jähriger Mann, 183 cm groß, 101 kg schwer.

Patient präsentiert sich mit ausgeprägter Belastungsdyspnoe, allgemeiner Abgeschlagenheit und Müdigkeit. Leichter, nicht produktiver Husten. Keine Hämoptysen, kein Nachtschweiß, kein Gewichtsverlust. In der klinischen Untersuchung fällt eine Zyanose auf, pulmonal auskultatorisch eher diffus imponierende fein-mittelblasige RGs. Es findet sich eine Tachykardie, klinisch darüber hinaus eine diskrete Exsikkose.

Anamnestisch besteht ein moderater Nikotinkonsum. Abgesehen von der pulmonalen Erkrankungsmanifestation bestehen keine relevanten Vorerkrankungen.

In der funktionellen Abklärung besteht eine ausgeprägte restriktive Ventilationsstörung, in der art. Blutgasanalyse eine Hypoxämie.

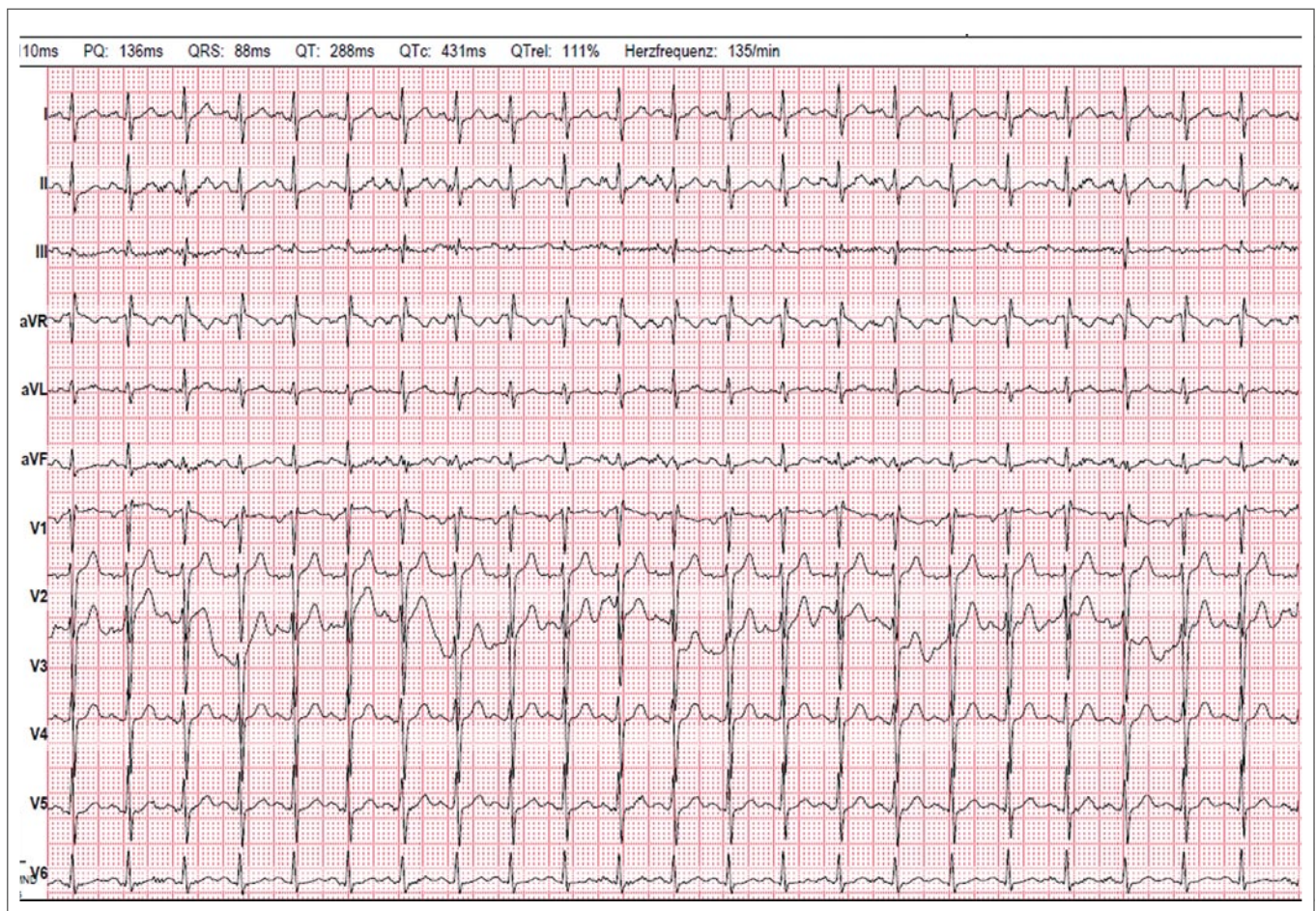
Lungenfunktionsbefunde, EKG, BGA und Labor in Befundkopie vorliegend.

Befunde

EKG: Abbildung 1

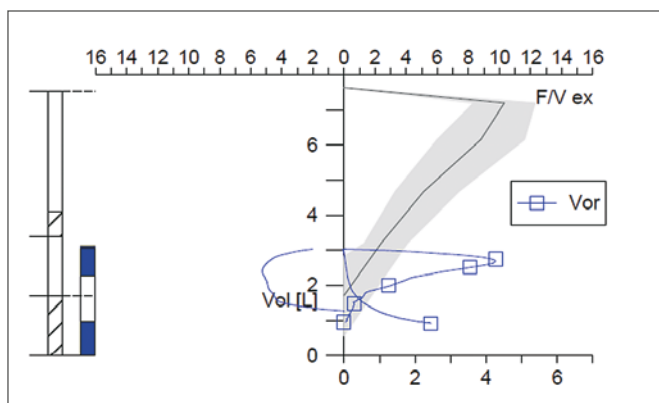
Arterielle Blutgasanalyse

	Test (5 l O ₂)
SAO ₂ (%)	98
PaO ₂ (mmHg)	88
PaCO ₂ (mmHg)	40
pH	7,42
BE (mmol/l)	1,70
ST (mmol/l)	25,80
AaDO ₂ (mmHg)	12,00
Hb [g (Hb)/dl]	16,80
COHb (Vol%)	0,80
MetHb (Vol%)	0,20



Spirometrie (Fluss-Volumenkurve):

Abbildung 2

**Spirobodplethysmographie**

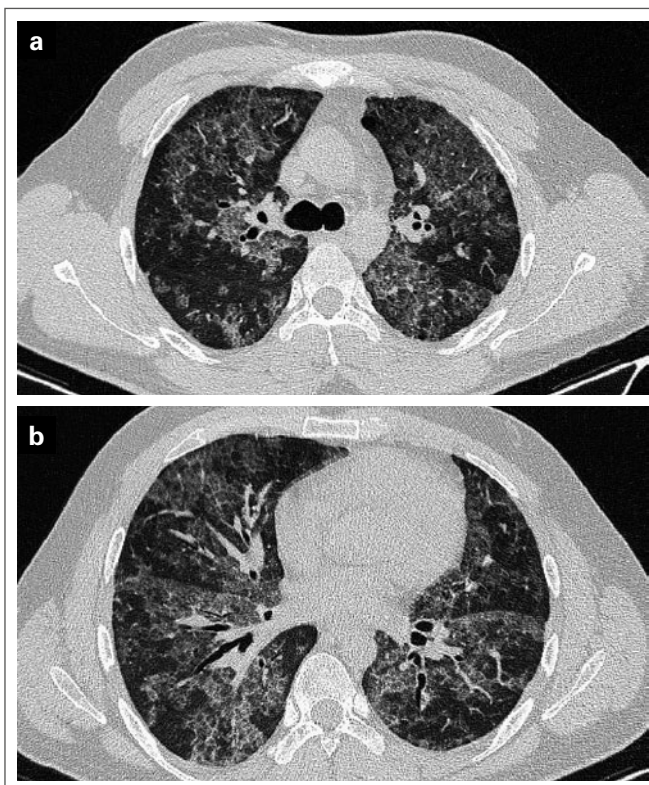
	Vor	%Soll
VCMax (L)	2,12	35,7
IC (L)	0,79	19,1
ERV (L)	1,33	78,4
FEV (L)	1,79	36,1
FEV1% VCMax (%)	84,32	100,4
PEF (L/sec)	9,77	94,7
MEF50 (L/sec)	2,86	55,8
MEF25 (L/sec)	0,63	26,6
FVC (L)	2,12	35,7
TLC (L)	3,08	40,9
FRCpl (L)	2,30	67,2
RV (L)	0,97	56,2
RV%TLC (%)	31,30	132,0
d_PAO (mL)	10,20	
sG eff (1/[kPa*sec])	1,26	148,6
R eff (kPa/[L/s])	0,29	96,9

**Thoraxröntgen:**

Abbildung 3

Thorax-CT-Befund (Abbildungen 4a, 4b)

Es finden sich im Bereich beider Lungen ohne basoapikalen Gradienten fleckig-konfluierende, lobuläre Areale an Milchglastrübungen sowie betonte Intralobulär- und Interlobulärsepte im Sinne eines „crazy paving“. Der Lungenkern ist tendenziell stärker von den Veränderungen betroffen, die unmittelbare subpleurale Lunge ist teilweise ausgespart bzw. geringer betroffen. Soweit nativ-morphologisch beurteilbar kein Nachweis pathologisch vergrößerter mediastinaler, hilärer oder axillärer Lymphknoten. Die Pleura stellt sich nativ morphologisch unauffällig dar. Kein Pleuraerguss.



■ **Wie lautet Ihre klinisch-funktionelle radiologische Verdachtsdiagnose?**

- Goodpasture-Syndrom
- Exogen allergische Alveolitis
- Lungenfibrose
- Alveolarproteinose

■ Beschreibung und Diskussion des Falls

Bei der **pulmonalen Alveolarproteinose** handelt es sich um eine „orphan disease“, die durch eine Kumulation großer Mengen phospholipid- und proteinhaltiger Materialien in den Alveolen gekennzeichnet ist.

In der Pathogenese der Alveolarproteinose dürfte vor allem der Granulozyten-Monozyten-Kolonie-stimulierende Faktor, kurz GM-CSF, eine wesentliche Rolle spielen. Lungenepithelzellen dienen als Quelle von GM-CSF. So konnte in den letzten Jahren in klinischen Studien bei betroffenen (erwachsenen) Patienten mit Alveolarproteinose sowohl in der BAL-Flüssigkeit als auch im Serum ein Autoantikörper gegen GM-CSF nachgewiesen werden. Dieser bindet an das biologisch aktive GM-CSF und neutralisiert dessen Wirkung. Dadurch kommt es zu einer Beeinträchtigung der Surfactant-Clearance durch die Alveolar-makrophagen und zu einer herabgesetzten Abwehrfunktion bei Infektionen. Auf Basis der o.a. Mechanismen geht man heute bei einer Alveolarproteinose im Erwachsenenalter von einer Autoimmunerkrankung aus.

Surfactant ist ein metabolisch streng reguliertes, komplexes Gemisch aus verschiedenen Lipiden und spezifischen Proteinen, den Surfactantproteinen SP-A, SP-B, SP-C und SP-D. Es hat sowohl oberflächenaktive als auch immunologische Funktionen. Störungen des Surfactantmetabolismus, die durch eine Imbalance von sezerniertem und wieder aus dem Alveolarraum beseitigten Surfactantmaterial zur Anhäufung von phospholipid- oder proteinhaltigen Surfactantbestandteilen in den Alveolen der Lungen führen, werden als pulmonale Alveolarproteinosen bezeichnet. Diesem Syndrom können mehrere Erkrankungen zugrunde liegen, die sich klinisch oft kaum unterscheidbar präsentieren.

Die Alveolarproteinose lässt sich in eine kongenitale, autoimmune, sekundäre und idiopathische Form unterteilen. Sie tritt mit einer Prävalenz von 3,7/1.000.000 auf und hat zwei Häufigkeitsgipfel: zum einen in der Neonatalperiode (kongenitale Form), sowie zwischen dem 40. und 50. Lebensjahr (autoimmune und sekundäre Form). Die autoimmune Form (die früher oft als idiopathische Form bezeichnet wurde) betrifft die überwiegende Mehrzahl der Patienten, gefolgt von der sekundären (5–10 %) und der kongenitalen (3 %) Form. 50–80 % der Patienten mit Alveolarproteinose im Erwachsenenalter sind Raucher oder Ex-Raucher. Unter der idiopathischen Alveolarproteinose werden heute vor allem Erkrankungsfälle im Kleinkindes- und Kindesalter subsummiert, bei denen trotz entsprechender Klinik und Manifestation bislang keine ursächliche Genmutation nachgewiesen werden konnte. Die kongenitale Form hingegen ist auf eine hereditäre Genmutation (in den meisten Fällen Defizienz von SP-B) zurückzuführen.

Bei der sekundären Form kommen neben externen Noxen auch eine Reihe von unterschiedliche Ursachen als Auslöser in Frage:

- Inhalative Noxen (Silikat, Asbestfasern, Molybdän),
- Exposition gegenüber Insektiziden, Aluminiumstaub, Titan und anderen anorganischen Stäuben,
- Hämatologische Erkrankungen (vor allem myeloische Leukämie und MDS),

- HIV-Infektion (AIDS), Hypergammaglobulinämie und IgA-Mangel,
- Infektionserkrankungen (Pneumocystis carinii, Mykobakterien, Nocardia, atypische Mykobakterien, Zytomegalievirus),
- Amyloidose.

Durch die o.a. Erkrankungen kommt es zu einer relativen GM-CSF-Defizienz und damit verbunden gestörter Makrophagenfunktion.

■ Diagnostik

Klinik: Die Symptome können schleichend über Jahre verlaufen und beinhalten neben einer Belastungsdyspnoe unproduktiven Husten, Abgeschlagenheit, Gewichtsverlust und gelegentlich Hämoptysen. Der klinische Untersuchungsbefund ist meist unauffällig, manchmal finden sich inspiratorische Rasselgeräusche und eine Zyanose. Ein Drittel der Patienten weisen bei Diagnosestellung bereits Trommelschlegelfinger auf. Bei der kongenitalen Erkrankungsmanifestation präsentieren sich die Kinder mit Atemnot, die sich bei Gabe von Surfactant und Kortikosteroiden nicht bessert.

Labor: Bei der autoimmunen Form spielt der Nachweis von Autoantikörpern gegen GM-CSF eine wichtige Rolle. Bei Patienten mit sekundärer oder kongenitaler Alveolarproteinose sind hingegen keine Auto-AK nachweisbar. Weitere nicht spezifische serologische Veränderungen umfassen eine Erhöhung der LDH, deren Konzentration im Gegensatz zu GM-CSF mit der Krankheitsaktivität korreliert, der Tumormarker CEA und der Surfactantproteine SP-A und SP-D.

BGA: Meist findet sich eine Hypoxämie, die insbesondere unter Anstrengung auftritt. Die O₂-Sättigung ist erniedrigt; der pCO₂ liegt meist im Normbereich.

Lungenfunktion: Primär liegt eine restriktive Ventilationsstörung vor, mit Reduktion der Vital- und Totalkapazität sowie der CO-Diffusionskapazität. Daneben findet sich ein erhöhter alveolar-arterieller Sauerstoffgradient.

Röntgen-Thorax: Im konventionellen Röntgen finden sich in mehr als 50 % der Fälle bilaterale symmetrische perihiläre alveoläre Infiltrate mit einer flügelartigen Verteilung, auch „bat's wing sign“ genannt. Apikale Lungenabschnitte und die costodiaphragmalen Winkel bleiben meist ausgespart. Die Infiltrate können zur Milchglasstrübung („Ground-glass-pattern“), linearen, retikulären oder nodulären Verdichtungen und Verschattungen führen.

HR-CT: Charakteristisch für die adulte Alveolarproteinose sind „crazy paving pattern“. Hierbei handelt es sich um milchglasartige Trübungen mit darüber gelegenen interlobulären septalen Verdichtungen und intralobulären interstitiellen Verdichtungen. Diese Veränderungen sind hoch charakteristisch für eine Alveolarproteinose, können aber auch bei Infektionen und Blutungen auftreten.

Bronchoskopie mit BAL und Lungenbiopsie: Die BAL fällt makroskopisch als eine milchig trübe Flüssigkeit auf. Lässt

man die Flüssigkeit eine Weile stehen, kommt es am Boden zur Bildung eines trüben eingedickten Sediments, mit einem hellgelben, fast durchscheinenden Überstand. In den meisten Fällen ist eine Lungenbiopsie zur histologischen und immunhistologischen Diagnostik erforderlich. Die Anhäufung von „Periodic-Acid-Schiff“- (PAS-) positivem lipoproteinreichen Material im Bereich der Alveolen und terminalen Bronchiolen ist typisch. Es findet sich in der Regel wenig Inflammation, bei überwiegend erhaltenem Lungengrundgerüst. Weiterhin sind vor allem in der Lungenperipherie aufgeschwemmte und degenerativ veränderte Makrophagen mit schaumigen Zytoplasmaveränderungen nachweisbar.

■ Therapie

Therapie der Wahl ist die Entfernung der phospholipid- und proteinhaltigen Materialien mit Hilfe einer großen Lungenlavage („whole lung lavage“). Dabei werden die Lungen solange mit isotonischer Kochsalzlösung gespült, bis das Bronchialsekret nicht mehr trüb ist. Der Vorgang kann zwischen 2 und 4h dauern und erfolgt in Vollnarkose. Patienten mit idiopathischer Form der Alveolarproteinose profitieren am meisten von dieser Behandlung. Nach durchgeführter therapeutischer Lavage tritt eine rasche Besserung der Klinik, Radiologie und Lungenfunktion ein. Manche Patienten benötigen nur eine therapeutische Lavage, um beschwerdefrei zu bleiben. Nach zwei durchgeführten Interventionen erreichen ca. 60 % der Patienten eine verbesserte körperliche Belastung. Eine kleine Zahl der Patienten profitiert jedoch nicht anhaltend von der großen Lungenlavage. Je jünger die Patienten, desto wahrscheinlicher ein schlechteres Therapieansprechen.

Bei der kongenitalen Form ist eine große Lungenlavage, die Gabe von Surfactant und Kortison sowie die Gabe von GM-CSF in der Regel wirkungslos. Betroffene Neugeborene präsentieren sich innerhalb der ersten Stunden und Tage nach

der Geburt mit einem therapierefrakären Zustandsbild einer respiratorischen Insuffizienz. Hier besteht die Indikation zur Lungentransplantation.

Obwohl die Gabe von GM-CSF im Allgemeinen gut vertragen wird, ist die Ansprechrate in Rahmen mit weniger als 50 % noch verhältnismäßig enttäuschend und damit nicht so effektiv wie eine große Lungenlavage. Tritt die Alveolarproteinose als Sekundärerkrankung in Erscheinung, sollte die zugrunde liegende Erkrankung therapiert werden. Eine GM-CSF-Behandlung ist bei der sekundären Form der Alveolarproteinose nicht gerechtfertigt, da bei den Patienten keine Antikörper nachweisbar sind.

Die Prognose der kongenitalen Form ist deutlich schlechter als die der adulten Formen. Bei der idiopathischen Alveolarproteinose werden 5- und 10-Jahres-Überlebensraten von 75 % und 68 % angegeben. Bei einem langjährigen progredienten Verlauf der Erkrankung kann sich im weiteren Verlauf eine Lungenfibrose entwickeln. Ein negativer prognostischer Faktor ist ein Alter unter 5 Jahren. Die 5-Jahres-Überlebensrate nach Diagnosestellung beträgt hier nur 14 %.

Literatur:

1. Suzuki T, Trapnell BC. Pulmonary Alveolar Proteinosis Syndrome. Clin Chest Med 2016; 37: 431–40.
2. Goldstein LS, Kavuru MS, Curtis-McCarthy P, Christie HA, Farver C, Stoller JK. Pulmonary alveolar proteinosis: clinical features and outcomes. Chest 1998; 114: 1357–62.

Korrespondenzadresse:

PD Dr. Arschang Valipour

I. Interne Lungenabteilung mit Intensivstation

Ludwig-Boltzmann-Institut für COPD und Pneumologische Epidemiologie

Otto-Wagner-Spital, Wien

A-1140 Wien, Sanatoriumstraße 2

E-mail: arschang.valipour@wienkav.at

■ COPD: Überlegene Wirksamkeit der ersten extrafeinen Dreifachkombination

Wie die rezent im Lancet publizierte TRIBUTE-Studie zeigt, ist die inhalative extrafeine 3-fach-Fixkombination ICS/LABA/LAMA (Trimbow®) einer dualen LABA/LAMA-Kombination bei COPD-Patienten mit schwerer bis sehr schwerer Atemwegsobstruktion hinsichtlich der Reduktionsrate von moderaten und schweren Exazerbationen überlegen [1].

Für Patienten mit COPD, die trotz dualer Bronchodilatation mit einem lang wirksamen β_2 -Agonisten (LABA) und einem lang wirksamen Muskarinrezeptor-Antagonisten (LAMA) oder einem LABA plus einem inhalativen Kortikosteroid (ICS) weiterhin an Exazerbationen leiden, empfiehlt die „Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease“ (GOLD) eine inhalative ICS/LABA/LAMA-Tripletherapie [2].

In der klinischen Praxis wird diese Tripletherapie häufig eingesetzt, allerdings ist die Evidenz ihres Nutzens und Risikos im Vergleich zur dualen Bronchodilatation dürftig. In der TRIBUTE Studie wurden nun erstmals Wirksamkeit und Sicherheit von Trimbow®, der ersten fixen Dreifachkombination mit einer extrafeinen Formulierung von Beclometasondipropionat, Formoterolfumarat und Glycopyrronium (BDP/FF/G) (87 /

5 / 9 μ g, zweimal täglich), und einer dualen Therapie mit Indacaterol/Glycopyrroniumbromid (IND/GLY) (85 / 43 μ g, einmal täglich) verglichen [1].

Die TRIBUTE-Studie

Bei TRIBUTE handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, aktiv kontrollierte Doppel-Dummy-Studie der Phase IIIb, in die 1532 Patienten eingeschlossen wurden. Einschlusskriterien waren ein Mindestalter von 40 Jahren, die Teilnehmer mussten Raucher oder Exraucher sein und eine postbronchodilatatorische FEV1/FVC-Ratio $< 0,7$ sowie eine schwere oder sehr schwere Atemflusslimitation (FEV1 < 50 %) haben. Darüber hinaus war zumindest eine moderate oder schwere Exazerbation innerhalb der letzten 12 Monate vor Studieneinschluss ein Einschlusskriterium.

Als Vorthherapie mussten die Probanden über zumindest 2 Monate eine ICS/LABA-, ICS + LAMA- oder LABA/LAMA-Kombination bzw. LAMA-Monotherapie erhalten haben, jedoch keine Dreifachkombination.

Die bestehende Erhaltungstherapie der Patienten, die die Einschlusskriterien erfüllten, wurde für 2 Wochen auf ein-

mal tägliche IND/GLY-Inhalation umgestellt, bevor die 1:1-Randomisierung in die IND/GLY-Gruppe oder die BDP/FF/G-Gruppe erfolgte.

Der primäre Endpunkt war die Rate an moderaten bis schweren Exazerbationen innerhalb von 52 Wochen. Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte umfassten u.a. die Zeit bis zur ersten moderaten oder schweren Exazerbation, die FEV1 vor der Inhalation sowie die gesundheitsbezogene Lebensqualität, gemessen am SGRQ (St. George's Respiratory Questionnaire).

Exazerbationsrate um 15 % gesenkt

87 % der Studienteilnehmer in der Gruppe mit der Tripletherapie (n = 666) und 84 % jener im Arm mit dualer Therapie (n = 648) beendeten die Studie.

Bezüglich des primären Endpunktes zeigten sich in der BDP/FF/G-Gruppe eine adjustierte Rate an moderaten bis schweren COPD-Exazerbationen von 0,50 pro Patient und Jahr und von 0,59 im IND/GLY-Arm und eine Rate-Ratio von 0,848 (p = 0,043) (Abb. 1). Das bedeutet eine signifikante Reduktion der Exazerbationsrate um 15 % durch die Dreifachkombination im Vergleich zur dualen Therapie. Zusätzlich war die mittlere Veränderung vom Ausgangswert der FEV1 unter BDP/FF/G sowohl in den Wochen 12 und 40 als auch im Mittel über den gesamten Behandlungszeitraum signifikant größer als unter IND/GLY.

Die Nebenwirkungsraten waren in beiden Studienarmen vergleichbar, wobei die meisten unerwünschten Wirkungen mild bis moderat waren. Das Sicherheitsprofil – einschließlich des Pneumonierisikos – war in beiden Gruppen vergleichbar gut.

Literatur:

1. Papi A et al. Extrafine inhaled triple therapy versus dual bronchodilator therapy in chronic obstructive pulmonary disease (TRIBUTE): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. Lancet 2018; 391: 1076–84.
2. <http://goldcopd.org> (letzter Zugriff: 30.05.2018)

Korrespondenzadresse:

Mag. Harald Leitner

E-Mail: hl@teamword.at

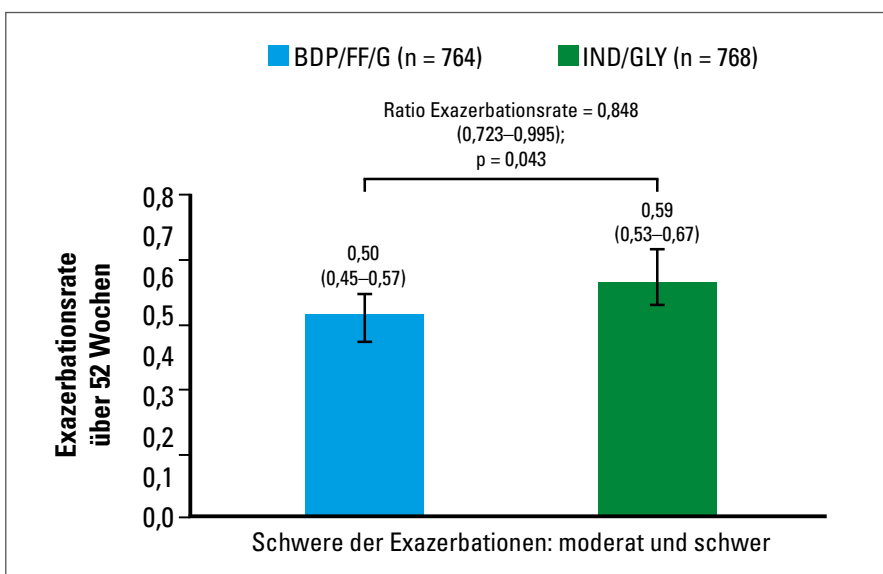


Abbildung 1: 15 % Reduktion der Exazerbationsrate von moderaten und schweren Exazerbationen unter BDP/FF/G versus IND/GLY (modifiziert nach [1]).

■ Extrafine Versus Fine Inhaled Corticosteroids in Relation to Asthma Control: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Real-Life Studies

Einleitung

Als Antwort auf das Verbot der die Ozonschicht schädigenden FCKW-Dosieraerosole wurde eine Reihe von HFA- (Hydrofluoralkane-) Dosieraerosolen entwickelt. Einige dieser HFA-Produkte enthalten Formulierungen mit der gleichen Partikelgröße wie die FCKW-Aerosole, deren MMAD (Mass Median Aerodynamic Diameter) im Bereich zwischen 2 und 4 µm liegt. Darüber hinaus gibt es extrafeine (ef) Formulierungen von inhalativen Kortikosteroiden (ICS), deren MMAD bei 1,1 µm liegt. Derzeit sind zwei ICS als extrafeine Formulierung verfügbar: HFA-Beclometason Dipropionat (ef-BDP) und HFA-Ciclesonid (ef-CIC). Die einzige extrafeine Kombination aus einem ICS und einem langwirksamen Beta-Agonisten (ICS/LABA) ist ef-BDP/Formoterol.

Bei ICS handelt es sich um effektive entzündungshemmende Substanzen zur Asthmatherapie, die direkt in der Lunge wirken. Da die Entzündung bei Asthma sowohl die großen als auch die kleinen Atemwege betrifft, führt eine Erhöhung der Gesamt-Lungendeposition und die bessere Deposition in den peripheren Atemwegen zu einer Verstärkung des antiinflammatorischen Effektes des ICS und damit zu einer Verbesserung der Asthmakontrolle. Abgesehen von der geringeren Partikelgröße, die die Lungen-Deposition erhöht, scheinen extrafeine ICS, die mittels pMDI appliziert werden, einen weichen, wärmeren und länger anhaltenden Sprühstoß zu gewähren als herkömmliche FCKW-pMDI.

In randomisierten, kontrollierten Studien (RCTs), in denen die Kurzzeit-Wirksamkeit von ef-BDP und ef-CIC mit jener von konventionellen ICS-Formulierungen verglichen wurde, hat sich gezeigt, dass die halbe Dosis von extrafeinen Formulierungen für die gleiche Effektivität wie das herkömmliche

ICS ausreichend ist. In Beobachtungsstudien wurde über die vergleichbare oder bessere Wirkung der extrafeinen Formulierungen gegenüber konventionellen ICS in allen Altersgruppen berichtet, sowohl in ICS-Monotherapie als auch ICS/LABA-Kombination. Die hier vorliegende Metaanalyse fasst die Ergebnisse dieser „Real-Life“-Asthmastudien zusammen.

Ergebnisse

Insgesamt wurden 7 Studien mit mehr als 33.000 Teilnehmern im Alter zwischen 5 und 80 Jahren in diese Metaanalyse inkludiert. In 6 Studien wurde ef-BDP und in einer Studie ef-BDP und ef-CIC geprüft, wobei die Feinpartikel-ICS Fluticason-Propionat, Budesonid oder BDP als Komparatoren dienten. In 5 Studien kam eine ICS-Monotherapie und in 2 Studien eine ICS/LABA-Kombinationstherapie zum Einsatz.

Die Metaanalyse hat ergeben, dass mit extrafeinen ICS-Formulierungen die Chance auf Asthmakontrolle höher ist als mit Feinpartikel-ICS (OR [Odds Ratio] 1,34; 95 % CI, 1,22–1,46; $p < 0,0001$). Dies betraf sowohl die ICS-Mono-, als auch die ICS/LABA-Kombinationstherapie. Diese Ergebnisse zeigten sich auch, wenn nur die Daten von Studien mit Erwachsenen ausgewertet wurden.

Darüber hinaus waren die Exazerbationsraten unter extrafeinen Formulierungen geringer (RR [Rate Ratio] 0,84; 95 % CI, 0,73–0,97; $p = 0,16$). Die Reduktion der Exazerbationsrate wurde nur unter ICS-Mono- und nicht unter ICS-/LABA-Therapie beobachtet, was die Autoren darauf zurückführen, dass zur Kombinationstherapie nur eine Studie vorlag. Wurden nur Erwachsenen-Studien analysiert, so ergaben sich keine Unterschiede hinsichtlich der Exazerbationsraten.

Insgesamt wurden in den Gruppen mit extrafeinen ICS-Formulierungen signifikant geringere Dosierungen verordnet (mittlere $\pm$ SD [Standardabweichung] $256 \pm 116 \mu\text{g}$ vs $428 \pm 237 \mu\text{g}$). Das bedeutet, dass mit extrafeinen Formulierungen im Mittel 170 µg an ICS eingespart werden konnten ($p < 0,0001$).

Diskussion

Diese Resultate sind insofern von Bedeutung, als im klinischen Alltag bei einer beträchtlichen Anzahl an Patienten trotz Verfügbarkeit effektiver Therapien keine ausreichende Asthmakontrolle erzielt werden kann. Eine Reihe von Faktoren wie Komorbiditäten oder Umweltfaktoren tragen zu dieser mangelhaften Asthmakontrolle bei. Darüber hinaus weiß man heute, dass entzündliche und funktionelle Veränderungen der kleinen, peripheren Atemwege ($< 2 \text{ mm}$) mit dem Schweregrad der Erkrankung und einem erhöhten Exazerbationsrisiko assoziiert sind. Schlüssel zur Asthmakontrolle ist daher, dass die inhalative Therapie diese kleinen Atemwege tatsächlich erreicht.

Von klinischer Bedeutung ist weiters, dass mit extrafeinen Formulierungen die ICS-Exposition reduziert werden kann. Geringere ICS-Dosen reduzieren das Risiko für systemische Nebenwirkungen.

Fazit

Die Autoren schließen aus dieser Metaanalyse, dass mit extrafeinen ICS die Wahrscheinlichkeit für Asthmakontrolle und die Senkung der Exazerbationsrate höher ist als mit herkömmlichen ICS-Formulierungen. Ärzte sollten bei der Verschreibung einer Asthmatherapie den potenziellen Nutzen von extrafeinem ICS daher berücksichtigen.

Literatur:

Sonnappa S et al. Extrafine versus fine inhaled corticosteroids in relation to asthma control: a systematic review and meta-analysis of observational real-life studies. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018; 6: 907–915.e7.

Korrespondenzadresse:

Mag. Harald Leitner

E-mail: hl@teamword.at

