

Journal für Pneumologie

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

www.kup.at/pneumologie

**Zahlen und Fakten zum Pleuramesotheliom
im 21. Jahrhundert: Epidemiologie, Dia-
gnostik, Therapie**

S. B. Watzka

**Positive Auswirkungen einer restriktiven
Tabakpolitik**

M. Neuberger

**Eisentherapie bei Patienten mit COPD:
Wann? Wer? Wie?**

E. Grasmuk-Siegl

RUBRIKEN

Aktuelles

Fallquiz

Für Sie gelesen

- 5 Zahlen und Fakten zum Pleuramesotheliom im 21. Jahrhundert: Epidemiologie, Diagnostik, Therapie**
S. B. Watzka
- 11 Positive Auswirkungen einer restriktiven Tabakpolitik**
M. Neuberger
- 16 Eisentherapie bei Patienten mit COPD: Wann? Wer? Wie?**
E. Grasmuk-Siegl

Rubriken

Aktuelles

- 19 TRICOP NIS – Nicht-interventionelle Studie mit der ersten fixen Triple-Therapie in extrafeiner Formulierung für COPD**
K. Marth, A. Renner, W. Pohl
- 22 Fallquiz**
E. Grasmuk-Siegl, A. Valipour
- 25 Für Sie gelesen**
- 27 Hinweise für Autoren**

Impressum

Herausgeber:

Priv.-Doz. Dr. Arschang Valipour,
Vorstand der Abteilung für Innere Medizin und
Pneumologie,
Karl-Landsteiner-Institut für Lungenforschung
und Pneumologische Onkologie,
KH Nord – Klinik Floridsdorf, A-1210 Wien,
Brünner Straße 68
E-mail: arschang.valipour@wienkav.at

Medieninhaber, Verleger, Anzeigen, Vertrieb:

Krause & Pachernegg GmbH,
Verlag für Medizin und Wirtschaft
A-3003 Gablitz, Linzerstraße 177A/21
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 Pharmaceuticals GmbH.

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



Doz. Dr. A. Valipour

Liebe Leserinnen und Leser,

Ich freue mich, Ihnen hiermit die 2. Ausgabe des Journals für Pneumologie im Jahr 2019 vorstellen zu dürfen. Inhaltlich ist es wiederum ein bunter Mix aus verschiedenen Themen der Pneumologie.

Der erste Beitrag zum Thema Pleuramesotheliom bietet eine umfassende Fortbildung zu Epidemiologie, Diagnostik und der multimodalen Therapie des Pleuramesothelioms. Kollege **Watzka** illustriert in diesem Artikel einen sehr gelungenen und durchaus praxisrelevanten Diagnose- und Behandlungsalgorithmus und verweist mitunter auch auf moderne – lungenerhaltende – chirurgische Therapieansätze.

Der zweite Artikel in diesem Heft beleuchtet die gesundheitlichen Auswirkungen einer restriktiven Tabakpolitik. Dabei werden auch die aktuellen Empfehlungen der Österreichischen Ärzteiniziativa zur Tabakkontrolle dargestellt. Besondere Brisanz erhält dieser Artikel aufgrund der rezent beschriebenen Todesfälle durch E-Zigaretten in den USA, die Kollege **Neuberger** in einer abschließenden Passage nicht unerwähnt bleiben lässt.

Kollege **Grasmuk-Siegl** rundet die Artikelserie mit seinem multidisziplinär ausgelegten Beitrag zum Thema „Eisenmangel bei COPD“ ab. Hier soll die Frage nach der Indikationsstellung einer Eisensubstitutionstherapie und deren möglicher Nutzen auf die körperliche Leistungsfähigkeit betroffener Patientinnen und Patienten beantwortet werden.

Wie auch in den vorangegangenen Ausgaben laden wir Sie ein, auf Basis vorgelegter Befunde und der dazugehörigen Anamnese die richtige Diagnose bei der Rubrik „Fallquiz“ zu identifizieren. Nützen Sie die Gelegenheit, einen kniffligen Fall zu analysieren und die Auflösung zu Weiterbildungszwecken zu nutzen.

In dieser Ausgabe des Journals werden darüber hinaus auch die aktuellen Ergebnisse der österreichischen TRICOP-Studie vorgestellt, sowie eine Zusammenfassung und Interpretation der ATLANTIS-Studie vorgenommen.

Ich wünsche Ihnen viel Spaß beim Lesen und eine nützliche Möglichkeit der Aus- und Weiterbildung!

Ihr
Arschang Valipour

3-in-1 EXTRAFEIN

für Ihre instabilen* COPD Patienten



Trimbow®

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



Fachkurzinformation siehe Seite 15

Chiesi

* Instabile COPD = Patienten mit moderater bis schwerer COPD bzw. Patienten die mit ICS/LABA oder LABA/LAMA nicht ausreichend eingestellt sind. Fachinformation Stand Jänner 2019

Zahlen und Fakten zum Pleuramesotheliom im 21. Jahrhundert: Epidemiologie, Diagnostik, Therapie

S. B. Watzka

Kurzfassung: Das maligne Pleuramesotheliom ist ein lokal wachsender bösartiger Tumor der Pleura mit weltweit steigender Inzidenz und schlechter Prognose. Der multimodale Therapie-Ansatz mit den Modalitäten Chemotherapie, Chirurgie und Strahlentherapie ist Gold-Standard. Die optimale Kombination dieser Modalitäten ist noch nicht ausreichend definiert. Da die etablierten therapeutischen Ansätze weitgehend auf retrospektiven Studien beruhen, sind dringend prospektive randomisierte Multicenter-Studien gefordert, um den Stellenwert dieser Therapiemodalitäten eindeutig festzulegen.

Schlüsselwörter: Pleuramesotheliom, Chemotherapie, Chirurgie, Strahlentherapie

Abstract: Numbers and facts regarding the malignant pleural mesothelioma in the 21st century: epidemiology, diagnostics, therapy. The malignant pleural mesothelioma is a locally progressive malignant tumor of the pleura with worldwide increasing incidence and dismal prognosis. Multimodal therapy including chemotherapy, surgery and radiation therapy is the standard of care. However, the optimal combination of these therapeutic modalities has not yet been defined properly. Since most

of the present evidence comes from retrospective studies, multicentric randomized controlled trials are urgently warranted to evaluate thoroughly the real therapeutic benefit of each of these modalities. *J Pneumologie* 2019; 7 (2): 5–10.

Keywords: Malignant pleural mesothelioma, chemotherapy, surgery, radiation therapy

■ Einleitung

Das Pleuramesotheliom, das erstmals 1960 bei Arbeitern einer Asbestmine in Südafrika beschrieben wurde, ist eine neoplastische Veränderung der Pleura, die meistens nach der Exposition mit Asbest auftritt [1]. Es ist durch ein aggressives lokales Wachstum, durch ein meist geringes Ansprechen auf unimodale Therapie [2], sowie durch eine im Durchschnitt sehr schlechte Prognose gekennzeichnet, was hauptsächlich daran liegt, dass die meisten Patienten erst in fortgeschrittenen Tumor-Stadien diagnostiziert werden [4]. Im Frühstadium der Erkrankung können jedoch im multimodalen Therapiesetting signifikant verlängerte Überlebenszeiten bei gleichbleibend guter Lebensqualität erzielt werden [4].

In der folgenden Übersicht wird versucht, ein praxisrelevantes Update [5] zu Epidemiologie, Diagnostik und Therapie des Pleuramesothelioms zu formulieren. Dabei werden ganz besonders die 2018 erschienenen entsprechenden Guidelines der American Society of Clinical Oncology (ASCO) berücksichtigt [6].

■ Epidemiologie

Die Inzidenz des Pleuramesothelioms variiert zwischen 1–30 Fällen auf 1 Million Menschen/Jahr, wobei die Tendenz steigend ist [7]. Nach neuesten Zahlen ist das Pleuramesotheliom für jährlich 38.400 Todesfälle weltweit verantwortlich [8], wobei 95 % der Betroffenen eine positive Asbest-Anamnese (beruflich oder privat) haben [9]. Männer sind bis zu achtmal häufiger vom Pleuramesotheliom betroffen als Frauen.

Eine Besonderheit des Pleuramesothelioms ist die extrem lange Latenzzeit zwischen Asbestexposition und Entstehung einer klinisch manifesten Erkrankung: Sie beträgt nämlich 20–50 Jahre [10]. Aus diesem Grund muss die Exploration der Berufsanamnese bis weit in die Vergangenheit des Patienten erfolgen und nicht nur dessen persönliche Berufstätigkeit in asbestexponierten Risikoberufen (z. B. metallverarbeitende Betriebe, Baustellen, Schiffswerften etc.) erfassen, sondern auch dessen privates und häusliches Umfeld (z. B. Hausrenovierungen, Berufstätigkeit der im selben Haushalt wohnenden Familienmitglieder etc.). Es muss aber – auch aus eigener klinischer Erfahrung – betont werden, dass eine fehlende Asbestanamnese letztendlich das Vorliegen eines Pleuramesothelioms keinesfalls ausschließt: Im Zweifel sollte stets für eine weiterführende diagnostische Abklärung optiert werden.

Hauptsächlich sind Asbestfasern vom Crocidolit-Typ für die Entstehung des Pleuramesothelioms verantwortlich [1]. Da die relativ langen „Asbestnadeln“ nur unvollständig durch die Makrophagen in der Pleura phagozytiert werden können, entsteht nach aktuellem Stand der Forschung dabei eine chronische Pleuritis, die durch die jahrzehntelange Freisetzung von entzündlichen Mediatoren zur Entstehung eines Pleuramesothelioms führen kann [11]. Es werden laut WHO-Klassifikation im Wesentlichen drei verschiedene histologische Subtypen des Pleuramesothelioms unterschieden: der epitheloide Subtyp (50 %), der sarkomatoide Subtyp (15 %) und der biphasische Subtyp, der morphologische Elemente der beiden vorgenannten Subtypen enthält (35 %) [12]. Diese histologischen Subtypen unterscheiden sich auch prognostisch signifikant [13].

Die initialen Symptome des Pleuramesothelioms sind meistens unspezifisch. Die Patienten können sich mit folgenden Symptomen präsentieren: Dyspnoe, Reizhusten, Zwerchfellhochstand im Thorax-Röntgen, unklare Pleuraergüsse, Spontanpneumothorax im höheren Alter, chronische Thoraxschmerzen, allgemeine Erschöpfung. Gar nicht selten wird ein Pleuramesotheliom als Zufallsbefund im Rahmen einer Routine-Abklärung bei an sich beschwerdefreien Patienten entdeckt

Eingelangt am 30.05.2019, angenommen nach Review am 24.06.2019

Aus der Abteilung für Thoraxchirurgie, KH Nord – Klinik Floridsdorf, Karl-Landsteiner-Institut für thorakale Onkologie, Wien

Korrespondenzadresse: Priv.-Doz. OA Dr. Stefan B. Watzka, BA, FACS, Oberarzt, Abteilung für Thoraxchirurgie, Karl-Landsteiner-Institut für Thorakale Onkologie, KH Nord – Klinik Floridsdorf, A-1210 Wien, Brünner Straße 68, E-Mail: stefan.watzka@wienkav.at

[14]. Es gibt zahlreiche mögliche Fehldiagnosen (z. B. Pneumonie, Pleuraempyem, Hämatothorax, Pneumothorax etc.), und bis der Patient nach dem ärztlichen Erstkontakt endlich in ein spezialisiertes Referenzzentrum überwiesen wird, vergehen oft 6–9 Monate. Deshalb ist es sehr wichtig, dass bei Patienten mit länger dauernden thorakalen Beschwerden stets auch an das Vorliegen eines Pleuramesothelioms gedacht und eine weiterführende Abklärung veranlasst wird.

■ Diagnostik

Da durch eine rechtzeitige Diagnose das Überleben bei Pleuramesotheliom signifikant verbessert werden kann, ist Früherkennung bei symptomatischen Patienten entscheidend. Andererseits sollte im legitimen Bestreben, bei asymptomatischen Risiko-Patienten schon im Vorfeld das Vorliegen eines Pleuramesothelioms zu diagnostizieren, der sog. Lead-Time-Bias vermieden werden, bei dem nur der Zeitraum, in dem der Patient weiß, ein Pleuramesotheliom zu haben, verlängert wird, ohne dabei jedoch einen realen Überlebensvorteil zu haben [15]. Jedenfalls sollten alle Patienten mit Verdacht auf Pleuramesotheliom in einem Schwerpunktzentrum interdisziplinär (Thoraxchirurgie, Onkologie, Pneumologie, Radiologie, Strahlentherapie) evaluiert werden.

Als erster Schritt bei klinisch-radiologischem Verdacht muss ein Thorax-CT durchgeführt werden. Die Veränderungen, die sich darin zeigen können, sind zwar typisch, aber auch nicht pathognomonisch: diffuse oder noduläre Verdickungen der Pleura (parietal und/oder interlobär); abgekapselte Pleuraergüsse ohne Vorliegen von relevant erhöhten Entzündungsparametern; disseminierte pulmonale Rundherde.

Da das Thorax-CT alle diese Veränderungen dokumentiert, aber das Vorliegen eines Pleuramesothelioms weder bestätigen noch ausschließen kann [16], ist bei gegebener klinischer Relevanz eine histologische Diagnosesicherung unabdingbar [17], am besten mittels einer diagnostischen Videothorakoskopie (VATS) oder eventuell auch mittels Thorakotomie mit ausgiebiger Biopsie der parietalen Pleura [18]. Alternativ kann nach den ASCO-Guidelines auch eine zytologische Diagnose aus dem Pleuraerguss gewonnen werden oder eine CT-gezielte Punktion der pleuralen Läsionen durchgeführt werden, falls der Patient einen operativen Eingriff nicht tolerieren sollte [6].

In der Immunhistochemie sind folgende Marker diagnostisch: Calretinin, Keratin-5/6, WT1 (falls positiv), sowie CEA, EPCAM, Claudin-4, TTF-1 (falls negativ) [12, 19]. Ein neuer und intensiv beforschter Marker ist das BRCA1-associated protein-1 (BAP1), dessen Nachweis diagnostische, aber auch prognostische Relevanz haben soll [20, 21]. Ein weiterer, beim NSCLC sehr populärer, immunhistochemischer Marker, der neuerdings auch beim Pleuramesotheliom untersucht wird, ist PD-L1, der bei Positivität eine deutlich schlechtere Prognose bedeutet [22]. In einer rezent durchgeführten Genom-Analyse mittels Next-Generation Sequencing waren BAP1, NF2 und CDKN2A die drei am häufigsten mutierten Gene [23]. Eine andere Arbeitsgruppe konnte mit derselben Methodik nicht nur zusätzlich zu den vorerwähnten Genen weitere mutierte Gene identifizieren, sondern konnte die Pleuramesotheliom-Proben in vier molekulare Subtypen unterteilen: sarkomatoid, epitheloid, biphasisch-epitheloid und biphasisch-sarkomatoid [24].

Zu den bereits bekannten und intensiv beforschten Biomarkern Mesothelin [25], Osteopontin [26] und Fibulin-1 [27]

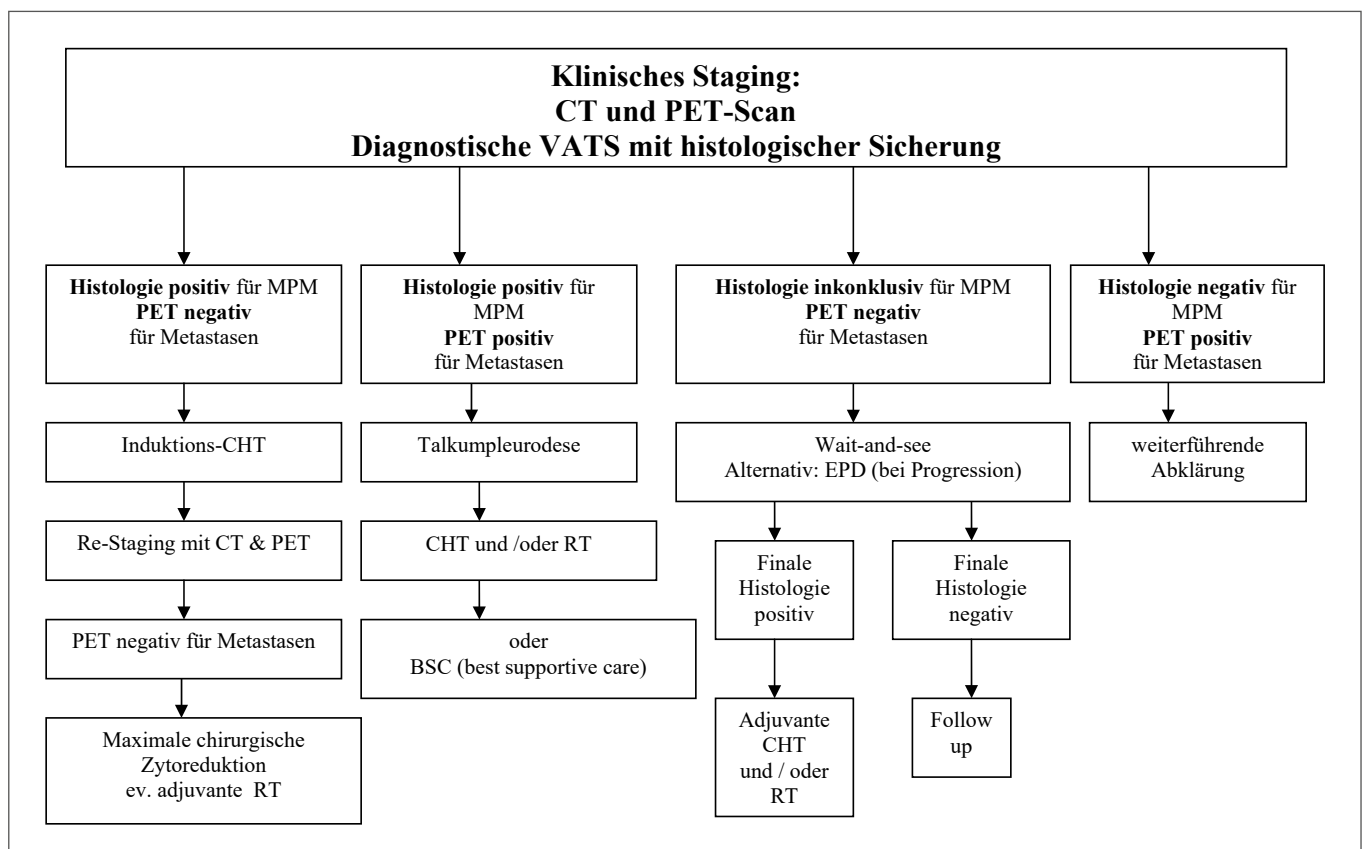


Abbildung 1: Diagnose- und Therapie-Algorithmus im Otto-Wagner-Spital/Klinik Floridsdorf (modifiziert nach [5] und aktualisiert nach [6]).

etc.) kommen einige neue Kandidaten-Moleküle hinzu. HMGB 1 ist ein solches Molekül, von dem man sich nicht nur eine Verbesserung der Diagnose, sondern auch eine präzisere Abschätzung der Prognose verspricht: So besteht ein indirekt proportionales Verhältnis zwischen HMGB 1-Serumspiegel und Überlebensdauer bei einem Cut-off-Wert von 9 ng/ml [28]. In unserer eigenen Arbeitsgruppe wurde in den letzten Jahren der Serumspiegel der zellfreien Integrin-Linked Kinased (ILK) untersucht. Dabei konnten wir erstmals zeigen, dass bei einem Serumspiegel von mehr als 2,48 ng/ml mit einer Sensitivität 80 % und einer Spezifität von 95 % zwischen einem Pleuramesotheliom und anderen pleuropulmonalen Erkrankungen unterschieden werden konnte. Eine prognostische Relevanz von Serum-ILK konnte hingegen nicht gefunden werden [29]. In einer weiteren Studie konnte nicht nur eine signifikant höhere Serum-ILK-Konzentration bei Patienten mit Pleuramesotheliom im Vergleich zu asbestexponierten Gesunden gefunden werden, sondern überdies auch bei Pleuramesotheliom-Patienten in den Stadien III + IV im Vergleich zu den Stadien I + II [30].

Das grundsätzliche methodische Problem der bisherigen Biomarker-Studien – nicht nur beim Pleuramesotheliom – ist jedoch, dass sie praktisch alle in einem retrospektiven Setting durchgeführt wurden und ein möglicher „selection bias“ nie ganz ausgeschlossen werden kann [31]. Um diesen Problemen vorzubeugen, wurde die prospektive DIAPHRAGM-Studie konzipiert, die bei bisher 650 Patienten prospektiv den diagnostischen Wert von Fibulin-3 mit SOMAscan, einem neuartigen proteomischen Array, vergleichen will; die Ergebnisse werden in Kürze erwartet [32]. Dennoch wird die Erhebung von Biomarkern sowie die Durchführung von Genomanalysen aus den oben genannten Gründen sowie aufgrund noch zu geringer Sensitivität und Spezifität und teilweise mangelnder Standardisierung von den ASCO-Guidelines derzeit nicht empfohlen [6].

Für das Staging wird ein Thorax-CT mit Kontrastmittel gefordert, das nach den modifizierten RECIST 1.1 Guidelines [33] ausgewertet werden sollte (Abbildung 1). Die theoretisch viel versprechende Tumolvolumen-Messung per CT [34, 35] wird jedoch nicht empfohlen, da sie noch nicht ausgereift ist [6]. Ein sukzessive durchgeführter PET-Scan oder wahlweise ein PET-CT ist ein notwendiger Bestandteil des Stagings, um einen eventuellen Befall der kontralateralen Pleura oder eine Fernmetastasierung auszuschließen [36]. Bei Kandidaten für

Tabelle 1: TNM (8th ed., nach [37–39])

Primärtumor (T)		Stadium			
TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden	IA	T1	N0	M0
T0	Kein Primärtumor vorhanden	IB	T2–3	N0	M0
T1	Tumor beschränkt auf die ipsilaterale parietale Pleura (inklusive mediastinale Pleura und/oder diaphragmale Pleura) mit oder ohne Befall der viszeralen Pleura	II	T1–2	N1	M0
T2	Tumor mit Befall aller ipsilateralen pleuralen Oberflächen mit zumindest einem der folgenden Charakteristika: Konfluierender viszeraler Tumor (inkl. Fissuren) Befall des Zwerchfells Vorwachsen in die Lunge	IIIA	T3	N1	M0
		IIIB	T1–3	N2	M0
		IV	T4 jedes T	N0-2 jedes N	M0 M1
T3	Lokal fortgeschrittener, aber potentiell resektabler Tumor; Befall aller ipsilateralen pleuralen Oberflächen mit Vorwachsen <i>per continuitatem</i> in mindestens 1 der folgenden Strukturen: Fascia endothoracica Mediastinales Fettgewebe Thoraxwand (solitär und fokal, aber komplett resektabel) Perikard (äußeres Blatt)				
T4	Lokal fortgeschrittener, nicht resektabler Tumor; Befall aller ipsilateralen pleuralen Oberflächen mit Vorwachsen <i>per continuitatem</i> in mindestens 1 der folgenden Strukturen: Thoraxwand (diffus oder multifokal), mit/ohne Rippendestruktion Peritoneum (transdiaphragmal) Kontralaterale Pleura jedes Mediastinalorgan Wirbelsäule Perikard (inneres Blatt), mit/ohne Perikarderguss, mit/ohne Myokardbefall				
Regionale Lymphknoten (N)					
NX	Regionale Lymphknoten können nicht beurteilt werden				
N0	Keine regionalen Lymphknoten befallen				
N1	Ipsilaterale bronchopulmonale, hiläre und mediastinale (inkl. Mammaria-interna-, peridiaphragmatische, perikardiale Fett-, sowie interkostale Lymphknoten befallen				
N2	Kontralaterale bronchopulmonale, hiläre und mediastinale oder ipsilaterale oder kontralaterale supraklavikuläre Lymphknoten befallen				
Fernmetastasen (M)					
MX	Fernmetastasen können nicht beurteilt werden				
M0	Keine Fernmetastasen vorhanden				
M1	Fernmetastasen vorhanden				

eine chirurgische Therapie können MRT, Mediastinoskopie, endobronchialer Ultraschall (EBUS) oder in Einzelfällen sogar eine diagnostische Laparoskopie zur besseren Beurteilung des Zwerchfells notwendig sein [5].

Am Ende des Staging-Prozesses wird der Patient anhand der nunmehr gültigen 8. Edition des TNM-Systems [37–39] einem klinischen Stadium zugeordnet. In der Neufassung des TNM-Systems wurden beim T-Deskriptor die bisherigen T1a- und T1b-Stadien zu einem einzigen T1-Stadium fusioniert. Die prognostische Relevanz der Tumordicke wurde zwar zur Kenntnis genommen, aber noch nicht in das TNM-System integriert [37]. Beim N-Deskriptor wurden erstmals die Mammaria-interna-Lymphknoten, die peridiaphragmatischen Lymphknoten, die Lymphknoten im perikardialen Fett sowie die Interkostal-Lymphknoten als N1 kategorisiert [38] (Tabelle 1).

Die Gesamt-Prognose des MPM ist mit einer medianen Überlebensdauer von 6–12 Monaten sehr schlecht [3], jedoch mit einem deutlichen Unterschied in Bezug auf die T-Stadien: So haben T1-Tumoren ein medianes Überleben von 29,1 Monaten, während T4-Tumoren im Median nur 13,4 Monate überleben [37–39].

Da alle Stadieneinteilungen im Wesentlichen auf Daten aus dem chirurgischen Eingriff beruhen, reflektieren sie jedoch die Prognose der konservativ behandelten Patienten unzureichend [40]. Aus diesem Grund wurden prognostische Scores entwickelt, die neben der Histologie eine Reihe anderer klinischer Variablen berücksichtigen. Der von der amerikanischen „Cancer and Leukemia Group B“ (CALGB) entwickelte Score identifizierte in multivariater Analyse die folgenden prognostisch ungünstigen klinischen Variablen: Befall der Pleura (im Unterschied zum isolierten Befall des Perikards oder des Peritoneums), erhöhtes LDH, schlechter Performance-Status, Thoraxschmerzen, Thrombozytose, nicht-epitheloide Histologie und Alter > 75 Jahre [41]. Alternativ dazu gibt es den von der „European Organization for Research and Treatment of Cancer“ (EORTC) entwickelten Prognose-Score, der folgende prognostisch ungünstigen klinischen Variablen benennt: schlechter Performance-Status, mögliche oder wahrscheinliche Mesotheliom-Diagnose, Leukozytose, männliches Geschlecht und sarkomatoider Subtyp [42, 43]. Eine rezente Entscheidungsbaum-Analyse ergab folgende Variablen als Prädiktoren für ein längeres Überleben: kein Gewichtsverlust, ein Hämoglobin > 15,3 g/dl und ein Serum-Albumin > 4,3 g/dl. Folgende Variablen hingegen sind prädiktiv für ein kürzeres Überleben: Gewichtsverlust bei einem Performance-Score von 0 oder 1, kombiniert mit einem sarkomatoiden Subtyp [44].

■ Therapie

An grundsätzlichen Therapieoptionen stehen Chemotherapie, Chirurgie und Strahlentherapie zur Verfügung. Dabei muss unbedingt betont werden, dass die optimale Therapie des Pleuramesothelioms stets eine multimodale ist: Die Kombination von zumindest zwei Therapiemodalitäten (z. B. Chemotherapie und Chirurgie, Chirurgie und Strahlentherapie, Chemotherapie und Chirurgie und Strahlentherapie etc.) bringt stets bessere Ergebnisse als die exklusive Anwendung von einzelnen Therapiemodalitäten [45, 46]. Rezente Daten aus der retrospektiven IASLC-Datenbank zeigen, dass Patienten nach multimodaler Therapie im Median 19 Monate überleben, während ausschließ-

lich chirurgisch behandelte Patienten nur 12 Monate nach Diagnosestellung überleben [47]. Dies wurde in einer multivariaten und Propensity-Score-Analyse von 14228 Pleuramesotheliom-Patienten aus der SEER-Datenbank kürzlich bestätigt [48].

Chemotherapie

Die Chemotherapie beim Pleuramesotheliom verlängert nachweislich das Überleben und verbessert die Lebensqualität. Als First-Line-Therapie kommt die neoadjuvante Kombination von Cisplatin und Pemetrexed zum Einsatz (4–6 Zyklen) [49–55]. Die Chemotherapie kann aber auch im adjuvanten Setting durchgeführt werden [56]. Substanzen, die derzeit in Erprobung sind und die molekularbiologische Targets ansprechen, sind: Imatinib [57], Bortezomib [58], Tremelimumab [59], Bevacizumab [60, 61], BNC105P [62], Sorafenib [63] und Pembrolizumab [64], wobei im Falle von Pembrolizumab das Ansprechen auf die Therapie interessanterweise unabhängig vom PD-L1-Expressions-Status zu sein scheint. Bei schlechtem Performance-Status kann auch eine Therapie mit einer Einzelsubstanz durchgeführt werden.

Eine Second-Line-Therapie wird nur im Rahmen von klinischen Trials empfohlen. Eine Wiederbehandlung mit Cisplatin/Pemetrexed ist grundsätzlich möglich, wenn die Erkrankung nach der First-Line-Therapie für mehr als 6 Monate stabil geblieben ist, aber eine Erhaltungstherapie mit Pemetrexed wird von den ASCO-Guidelines nicht empfohlen [6].

Chirurgische Therapie

In den ASCO-Guidelines 2018 wird die chirurgische Indikationsstellung wie folgt präzisiert: eine maximale chirurgische Zytoreduktion [17] ist nur bei ausgewählten Patienten im Frühstadium, nur im Rahmen multimodaler Therapie und nur bei entsprechender kardiopulmonaler Fitness indiziert, was impliziert, dass auch älteren Patienten bei grundsätzlich gegebener Fitness ein chirurgischer Eingriff nicht vorenthalten werden sollte [65]. Bei Zwerchfellbefall und multifokalem Befall der Thoraxwand ist ein operatives Vorgehen nur nach neoadjuvanter Chemotherapie indiziert. Klare Kontraindikationen zur maximalen chirurgischen Zytoreduktion sind: ein Befall der kontralateralen oder supraklavikulären Lymphknoten (= N2 in der 8. Edition des TNM-Systems), ein M1-Stadium mit kontralateralen thorakalen oder extrathorakalen Metastasen sowie ein sarkomatoider Subtyp. Für asymptomatische Patienten mit epitheloidem Subtyp, die nur einen minimalen Befall haben und für eine Operation nicht geeignet sind, empfehlen die ASCO-Guidelines 2018 neuerdings ein abwartendes „Wait-and-see“ [6].



Abbildung 2: OP-Präparat nach EPD (= vollständiger Pleura parietalis/visceralis-Sack) (Nachdruck aus [5] mit freundlicher Genehmigung des Thieme-Verlages, © Georg Thieme Verlag KG)

Es muss betont werden, dass aufgrund des diffusen Wachstums der Erkrankung selbst im Idealfall nur eine makroskopisch und niemals eine mikroskopisch komplette Resektion erzielt werden kann. Aus diesem Grund wird in allen aktuellen Guidelines immer nur von „Zytoreduktion“ und nicht von „Resektion“ gesprochen und daher kann es auch keine R0-Resektion geben. Als in Frage kommende operative Verfahren zur maximalen chirurgischen Zytoreduktion werden in den ASCO-2018-Guidelines jedenfalls grundsätzlich lungenerhaltende Verfahren (EPD, P/D) oder die extrapleurale Pneumonektomie (EPP) aufgelistet, wobei die lungenerhaltenden Verfahren – wie die erweiterte Pleurektomie/Dekortikation (EPD) [66] (Abbildung 2) oder die Pleurektomie/Dekortikation (P/D) – aus-

drücklich als die chirurgische Therapie der ersten Wahl empfohlen werden [6]. Mittlerweile liegt überwältigende Evidenz für eine Überlegenheit der EPD gegenüber der EPP in Hinblick auf Langzeit-Überleben und perioperative Mortalität bzw. Morbidität vor [67–72], während die extrapleurale Pneumonektomie (EPP) nur in ausgewählten Einzelfällen, beispielsweise bei einem Befall der Lunge, indiziert ist und auch nur, sofern keine funktionellen Kontraindikationen bestehen [73]. Eine in der Literatur diskutierte intrakavitäre Therapie – d. h. die intraoperative Anwendung von lokaler hyperthermer zytotoxischer Therapie [56, 74] oder photodynamischer Therapie [4, 75] nach Komplettierung der maximalen chirurgischen Zytoreduktion – wird von den ASCO-Guidelines derzeit nur im Rahmen von kontrollierten klinischen Trials empfohlen, da eine Verlängerung des Gesamt-Überlebens nach solchen Maßnahmen bis jetzt noch nicht schlüssig nachgewiesen werden konnte [6].

Neben den erwähnten Verfahren der maximalen chirurgischen Zytoreduktion, die prinzipiell einen kurativen Ansatz verfolgen, empfehlen die ASCO-2018-Guidelines auch eine Reihe von palliativen chirurgischen Verfahren, die bei symptomatischem Pleura- oder Perikarderguss bei ECOG PS ≥ 2 oder bei Undurchführbarkeit einer maximalen chirurgischen Zytoreduktion (wegen ausgedehnten Befalls oder signifikanter Komorbidität) zur Anwendung kommen können. Dazu gehören die Anlage eines tunnelierten permanenten Pleura- oder Perikardkatheters, die Durchführung einer endoskopischen [76] oder offenen Tumormassen-Reduktion (Debulking) und/oder Talkum-Pleurodesse [7], sowie die Anlage eines Perikardfensters. Es muss betont werden, dass diese palliativen Maßnahmen allesamt zwar keinerlei Einfluss auf das Gesamt-Überleben haben, aber für den Patienten eine signifikante Verbesserung der Lebensqualität zur Folge haben können. Aus diesem Grund sollte in symptomatischen Stadien die Indikationsstellung großzügig erfolgen.

Strahlentherapie

Strahlentherapie im multimodalen Setting der Pleuramesotheliom-Therapie kann die Lokalrezidiv-Rate vermindern und

kann daher nach maximaler chirurgischer Zytoreduktion mit gutem Ergebnis angeboten werden. Nach lungenerhaltender Chirurgie sollte bei ausgewählten Patienten eine adjuvante intensitätsmodulierte Radiotherapie (IMRT) [77] durchgeführt werden, während nach extrapleuraler Pneumonektomie eine Hochdosis-Strahlentherapie indiziert ist [78].

Eine neoadjuvante Strahlentherapie [79] ist noch als experimentelles Verfahren anzusehen und wird bei geplanter lungenerhaltender Chirurgie generell nicht empfohlen. Eine früher häufig empfohlene prophylaktische Bestrahlung der operativen Zugangsstellen ist nach derzeitiger Datenlage obsolet [6], aber bei histologisch gesichertem Befall dieser Zugangsstellen ist eine adjuvante Strahlentherapie durchaus sinnvoll.

Im palliativen Setting kann bei symptomatischen Patienten durch Strahlentherapie lange Symptomfreiheit erzielt werden, während bei räumlich umschriebenem Lokalrezidiv selbst asymptomatischen Patienten eine Strahlentherapie angeboten werden sollte.

Relevanz für die Praxis

Grundsätzlich ist Früherkennung das „Um und Auf“ der effektiven Therapie beim Pleuramesotheliom, wobei beim Screening asymptomatischer Risiko-Patienten tunlichst ein Lead-Time-Bias vermieden werden sollte.

Nur mittels multimodaler Therapie kann ein kurativer Therapieansatz mit signifikant verlängerten Überlebenszeiten erzielt werden.

Verschiedenartige palliative Therapieansätze ermöglichen auch Patienten in fortgeschrittenen Tumor-Stadien eine akzeptable Lebensqualität.

Jedenfalls ist ein therapeutischer Nihilismus beim Pleuramesotheliom im 21. Jahrhundert nicht mehr angebracht.

Interessenkonflikt

Keine relevanten.

Literatur:

- Hodgson JT, McElvenny DM, Darnton AJ, Price MJ, Peto J. The expected burden of mesothelioma mortality in Great Britain from 2002 to 2050. *Br J Cancer* 2005; 92: 587–93.
- Mujoomdar AA, Tilleman TR, Richards WG, Bueno R, Sugarbaker DJ. Prevalence of in vitro chemotherapeutic drug resistance in primary malignant pleural mesothelioma: result in a cohort of 203 resection specimens. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010; 140: 352–5.
- Edwards JG, Abrams KR, Leverment JN, Spyt TJ, Waller DA, O'Byrne KJ. Prognostic factors for malignant mesothelioma in 142 patients: validation of CALGB and EORTC prognostic scoring systems. *Thorax* 2000; 55: 731–5.
- Friedberg JS, Simone CB, Culligan MJ, Barsky AR, Doucette A, McNulty S, et al. Extended pleurectomy-decortication-based treatment for advanced stage epithelial mesothelioma yielding a median survival of nearly three years. *Ann Thorac Surg* 2017; 103: 912–9.
- Watzka S, Stubenberger E, Mueller M. Pleuramesotheliom. In: Mueller M, Watzka S (eds). *Expertise Thoraxchirurgie*. Thieme, Stuttgart, 2016; 281–9.
- Kindler HL, Ismaila N, Armato SG, Bueno R, Hesdorffer M, Jahan T, et al. Treatment of malignant pleural mesothelioma: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol* 2018; 36: 1343–73.
- Scherpereel A, Astoul P, Baas P, Berghmans T, Clayson H, de Vuyst P et al. Guidelines of the European Respiratory Society and the European Society of Thoracic Surgeons for the management of malignant pleural mesothelioma. *Eur Respir J* 2010; 35: 479–95.
- Odgerel CO, Takahashi K, Sorahan T, Driscoll T, Fitzmaurice C, Yoko-O M, et al. Estimation of the global burden of mesothelioma deaths from incomplete national mortality data. *Occup Environ Med* 2017; 74: 851–8.
- Brown T, Darnton A, Fortunato L, Rushton L, Group BOCBS. Occupational cancer in Britain. Respiratory cancer sites: larynx, lung and mesothelioma. *Br J Cancer* 2012; 107 (Suppl 1): S56–70.
- Lanphear BP, Buncher CR. Latent period for malignant mesothelioma of occupational origin. *J Occup Med* 1992; 34: 718–21.
- Yang H, Testa JR, Carbone M. Mesothelioma epidemiology, carcinogenesis, and pathogenesis. *Curr Treat Options Oncol* 2008; 9: 147–57.
- Travis WD BE, Muller-Hermelink HK, et al. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics. Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. IARC, Lyon, 2004.
- Pass HI, Vogelzang N, Hahn S, Carbone M. Malignant pleural mesothelioma. *Curr Prob Cancer* 2004; 28: 93–174.
- Robinson BW, Musk AW, Lake RA. Malignant mesothelioma. *Lancet* 2005; 366: 397–408.
- Succony L, Blyth KG, Rintoul RC. There is insufficient evidence to support a screening programme for malignant pleural mesothelioma. *Shanghai Chest* 2018; doi: 10.21037/shc.2018.05.04.
- Tsim S, Stobo DB, Alexander L, Kelly C, Blyth KG. The diagnostic performance of routinely acquired and reported computed tomography imaging in patients presenting with suspected pleural malignancy. *Lung Cancer* 2017; 103: 38–43.
- Rusch V, Baldini EH, Bueno R, De Perrot M, Flores R, Hasegawa S, et al. The role of surgical cytoreduction in the treatment of malignant pleural mesothelioma: meeting summary of the International Mesothelioma Interest Group Congress, September 11–14, 2012, Boston, Mass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2013; 145: 909–10.
- Greillier L, Cavailles A, Fraticelli A, Scherpereel A, Barlesi F, Tassi G, et al. Accuracy of pleural biopsy using thoracoscopy for the diagnosis of histologic subtype in patients with malignant pleural mesothelioma. *Cancer* 2007; 110: 2248–52.
- Ordóñez NG. Application of immunohistochemistry in the diagnosis of epithelioid mesothelioma: a review and update. *Human Pathology* 2013; 44: 1–19.
- Baumann F, Flores E, Napolitano A, Kanodia S, Taioli E, Pass H, et al. Mesothelioma patients with germline BAP1 mutations have 7-fold improved long-term survival. *Carcinogenesis* 2015; 36: 76–81.
- McGregor SM, Dunning R, Hyjek E, Vigneswaran W, Husain AN, Krausz T. BAP1 facilitates diagnostic objectivity, classification, and prognostication in malignant pleural mesothelioma. *Human Pathology* 2015; 46: 1670–8.
- Nguyen BH, Montgomery R, Fadia M, Wang J, Ali S. PD-L1 expression associated with worse survival outcome in malignant pleural mesothelioma. *Asia Pac J Clin Oncol* 2018; 14: 69–73.
- Guo G, Chmielecki J, Goparaju C, Heguy A, Dolgalev I, Carbone M, et al.

- Whole-exome sequencing reveals frequent genetic alterations in BAP1, NF2, CDKN2A, and CUL1 in malignant pleural mesothelioma. *Cancer Res* 2015; 75: 264–9.
24. Bueno R, Stawiski EW, Goldstein LD, Durinck S, De Rienzo A, Modrusan Z, et al. Comprehensive genomic analysis of malignant pleural mesothelioma identifies recurrent mutations, gene fusions and splicing alterations. *Nat Genet* 2016; 48: 407–16.
25. Scherpereel A, Grigoriu B, Conti M, Gey T, Gregoire M, Copin MC, et al. Soluble mesothelin-related peptides in the diagnosis of malignant pleural mesothelioma. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 1155–60.
26. Pass HI, Lott D, Lonardo F, Harbut M, Liu Z, Tang N, et al. Asbestos exposure, pleural mesothelioma, and serum osteopontin levels. *New Engl J Med* 2005; 353: 1564–73.
27. Pass HI, Levin SM, Harbut MR, Melamed J, Chiriboga L, Donington J, et al. Fibulin-3 as a blood and effusion biomarker for pleural mesothelioma. *New Engl J Med* 2012; 367: 1417–27.
28. Tabata C, Shibata E, Tabata R, Kane-mura S, Mikami K, Nogi Y, et al. Serum HMGB1 as a prognostic marker for malignant pleural mesothelioma. *BMC Cancer* 2013; 13: 205.
29. Watzka SB, Posch F, Pass HI, Huftejt M, Bernhard D, Hannigan GE, Muller MR. Detection of integrin-linked kinase in the serum of patients with malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011; 142: 384–9.
30. Watzka SB, Posch F, Pass HI, Flores RM, Hannigan GE, Bernhard D, Weber M, Mueller MR. Serum concentration of integrin-linked kinase in malignant pleural mesothelioma and after asbestos exposure. *Eur J Cardio-Thoracic Surg* 2013; 43: 940–5.
31. Kim ES, Roy UB, Ersek JL, King J, Smith RA, Martin N, et al. Updates regarding biomarker testing for non-small cell lung cancer: considerations from the National Lung Cancer Roundtable. *J Thoracic Oncol* 2019; 14: 338–42.
32. Tsim S, Kelly C, Alexander L, McCormick C, Thomson F, Woodward R, et al. Diagnostic and prognostic biomarkers in the rational assessment of mesothelioma (DIAPHRAGM) study: protocol of a prospective, multicentre, observational study. *BMJ Open* 2016; 6: e013324.
33. Armato SG, Nowak AK. Revised modified response evaluation criteria in solid tumors for assessment of response in malignant pleural mesothelioma (Version 1.1). *J Thoracic Oncol* 2018; 13: 1012–21.
34. Pass HI, Temeck BK, Kranda K, Steinberg SM, Feuerstein IR. Preoperative tumor volume is associated with outcome in malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998; 115: 310–7; discussion 317–8.
35. Rusch VW, Gill R, Mitchell A, Naidich D, Rice DC, Pass HI, et al. Group MMVCS: A multicenter study of volumetric computed tomography for staging malignant pleural mesothelioma. *Ann Thoracic Surg* 2016; 102: 1059–66.
36. Wang ZJ, Reddy GP, Gotway MB, Higgins CB, Jablons DM, Ramaswamy M, et al. Malignant pleural mesothelioma: evaluation with CT, MR imaging, and PET. *Radiographics* 2004; 24: 105–19.
37. Nowak AK, Chansky K, Rice DC, Pass HI, Kindler HL, Shemanski L, et al. The IASLC Mesothelioma Staging Project: Proposals for revisions of the T descriptors in the forthcoming eighth edition of the TNM classification for Pleural Mesothelioma. *J Thoracic Oncol* 2016; 11: 2089–99.
38. Rice D, Chansky K, Nowak A, Pass H, Kindler H, Shemanski L, et al. The IASLC Mesothelioma Staging Project: Proposals for revisions of the N descriptors in the forthcoming eighth edition of the TNM classification for pleural mesothelioma. *J Thoracic Oncol* 2016; 11: 2100–1.
39. Rusch VW, Chansky K, Kindler HL, Nowak AK, Pass HI, Rice DC, et al. The IASLC Mesothelioma Staging Project: Proposals for the M descriptors and for revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (eighth) edition of the TNM classification for mesothelioma. *J Thoracic Oncol* 2016; 11: 2112–9.
40. Ray M, Kindler HL. Malignant pleural mesothelioma: an update on biomarkers and treatment. *Chest* 2009; 136: 888–96.
41. Herndon JE, Green MR, Chahinian AP, Corson JM, Suzuki Y, Vogelzang NJ. Factors predictive of survival among 337 patients with mesothelioma treated between 1984 and 1994 by the Cancer and Leukemia Group B. *Chest* 1998; 113: 723–31.
42. Curran D, Sahnoud T, Therasse P, van Meerbeeck J, Postmus PE, Giaccone G. Prognostic factors in patients with pleural mesothelioma: the European Organization for Research and Treatment of Cancer experience. *J Clin Oncol* 1998; 16: 145–52.
43. Fennell DA, Parmar A, Shamash J, Evans MT, Sheaff MT, Sylvester R, et al. Statistical validation of the EORTC prognostic model for malignant pleural mesothelioma based on three consecutive phase II trials. *J Clin Oncol* 2005; 23: 184–9.
44. Brims FJ, Meniawy TM, Duffus I, de Fonseca D, Segal A, Creaney J, et al. A novel clinical prediction model for prognosis in malignant pleural mesothelioma using decision tree analysis. *J Thoracic Oncol* 2016; 11: 573–82.
45. Vogelzang NJ. Chemotherapy for malignant pleural mesothelioma. *Lancet* 2008; 371: 1640–2.
46. McAleer MF, Tsao AS, Liao Z. Radiotherapy in malignant pleural mesothelioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 75: 326–37.
47. Rusch VW, Giroux D, Kennedy C, Ruffini E, Cangir AK, Rice D, et al. Initial analysis of the international association for the study of lung cancer mesothelioma database. *J Thoracic Oncol* 2012; 7: 1631–9.
48. Taioli E, Wolf AS, Camacho-Rivera M, Kaufman A, Lee DS, Nicastri D, et al. Determinants of survival in malignant pleural mesothelioma: a surveillance, epidemiology, and end results (SEER) study of 14,228 patients. *PLoS One* 2015; 10: e0145039.
49. Santoro A, O'Brien ME, Stahel RA, Nackaerts K, Baas P, Karthaus M, et al. Pemetrexed plus cisplatin or pemetrexed plus carboplatin for chemo-naïve patients with malignant pleural mesothelioma: results of the International Expanded Access Program. *J Thoracic Oncol* 2008; 3: 756–63.
50. Flores RM, Krug LM, Rosenzweig KE, Venkatraman E, Vincent A, Heelan R, et al. Induction chemotherapy, extrapleural pneumonectomy, and postoperative high-dose radiotherapy for locally advanced malignant pleural mesothelioma: a phase II trial. *J Thoracic Oncol* 2006; 1: 289–95.
51. Krug LM, Pass HI, Rusch VW, Kindler HL, Sugarbaker DJ, Rosenzweig KE, et al. Multicenter phase II trial of neoadjuvant pemetrexed plus cisplatin followed by extrapleural pneumonectomy and radiation for malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 2009; 27: 3007–13.
52. Rea F, Marulli G, Bortolotti L, Breda C, Favaretto AG, Loriggiani L, Sartori F. Induction chemotherapy, extrapleural pneumonectomy (EPP) and adjuvant hemithoracic radiation in malignant pleural mesothelioma (MPM): Feasibility and results. *Lung Cancer* 2007; 57: 89–95.
53. Weder W, Kestenholz P, Taverna C, Bodis S, Lardinois D, Jerman M, Stahel RA. Neoadjuvant chemotherapy followed by extrapleural pneumonectomy in malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 2004; 22: 3451–7.
54. Weder W, Stahel RA, Bernhard J, Bodis S, Vogt P, Ballabeni P, et al. Multicenter trial of neo-adjuvant chemotherapy followed by extrapleural pneumonectomy in malignant pleural mesothelioma. *Ann Oncol* 2007; 18: 1196–202.
55. Van Schil PE, Baas P, Gaafar R, Maat AP, Van de Pol M, Hasan B, et al. Trimodality therapy for malignant pleural mesothelioma: results from an EORTC phase II multicentre trial. *Eur Respir J* 2010; 36: 1362–9.
56. Lang-Lazdunski L, Bille A, Lal R, Cane P, McLean E, Landau D, Steele J, Spicer J. Pleurectomy/decortication is superior to extrapleural pneumonectomy in the multimodality management of patients with malignant pleural mesothelioma. *J Thoracic Oncol* 2012; 7: 737–43.
57. Tsao AS, Harun N, Lee JJ, Heymach J, Pisters K, Hong WK, et al. Phase I trial of cisplatin, pemetrexed, and imatinib mesylate in chemo-naïve patients with unresectable malignant pleural mesothelioma. *Clin Lung Cancer* 2014; 15: 197–201.
58. O'Brien ME, Gaafar RM, Popat S, Grossi F, Price A, Talbot DC, et al. Phase II study of first-line bortezomib and cisplatin in malignant pleural mesothelioma and prospective validation of progression free survival rate as a primary end-point for mesothelioma clinical trials (European Organisation for Research and Treatment of Cancer 08052). *Eur J Cancer* 2013; 49: 2815–22.
59. Calabro L, Morra A, Fonsatti E, Cutaia O, Amato G, Giannarelli D, et al. Tremelimumab for patients with chemotherapy-resistant advanced malignant mesothelioma: an open-label, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncology* 2013; 14: 1104–11.
60. Ceresoli GL, Zucali PA, Mencoboni M, Botta M, Grossi F, Cortinovis D, et al. Phase II study of pemetrexed and carboplatin plus bevacizumab as first-line therapy in malignant pleural mesothelioma. *Br J Cancer* 2013; 109: 552–8.
61. Zalcman G, Mazieres J, Margery J, Greillier L, Audigier-Valette C, Moro-Sibilot D, et al. Bevacizumab for newly diagnosed pleural mesothelioma in the Mesothelioma Avastin Cisplatin Pemetrexed Study (MAPS): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2016; 387: 1405–14.
62. Nowak AK, Brown C, Millward MJ, Creaney J, Byrne MJ, Hughes B, et al. A phase II clinical trial of the vascular disrupting agent BNC105P as second line chemotherapy for advanced malignant pleural mesothelioma. *Lung Cancer* 2013; 81: 422–7.
63. Papa S, Popat S, Shah R, Prevost AT, Lal R, McLennan B, et al. Phase 2 study of sorafenib in malignant mesothelioma previously treated with platinum-containing chemotherapy. *J Thoracic Oncol* 2013; 8: 783–7.
64. Alley EW, Lopez J, Santoro A, Morosky A, Saraf S, Piperdi B, van Brummelen E. Clinical safety and activity of pembrolizumab in patients with malignant pleural mesothelioma (KEYNOTE-028): preliminary results from a non-randomised, open-label, phase 1b trial. *Lancet Oncology* 2017; 18: 623–30.
65. Williams T, Duraid H, Watson S, Durkin A, Todd K, Kindler HL, Vigneswaran WT. Extended pleurectomy and decortication for malignant pleural mesothelioma is an effective and safe cytoreductive surgery in the elderly. *Ann Thoracic Surg* 2015; 100: 1868–74.
66. Rice D, Rusch V, Pass H, Asamura H, Nakano T, Edwards J, Giroux DJ, et al. Recommendations for uniform definitions of surgical techniques for malignant pleural mesothelioma: a consensus report of the international association for the study of lung cancer international staging committee and the international mesothelioma interest group. *J Thoracic Oncol* 2011; 6: 1304–12.
67. Flores RM, Pass HI, Seshan VE, Dycoco J, Zakowski M, Carbone M, et al. Extrapleural pneumonectomy versus pleurectomy/decortication in the surgical management of malignant pleural mesothelioma: results in 663 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008; 135: 620–6, 626 e621–623.
68. Nakas A, Trousse DS, Martin-Ucar AE, Waller DA. Open lung-sparing surgery for malignant pleural mesothelioma: the benefits of a radical approach within multimodality therapy. *Eur J Cardio-thoracic Surg* 2008; 34: 886–91.
69. Cao C, Tian DH, Pataky KA, Yan TD. Systematic review of pleurectomy in the treatment of malignant pleural mesothelioma. *Lung Cancer* 2013; 81: 319–27.
70. Cao C, Tian D, Park J, Allan J, Pataky KA, Yan TD. A systematic review and meta-analysis of surgical treatments for malignant pleural mesothelioma. *Lung Cancer* 2014; 83: 240–5.
71. Bolukbas S, Eberlein M, Schirren J. Prospective study on functional results after lung-sparing radical pleurectomy in the management of malignant pleural mesothelioma. *J Thoracic Oncol* 2012; 7: 900–5.
72. Taioli E, Wolf AS, Flores RM. Meta-analysis of survival after pleurectomy decortication versus extrapleural pneumonectomy in mesothelioma. *Ann Thoracic Surg* 2015; 99: 472–80.
73. Sugarbaker DJ, Flores RM, Jaklitsch MT, Richards WG, Strauss GM, Corson JM, et al. Resection margins, extrapleural nodal status, and cell type determine postoperative long-term survival in trimodality therapy of malignant pleural mesothelioma: results in 183 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999; 117: 54–63; discussion 63–5.
74. Ried M, Potzger T, Braune N, Neu R, Zausig Y, Schalke B, et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intrathoracic chemotherapy perfusion for malignant pleural tumours: perioperative management and clinical experience. *Eur J Cardio-thoracic Surg* 2013; 43: 801–7.
75. Friedberg JS, Culligan MJ, Mick R, Stevenson J, Hahn SM, Sterman D, et al. Radical pleurectomy and intraoperative photodynamic therapy for malignant pleural mesothelioma. *Ann Thoracic Surg* 2012; 93: 1658–65; discussion 1665–7.
76. Rintoul RC, Ritchie AJ, Edwards JG, Waller DA, Coonar AS, Bennett M, et al. Efficacy and cost of video-assisted thoracoscopic partial pleurectomy versus talc pleurodesis in patients with malignant pleural mesothelioma (MesoVATS): an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet* 2014; 384: 1118–27.
77. Rosenzweig KE, Zauderer MG, Laser B, Krug LM, Yorke E, Sima CS, et al. Pleural intensity-modulated radiotherapy for malignant pleural mesothelioma. *Int J Radiat Oncol, Biol, Phys* 2012; 83: 1278–83.
78. Gupta V, Krug LM, Laser B, Hudka K, Flores R, Rusch VW, Rosenzweig KE. Patterns of local and nodal failure in malignant pleural mesothelioma after extrapleural pneumonectomy and photon-electron radiotherapy. *J Thoracic Oncol* 2009; 4: 746–50.
79. Soldera SV, Kavanagh J, Pintilie M, Leighi NB, de Perrot M, Cho J, et al. Systemic therapy use and outcomes after relapse from preoperative radiation and extrapleural pneumonectomy for malignant pleural mesothelioma. *Oncologist* 2019; 24: e510–e517.

Positive Auswirkungen einer restriktiven Tabakpolitik

M. Neuberger

Kurzfassung: Die Raucherprävalenz in Europa ist noch immer höher als auf anderen Kontinenten wie Australien oder Amerika [1, 2]. In den späten 2000er Jahren gelang es in Nordeuropa, den Rauchbeginn bei Jugendlichen auf 20 pro 1000 und Jahr zu reduzieren, aber in anderen Teilen Europas beginnen noch immer untragbar viele Jugendliche mit dem Rauchen [3] und die Rauchanfänger werden immer jünger, weil das Marketing der Tabakindustrie erfolgreicher war als die Tabakkontrolle [4]. Dieses Review analysiert Gesundheitsgewinne restriktiver Tabakgesetze und ihrer Implementierung.

Schlussfolgerung: Preis und Marketing von Tabakprodukten und E-Zigaretten müssen reguliert und rauchfreie Areale vergrößert werden, um eine Reduktion des Nikotinkonsums zu erzielen. Die Implementierung des Nichtraucherschutzes an allen Arbeitsplätzen einschließlich der Gastronomie führt zu großen und nachhaltigen Reduktionen von Spitalsauf-

nahmen wegen kardiovaskulärer und respiratorischer Erkrankungen bei Erwachsenen und zu einer Abnahme von Frühgeburten und Spitalsaufnahmen von Kindern und Jugendlichen wegen Asthma.

Schlüsselwörter: Tabak, E-Zigaretten, Politik, Herzinfarkt, Schlaganfall, Lungenentzündung, COPD

Abstract: Positive effects of a restrictive tobacco policy. In Europe smoking prevalence is still higher than in other continents like Australia or America [1, 2]. North Europe succeeded to reduce smoking initiation during late adolescence by the late 2000s to 20 per 1000/year, but in other parts of Europe smoking initiation is still unacceptably high among adolescents [3] and the starting age decreased, be-

cause youth marketing of the tobacco industry was more successful than tobacco control [4]. This review analyses health benefits of a more restrictive tobacco legislation and implementation.

Conclusion: To reduce nicotine consumption price and marketing of tobacco products and e-cigarettes need to be regulated and smoke-free environments enlarged. The implementation of smoke-free legislation at all work places including the hospitality industry is followed by large and persistent reductions of hospital admissions from cardiovascular and respiratory diseases in adults and reductions of premature births and admissions for asthma in children and adolescents. *J Pneumologie* 2019; 7 (2): 11–5.

Keywords: tobacco, e-cigarettes, policy, myocardial infarction, stroke, pneumonia, COPD

■ Konsum von Nikotinprodukten und kardiopulmonale Erkrankungen

Experimentelle und epidemiologische Studien wiesen Kausalzusammenhänge zwischen aktivem oder passivem Rauchen und akuten bzw. chronischen kardiopulmonalen Erkrankungen nach [5–8]. Schon das aktive oder passive Rauchen der Mutter kann beim Kind zu Herz- und Lungenerkrankungen führen und auch die Zigaretten des Vaters haben darauf Einfluss [9]. Sowohl pränatale wie postnatale Exposition gegenüber Nikotinprodukten fördert respiratorische Symptome und Asthma [8, 10], beeinträchtigt die Lungenfunktion des Kindes [8, 11], ist ein Risiko für plötzlichen Säuglingstod [12–14], erleichtert virale und bakterielle Infekte, mitunter tödliche Pneumonien [12, 15], stört die Erweiterbarkeit kleiner Arterien und fördert Arteriosklerose [7]. Während die Kausalität der Beziehung zwischen Passivrauchen und Herzinfarkt, Insult und anderen kardiovaskulären sowie verschiedenen Krebs-Erkrankungen durch zahlreiche Kohortenstudien untermauert ist [1, 5, 7], liegen bisher zu E-Zigaretten nur Querschnittsstudien vor, die Zusammenhänge mit Herzinfarkten beschreiben [16, 17].

Doch sind in der Arbeits- und Umweltmedizin Krankheitsursachen meist erst im Querschnitt als Risikofaktoren und dann später als kausal identifiziert worden. Außerdem fand sich kein Hinweis auf einen Wechsel von Herzinfarktpatienten zu E-Zigaretten, sondern auf eine Zunahme von Infarkten mit der Intensität des E-Zigarettenkonsums, wobei abwechselndes Rauchen und „Dampfen“ ein höheres Infarktrisiko zeigte als Rauchen allein [17, 18]. Im Aerosol von E-Zigaretten wurden Nanopartikel, freie Radikale, Reiz- und Giftstoffe, wie z. B.

Schwermetalle, sowie krebsfördernde Stoffe nachgewiesen [19], ebenso im Harn und Speichel ihrer Konsumenten [19, 20]. Außerdem wird Krebs auch durch Nikotin gefördert [21–23]. Das gleiche gilt für erhitzten Tabak, der zwar weniger Schadstoffe als verbrannter Tabak abgibt, aber mehr als E-Zigaretten [24], und der Arterien [7, 25] und Lunge [26, 27] vermutlich ähnlich schädigt wie Tabakrauch. Schäden durch Passivrauchen und Passivdampfen [7] entfallen beim Lutsch- und Schnupftabak, aber sein Konsum fördert ischämische Herzkrankheiten [28] und das Risiko, an einem Herzinfarkt zu sterben, wird durch rauchfreien Tabak um 30 % erhöht [29].

■ Pathogenese kardiopulmonaler Erkrankungen durch Nikotinprodukte

Tabakrauch schädigt primär die mukoziliäre Clearance und freie Radikale aus dem Tabakrauch führen zu oxidativem Stress und locken Immunzellen an, die eine lokale Entzündung unterhalten. Die dabei freigesetzten Enzyme führen zur Verdickung der Atemwege und zum Abbau von Fasern, die die Bronchiolen offen halten, sodass diese beim Ausatmen zusammenfallen und die Luft in den Alveolen bleibt. Die von Immunzellen ständig freigesetzten Entzündungsstoffe zerstören schließlich auch die Wände der Alveolen [30].

Genotoxische Substanzen können nach Bindung an die DNA zu bleibenden Mutationen führen, was in Genen, die Zellteilung und Zellwachstum steuern, zur Krebsentstehung führen kann. Nikotin wirkt vor allem epigenetisch, indem es Zellproliferation fördert, Apoptose (zur Elimination von Krebszellen) hemmt und die für das Wachstum des Tumors wichtige Gefäßneubildung unterstützt [21, 30].

Rascher als das Krebsrisiko steigt das Herz-Kreislaufisiko mit der Dauer des Passivrauchens [7, 31]. In einer europäischen Kohorte wurde pro Stunde täglichen Passivrauchens ein Hazard von 1,25 [32] errechnet und eine Metaanalyse fand für Passiv-

Eingelangt am: 28.06.2019, angenommen nach Review: 09.07.2019

Aus dem Zentrum für Public Health, Medizinische Universität Wien

Korrespondenzadresse: Univ.-Prof. Dr. Manfred Neuberger, Medizinische Universität Wien (Zentrum f. Public Health), Österr. Akademie der Wissenschaften (Komm. f. Klima & Luftqualität), A-1090 Wien, Kinderspitalgasse 15, E-mail: manfred.neuberger@meduniwien.ac.at

rauchen ein relatives Risiko von 1,35 (95 % CI: 1,22–1,50) für Insult und von 1,27 (95 % CI: 1,10–1,48) für ischämische Herzkrankheiten [33], was mit dem Risiko leichten Aktivrauchens vergleichbar ist [31, 34]. Die Ursache dafür liegt in dem steilen Anstieg des kardiovaskulären Risikos schon bei geringen Belastungen, beginnend mit endothelialer Dysfunktion und Versteifung von Arterien, Herzrhythmus- und Gerinnungsstörungen sowie Entzündungsvorgängen infolge (ultra-) feiner Partikel und freier Radikale [7, 21, 34]. Das kardiovaskuläre Risiko bildet sich nach Wegfall des Passivrauchens [35–37] oder einem Stopp des Aktivrauchens [38, 39] rascher zurück als das Krebsrisiko.

Beim Aerosol von E-Zigaretten und erhitztem Tabak scheinen ähnliche Mechanismen wirksam zu werden wie bei Tabakrauch [7, 40–45]. Die Infektionsanfälligkeit für Bakterien und Viren wird erhöht [46] und Sauerstoffradikale unterhalten in Lunge und Gefäßendothel eine Entzündung [47, 48]. Nikotinhaltige E-Zigaretten beeinträchtigen die mukoziliäre Clearance [49], versteifen Arterien, erhöhen den Blutdruck [50, 51] und auch das Aerosol von erhitztem Tabak verursacht eine endotheliale Dysfunktion [52].

■ Tabak- und Nikotinrestriktion

Die Abnahme der Gesundheitsrisiken nach einem endgültigen Rauchstopp sind gut belegt [53–56], auch in fortgeschrittenem Alter [57] und bei Gewichtszunahme [58]. Dagegen bleibt das Gesundheitsrisiko relativ hoch, wenn der Tabakkonsum nur reduziert wird, ebenso die Rückfallgefährdung in frühere Gewohnheiten [59–62]. Eine Reduktion des Konsums kann daher nur als unmittelbare Vorbereitung eines bereits festgelegten, vollkommenen Rauchstopps empfohlen werden.

Eine gesetzliche Begrenzung des Nikotingehaltes von Tabakwaren und verwandten Erzeugnissen ist wegen der Suchtwirkung erforderlich, doch ist die in den USA geplante, radikale Senkung wegen des möglichen kompensatorischen Rauchens (mit erhöhter Aufnahme anderer Gifte) umstritten [63]. In England werden E-Zigaretten propagiert, die gegenüber verbranntem Tabak den Vorteil geringerer Pyrolyseprodukte haben [19]. Doch werden diese meist aromatisierten Produkte von Jugendlichen als Einstiegsdroge in die Nikotinsucht verwendet, sind gefährlicher als der nach Arzneimittelgesetzen kontrollierte Nikotinersatz und können wegen der Aufrechterhaltung des Rauchrituals mit Nikotinzufuhr einen Ausstieg aus der Sucht vereiteln, sodass es zum Rückfall ins Tabakrauchen oder der abwechselnden Verwendung von Tabak- und E-Zigaretten kommt, wodurch das Gesundheitsrisiko weiter ansteigt [7, 18, 19, 64–67]. Auch beim erhitzten Tabak besteht wie bei E-Zigaretten das Hauptproblem darin, dass beim Marketing in den Händen der Tabakindustrie die „Risikominderung“ nur als Vorwand dient, um rücksichtslose Profite zu machen [68]. Ähnlich ist die Situation beim Oraltabak, der allerdings den Vorteil hat, dass ihn niemand passiv konsumieren muss.

■ Gesundheitsgewinn durch Tabak- und Nikotinrestriktion

Nach Einführung rauchfreier Arbeitsplätze und Gaststätten kam es nicht nur in der Belegschaft zur Verbesserung der Lungenfunktion und Abnahme respiratorischer Beschwerden [69,

70], sondern auch in der Bevölkerung zu raschen und nachhaltigen Rückgängen von akutem Koronarsyndrom, Herzinfarkten, Zerebralinsulten und respiratorischen Erkrankungen, wobei die schnellsten Rückgänge auf den Wegfall des Passivrauchens bei Risikopersonen zurück geführt wurden [71–75]. Die Nachhaltigkeit der Gesundheitsgewinne ist nicht nur mit dem Wegfall chronischer und Spät-Folgen des Passivrauchens, sondern auch dadurch zu erklären, dass Raucher vermehrt zum Rauchstopp animiert und Ex-Raucher seltener rückfällig werden und dass weniger Jugendliche mit dem Rauchen beginnen [76].

Die konsequente Einführung einer rauchfreien Gastronomie lässt einen Rückgang von Spitalsaufnahmen wegen Herzinfarkt um 15 % und wegen Schlaganfall um 16 % erwarten, wie eine Meta-Studie (basierend auf 45 Einzelstudien) zeigte [77]. Eine andere Metaanalyse von 41 Studien zu Spitalsaufnahmen von Kindern und Jugendlichen ergab nach erfolgreicher Einführung des gesetzlichen Nichtraucherschutzes 19 % weniger Lungenentzündungen, 10 % weniger Asthmaanfälle und 4 % weniger Frühgeburten [78]. Offensichtlich machen Rauchverbote in öffentlich zugänglichen Räumen wie Gaststätten den Rauchern die Gefährlichkeit ihrer Emissionen erst bewusst, sodass sie in der Folge auch im eigenen Heim oder Auto nicht mehr vor Kindern und Schwangeren rauchen [79].

Wirtschaftliche Gewinne durch Tabakrestriktion wurden in diesem Review nicht behandelt, aber der Einführung rauchfreier Arbeitsplätze folgte auch eine Erhöhung der Produktivität und Mitarbeiterzufriedenheit, eine Senkung der Krankenstände und der Reinigungs- und Versicherungskosten. Jedenfalls liegt es sowohl im gesundheitlichen wie im volkswirtschaftlichen Interesse, das Rauchen zu denormalisieren, damit seine soziale Akzeptanz sinkt, indem Rauch als Luftverschmutzung bewusst wird, die Verführung Jugendlicher erschwert und Rauchern das Aufhören erleichtert wird. Weltbank und Weltgesundheitsorganisation gaben Anleitungen für fiskalische, legislative und andere Maßnahmen zur Reduktion des Tabakkonsums [80, 81]. Basis dafür ist die Implementierung des WHO-Rahmenübereinkommens zur Tabakkontrolle (FCTC), das von 181 Staaten – darunter alle EU-Staaten – ratifiziert, aber in einigen Ländern Mittel- und Osteuropas bisher noch nicht befriedigend umgesetzt wurde. So hat z. B. Österreich zwar das FCTC-Protokoll zur Schmuggelbekämpfung als erster EU-Staat ratifiziert, ist aber bei der Umsetzung anderer wesentlicher Vereinbarungen säumig [82, 83]. Von den in Tabelle 1 geforderten Maßnahmen wurden bisher nur die rauchfreien Schulen umgesetzt und Gesetze zum Rauchverbot im Auto beim Mitführen Minderjähriger erlassen sowie die Altersgrenze zum legalen Erwerb von Tabakwaren auf 18 Jahre angehoben, aber die Überwachung dieser Gesetze ist schlecht geregelt und versagt daher meist in der Praxis [4, 83–85].

Unverständlich war das Urteil des Österreichischen Verfassungsgerichtshofes, der in Bezug auf den Arbeitnehmerschutz feststellte, „dass die Rechtsordnung in vielfachem Zusammenhang menschliche Verhaltensweisen akzeptiert, die auf die eine oder andere Weise (auch erhebliche) negative Auswirkungen für andere Menschen oder die Allgemeinheit haben können, weil der Gesetzgeber den Freiheitsgewinn höher bewertet als die nachteiligen Folgen“ und somit die Klage der Stadt Wien und betroffener Wirte, Kellner und Gäste abwies und

Tabelle 1: Empfehlungen der Österreichischen Ärzteininitative zur Tabakkontrolle (mod. nach [83])**Sofort umsetzbare Maßnahmen**

- Reduzierung der Kontakte politischer Entscheidungsträger zur Tabakindustrie und ihrem Vertriebssystem auf das in CoP-3 zu Artikel 5.3 FCTC genannte Ausmaß. Protokollierung und Transparenz dieser Kontakte.
- Einstellung staatlicher Förderungen bei Verstoß von Medien gegen Artikel 13 FCTC.
- Erhöhung der Tabaksteuer um 5 Cent pro Packung (20 Stk.), zweckgewidmet für Tabakprävention (3 Cent), Rauchertherapie und Schmuggelbekämpfung (je 1 Cent).
- Ausnahmslos rauchfreie Schulen, Arbeitsplätze, Lokale (im ersten Jahr unterstützt durch Exekutive) und Geschäfte (inkl. Clubs und Trafiken), Spitäler und Gesundheitseinrichtungen, alle Personenverkehrsmittel, Privatautos beim Mitführen Minderjähriger, Kinderspielplätze.
- Anhebung der Altersgrenze für alle Zigaretten und Tabakwaren auf 18 Jahre und Kontrolle des Verkaufsverbots durch Testkäufe.
- Verbot von Zigarettenautomaten und jeder Außenwerbung für Tabakprodukte und verwandte Erzeugnisse.
- Verbot von Gratiszigaretten.
- Streichung von Ausnahmen (Aromazusätze, Warnung) für Zigarren, Zigarillos und Pfeifentabake.

Kurz- bis mittelfristig umsetzbare Maßnahmen

- Beschränkung des Tabak- und Zigarettenhandels auf lizenzierte Verkaufsstellen, die Tabakprodukte und verwandte Erzeugnisse weder bewerben noch zur Schau stellen (Artikel 16 FCTC) oder diese Waren ausschließlich anbieten und Minderjährigen keinen Zutritt gewähren.
- Einheitsverpackungen für Zigaretten, keine Werbefläche ohne Warnbilder.
- TV-Sendezeit 90 Minuten / Monat einführen, zu Gefahren von Tabak, Nikotin, Passivrauchen etc.
- Aufnahme von Tabakprävention und Rauchertherapie (alters-, bildungs- und gendergerecht) in die Curricula von Gesundheitsberufen.
- Aufnahme der Raucherberatung in den Leistungskatalog der Krankenkassen.
- Raucherräume in Hotels erst nach Freigabe durch die Behörde (Lüftung, Unterdruck etc.).
- Einschränkung der Rauchmöglichkeiten in der Öffentlichkeit (Haltestellen, Stadien etc.).
- Repräsentative Erhebungen zum Raucherstatus (Bevölkerung alle zwei bis drei Jahre, Vorbildberufe) und zur Wirksamkeit der Tabakprävention und Rauchertherapie.

das Rauchen in der Gastronomie als verfassungskonform erklärte. Nachdem der österreichische Vizekanzler zurücktreten musste und der Kanzler das Vertrauen des Parlaments verlor, wurde aber schließlich auch den Österreichern eine rauchfreie Gastronomie ab 01.11.2019 in Aussicht gestellt¹⁾.

Dieses Beispiel zeigt, welchen Nachholbedarf manche Länder in Europa bei der Tabakkontrolle gemäß FCTC noch haben, die sich anderswo bereits bewährt hat [4, 86, 87]. Positiv ist anzumerken, dass Österreich Wasserpfeifen (Shisha) und E-Zigaretten bei den Verboten von Werbung, Versandhandel und Verwendung den Tabakzigaretten gleichgestellt hat. Denn Wasserpfeifenrauch enthält vergleichbare Gifte und Karzinogene wie Tabakzigaretten (darunter Kohlenmonoxid und Schwermetalle in hoher Konzentration) und verursacht ähnliche Krankheiten [88]. Bei E-Zigaretten sind die Erfahrungen noch zu kurz, aber die Praxis der Überwachung und die Ergebnisse bisheriger Studien rechtfertigen die Gleichstellung mit Tabakprodukten bei Werbung, Versandhandel und Verwendung [7, 16–20].

Tabelle 2: Diagnose von Verdachtsfällen der akuten „Dampferkrankheit“ (nach [89, 90, 92])

Tage bis Wochen nach E-Zigaretten-Konsum können folgende akute Symptome auftreten:

- Kopfschmerz, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall
- Fieber, Leukozytose, Mattigkeit, Schwindel
- Husten, Dyspnoe, Brustschmerz, ARDS
- Beidseitige Pneumonien (CT nötig) ohne Infekt
- Evt. BAL: Neutrophile, Lipide in Makrophagen

■ Neuentdeckte akute Gefahren von E-Zigaretten und erhitztem Tabak

Heuer wurden in den USA 805 akute Erkrankungen nach Konsum verschiedener E-Zigaretten gemeldet. Die Ursachenforschung ist noch nicht abgeschlossen, doch war bei etwa 380 Fällen aus 38 Staaten, die bis 12.09.2019 dem CDC aus 36 Staaten gemeldet wurden, ein Kausalzusammenhang wahrscheinlich, was bereits eine Woche später auf 530 Fälle korrigiert wurde. Anfangs wurde die Beimischung von Tetrahydrocannabinol- (THC-) oder Cannabidiol- (CBD-) Ölen verantwortlich gemacht, für die es sogar im Internet Anleitungen gibt, aber nachdem auch Konsumenten betroffen waren, die kein Cannabis konsumierten und nach E-Zigarettenkonsum (ohne Vitamin-E-Azetat) ebenfalls schwere respiratorische und gastrointestinale Symptome entwickelten, wurde diese Hypothese wieder verworfen. Die meist jugendlichen Patienten zeigten Symptome eines ARDS sowie atypische beidseitige Pneumonien (die manchmal erst im CT erkennbar waren) ohne nachweisbare Infektionserreger. Fulminante Krankheitsverläufe forderten Intensivbehandlung mit Beatmung und bis her sind 12 Patienten verstorben [93].

Die Heterogenität dieses Krankheitsbildes mit toxischem Lungenversagen ist möglicherweise mit Immunreaktionen auf verschiedene Schadstoffkombinationen (Nikotin, Lösungsmittel, Carbonyle, Schwermetalle, Aromen, Diacetyl, bakterielle Endotoxine, Glukane, Mykotoxine, Suchtverstärker, Appetitzügler, Potenzmittel, allergene oder gerinnungshemmende Geschmacksstoffe) zu erklären, da es unzählige E-Zigaretten-sorten gibt, deren Zusammensetzung bisher nicht wie bei Nikotinersatzprodukten nach Arzneimittelgesetzen kontrolliert wird. Dabei scheint neben der individuellen Disposition auch die Verteilung der Gifte auf der großen Oberfläche ultrafeiner inhalierter Tröpfchen eine Rolle zu spielen [19, 89, 90]. Das gilt auch für erhitzten Tabak, nach dessen Konsum in Japan schon 2016 eine akute eosinophile Pneumonie beobachtet wurde [91]. Symptome, die bei Lungenbeteiligung zur Meldung an die Gesundheitsbehörde führen sollten, zeigt die Tabelle 2.

■ Interessenkonflikt

Keiner.

Literatur:

1. World Health Organization: WHO report on the global tobacco epidemic 2017; <https://www.who.int/tobacco/global-report/2017/en/>
2. Neuberger M. Failure of tobacco control in Central Europe. *Occup Med Health Aff* 2013; 1: 109.
3. Marcon A, Pesce G, Calciano L, Bellisario V, Dharmage SC, Garcia-Aymerich J et al. Trends in smoking initiation in Europe over 40 years: A retrospective cohort study. *PLoS One* 2018; 13: e0201881.
4. Neuberger M. Tobacco control: prevention and cessation in Europe. *Memo* 2019; 12: 156–61.

¹⁾Beschlossen am 02.07.2019: <https://www.apa.at/Site/News.de.html?id=6249368848>

5. Centers for Disease Control. Health Effects of Secondhand Smoke. CDC 2018. https://www.cdc.gov/tobacco/data_statistics/fact_sheets/secondhand_smoke/health_effects/
6. Neuberger M. Innenluft und Passivrauch. *Der Pneumologe* 2018; 15: 254–62.
7. Neuberger M. Effects of involuntary smoking and vaping on the cardiovascular system. *Int J Occup Environ Med* 2019; 1: 10–8.
8. Jayes L, Haslam PL, Gratzou CG, Powell P, Britton J, Vardavas C et al. SmokeHaze: Systematic reviews and meta-analyses of the effects of smoking on respiratory health. *Chest* 2016; 150: 164–79.
9. Zhao L, Chen L, Yang T, Wang L, Wang T, Zhang S et al. Parental smoking and the risk of congenital heart defects in offspring: An updated meta-analysis of observational studies. *Eur J Prev Cardiol* 2019; doi: 10.1177/2047487319831367 [Epub ahead of print].
10. Pattenden S, Antova T, Neuberger M, Nikiforov B, De Sario M, Grize L et al. Parental smoking and children's respiratory health: independent effects of prenatal and postnatal exposure. *Tobacco Control* 2006; 15: 294–301.
11. Moshammer H, Hoek G, Luttmann-Gibson H, Neuberger M, Antova T, Gehring U et al. Parental smoking and lung function in children: an international study. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 1255–63.
12. Horak F, Fazekas T, Zacharasiewicz A, Eber E, Kiss H, Lichtenschopf A et al. [The Fetal Tobacco Syndrome – A statement of the Austrian Societies for General- and Family Medicine (ÖGAM), Gynecology and Obstetrics (ÖGGG), Hygiene, Microbiology and Preventive Medicine (ÖGMPP), Pediatrics and Adolescence Medicine (ÖGKJ) as well as Pneumology (ÖGP)]. *Wien Klin Wochenschr* 2012; 124: 129–45.
13. Anderson TM, Lavista Ferres JM, Ren SY, Moon RY, Goldstein RD, Ramirez JM et al. Maternal smoking before and during pregnancy and the risk of sudden unexpected infant death. *Pediatrics* 2019; 143 (4). doi: 10.1542/peds.2018-3325.
14. Mons U, Kahnert S. Neuberechnung der Tabak-attributablen Mortalität – Nationale und regionale Daten für Deutschland. *Gesundheitswesen* 2019; 81: 24–3.
15. Cao S, Yang C, Gan Y, Lu Z. The health effects of passive smoking: an overview of systematic reviews based on observational epidemiological evidence. *PLoS One* 2015; 10: e0139907.
16. Alzahrani T, Pena I, Temesgen N, Glantz SA. Association between electronic cigarette use and myocardial infarction. *Am J Prev Med* 2018; 55: 455–61.
17. Bhatta D, Glantz S. Electronic cigarette use and myocardial infarction among adults in the US population assessment of tobacco and health. *J Am Heart Assoc* 2019; 8: e012317.
18. Osei AD, Mirbolouk M, Orimoloye OA, Dzaye O, Uddin SMI, Benjamin EJ. Association between E-cigarette use and cardiovascular disease among never and current combustible-cigarette smokers. *Am J Med* 2019; 132: 949–54.e2.
19. Neuberger M. The electronic cigarette: a wolf in sheep's clothing. *Wien Klin Wschr* 2015; 127: 385–7.
20. Bustamante G, Ma B, Yakovlev G, Yershova K, Le C, Jensen J et al. Presence of the carcinogen N'-nitrosonornicotine in saliva of E-cigarette users. *Chem Res Toxicol* 2018; 31: 731–8.
21. Ginzel KH, Maritz GS, Marks DF, Neuberger M, Pauly JR, Polito JR et al. Nicotine for the fetus, the infant and the adolescent? *J Health Psychol* 2007; 12: 215–24.
22. Warren GW, Singh AK. Nicotine and lung cancer. *J Carcinog* 2013; 12: 1.
23. Bavarva JH, Tae H, McIver L, Garner HR. Nicotine and oxidative stress induced exomic variations are concordant and overrepresented in cancer-associated genes. *Oncotarget* 2014; 5: 4788–98.
24. Uchiyama S, Noguchi M, Takagi N, Hayashida H, Inaba Y, Ogura H et al. Simple determination of gaseous and particulate compounds generated from heated tobacco products. *Chem Res Toxicol* 2018; 31: 585–93.
25. Nabavizadeh P, Liu J, Havel CM, Ibrahim S, Derakhshandeh R, Jacob I et al. Vascular endothelial function is impaired by aerosol from a single IQOS HeatStick to the same extent as by cigarette smoke. *Tobacco Control* 2018; 27: s13–s19.
26. Sohail SS, Eapen MS, Naidu VGM, Sharma P. IQOS exposure impairs human airway cell homeostasis: direct comparison with traditional cigarette and e-cigarette. *ERJ Open Res* 2019; 5: 159–201.
27. Moazed F, Chun L, Matthay MA, Calfee CS, Gotts J. Assessment of industry data on pulmonary and immuno-suppressive effects of IQOS. *Tob Control* 2018; 27: s20–s25.
28. Gupta R, Gupta S, Sharma S, Sinha DN, Mehrotra R. Risk of coronary heart disease among smokeless tobacco users: results of systematic review and meta-analysis of global data. *Nicotine Tob Res* 2019; 21: 25–31.
29. Timberlake DS, Nikitin D, Johnson NJ, Altekruze SF. A longitudinal study of smokeless tobacco use and mortality in the United States. *Int J Cancer* 2017; 141: 264–70.
30. Goldkorn T, Filosto S, Chung S. Lung injury and lung cancer caused by cigarette smoke-induced oxidative stress: Molecular mechanisms and therapeutic opportunities involving the ceramide-generating machinery and epidermal growth factor receptor. *Antioxid Redox Signal* 2014; 21: 2149–74.
31. Whincup PH, Gilg JA, Emberson JR, Jarvis MJ, Feyerabend C, Bryant A, Walker M, Cook DG. Passive smoking and risk of coronary heart disease and stroke: prospective study with cotinine measurement. *BMJ* 2004; 329: 200–5.
32. Gallo V, Neasham D, Airolidi L, Ferrari P, Jenab M, Boffetta P et al. Second-hand smoke, cotinine levels, and risk of circulatory mortality in a large cohort study of never-smokers. *Epidemiology* 2010; 21: 207–14.
33. Fischer F, Kraemer A. Meta-analysis of the association between second-hand smoke exposure and ischaemic heart diseases, COPD and stroke. *BMC Public Health* 2015; 15: 1202.
34. Barnoya J, Glantz SA. Cardiovascular effects of secondhand smoke: nearly as large as smoking. *Circulation* 2005; 111: 2684–98.
35. Lightwood JM, Glantz SA. Declines in acute myocardial infarction after smoke-free laws and individual risk attributable to secondhand smoke. *Circulation* 2009; 120: 1373–9.
36. Stallings-Smith S, Zeka A, Goodman P, Kabir Z, Clancy L. Reductions in cardiovascular, cerebrovascular, and respiratory mortality following the national Irish smoking ban: interrupted time-series analysis. *PLoS One* 2013; 8: e62063.
37. Frazer K, Callinan JE, McHugh J, van Baarsel S, Clarke A, Doherty K et al. Legislative smoking bans for reducing harms from secondhand smoke exposure, smoking prevalence and tobacco consumption. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 2: CD005992.
38. Kenfield SA, Stampfer MJ, Rosner BA, Colditz GA. Smoking and smoking cessation in relation to mortality in women. *JAMA* 2008; 299: 2037–47.
39. Gellert C, Schöttker B, Müller H, Holleczek B, Brenner H. Impact of smoking and quitting on cardiovascular outcomes and risk advancement periods among older adults. *Eur J Epidemiol* 2013; 28: 649–58.
40. National Academies of Sciences, Engineering & Medicine. Public health consequences of e-cigarettes. The National Academies Press, Washington, DC, 2018.
41. Kopa PN, Pawliczak R. Effect of smoking on gene expression profile – overall mechanism, impact on respiratory system function, and reference to electronic cigarettes. *Toxicol Mech Methods* 2018; 28: 397–40.
42. Reinkovaitė V, Rodriguez IE, Karoor V, Rau A, Trinh BB, Deleynannis FW et al. The effects of electronic cigarette vapour on the lung: direct comparison to tobacco smoke. *Eur Respir J* 2018; 51: doi: 10.1183/13993003.01661-2017.
43. Bitzer ZT, Goel R, Reilly SM, Elias RJ, Silakov A, Foulds J et al. Effect of flavoring chemicals on free radical formation in electronic cigarette aerosols. *Free Radic Biol Med* 2018; 120: 72–9.
44. Muthumalage T, Prinz M, Ansah KO, Gerloff J, Sundar IK, Rahman I. Inflammatory and oxidative responses induced by exposure to commonly used e-cigarette flavoring chemicals and flavored e-liquids without nicotine. *Front Physiol* 2018; 8: 1130.
45. Lee HW, Park SH, Weng MW, Wang HT, Huang WC, Lepor H et al. E-cigarette smoke damages DNA and reduces repair activity in mouse lung, heart, and bladder as well as in human lung and bladder cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2018; 115: E1560–9.
46. Sussan TE, Gajghate S, Thimmulappa RK, Ma J, Kim JH, Sudini K et al. Exposure to electronic cigarettes impairs pulmonary anti-bacterial and anti-viral defenses in a mouse model. *PLoS One* 2015; 10: e0116861.
47. Anderson C, Majeste A, Hanus J, Wang S. E-cigarette aerosol exposure induces reactive oxygen species, DNA damage, and cell death in vascular endothelial cells. *Toxicol Sci* 2016; 154: 332–40.
48. Lerner CA, Sundar IK, Yao H, Gerloff J, Ossip DJ, McIntosh S et al. Vapors produced by electronic cigarettes and e-juices with flavorings induce toxicity, oxidative stress, and inflammatory response in lung epithelial cells and in mouse lung. *PLoS One* 2015; 10: e0116732.
49. Kesimer M. Another warning sign: High nicotine content in e-cigarettes disrupts mucociliary clearance, the essential defense mechanism of the Lung. *Am J Respir Crit Care Med* 2019. doi: 10.1164/rccm.201905-1080ED [Epub ahead of print].
50. Vlachopoulos C, Ioakeimidis N, Abdelrasoul M, Terentes-Prinzios D, Georgakopoulos C, Pietri P et al. Electronic cigarette smoking increases aortic stiffness and blood pressure in young smokers. *J Am Coll Cardiol* 2016; 67: 2802–3.
51. Franzen KF, Willig J, Cayo Talavera S, Meusel M, Sayk F, Reppel M et al. E-cigarettes and cigarettes worsen peripheral and central hemodynamics as well as arterial stiffness: A randomized, double-blinded pilot study. *Vasc Med* 2018; 23: 419–25.
52. Nabavizadeh P, Liu J, Havel CM, Ibrahim S, Derakhshandeh R, Jacob Iii P et al. Vascular endothelial function is impaired by aerosol from a single IQOS HeatStick to the same extent as by cigarette smoke. *Tob Control* 2018; 27 (Suppl 1): s13–9.
53. World Health Organization: Fact sheet about health benefits of smoking cessation. WHO Tobacco Free Initiative. <https://www.who.int/tobacco/quitting/benefits/en/>
54. Neuberger M. Update Raucherentwöhnung. *Clinicum Pneumo* 2015; 1: 8–12.
55. Piné-Abata H, McNeill A, Murray R, Bittou A, Rigotti N, Raw M. A survey of tobacco dependence treatment services in 121 countries. *Addiction* 2013; 108: 1476–84.
56. van den Berg MJ, van der Graaf Y, Deckers JW, de Kanter W, Algra A, Kappelle LJ et al. Smoking cessation and risk of recurrent cardiovascular events and mortality after a first manifestation of arterial disease. *Am Heart J* 2019; 213: 112–22.
57. Barengo NC, Antikainen R, Harald K, Jousilahti P. Smoking and cancer, cardiovascular and total mortality among older adults: The Finrisk Study. *Prev Med Rep* 2019; 14: 100875.
58. Hu Y, Zong G, Liu G, Wang M, Rosner B, Pan A. Smoking cessation, weight change, type 2 Diabetes, and mortality. *N Engl J Med* 2018; 379: 623–32.
59. Tverdal A, Bjartveit K. Health consequences of reduced daily cigarette consumption. *Tob Control* 2006; 15: 472–80.
60. Lubin JH, Couper D, Lutsey PL, Woodward M, Yatsuya H, Huxley RR. Risk of cardiovascular disease from cumulative cigarette use and the impact of smoking intensity. *Epidemiology* 2016; 27: 395–404.
61. Hackshaw A, Morris JK, Boniface S, Tang JL, Milenkovic D. Low cigarette consumption and risk of coronary heart disease and stroke: meta-analysis of 141 cohort studies in 55 study reports. *BMJ* 2018; 360: j5855.
62. Inoue-Choi M, McNeel TS, Hartge P, Caporaso NE, Graubard BI, Freedman ND. Non-daily cigarette smokers: mortality risks in the US. *Am J Prev Med* 2019; 56: 27–37.
63. Abreu-Villaça Y, Manhães AC, Ribeiro-Carvalho A. Reduction of nicotine in tobacco and impact. In: *Neuroscience of Nicotine*. Academic Press 2019; 33–40.
64. Glantz SA, Bareham DW. E-cigarettes: use, effects on smoking, risks, and policy implications. *Annu Rev Public Health* 2018; 39: 215–35.
65. Alzahrani T, Pena I, Temesgen N, Glantz SA. Association between electronic cigarette use and myocardial infarction. *Am J Prev Med* 2018; 55: 455–61.
66. Bhatta D, Glantz S. Electronic cigarette use and myocardial infarction among adults in the US Population Assessment of Tobacco and Health. *J Am Heart Assoc* 2019; 8: e012317.
67. Bals R, Boyd J, Esposito S, Foronij R, Hiemstra PS, Jiménez-Ruiz CA et al. Electronic cigarettes: a task force report from the European Respiratory Society. *Eur Respir J* 2019; 53: 1801151.
68. Bialous SA, Glantz SA. Heated tobacco products: another tobacco industry global strategy to slow progress in tobacco control. *Tob Control* 2018; 27 (Suppl 1): s111–7.
69. Durham AD, Bergier S, Morisod X, Locatelli I, Zellweger JP, Huynh CK et al. Improved health of hospitality workers after a Swiss cantonal smoking ban. *Swiss Med Wkly* 2011; 141: w13317.
70. Ayres JG, Semple S, MacCallum L, Dempsey S, Hilton S, Hurley JF et al. Bar workers' health and environmental tobacco smoke exposure (BHETSE): symptomatic improvement in bar staff following smoke-free legislation in Scotland. *Occup Environ Med* 2009; 66: 339–46.
71. Sargent RP, Shepard RM, Glantz SA. Reduced incidence of admissions for myocardial infarction associated with public smoking ban: before and after study. *BMJ* 2004; 328: 977–80.
72. Neuberger M. Feinstaub und akutes Koronarsyndrom. *Universum Innere Medizin* 2008; 1: 90–2.
73. Pell JP, Haw S, Cobbe S, Newby DE, Pell AC, Fischbacher C et al. Smoke-free

- legislation and hospitalizations for acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2008; 359: 482–91.
74. Meyers DG, Neuberger JS. Cardiovascular effect of bans on smoking in public places. *Am J Cardiol* 2008; 102: 1421–4.
75. Galán I, Simón L, Boldo E, Ortiz C, Fernández-Cuenca R, Linares C et al. Changes in hospitalizations for chronic respiratory diseases after two successive smoking bans in Spain. *PLoS One* 2017; 12: e0177979.
76. Shang C. The effect of smoke-free air law in bars on smoking initiation and relapse among teenagers and young adults. *Int J Environ Res Public Health* 2015; 12: 504–20.
77. Tan CE, Glantz SA. Association between smoke-free legislation and hospitalizations for cardiac, cerebrovascular, and respiratory diseases: a meta-analysis. *Circulation* 2012; 126: 2177–83.
78. Faber T, Kumar A, Mackenbach JP, Millett C, Basu S, Sheikh A et al. Effect of tobacco control policies on perinatal and child health: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Public Health* 2017; 2: e420–e437.
79. Nanninga S, Lhachimi SK, Bolte G. Impact of public smoking bans on children's exposure to tobacco smoke at home: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health* 2018; 18: 749.
80. Marquez PV, Moreno-Dodson B. Tobacco tax reform at the crossroads of health and development: a multisectoral perspective. World Bank, Washington, DC; 2017.
81. World Health Organisation. Making tobacco a thing of the past: Roadmap of actions to strengthen implementation of the WHO Framework Convention on Tobacco Control in the European Region 2015–2025. WHO, Geneva, 2015.
82. Neuberger M. Hält sich Österreich an das WHO-Rahmenübereinkommen zur Tabakkontrolle? *Jatros Pneumologie & HNO* 2016; 4: 8–9.
83. Neuberger M. Best Practice-Modelle der Tabakkontrolle. *Clinicum Pneumo* 2016; 3: 24–5.
84. Hefler M. Austria: new government a tobacco industry victory? *Tob Control* 2018; 27: 125.
85. Muttarak R, Steiber N, Gallus S. Smoking ban in Austria: a long overdue step but still a lot to be done. *Lancet* 2015; 385: 941–2.
86. Puska P, Daube M. Impact assessment of the WHO Framework Convention on Tobacco Control: introduction, general findings and discussion. *Tobacco Control* 2019; 28: s81–3.
87. Chung-Hall J, Craig L, Gravely S, Sansone N, Fong GT. Impact of the WHO FCTC over the first decade: a global evidence review prepared for the Impact Assessment Expert Group. *Tob Control* 2019; 28 (s2): s119–28.
88. Waziry R, Jawad M, Ballout RA, Al Akel M, Akl EA. The effects of waterpipe tobacco smoking on health outcomes: an updated systematic review and meta-analysis. *Int J Epidemiol* 2017; 46: 32–43.
89. Christiani DC. Vaping-induced lung injury. *N Engl J Med* 2019; doi: 10.1056/NEJMe1912032 [Epub ahead of print].
90. Schier JG, Meiman JG, Layden J, Mikosz CA, VanFrank B, King BA et al. Severe pulmonary disease associated with electronic-cigarette-product use – interim guidance. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2019; 68: 787–90.
91. Kamada T, Yamashita Y, Tomioka H. Acute eosinophilic pneumonia following heat-not-burn cigarette smoking. *Resp Case Rep* 2016; 4: e00190.
92. CDC Health Alert Network. Severe pulmonary disease associated with using E-cigarette products. HAN Archive 2019; 00421. (<https://emergency.cdc.gov/han/han00421.asp>)
93. Perrine CG, Pickens CM, Boehmer TK, King BA, Jones CM, DeSisto CL et al. Characteristics of a multistate outbreak of lung injury associated with e-cigarette use, or vaping — United States, 2019. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2019; ePub: 27 September 2019. DOI: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6839e1> external icon

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 4

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 oder einer Kombination aus einem langwirksamen Beta-2-Agonisten und einem langwirksamen Muskarin-Antagonisten nicht ausreichend eingestellt sind (zu den Wirkungen hinsichtlich Symptomkontrolle und Prävention von Exazerbationen siehe Abschnitt 5.1). 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 Farmaceutici S.p.A., Via Palermo 26/A, 43122 Parma, Italien 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:** 23.01.2019

Fachkurzinformation zum Inserat auf der 4. Umschlagseite

Foster® 100/6 Mikrogramm/Sprühstoß, Druckgasinhalation, Lösung. Zusammensetzung (arzneilich wirksame Bestandteile nach Art und Menge): Jeder Sprühstoß (aus dem Dosierventil) enthält 100 Mikrogramm Beclometasondipropionat und 6 Mikrogramm Formoterolfumarat-Dihydrat. Dies entspricht einer über das Mundstück abgegebenen Dosis von 84,6 Mikrogramm Beclometasondipropionat und 5,0 Mikrogramm Formoterolfumarat-Dihydrat. **Wirkstoffgruppe:** ATC-Code 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 oder einen der in Abschnitt 6.1 gelisteten 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:** 15.01.2019

FOSTER NEXThaler 100 Mikrogramm/6 Mikrogramm pro Inhalation 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. **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:** 21.01.2019

Eisentherapie bei Patienten mit COPD: Wann? Wer? Wie?

E. Grasmuk-Siegl

Kurzfassung: Ein Eisenmangel mit oder auch ohne einhergehender Anämie kann bei Patienten mit COPD die Lebensqualität und den Verlauf der pneumologischen Erkrankung maßgeblich negativ beeinflussen. Die COPD als chronisch-entzündliche Erkrankung geht – vor allem im Rahmen einer Exazerbation – mit erhöhten Hepcidin-Spiegeln einher. Hepcidin, ein proinflammatorisches Hormon, beeinflusst grundlegend den Eisenstoffwechsel, sodass es nicht nur bei der Erythropoese, sondern auch in den Mitochondrien zu Mangelerscheinungen kommen kann. Eine eingeschränkte körperliche Leistungsfähigkeit ist die Folge.

Zur Diagnose eines Eisenmangels behilft uns vor allem der Indikator des Speichereisens, das Ferritin. Dieser Parameter ist jedoch bei chronisch-entzündlichen Erkrankungen im Rahmen einer Akut-Phase-Reaktion erhöht. Die etablierten Grenzwerte sind somit bei Patienten mit COPD nicht anwendbar. Durch zahlreiche Evidenzen wird ein Diagnoseschema gestützt, das dieser Problematik Rechnung trägt: Ferritin < 100 µg/L oder Ferritin 101–300 µg/L + Transferrinsättigung < 20 %.

Hepcidin-bedingt kommt es zu einer herabgesetzten intestinalen Aufnahme von Eisen, dennoch sollte vor der Entscheidung zur parenteralen Substitution ein oraler Therapieversuch gestartet werden. Hinsichtlich parenteraler Substitution liefert Eisencarboxymaltose derzeit die viel versprechendsten Sicherheitsdaten, vor allem durch kaum auftretende anaphylaktische Reaktionen. Eine Eisensubstitution soll

ausschließlich in einer stabilen Phase der Erkrankung durchgeführt werden. Bei einer chronischen bakteriellen Besiedlung der Atemwege sollte von einer Therapie abgesehen werden. Da sich ein Eisenmangel ebenso im Muskelgewebe durch Herabsetzen der oxidativen Kapazität manifestieren kann, dürfte eine Eisensubstitution im Zuge eines physiotherapeutischen Trainings oder einer Rehabilitation noch effektiver sein.

Schlüsselwörter: COPD & Eisenmangel, chronische Entzündung, Hepcidin, Eisensubstitution

Abstract: Iron therapy in COPD – When? Who?

How? Iron deficiency is a widely occurring comorbidity which gains in importance in the therapeutic management of internal diseases like congestive heart failure and chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Iron deficiency without anaemia may be caused by Hepcidin – a proinflammatory hormone that causes iron retention in macrophages and impairs intestinal iron uptake. COPD is a chronic inflammatory disease and is therefore accompanied with elevated hepcidin-levels, especially during exacerbations. Ferritin is one of the essential parameters for evaluating patients' iron status, but ferritin-levels are affected by acute or chronic inflammation.

Hence the diagnosis of iron deficiency is crucially complicated by the coexistence of

inflammatory conditions. The diagnosis of iron deficiency in congestive heart failure struggles with the same problem. Several studies used adapted cut-off-levels for ferritin: Serum-ferritin < 100 µg/L, or < 300 µg/L if transferrin-saturation < 20 %. This adapted threshold is a more "pragmatic" cut-off in reflection to the delicate influence of inflammation on this parameter and should be used for patients with COPD similar to patients with congestive heart failure.

A therapeutic attempt with oral iron supplementation should be made, even when the intestinal uptake is reduced due to hepcidin. The effectiveness could be evaluated after 2–4 weeks and if an adequate increase of ferritin or transferrin-saturation cannot be observed, parenteral iron substitution should be taken in consideration. Recent safety data describe ferric carboxymaltose as relatively safe formulation compared to iron-sucrose or iron-maltose. The impaired exercise capacity in patients with non-anaemic iron deficiency is caused by a lack of iron-dependent enzymes in the mitochondria. In reflection to that iron therapy seems to be more effective in combination with physiotherapeutic training or pulmonary rehabilitation. Iron therapy should only be made during a stable phase of COPD. If medical history is significant for a chronic invasion of the lung iron therapy should be avoided. **J Pneumolog 2019; 7 (2): 16–8.**

Keywords: COPD & iron deficiency, chronic inflammation, hepcidin, iron supplementation

■ Eisenmangel ≠ Anämie

Eisen als essentielles Spurenelement dient nicht nur als Bestandteil des Hämoglobins zum Sauerstofftransport im Blut, sondern spielt eine ebenso wichtige Rolle in anderen Organsystemen. Ein Eisenmangel muss sich daher nicht zwangsläufig durch eine Anämie als Erstbefund manifestieren. Auch wenn genug Eisen zur Erythropoese zur Verfügung steht, kann das Spurenelement z. B. im Myoglobin oder als wesentlicher Bestandteil der Atmungskette im Mitochondrium fehlen.

Der Eisenstoffwechsel wird maßgeblich durch das Hormon Hepcidin reguliert. Ein erhöhter Hepcidin-Spiegel im Serum bewirkt zum einen ein Sequestrieren von Eisen in Makrophagen und zum anderen eine reduzierte Aufnahme von Eisen aus dem Verdauungstrakt [1]. Allen voran fördert das Zytokin IL-6 die Produktion von Hepcidin. Die COPD ist eine chronische entzündliche Erkrankung, die mit einer Erhöhung des proin-

flammatorischen Zytokins IL-6 vergesellschaftet ist [2]. Daraus lässt sich schließen, dass ein Eisenmangel bei COPD-Patienten ohne damit einhergehender Anämie am ehesten durch eine Hepcidin-bedingte Eisenumverteilung verursacht ist.

■ Exkurs: Herzinsuffizienz

Die chronische Herzinsuffizienz ist ähnlich wie die COPD mit einer Sauerstoffunterversorgung der Peripherie vergesellschaftet. Eine solche Gewebshypoxie verursacht eine chronische und systemisch wirksame Entzündungsreaktion, wie sie auch bei Autoimmun- oder Tumorerkrankungen vorkommt [3–5].

Auch die Herzinsuffizienz geht bei fast der Hälfte der Patienten mit einem wie oben beschriebenen Hepcidin-bedingten Eisenmangel einher, ohne dass dieser zwangsläufig eine Anämie zur Folge haben muss [6, 7].

In diesem Kollektiv – also bei Herzinsuffizienzpatienten mit einem Eisenmangel mit oder auch ohne Anämie – wurde bereits die Hypothese getestet, ob ein Beheben des Eisendefizits einen therapeutischen Effekt hat. Die herausragenden Ergebnisse dieser Arbeiten hatten zur Folge, dass die Therapie des Eisenmangels in den ESC-Guidelines der chronischen Herz-

Eingelangt am: 11.06.2019, angenommen nach Review am: 25.06.2019

Aus der Abteilung für Innere Medizin und Pneumologie, KH Nord-Klinik Floridsdorf, Wien

Korrespondenzadresse: Dr. Erwin Grasmuk-Siegl, Abteilung f. Innere Medizin und Pneumologie, KH Nord-Klinik Floridsdorf, A-1210 Wien, Brünner Straße 68, E-mail: erwin.grasmuk-siegl@wienkav.at

insuffizienz ihren Platz gefunden hat [8]. Durch parenterale Eisensubstitution können bei Herzinsuffizienzpatienten, die unter einem Eisenmangel leiden, die Gehstrecke im 6-Minuten-Gehtest, der NYHA-Score und die gesundheitsbezogene Lebensqualität signifikant verbessert und gleichzeitig die Hospitalisierungsrate ebenso signifikant gesenkt werden [9, 10].

Aufgrund der ähnlichen Pathophysiologie des Eisenmangels bei der chronischen Herzinsuffizienz und der COPD [3, 4] drängt sich der Schluss auf, dass auch bei den pneumologischen Patienten ein ähnlicher Effekt erzielt werden kann.

■ Eisenstoffwechsel und körperliche Leistungsfähigkeit

Doch welche klinische Relevanz hat der bei geschätzt 20–50 % der COPD-Patienten auftretende, nicht-anämische Eisenmangel [4, 11, 12]?

Die körperliche Leistungsfähigkeit und der therapeutische Effekt einer Rehabilitation sind bei COPD-Patienten mit nicht-anämischem Eisenmangel deutlich herabgesetzt [11]. Diese reduzierte Belastbarkeit und Trainierbarkeit hat zur Folge, dass sich jene Personen – gemessen an der Schrittzahl pro Tag – weniger bewegen und in weiterer Folge mehr Zeit im Sitzen verbringen als COPD-Patienten ohne Eisenmangel [13]. Wir wissen, dass körperliche Aktivität die Exazerbationsrate und die Sterblichkeit im Zusammenhang mit der COPD reduziert [14].

Eine Anämie bedingt eine beeinträchtigte Sauerstoffversorgung des peripheren Gewebes, was eine eingeschränkte Leistungsfähigkeit zur Folge hat. Bei einem Eisenmangel ohne einhergehender Anämie ist die Pathophysiologie komplexer: Bei der COPD sowie der chronischen Herzinsuffizienz ist die oxidative Kapazität verringert [15]. Dies bedeutet, dass u. a. im Muskelgewebe frühzeitig mittels des anaeroben Stoffwechsels Energie bereitgestellt werden muss. Dies wiederum hat zur Folge, dass frühzeitig eine Ermüdung eintritt. Die oxidative Kapazität hängt maßgeblich von der Funktion der mitochondrialen Atmungskette ab. Die NADH-Dehydrogenase, Succinat-Dehydrogenase und die Cytochrom-C-Oxidoreduktase gehören in diesem Zusammenhang zu den wichtigsten Enzymen. Alle drei enthalten Eisen (Eisen-Schwefel-Cluster) als zentralen Bestandteil [16, 17].

■ Diagnose des Eisenmangels bei COPD-Patienten

Zur Diagnose des Eisenmangels können die vier Parameter des Eisenstoffwechsels herangezogen werden: allen voran Ferritin und die Transferrinsättigung (Ratio aus dem Eisen- und Transferrinspiegel im Serum). Ferritin wird durch akute, aber auch chronische inflammatorische Prozesse in seiner Aussagekraft verfälscht, da Ferritin als Akut-Phasen-Protein ansteigt. Somit sind die routinemäßig verwendeten Referenzwerte für die COPD als chronisch inflammatorische Erkrankung nicht anwendbar [18].

Additiv zu den bereits erwähnten Parametern kann der lösliche Transferrin-Rezeptor (sTfR) im Serum bestimmt wer-

den. Er gilt als robuster gegen inflammatorische Einflüsse [19] und kann entweder als alleinstehender Parameter oder in der Ratio mit Ferritin (sTfR-Ferritin-Index) eingesetzt werden. Bei vorhandenem Eisenmangel sind höhere Werte des sTfR messbar [20]. Großer Nachteil dieses Werts, welcher auch die Vergleichbarkeit der wissenschaftlichen Arbeiten erschwert, ist, dass international derzeit verschiedene Testkits verwendet werden und dadurch unterschiedliche Referenzbereiche existieren [21]. Womöglich ist dies einer der Gründe, weshalb der lösliche Transferrin-Rezeptor in der klinischen Routine wenig Verwendung findet.

In verschiedenen – unter anderem auch interventionellen – Studien zum nicht-anämischen Eisenmangel bei chronischer Herzinsuffizienz und auch pneumologischen Patienten wurde folgendes Schema zur Diagnose des Eisenmangels herangezogen: Ferritin < 100 µg/L oder Ferritin < 300 µg/L, wenn Transferrinsättigung < 20 %.

Onkoko verwendete 2008 im Rahmen einer interventionellen Studie [23] bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz diese Schema erstmals und berief sich dabei auf zwei ältere Arbeiten: zum einen jene von Nanas [24], welche zeigt, dass Herzinsuffizienz-Patienten mit einer Eisenmangelanämie im Mittel einen Serum-Ferritinspiegel von 75,3 µg/L (± 59,1) aufweisen; zum anderen die Arbeit von Zhu [25], welche zeigt, dass nicht-anämische gesunde Frauen (Hb > 12 g/dl) mit einem Eisenmangel (Ferritin < 16 µg/L) im Mittel eine Transferrinsättigung von 19,0 % ± 12,9 (Interventionsgruppe) und 21,7 % ± 16,4 (Placebogruppe) haben.

Diese Daten dienen offenbar als Grundlage für das obige Diagnoseschema, welches seither durch zahlreiche wissenschaftliche Daten in pneumologischen und kardiologischen Patientenkollektiven gestärkt wurde.

■ Therapie des nicht-anämischen Eisenmangels

Der erhöhte Hepcidinspiegel als treibender Faktor des nicht-anämischen Eisenmangels bei chronischer Inflammation verringert die intestinale Aufnahme von Eisen [1]. Die Resorptionsrate von oral zugeführten Eisenpräparaten beträgt beim Gesunden 20 % (Bei vorheriger Nahrungsaufnahme verringert sich der Anteil zusätzlich). Das Vorhandensein einer (chronischen) inflammatorischen Reaktion verringert den Anteil nochmals auf ein Fünftel. In diesem Fall werden somit nur 4 % des enteral zugeführten Eisens tatsächlich im Darm resorbiert [26].

Parenterale Eisensubstitution in Form von Eisen(III)sulfat ist mit dem bekannten Risiko von anaphylaktischen Reaktionen vergesellschaftet und wird daher meist nur mit Vorsicht im Spitalsbetrieb verwendet.

Die bereits oben erwähnten interventionellen Studien zum nicht-anämischen Eisenmangel bei chronischer Herzinsuffizienz verwendeten Eisen-Carboxymaltose, eine neuere Formulierung von parenteralem Eisen. Eine rezente Meta-Analyse verglich verschiedene enterale und parenterale Eisenformulierungen: In den inkludierten Studien wurde von keiner anaphylaktischen Reaktion nach Gabe von Eisen-Carboxymaltose

berichtet. Die am häufigsten beschriebenen Nebenwirkungen waren eine juckende Injektionsstelle, Kopfschmerzen und Schwindelgefühl. Alle diese Symptome sistierten kurz nach Ende der intravenösen Gabe [27].

Folglich der jeweiligen Fachinformationen ist eine parenterale Eisensubstitution erst dann zugelassen, wenn ein Therapieversuch mit oralem Eisen frustriert verlaufen ist. Nicht zuletzt deshalb sollte zunächst mittels oraler Formulierung ein Therapieversuch unternommen werden. Eine Erfolgskontrolle kann bei vorhandener Anämie schon nach zwei Wochen mittels Bestimmung des Hämoglobingehalts der Retikulozyten erfolgen.

Steigt dieser nicht entsprechend, dürfte eine Weiterführung der oralen Substitution wenig erfolgversprechend sein [28].

Klare Richtlinien bei fehlender Anämie gibt es derzeit leider nicht. Eine Verlaufskontrolle des Eisenmetabolismus mittels Serumbestimmung von Ferritin, Transferrin, Serum-Eisen und Transferrinsättigung nach 4–6 Wochen dürfte ein ausreichendes Bild über den Therapieerfolg vermitteln.

■ Interessenkonflikt

Keiner.

Take home messages – Eisentherapie bei Patienten mit COPD

Wann?

Bei entsprechend ausgelegten Parametern nach Ausschluss möglicher Kontraindikationen kann eine Therapie begonnen werden.

Bei Vorhandensein einer Anämie müssen andere Ursachen der Anämie ausgeschlossen werden (u. a. okkulte Blutungen, Malignom, chron. Niereninsuffizienz).

Da die Pathophysiologie des funktionellen Eisenmangels bei Patienten mit COPD einen Substratmangel im Muskelgewebe miteinschließt, sollte versucht werden, die Substitution im Rahmen eines Aufbautrainings durchzuführen.

Die Substitutionstherapie sollte in einer stabilen Phase der COPD erfolgen, da Eisen bakterielles Wachstum fördert. Aus

selbigem Grund sollte bei chronischer Besiedelung der Atemwege mit pathogenen Keimen von einer Eisensubstitution Abstand genommen werden.

Wer?

Die Ursachen des nicht-anämischen Eisenmangels bei der COPD und der chronischen Herzinsuffizienz sind vergleichbar. Somit kann das folgende, durch zahlreiche Evidenz gestützte Diagnoseschema verwendet werden:

Ferritin < 100 µg/L oder Ferritin 101–300 µg/L, wenn Transferrinsättigung < 20 %.

Wie?

Obwohl von einer verminderten Wirkung auszugehen ist, sollte *lege artis* ein The-

rapieversuch mit oralen Eisenpräparaten erfolgen. Eine Evaluierung kann bereits nach 4–6 Wochen erfolgen. Bei fehlender Wirkung oder schlechter Verträglichkeit kann auf eine parenterale Formulierung gewechselt werden. Eisen-Carboxymaltose weist im Vergleich zu anderen parenteralen Eisenpräparaten die vielversprechendsten Sicherheitsdaten auf. Eine Evaluierung des Therapieerfolgs sollte anschließend nach 3–6 Monate erfolgen [7].

Literatur:

- Ganz T. Hpcidin, a key regulator of iron metabolism and mediator of anaemia of inflammation. *Blood* 2003; 102: 783–8.
- Cloonan SM, Mumby S, Adcock IM, Choi AMK, Chung KF, Quinlan GJ. The “iron”-y of iron overload and iron deficiency in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 196: 1103–12.
- Gosker HR, et al. Skeletal muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease and chronic heart failure: underlying mechanisms and therapy perspectives. *Am J Clin Nutr* 1999; 71: 1033–47.
- Nickol A, et al. A cross-sectional study of the prevalence and associations of iron deficiency in a cohort of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *BMJ Open* 2015; 5: e007911.
- Jankowska E, von Haehling S, Anker S, Macdougall I, Ponikowski P. Iron deficiency and heart failure: diagnostic dilemmas and therapeutic perspectives. *Eur Heart J* 2013; 34: 816–26.
- van Veldhulsen D, et al. Anemia and iron deficiency in heart failure mechanisms and therapeutic approaches. *Nar Rev Cardiol* 2011; 8: 485–93.
- von Haehling S, Ebner N, Evertz R, Ponikowski P, Anker SD. Iron deficiency in heart failure: An Overview. *JACC Heart Fail* 2019; 7: 36–46.
- Coats AJS, Pieske B, Linde C, Jankowska EA, Ruschitzka F, Rutten FH, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2016; 37: 2129–200.
- Ponikowski P, van Veldhulsen D, Comin-Colet J, Ertl G, Komajda M, Mareev V, et al. Beneficial effects of long-term intravenous iron therapy with ferric carboxymaltose in patients with symptomatic heart failure and iron deficiency. *Eur Heart J* 2015; 36: 668.
- Anker S, et al. Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency. *N Engl J Med* 2009; 361: 2436–48.
- Barberan-Garcia A, et al. Non-anemic iron deficiency impairs response to pulmonary rehabilitation in COPD. *Respirology* 2015; 20: 1089–95.
- Silverberg et al. Anemia and iron deficiency in COPD patients: prevalence and the effects of correction of the anemia with erythropoiesis stimulating agents and intravenous iron. *BMC Pulm* 2014; 14: 24.
- Martín-Ontiyuelo C, Rodó-Pin A, Sancho-Muñoz A, Martínez-Llorens J, Admetlló M, Molina L, et al. Is iron deficiency modulating physical activity in COPD? *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2019; 14: 211–4.
- Gimeno-Santos E, Frei A, Steurer-Stey C, de Batlle J, Rabinovich R, Raste Y, et al. Determinants and outcomes of physical activity in patients with COPD: a systematic review. *Thorax* 2014; 69: 731–9.
- Gosker HR et al. Striking similarities in systemic factors contributing to decreased exercise capacity in patients with severe chronic heart failure or COPD. *Chest* 2003; 123: 1416–24.
- Beiltschmidt L, Puccio H. Mammalian Fe-S cluster biogenesis and its implication in disease. *Biochimie* 2014; 100: 48–60.
- Lanza I, et al. Endurance exercise as a countermeasure for aging. *Diabetes* 2008; 57: 2933–42.
- Robalo Nunes A, Tata M. The impact of anaemia and iron deficiency in chronic obstructive pulmonary disease: A clinical overview. *Rev Port Pneumol* 2017; 23: 146–55.
- Punnonen K, Iijala K, Rajamaki A. Serum transferrin receptor and its ratio to serum ferritin in the diagnosis of iron deficiency. *Blood* 1997; 89: 1052–7.
- Allen J, Backstrom K, Cooper J, Detwiler T, Essex D, Fritz R, et al. Measurement of soluble transferrin receptor in serum of healthy adults. *Clin Chem* 1998; 44: 35–9.
- Thomas L, Thomas C. Detection of iron restriction in anaemic and non-anaemic patients: new diagnostic approaches. *Eur J Haematol* 2017; 99: 262–8.
- Thomas C, Thomas L. Biochemical markers and hematologic indices in the diagnosis of functional iron deficiency. *Clin Chem* 2002; 48: 1066–76.
- Okonko DO et al. Effect of iron sucrose on exercise tolerance in anemic non-anemic patients with symptomatic chronic heart failure and iron deficiency FERRIC-HF: a randomized, controlled, observed-blinded trial. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 103–12.
- Nanas J, Matsouka C, Karageorgopoulos D, Leonti A, Tsolakis E, Drakos S, et al. Etiology of anemia in patients with advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 2485–9.
- Zhu Y, Haas J. Altered metabolic response of iron-depleted nonanemic women during a 15-km time trial. *J Appl Physiol* 1998; 84: 1768–75.
- Theurl A, et al. Regulation of iron homeostasis in anemia of chronic diseases and iron deficiency: diagnostic and therapeutic implications. *Blood* 2009; 113: 5286.
- Rognoni C, Venturini S, Merzaglia M, Marmifero M, Tarricone R. Efficacy and safety of ferric carboxymaltose and other formulations in iron-deficient patients: a systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. *Clin Drug Invest* 2016; 36: 177–94.
- Piva E, Brugnara C, Spolaore F, Plebani M. Clinical utility of reticulocyte parameters. *Autom Hematol Anal State Art* 2015; 35: 133–63.

TRICOP NIS – Nicht-interventionelle Studie mit der ersten fixen Triple-Therapie in extrafeiner Formulierung für COPD

K. Marth, A. Renner, W. Pohl

Abteilung für Atmungs- und Lungenkrankheiten, Krankenhaus Hietzing, Wien,
Karl-Landsteiner-Institut für experimentelle und klinische Pneumologie

■ Zusammenfassung

Der Benefit einer fixen Triple-Therapie für Patienten mit schwerer COPD konnte in randomisierten kontrollierten Studien nachgewiesen werden. Diese prospektive, multizentrische, nicht-interventionelle Studie mit der fixdosierten extrafeinen Triple-Therapie mit Beclometason/Formoterol/Glycopyrronium untersuchte erstmals die Sicherheit und Wirksamkeit dieser Therapie im Praxis-Alltag (Real-World-Setting).

Nach einer ersten Studienphase über eine Dauer von 12 Wochen zeigte sich eine Verbesserung der Lungenfunktion und der Symptomkontrolle, eine Reduktion der COPD-Symptome und eine hohe Zufriedenheit der Patienten bei guter Verträglichkeit der Behandlung.

■ Einleitung

Die wichtigsten Ziele des COPD-Managements umfassen die Verbesserung bzw. Erhaltung der Lungenfunktion, die Prävention von Exazerbationen sowie die Verbesserung der Lebensqualität eines COPD-Patienten. Nach Erstellung der Diagnose spielen die Schulung des Patienten im Hinblick auf die COPD-Erkrankung und seine Förderung zur aktiven Teilnahme an der Therapie eine große Rolle.

Die Therapie mit lang wirksamen Bronchodilatoren (Muskarin-Antagonisten – LAMA und/oder Beta-Agonisten – LABA) verbessert nachweislich die Lungenfunktion, die sog. „patient reported outcomes“ (PRO) wie Symptome und Lebensqualität und steigert die physische Belastbarkeit des Patienten. Inhalative Kortikosteroide (ICS) richten sich gegen die Inflammation und verringern nachweislich die Exazerbationsrate.

Für Patienten, die unter einer Kombinationstherapie (entweder LAMA/LABA oder ICS/LABA) symptomatisch bleiben und/oder exazerbieren, empfiehlt die „Global COPD Management Strategy“ (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, GOLD) ein Step-Up auf eine Triple-Therapie (ICS/LABA/LAMA) [1]. Dieser Ansatz zielt auf eine Maximierung der inhalativen pharmakologischen Behandlung bei Patienten mit schwerer COPD ab, indem eine Kombination von drei unterschiedlichen Medikamenten verwendet und dadurch der Benefit für die Patienten maximiert wird.

Es existiert bereits Evidenz aus randomisierten kontrollierten Studien, die zeigt, dass der Einsatz einer Triple-Therapie insbesondere bei Patienten mit schwerer bis sehr schwerer COPD sinnvoll ist. Daten einer solchen Therapie im Hinblick auf Sicherheit und Wirksamkeit in der klinischen Praxis (Real-World-Setting) gab es allerdings bisher nicht.

Ziel der vorliegenden nicht-interventionellen Studie (NIS) bei Patienten mit COPD ist die Beschreibung der Wirksamkeit einer fixdosierten Triple-Therapie in extrafeiner Formulierung in einem Dosieraerosol, zusammengesetzt aus dem ICS Beclometason-Dipropionat (BDP), dem LABA Formoterolfumarat (FF) und dem LAMA Glycopyrronium (G). Evaluiert werden die Wirksamkeit bei der Symptombehandlung, der Lungenfunktion und der Reduktion von Exazerbationen, sowie physische Belastbarkeit und Verträglichkeit der Behandlung.

■ Methoden und statistische Analyse

Die prospektive multizentrische NIS wurde 2018 in den Ordinationen von niedergelassenen Lungenfachärzten

und Allgemeinmediziner in ganz Österreich durchgeführt. COPD-Patienten mit unterschiedlicher Inhalationstherapie wurden nach Ermessen des Arztes auf eine fixe Triple-Therapie bestehend aus 87 µg BDP/5 µg FF/9 µg G (Trimbow®) [2] zur zweimal täglichen Inhalation über einen Zeitraum von 12 Wochen umgestellt.

Anamnese und Daten der Patienten (COPD-Grad, Schweregrad der Symptomatik, Vorbehandlung) wurden gesammelt. Lungenfunktion, Symptom-Scores, Exazerbationen, sowie Zufriedenheit und Verträglichkeit wurden bei jeder Visite evaluiert (Baseline/Visite 1, Woche 4–8/Follow up 1 und Woche 12, Follow-up 2).

Die vorliegenden Resultate geben die erste Phase von TRICOP NIS wieder. Es wird eine weitere Follow-up-Visite in Woche 52 geben (Follow-up-Visite 3), welche die Phase 2 der TRICOP NIS markiert, um Daten nach einem Jahr Behandlung mit einer fixdosierten Triple-Therapie zu erhalten. Die Phase 2 der TRICOP NIS läuft noch und wird mit Ende 2019 abgeschlossen sein.

Der Schweregrad der Symptomatik (Atemnot, Auswurf und Husten) wurde nach der Einteilung „nicht vorhanden“, „< 2 Mal pro Woche“, „> 2 Mal pro Woche bis täglich“ und „täglich“ untersucht. Zu Beginn und in Woche 12 wurde der Schweregrad der COPD nach den GOLD-Kriterien unter Verwendung des COPD-Assessment-Tests (CAT) erhoben.

Die gesammelten Ergebnisse wurden von einem unabhängigen Statistik-Institut analysiert. Verwendet wurden Methoden der deskriptiven und inferentiellen Statistik (inkl. Häufigkeit, Mittelwert und 95 % bzw. 99 % Konfidenzintervall). Die Verbesserung der Lungenfunktion

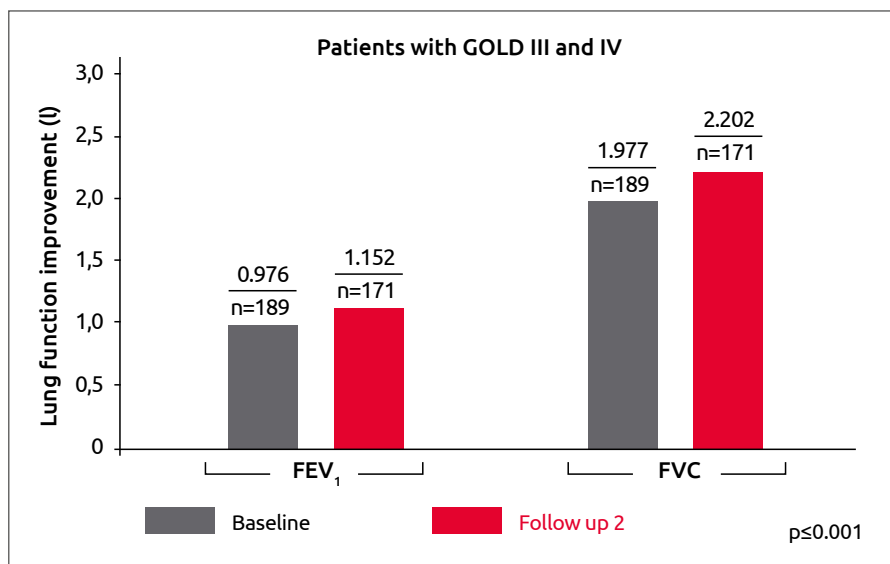


Abbildung 1: Lungenfunktionsparameter (FEV₁, FVC)

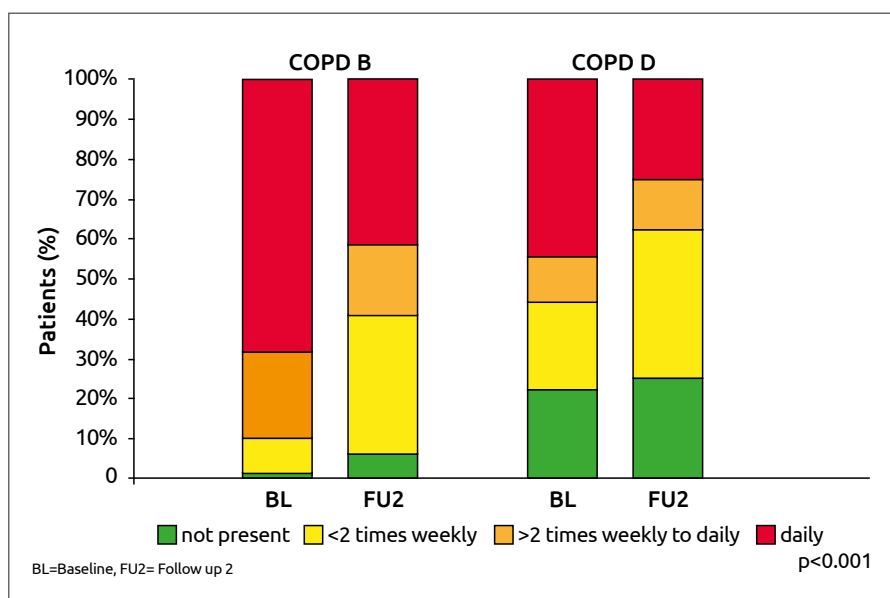


Abbildung 2: Veränderungen im Symptomscore Atemnot

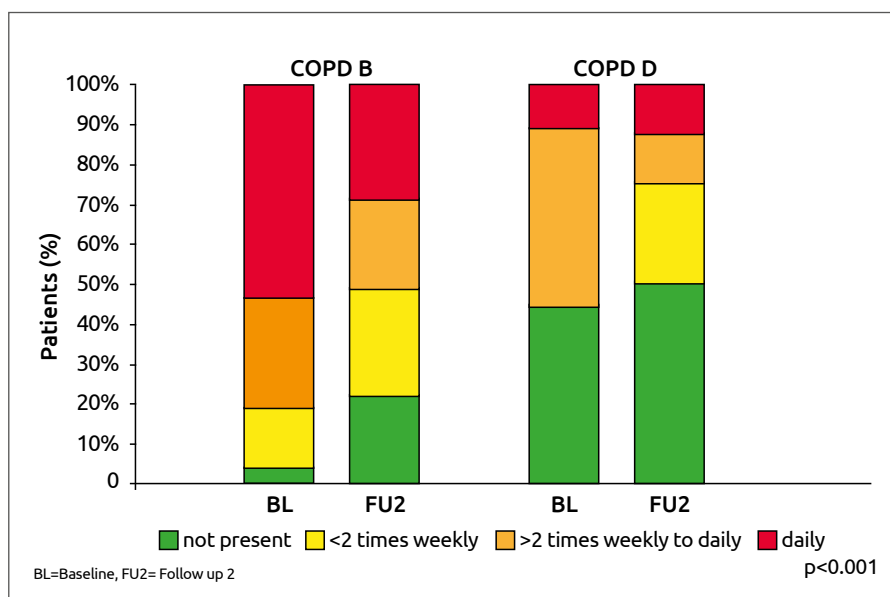


Abbildung 3: Veränderungen im Symptomscore Auswurf

(FEV₁, PEF und FVC) wurden als essenzielle Parameter der Wirksamkeit verarbeitet.

Ergebnisse

In die Studie wurden zwischen Juni und November 2018 insgesamt 256 Patienten eingeschlossen (66 % Männer; durchschnittliches Alter 67 Jahre). Die durchschnittliche Erkrankungsdauer lag bei 7,8 Jahren.

Zur Baseline waren 87 % der Patienten Jemals-Raucher, 56 % hatten das Rauchen aufgehört und 7,5 % waren Nichtraucher (PackYears insgesamt 43,8). 69 % wiesen eine oder mehrere Komorbiditäten auf (Hypertonie, koronare Herzkrankheit, Diabetes mellitus, Depression).

Die Vormedikation bestand bei 124 Patienten in einer freien Triple-Therapie (46,8 %) (LAMA/LABA plus ICS; ICS/LABA plus LAMA), bei 61 Patienten in einer LAMA/LABA-Therapie (23,0 %) und bei 33 Patienten in einer ICS/LABA-Therapie (12,5 %).

Nach den GOLD-Kriterien 2018 hatten bei Baseline 129 Patienten eine schwere COPD (GOLD III: n = 129/48,7 %) und 60 Patienten ein sehr schwere COPD (GOLD IV: n = 60/22,6 %). Nach dem CAT-Score wiesen 255 Patienten persistierende Symptome auf (CAT > 10 Punkte) (GOLD B: n = 165/62,3 %; GOLD D: n = 90/34 %).

Die Lungenfunktionsparameter wie FEV₁ (forciertes expiratorisches Volumen in einer Sekunde oder expiratorische Einsekundenkapazität) und FVC (forcierte Vitalkapazität) verbesserten sich bei Patienten mit GOLD III und GOLD IV nach 12 Wochen Therapie (Follow-up 2) mit der fixdosierten Triple-Therapie signifikant im Vergleich zur Baseline (Abbildung 1). In der zusammengefassten Gruppe GOLD III und GOLD IV zeigte sich eine Verbesserung der FEV₁ um 0,176 l und eine Verbesserung der FVC um 0,225 l (p ≤ 0,001).

Die Symptomscores für Atemnot, Auswurf und Husten verbesserten sich bei den hoch symptomatischen Patienten mit dem COPD-Schweregrad B und D über 12 Wochen (Follow-up 2) unter der fixdosierten Triple-Therapie

signifikant (Bowker's Symmetry Test, $p < 0,001$). In allen drei Bereichen Atemnot, Auswurf und Husten fand sich eine Verschiebung der Symptome von schweren hin zu milderen Formen (Abbildungen 2, 3 und 4).

Ein Vergleich des CAT-Scores, durchgeführt zur Baseline und nach 12 Wochen (Follow-up 2), zeigte eine statistisch signifikante und klinisch relevante Gesamtreduktion der Symptome bei allen Patienten von 5,8 Punkten (von 22,7 Punkten zur Baseline auf 16,9 Punkte nach 12 Wochen, $p < 0,001$). In einer Subgruppenanalyse der Patienten mit GOLD B fand sich eine Reduktion des CAT-Scores um 6,1 Punkte von 22,1 auf 16 Punkte ($p < 0,001$) und bei Patienten mit GOLD D eine Reduktion um 6,2 Punkte von 25,5 auf 19,3 Punkte ($p < 0,001$) (Abb. 5). Die MCID (minimal clinically important difference) für den CAT-Score liegt zwischen -2 und -3 Punkten [3, 4].

Die Anzahl der Exazerbationen bei den COPD-Patienten wurde während jeder Visite erhoben und zeigte eine Tendenz zur Reduktion. Da die Studie mit der letzten Visite (Follow up 3) in Woche 52 noch vervollständigt wird, müssen diese Ergebnisse mit Vorsicht interpretiert werden, da diese erste Studienphase nur 12 Wochen gedauert hat.

Die Verträglichkeit der Triple-Therapie, klassifiziert von „sehr gut“ bis „nicht zufriedenstellend“, wurde von 96,2 % der Patienten als „sehr gut“/„gut“ eingestuft. 18 unerwünschte Ereignisse wurden berichtet, von denen drei schwerwiegend, aber nicht Medikamenten-assoziiert waren.

Die meisten Patienten (95,0 %) setzten die fixdosierte Triple-Therapie fort und stiegen damit in die Phase 2 der Studie (Dauer bis Woche 52) ein.

Schlussfolgerung

Die Ergebnisse zeigen die Verträglichkeit und Wirksamkeit der fixen Triple-Therapie mit BDP/FF/G bei COPD-Patienten im klinischen Alltag mit einer Verbesserung der Lungenfunktion und der Symptomatik, mit einer Reduktion der COPD-Symptome und einer von den Patienten wahrgenommenen hohen Zufriedenheit.

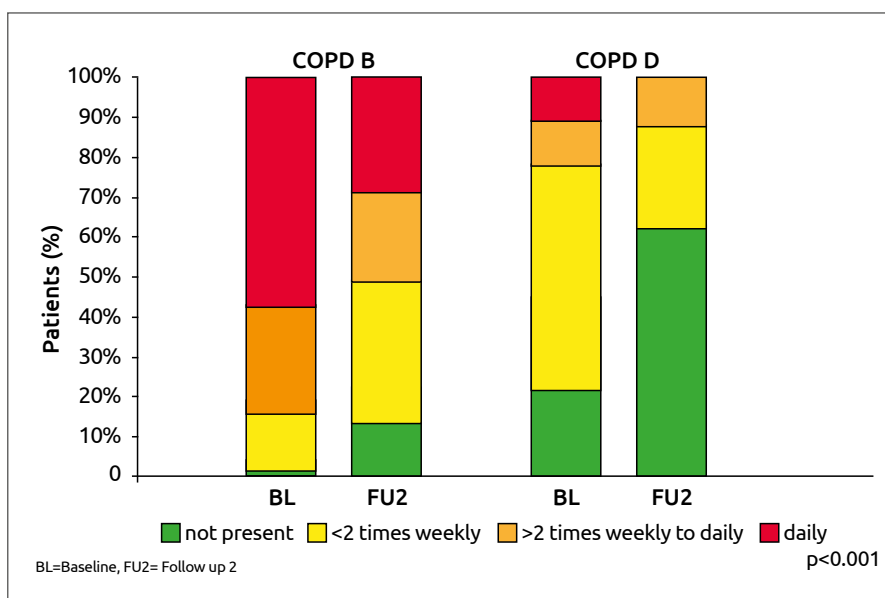


Abbildung 4: Veränderungen im Symptomenscore Husten

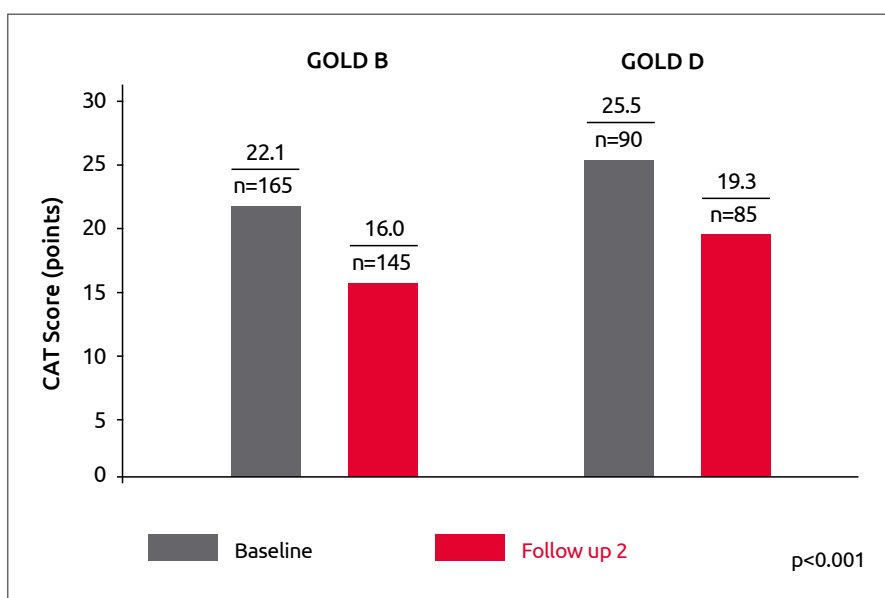


Abbildung 5: Veränderungen im CAT-Score

Mit der Auswertung der Phase 2 der NIS werden erstmals Daten vorliegen, welche eine fixe Triple-Therapie im klinischen Alltag über 52 Wochen beschreiben und es wird sich zeigen, ob diese Verbesserungen beim COPD-Patienten anhaltend sind.

Korrespondenzadresse:

Dr. Katharina Marth
Abteilung für Atmungs- und Lungenkrankheiten, Krankenhaus Hietzing
Karl-Landsteiner-Institut für experimentelle und klinische Pneumologie
A-1130 Wien, Wolkersbergenstraße 1
E-Mail: katharina.marth@wienkav.at

Literatur:

1. GOLD-Report (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease); Stand 2018.
2. Zusammenfassung der Produktinformation Trimbow®; Jänner 2019.
3. Kon SS et al. Minimum clinically important difference for the COPD Assessment Test: a prospective analysis. *Lancet Respir Med* 2014; 2: 195–203.
4. Smid DE et al. Responsiveness and MCID estimates for CAT, CCQ, and HADS in patients with COPD undergoing pulmonary rehabilitation: a prospective analysis. *J Am Med Dir Assoc* 2017; 18: 5–8.

Fallquiz

E. Grasmuk-Siegl, A. Valipour

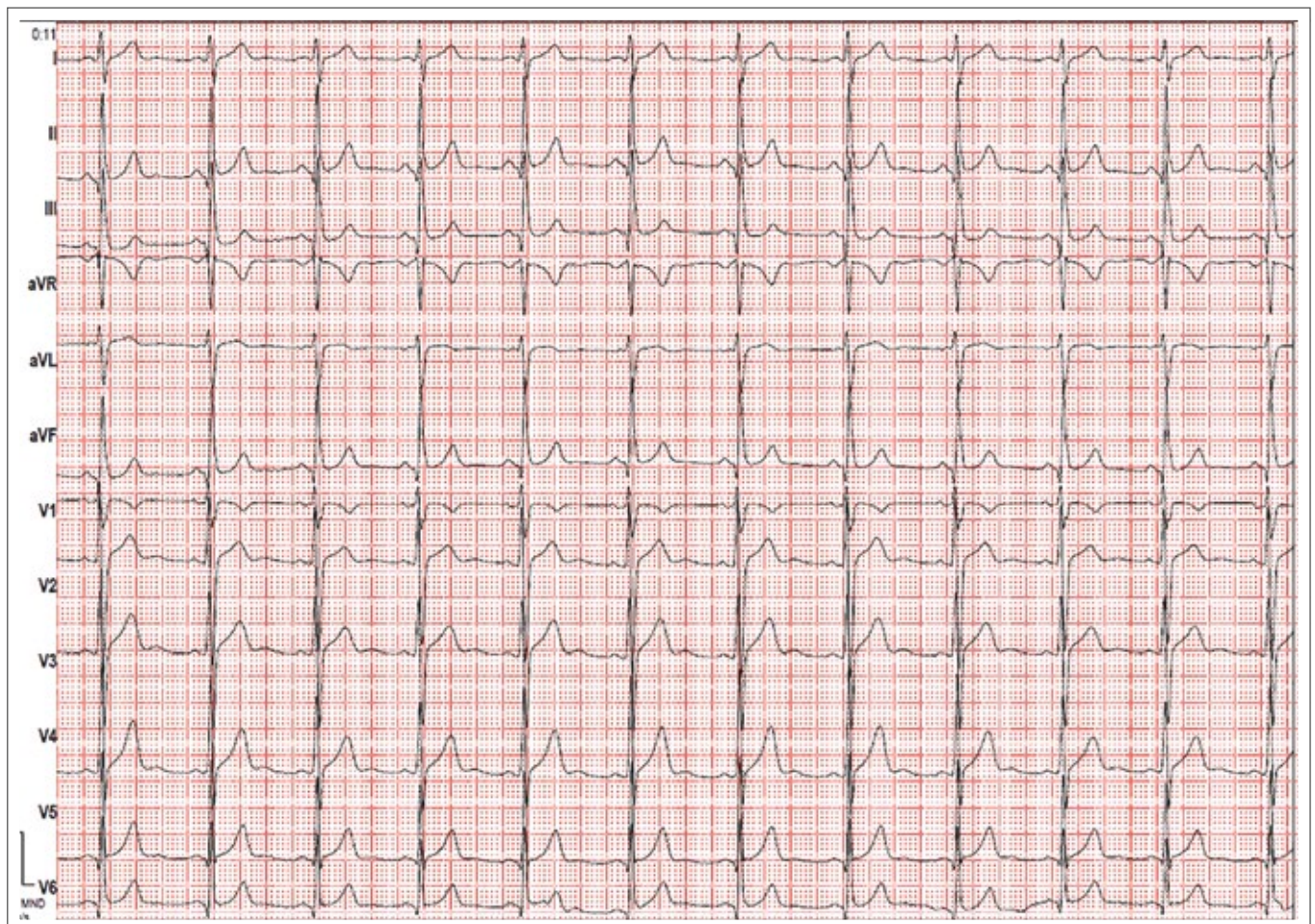
■ Vorstellungsgrund

Bei einem in der pneumo-onkologischen Ambulanz in Betreuung befindlichen Patienten (37 Jahre, Jg. 1982) fällt im Rahmen einer Routinekontrolle eine deutlich erhöhte Serum-CK von 2746 U/L (Sollwert: 0–190 U/L), begleitet von einer dezenten CK-MB-Erhöhung von 40 U/L (Sollwert: 0–24 U/L) auf. Der relativ junge Patient gibt an, am vergangenen Wochenende einen Laminatboden verlegt zu haben und dabei vor allem gebückt und kniend gearbeitet zu haben. Da weder eine klassische AP-Symptomatik noch eine kardiale Voranamnese zu erheben war, konnte zunächst von einer benignen CK-Erhöhung durch muskuläre Belastung ausgegangen werden, wie sie auch nach exzessiver sportlicher Betätigung auftritt.

In der Folgeuntersuchung wenige Tage danach zeigte sich jedoch das Serum-CK ohne neuerliche körperliche Belastung weiter steigend. Neu dazu kam eine Troponin-I-Auslenkung von 0,085 µg/L (Sollwert: < 0,045 µg/L).

■ Befunde

EKG: Abbildung 1



■ Krankengeschichte

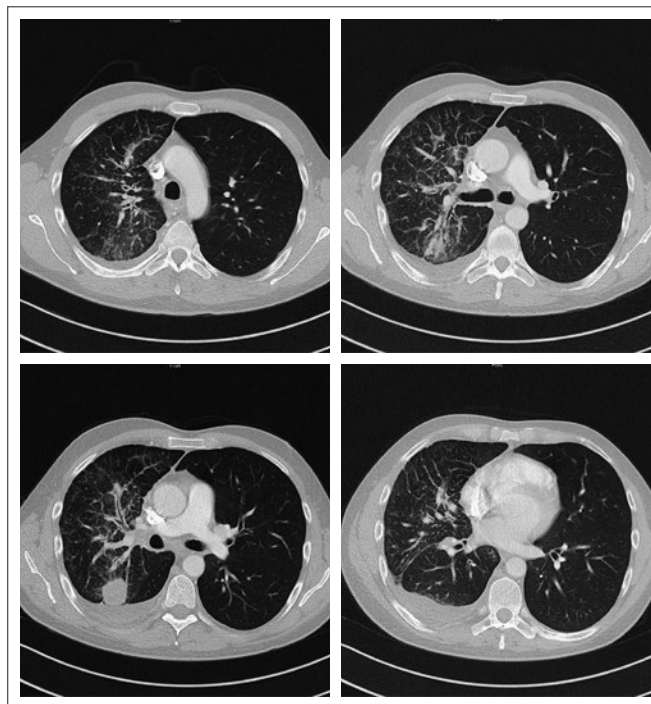
Kardiale oder andere internistische Vorerkrankungen sowie kardiale Risikofaktoren sind bei diesem Patienten nicht bekannt. Ein Jahr zuvor wurde ein Adenokarzinom im rechten Lungenoberlappen diagnostiziert. Aktuell befindet sich der Patient aufgrund eines malignen Pleuraergusses im Stadium IV (T4N2pM1a). In der nachbestimmten PD-L1-Immunhistochemie waren 60 % der Tumorzellen positiv.

Als Therapie erhielt der Patient bisher:

- 6 Zyklen Cisplatin/Pemetrexed – complete response
- Pemetrexed Erhaltung für 8 Monate – mixed response
- Pembrolizumab/ Pemetrexed für weitere 3 Monate – progressive disease

Nach letztllichem Progress erhielt der Patient im Studiensetting eine Immuncheckpoint-Inhibitor-Kombination mit Durvalumab und einem CD73-Inhibitor.

Radiologie: Abbildung 2



Labor: Tabelle 1

Tabelle 1

Leukozyten	↔	7,07 G/L	D-Dimer	↔	0,38 mg/L
Thrombozyten	↔	297 G/L	CK	↑↑	2814 U/L
Hämoglobin	↔	14,3 g/dL	CK-MB	↑	39 U/L
CRP	↑	7,2 mg/L	Troponin I	↑	0,085 µg/L
GPT	↔	40 U/L			

■ Wie lautet Ihre Verdachtsdiagnose?

- NSTEMI
- Immunmedierte Myokarditis
- Tako-Tsubo-Syndrom
- Kardiale Beteiligung einer Lymphangiosis carcinomatosa
- Pemetrexed-bedingte Schädigung des Reizleitungssystems

■ Beschreibung und Diskussion des Falls

Mit der Zulassung von Immuncheckpoint-Inhibitoren (ICI) für die Therapie des metastasierten Lungenkarzinoms gelang eine entscheidende Erweiterung der therapeutischen Optionen neben der konventionellen zytostatischen Behandlung. Mit den neuen Therapien kam auch die Herausforderung neuer Arzneimittelnebenwirkungen, allen voran die immunmedierte, infiltrativ-lymphogene Inflammation von unterschiedlichen Organsystemen. PD- (L) 1-Inhibitoren verursachen abhängig von der Tumorentität und der verabreichten Formulierung in bis zu 85 % der Fälle diese ICI-bedingten Inflammationen mit entsprechenden – meist reversiblen – Organschäden. Bei jedem fünften betroffenen Patienten ist ein Wechsel der Therapie notwendig [1]. Meist sind Haut, Schilddrüse oder Leber von den immunmedierten Reaktionen betroffen. Kardiovaskuläre immunmedierte Nebenwirkungen treten bei weniger als 0,1 % der Patienten mit ICI-Therapie auf und gehören somit zu den seltenen Nebenwirkungen [2]. Das Risiko, eine immunmedierte Myokarditis zu erleiden, ist bei Kombinationstherapien mit zwei ICI (z. B. PD-1-Inhibitor + CTLA4-Inhibitor) wesentlich höher [3].

Im Mittel tritt eine immunmedierte Myokarditis einen Monat nach Therapiebeginn auf. Wie bei allen ICI-bedingten immunvermittelten Nebenwirkungen kann es jedoch auch bis zu drei Monate nach Ende der Therapie zum Auftreten von Symptomen kommen [4].

An eine immunmedierte Myokarditis ist im oben erwähnten zeitlichen Zusammenhang mit der Therapie sowie der klinischen Manifestation durch entsprechende AP-Symptomatik, Zeichen einer Herzinsuffizienz oder neue Arrhythmien zu denken. Hilfestellung bieten Parameter wie (NT-pro-) BNP oder Troponin. Das kardiale MRT stellt den Goldstandard in der nicht-invasiven Diagnostik einer Myokarditis da [5]. Eine Echokardiographie zur Beurteilung der linksventrikulären Ejektionsfraktion kann zusätzlich durchgeführt werden, jedoch ist eine verringerte Auswurfleistung kein prädiktiver Marker für sekundäre kardiovaskuläre Ereignisse [4].

Bei Vorliegen einer immunmedierten Myokarditis oder dem dringenden Verdacht auf diese ist das dauerhafte Aussetzen einer ICI-Therapie obligat. Glukokortikoide sind wie bei allen immunmedierten Nebenwirkungen die Therapie der Wahl. Von Seiten der kardialen Therapie kann bei Lungenödem auf Diuretika und bei einer LVEF < 50 % auf ACE-Hemmer zurückgegriffen werden [2, 6]. Eine initiale Dosis von bis zu 2 mg/kg KG Prednisolon kann bei klinischer Stabilität in weiterer Folge über 6–8 Wochen ausgeschlichen werden. Glukokortikoide verbessern in der Therapie der immunmedierten Myokarditis die Ejektionsfraktion und verringern das Risiko sekundärer Myokardischämien [5]. Laut ASCO-Guidelines ist die Vorstellung zur Koronarangiographie bei Troponin-Auslenkung oder neuen Überleitungsstörungen empfohlen [2].

Ein Screening auf mögliche EKG-Veränderungen oder die Evaluation der linksventrikulären Funktion vor Beginn einer ICI-Therapie hat keinen Einfluss auf das Auftreten dieser im-

munmedierten Nebenwirkungen [4]. Ein probates Mittel dürfte ein Screening ca. 30 Tage nach Therapiebeginn (meist vor dem zweiten Therapiezyklus) mittels Testung nach (NT-pro-) BNP und Troponin und EKG darstellen. Eine frühzeitige Kontrolle der kardialen Parameter ist unerlässlich, da es in 46 % der Fälle von immunmedierten Myokarditiden zu schweren kardiovaskulären Ereignissen kommt [4].

■ Weiterer Verlauf des Patienten

Im Laufe des stationären Aufenthalts verhielten sich die Herzenzyme regredient. In den täglich durchgeführten EKG-Kontrollen zeigte sich einzig ein neu aufgetretener inkompletter Linksschenkelblock. Echokardiographisch ließ sich eine gute Linksventrikelfunktion (EF 70 %) ohne regionale Wandbewegungsstörungen oder höhergradige Fehlfunktionen der Aorten-, Mitral- und Trikuspidalklappe darstellen.

Am zweiten Aufnahmetag befand sich das Troponin I mit 0,114 µg/L (Sollwert: < 0,045 µg/L) auf seinem höchsten Wert im Beobachtungszeitraum und erreichte nach drei Tagen unter 75 mg Aprednislon wieder Normalwerte. Das NT-pro BNP war am fünften Tag unter Aprednislon weiterhin mit 279 ng/L erhöht.

Nach einer mehrtägigen Überwachungsphase, in welcher der Patient keine klinischen Auffälligkeiten zeigte, konnten wir ihn in weiterhin gutem Allgemeinzustand nach Hause entlassen.

Die ICI-Therapie wurde dauerhaft abgebrochen und eine Tumor-DNA-Sequenzierung zur weiteren Therapieplanung veranlasst.

Literatur:

1. Haanen JBAG, Carbone F, Robert C, Kerr KM, Peters S, Larkin J, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol 2017; 28 (suppl_4): iv119–42.
2. Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ, Atkins MB, Brassil KJ, Caterino JM, et al. Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol 2018; 36: 1714–68.
3. Martin Huertas R, Saavedra Serrano C, Perna C, Ferrer Gómez A, Alonso Gordoa T. Cardiac toxicity of immune-checkpoint inhibitors: a clinical case of nivolumab-induced myocarditis and review of the evidence and new challenges. Cancer Manag Res 2019; 11: 4541–8.
4. Mahmood SS, Fradley MG, Cohen JV, Nohria A, Reynolds KL, Heinzerling LM, et al. Myocarditis in patients treated with immune checkpoint inhibitors. J Am Coll Cardiol 2018; 71: 1755–64.
5. Atallah-Yunes SA, Kadado AJ, Kaufman GP, Hernandez-Montfort J. Immune checkpoint inhibitor therapy and myocarditis: a systematic review of reported cases. J Cancer Res Clin Oncol 2019; 145: 1527–57.
6. Frey M, Bergler-Klein J, Goliasch G. Immun-Checkpoint-Inhibitor assoziierte Kardiotoxizität. Spectr Onkol 2019; 2: 18–20.

Korrespondenzadresse:

Dr. Erwin Grasmuk-Siegl
Abteilung für Innere Medizin und Pneumologie
KH Nord-Klinik Floridsdorf
A-1210 Wien, Brünner Straße 68
E-mail: erwin.grasmuk-siegl@wienkav.at

■ Exploring the relevance and extent of small airways dysfunction in asthma (ATLANTIS): baseline data from a prospective cohort study

Postma DS et al., *Lancet Respir Med* 2019; 7: 402–16

In der ATLANTIS-Studie, der bisher größten Untersuchung der Rolle der Dysfunktion der kleinen Atemwege bei Asthma (SAD – small airways dysfunction), wurde gezeigt, dass die Prävalenz der SAD mit dem Schweregrad nach GINA (Global Initiative for Asthma) korreliert. Zusätzlich wird die SAD mit eingeschränkter Asthmakontrolle und verminderter Lebensqualität assoziiert.

Asthma ist eine obstruktive Erkrankung der Atemwege, die den gesamten Bronchialbaum betrifft. Die kleinen Atemwege, die per Definition einen Durchmesser von ≤ 2 mm aufweisen, tragen bei obstruktiven Erkrankungen wesentlich zum Widerstand in diesen Atemwegen bei. Die klinische Relevanz ergibt sich einerseits aus der Verengung der kleinen Atemwege aufgrund inflammatorischer Prozesse und andererseits kann die Verengung durch Kontraktion der glatten Muskulatur nach Inhalation von allergischen oder nicht allergischen Reizen hervorgerufen werden. Darüber hinaus kann Remodelling die Dehnbarkeit der kleinen Atemwege beeinträchtigen.

Die SAD kann in allen Stadien des Asthmas auftreten, wobei Hinweise bestehen, dass deren Prävalenz mit der Schwere der Erkrankung zunimmt. Es ist noch nicht geklärt, welcher Anteil an Asthmapatienten auch eine SAD hat und mit welchen Testmethoden sich die SAD am besten beschreiben lässt. Allerdings können mit den unterschiedlichen atemphysiologischen Tests Störungen in unterschiedlichen Abschnitten des Bronchialbaums bzw. unterschiedliche Aspekte der SAD identifiziert werden. Die Bildgebung mittels Lungen-CT wiederum gibt Auskunft über die Morphologie und Lokalisation der SAD, wobei die Assoziation von CT-Scans und Ergebnissen atemphysiologischer Tests noch nicht ausreichend untersucht ist.

Ziel von ATLANTIS ist es, die Kombination von Biomarkern, atemphysiologischen Tests und Bildgebung zu identifizieren, die das Vorliegen sowie das Ausmaß der SAD bei Asthma am besten abbildet.

Asthmaschweregrad und SAD

773 Patienten mit Asthma der Schweregrade GINA 1–5 und 99 Kontrollpersonen ohne Lungenerkrankung wurden in das Protokoll dieser multinationalen, prospektiven Kohortenstudie aufgenommen. Klinische Tests, CT-Scans und Befragungen hinsichtlich der Asthmakontrolle sowie der Asthma-bezogenen Lebensqualität wurden zu Studienbeginn und über den Zeitraum von einem Jahr durchgeführt. Dabei wurde die Lungenfunktion mittels Spirometrie, Body-Plethysmographie, Impulsoszillometrie und multiplen Stickstoffauswaschtests (MBNW) gemessen.

Wie zu erwarten, waren die meisten physiologischen Parameter, der Ge-

sundheitsstatus sowie die Lebensqualität bei den Asthmapatienten signifikant schlechter als in der Kontrollgruppe. Dabei korrelierte der Asthma-Schweregrad mit den FEV₁-, den FEF₅₀- und den FEV₁/FVC-Werten. Studienteilnehmer mit dem schwersten Asthma (GINA 5) zeigten in Bezug auf alle gemessenen physiologischen Parameter die höchste SAD-Prävalenz. So zeigte sich etwa ein stufenweiser Anstieg des FEF_{25–75} von GINA 1 bis GINA 5 (Abb. 1).

Auch mittels Impulsoszillometrie konnte die Assoziation zwischen dem Schweregrad des Asthma und der SAD nachgewiesen werden. So zeigte die Messung des Atemwegswiderstandes bei 5 bis 20 Hz (R5–R20) eine vergleichbare SAD-Prävalenz in den GINA-Stadien 1–3, eine erhöhte Prävalenz im Stadium GINA 4 und die höchste Prävalenz bei Patienten mit schwerstem Asthma (GINA 5). Darüber hinaus korrelierte auch die Ventilationsinhomogenität, ein Maß für die ungleichmäßige Verengung der Atemwege, gemessen mittels MBNW mit der SAD-Prävalenz.

Fazit

Alle in dieser umfangreichen Studie gemessenen Parameter belegen die klinische Relevanz der SAD über das gesam-

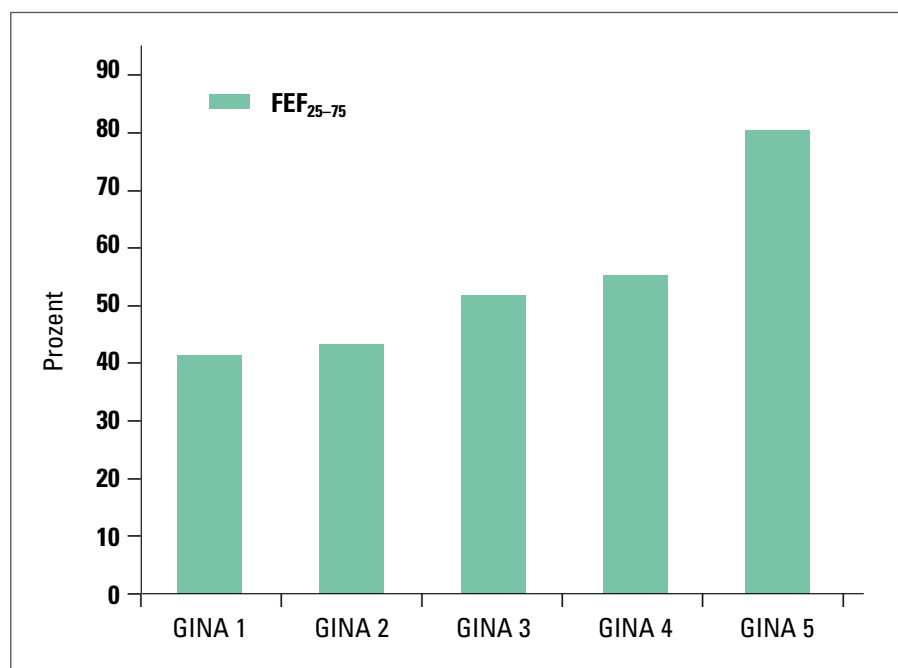


Abbildung 1: Anstieg des FEF_{25–75} in Abhängigkeit von der GINA-Stufe (nach: Postma DS et al., 2019)

te Spektrum der Asthmaschweregrade. Die Autoren kommen zum Schluss, dass es für die klinische Praxis wichtig ist, einfach anzuwendende atemphysiologische Messungen zu haben, die ein Asthma mit einer Small Airways-Beteiligung aufzeigen. Die Ergebnisse zeigen, dass mittels Spirometrie und Impulsozillometrie zwischen einer leichten und schweren Form einer SAD (in der Studie mit Gruppe 1 und 2 definiert) unterschieden werden kann. Dies ist besonders relevant, da Asthmakontrolle, Lebensqualität sowie die Exazerbationshäufigkeit vom Schweregrad einer SAD abhängig sind.

Korrespondenzadresse:

Mag. Harald Leitner

E-mail: hl@teamword.at

Kommentar von PD Dr. A. Valipour

Die methodisch und funktionell gründlich aufbereitete Studie von Postma und Mitarbeitern stellt die bislang umfassendste Datenbank physiologischer Messparameter bei Patientinnen und Patienten mit Asthma bronchiale dar. Die Ergebnisse dieser Studie bestätigen weitgehend die Resultate vorangegangener Studien mit kleinerer Fallzahl, mit dem Fazit, dass Asthma bronchiale mit einer wesentlichen Komponente an „Small Airways Disease“ (Erkrankung der kleinen Atemwege) einhergeht. Mit zunehmendem Schweregrad der Asthma-Erkrankung nimmt auch die Beteiligung der SAD zu. Was uns die Studie jedoch schuldig bleibt, ist, welcher der gemessenen Einzelparameter für den klinischen Alltag am besten geeignet ist, um daraus therapeutische Konsequenzen zu ziehen.

In der Praxis orientiert sich der Arzt in der Regel an die Symptomatik des Patienten, gelegentlich werden auch noch die spirometrischen Messparameter der kleinen Atemwege, das exhalative NO und/oder die Lungenüberblähung aus der Bodyplethysmographie herangezogen, um die Therapie zu optimieren. Hier könnte der Einsatz der Impulsozillometrie einen wesentlichen Mehrwert für die Therapieentscheidung mit sich bringen. Diese wird jedoch noch nicht flächendeckend eingesetzt.

Zu guter Letzt muss man sich auch die Frage stellen, ob bei Patienten mit nachgewiesener „Small Airways Disease“ und verminderter Asthmakontrolle unter laufender Asthma-Therapie Aspekte der Therapieadhärenz, Inhalationstechnik, Inhalationsmodalität (DPI vs. pMDI), Lungendeposition und/oder die Rolle etwaiger Komorbiditäten berücksichtigt wurden.

Prim. Priv.-Doz. Dr. Arschang Valipour

Vorstand der Abteilung für Innere Medizin und Pneumologie, Karl-Landsteiner-Institut für Lungenforschung und Pneumologische Onkologie, Krankenhaus Nord-Klinik Floridsdorf, Wien

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, Linzerstraße 177A/21
Tel. 0043 (0) 2231/61258-0
Fax 0043 (0) 2231/61258-10
www.kup.at/pneumologie

Foster® – eine Klasse für sich!¹



ASTHMA



 **FOSTER®**
Beclometason + Formoterol