

Journal für Pneumologie

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

www.kup.at/pneumologie

Hochdosisstrahlentherapie bei suspekten Lungenrundherden: state-of-the-art oder Übertherapie?

F. Zehentmayr, B. Grambozov, F. Sedlmayer

Hot & New: Diagnostische und interventio- nelle Bronchologie

D. Gompelmann

Hausstaubmilben, Tiere & Co – Update 2020

W. Hemmer

Neuerungen bei der Therapie der allergischen Rhinitis

V. Niederberger-Leppin

RUBRIKEN

Buchbesprechung

Kongressnachlese

- 5 Editorial**
A. Valipour
- 6 Hochdosisstrahlentherapie bei suspekten Lungenrundherden: state-of-the-art oder Übertherapie?**
F. Zehentmayr, B. Grambozov, F. Sedlmayer
- 13 Hot & New: Diagnostische und interventionelle Bronchologie**
D. Gompelmann
- 17 Hausstaubmilben, Tiere & Co – Update 2020**
W. Hemmer
- 20 Neuerungen bei der Therapie der allergischen Rhinitis**
V. Niederberger-Leppin

Rubriken

- 21 Buchbesprechung**
- 22 Kongressnachlese**

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@gesundheitsverbund.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 ent-
haltenen einzelnen Beiträge und Abbildungen
sind urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung,
die nicht ausdrücklich vom Urheberrechtsgesetz
zugelassen ist, bedarf der vorherigen schriftlichen
Zustimmung des Verlages. Dies gilt insbesondere
für Vervielfältigungen, Bearbeitungen, Überset-
zungen, Mikroverfilmungen und die Einspei-
cherung und Verarbeitung in elektronischen Sys-
temen. Auch die Rechte der Wiedergabe durch
Vortrag, Funk- und Fernsehsendungen, in Mag-
nettonverfahren oder auf ähnlichem Wege blei-
ben vorbehalten.

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

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

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

Alle namentlich gekennzeichneten Beiträge spie-
geln nicht unbedingt die Meinung der Redaktion
wider. Diese Beiträge fallen somit in den persön-
lichen Verantwortungsbereich des Verfassers. Die
Redaktion übernimmt keine Haftung für unauf-
gefordert eingesandte Manuskripte.

Geschlechterbezeichnung: Zur leichteren Les-
barkeit der Beiträge wird bei Personenbezeich-
nungen in der Regel die männliche Form verwen-
det. Es sind jedoch jeweils weibliche und
männliche Personen gemeint.

Foster® – eine Klasse für sich!^{1*}



ASTHMA



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

* Einziges ICS/LABA Kombinationspräparat mit extrafeiner Formulierung. FKI siehe Seite 12



Doz. Dr. A. Valipour

Sehr geehrte Leserinnen und Leser!

Ich darf Sie hiermit herzlich zur dritten Ausgabe des „Journals für Pneumologie“ des Jahres 2020 begrüßen. Dieses Heft bietet ein Potpourri an klinischen Themen rund um Atemwegs- und Lungenerkrankungen, das genauso bunt ist wie die Pneumologie selbst.

Zunächst möchte ich auf eine wissenschaftliche Publikation von **Zehentmayr et al.** verweisen. Dabei handelt es sich um eine systematische Analyse klinischer Merkmale und Prognose mit Hochdosisstrahlentherapie behandelter Patientinnen und Patienten mit Lungenkrebs. In einem weiteren Artikel fasst **Fr. Gompelmann** die neuesten diagnostischen und therapeutischen Errungenschaften der Interventionellen Bronchologie zusammen.

Abgerundet wird die Reise quer durch die Pneumologie mit zwei Beiträgen rund um den allergischen Formenkreis. Zum einen erläutert **Kollege Hemmer** das Management der Hausstaubmilben- und Tierhaarallergie. Zum anderen beschreibt **Fr. Niederberger-Leppin** den Einsatz monoklonaler Antikörper bei therapieresistenter Polyposis nasi.

Als besonderes Novum findet sich in dieser Ausgabe erstmals eine Buchbesprechung zu einem Werk von Herrn Aumann, das sich mit Historie der Tuberkulosebehandlung befasst. **Herr Rumetshofer**, selbst ein jahrzehntelanger Experte auf dem Gebiet, subsumiert und spricht seine Empfehlung aus.

Im Namen aller Autoren hoffe ich, dass Ihnen das Journal konzeptionell und inhaltlich zusagt und wünsche Ihnen eine kurzweilige und interessante Lektüre.

Mit besten Grüßen

Ihr
A. Valipour

Hochdosisstrahlentherapie bei suspekten Lungenrundherden: State-of-the-art oder Übertherapie?

F. Zehentmayr^{1, 2}, B. Grambozov¹, F. Sedlmayer^{1, 2}

Kurzfassung: *Hintergrund:* Ungefähr 15 % aller Lungenkarzinompatienten werden im Frühstadium diagnostiziert. Nicht bei allen Patienten ist es möglich, die Diagnose histologisch zu verifizieren. Typischerweise sind dies die Patienten, die einer Hochdosisstrahlentherapie zugeführt werden, da ein operatives Vorgehen – wenngleich Standard – bei medizinisch kompromittierten Patienten nicht möglich ist. Der Umstand, dass Patienten ohne histologische Sicherung des malignen Tumors bestrahlt werden, hat immer wieder Kritik hervorgerufen, weil Patienten mit potentiell benignen pulmonalen Läsionen behandelt werden und dadurch das klinische Ergebnis in strahlentherapeutischen Serien „verbessert“ wird. In dieser retrospektiven monozentrischen Studie soll anhand von Überlebensdaten gezeigt werden, ob Patienten ohne histologische Bestätigung der Tumordiagnose adäquat behandelt oder übertherapiert werden.

Methoden: Von den zwischen 2002 und 2016 behandelten Patienten mit suspekten Lungenrundherden konnten 163 Patienten in diese Analyse eingeschlossen werden. Bei 123/163 (75 %) Patienten lag eine Gewebeprobe vor, während 40/163 (25 %) ohne histologische Sicherung der Läsion bestrahlt wurden. Beide Gruppen erhielten eine Radiotherapie in Konkordanz mit internationalen Standards. Der Allgemeinzustand wurde mit dem Charlson-Comorbidity-Index (CCI) erfasst.

Resultate: Das mediane Follow-up betrug 25,2 Monate (0,3–162 Monate). 96/163 (59 %) waren zum Zeitpunkt der Auswertung verstor-

ben, 67/163 (41 %) lebten noch. Das mediane Gesamtüberleben (OS) für die Patientengruppe ohne histopathologische Bestätigung betrug 39,4 Monate, was sich nicht signifikant von dem der anderen Gruppe mit 40,1 Monaten (log-rank: $p = 0,958$) unterschied. Das krebspezifische Überleben (CSS) in beiden Gruppen war ebenfalls gleich (log-rank: $p = 0,585$). Die multivariate Analyse (Cox Regression) zeigte, dass ein CCI von 3 oder höher der prognostisch relevanteste Marker für das Überleben war ($p = 0,026$; HR = 2,1; 1,1–4,1).

Schlussfolgerung: Die Hochdosisradiotherapie ist eine gute Behandlungsstrategie bei Patienten, deren Tumordiagnose nicht durch eine Gewebeprobe gesichert ist.

Schlüsselwörter: Suspekter Lungenrundherd, Übertherapie, SABR, Hochdosisradiotherapie, Charlson comorbidity index

Abstract: High dose irradiation for lung nod-

ules: state-of-the-art or overtreatment? *Purpose:* Approximately 15% of the lung cancer patients are diagnosed in early stages. Microscopic proof of disease cannot always be obtained due to comorbidity or reluctance to undergo invasive diagnostic procedures. These are typically the patients who are referred for high dose irradiation since surgery – although standard of care – is precluded in these medically unfit patients. Ionizing irradiation for patients without histological diagnosis of a malignant tumor has been criticized as artificial

improvement of outcome data. In the current study survival data of patients with and without pathology are compared in order to contribute to the discussion of overtreatment in patients without pathological proof of disease.

Methods: Of all patients treated between 2002 and 2016, 163 with NSCLC I-IIb (T3 N0) were eligible for the current analysis. Seventy-five percent of these had pathological confirmation of disease, whereas 40/163 (25%) patients had not. In accordance with international guidelines, both groups received radiotherapy. Co-morbidity was assessed with the Charlson co-morbidity index (CCI).

Results: Median follow-up was 25,2 months (range 0,3-162). Ninety-six of the 163 (59%) patients had died, while 67/163 (41%) patients were still alive. Median overall survival (OS) for patients without pathological confirmation was 39,4 months, which did not differ from the 40,1 months in those with microscopical proof of disease (log-rank: $p = 0,958$). Cancer specific survival (CSS) was also similar in both groups (log-rank: $p = 0,585$). Multivariate analysis revealed that a CCI of 3 or higher was the most significant prognosticator for survival ($p = 0,026$; HR = 2,1; range 1,1-4,1).

Conclusions: High dose irradiation is a good treatment strategy in patients without pathological confirmation of disease. **J Pneumologie 2020; 8 (3): 6–12.**

Keywords: Suspicious lung nodule, overtreatment, SABR, high dose irradiation, Charlson comorbidity index

■ Hintergrund

Maligne Lungentumore sind für 30 % aller durch Krebs verursachten Todesfälle verantwortlich [1]. Etwa 15 % der Patienten werden in den Stadien UICC I–IIb diagnostiziert. Ohne Behandlung beträgt das mediane Gesamtüberleben 10 Monate [2]. Auch wenn die Operation als die Standardtherapie gilt, ist sie bei einem Drittel der Patienten nicht durchführbar [3]. Die Mortalitätsraten liegen zwischen 5,2 und 7,4 % [4–6].

Alternativ wurde in den vergangenen zwei Dekaden die sogenannte Körperstereotaxie („stereotactic ablative body radiotherapy“, SABR) als eine effektive Behandlungsmethode entwickelt. Diese strahlentherapeutische Technik ist dadurch charakterisiert, dass in kleinen Volumina sehr hohe Dosen appliziert werden. Parallel dazu entstand im Bereich der konventionellen Strahlentherapie die „intensitätsmodulierte Radiotherapie“ (IMRT), die – ebenso wie die SABR –

eine weitestgehende Schonung der Risikoorgane erlaubt. Die Lokalkontrollraten liegen in der Größenordnung der chirurgischen Patientenserien bei gleichzeitig sehr guter Verträglichkeit [2, 7].

Zusätzlich hat die demographische Entwicklung zu einer relativen Zunahme älterer Patienten und damit zu einer Erhöhung der Zahl derer geführt, bei denen aufgrund ihrer Komorbiditäten die Gewinnung einer Gewebeprobe nicht möglich war, wodurch das Risiko für eine Übertherapie steigt. Die weltweiten Biopsieraten liegen zwischen 41 % in den Niederlanden und bis zu 100 % in den USA [8]. Da die Zahl von Patienten ohne histologische Sicherung in strahlentherapeutischen Serien *per se* immer höher als in chirurgischen Serien ist, wurde der Verdacht geäußert, dass durch diesen Selektionsbias das klinische Ergebnis der Radiotherapie verbessert wird [2]. Aus der chirurgischen Literatur ist bekannt, dass bis zu 14 % der pulmonalen Läsionen tatsächlich benigne sind [9]. In den Niederlanden mit einer homogenen Population liegt diese falsche positive Rate < 5 % [9–11]. Tatsächlich gewinnt das Problem der Übertherapie mit der Implementierung von Screening-Programmen, durch die kleine pulmonale Rundherde unklarer Dignität diagnostiziert werden [12, 13], zusätzlich an Bedeutung.

Eingelangt am: 08.05.2020, angenommen nach Review am: 29.06.2020

Aus der ¹Universitätsklinik für Radiotherapie und Radio-Onkologie, Universitätsklinik Salzburg, und ²radART Institute for research and development of advanced radiation technologies Salzburg

Korrespondenzadresse: PD Dr. Franz Zehentmayr, Universitätsklinik für Radiotherapie und Radio-Onkologie, Universitätsklinikum Salzburg, A-5020 Salzburg, Müllner Hauptstraße 48, E-Mail: f.zehentmayr@salk.at

Abkürzungen

AC	Adenokarzinom	MVA	Multivariate Analyse
ACCP	American College of Chest Physicians	NELSON	Dutch-Belgian Lung Cancer Screening Trial
AJCC	American Joint Committee on Cancer	NLST	National Lung Cancer Screening Trial
AZ	Allgemeinzustand	NSCLC	Non-small cell lung cancer, nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom
CCI	Charlson-co-morbidity index	OS	Overall survival, Gesamtüberleben
CSS	Cancer-specific survival, Krebs-spezifisches Überleben	PLECA	Plattenepithelkarzinom
DART	Dosis-differenzierte akzelerierte Radiotherapie	RC	Regionale Kontrolle
DC	Distante Kontrolle	SABR	Stereotactic ablative body radiotherapy, Körperstereotaxie
EQD2	Biologisch effektive Dosis	SEER	Surveillance epidemiology and end results
IASLC	International Association for the Study of Lung Cancer	UVA	Univariate Analyse
IMRT	Intensitätsmodulierte Radiotherapie		
LC	Lokale Kontrolle		

Die Literatur schlägt mehrere Algorithmen vor, um die Wahrscheinlichkeit für Lungenkrebs zu berechnen [14]. Die Parameter für diese Berechnungen sind Alter, Raucherstatus, 18F-FDG-PET-CT sowie Größe der Läsion. Wenn die derart berechnete Wahrscheinlichkeit für eine maligne Erkrankung > 65 % ist, dann wird von der AJCC ein chirurgischer Eingriff als gerechtfertigt angesehen [15, 16]. Für eine SABR wird von der IASLC eine Tumorstadiumwahrscheinlichkeit von > 85 % gefordert, da man annimmt, dass der AZ dieser Patienten schlechter als bei operablen Patienten ist und daher mögliche Nebenwirkungen schlechter toleriert werden [17, 18]. Im Zusammenhang mit Übertherapie sind Nebenerkrankungen des Patienten von besonderer Bedeutung. Eines der am häufigsten verwendeten und bestvalidierten Instrumente zur systematischen Beurteilung des AZ ist der Charlson-Co-morbidity-Index (CCI).

Eine Surveillance, epidemiology and end results- (SEER-) Analyse einer ethnisch sehr heterogenen Population fand ein statistisch signifikant besseres krebspezifisches Überleben (CSS) bei Patienten ohne Gewebeprobe, was die These stützt, dass in strahlentherapeutischen Serien eine hohe Anzahl von Individuen überbehandelt wird [19]. Obwohl eine histologische Sicherung angestrebt werden muss, kann diese bei älteren Patienten mit schweren Nebenerkrankungen oft nicht erreicht werden. Es stellt sich die Frage, ob diese Patienten überhaupt therapiert werden oder regelmäßig bildmorphologisch kontrolliert werden sollen, um eine Übertherapie zu vermeiden.

Das Ziel dieser monozentrischen Studie ist es, zu klären, ob Patienten ohne histologische Sicherung der Erkrankung adäquat behandelt werden, indem ihre Überlebensraten mit denen von Patienten, bei denen eine Gewebeprobe vorlag, verglichen werden.

■ Methoden

Patienten

Zwischen 2002 und 2016 wurden 211 Patienten mit NSCLC Stadium I–IIb (T3 N0, TNM-Klassifikation, 8. Auflage) behandelt, von denen 163 Patienten in diese Analyse eingeschlossen werden konnten. Alle Patienten hatten entweder ein histolo-

gisch gesichertes nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom oder erfüllten – wenn die Gewebeprobenentnahme nicht möglich war – alle klinischen Kriterien für diese Erkrankung. Ausgeschlossen von der Untersuchung waren Patienten, die in der Anamnese in den letzten fünf Jahren ein anderes Malignom hatten. Dennoch bleibt ein geringes Restrisiko, dass Metastasen eines okkulten Karzinoms behandelt wurden.

Die Patientenkohorte wurde in Abhängigkeit vom Vorhandensein einer Histologie in zwei Gruppen geteilt: 123/163 (75 %) Patienten hatten einen histologisch gesicherten Tumor, während bei 40/163 (25 %) dies nicht der Fall war. Die Patientendaten sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Diagnostik

Jeder Patient erhielt vor der Therapie eine 18F-FDG-PET-CT Untersuchung, was einen großen Unterschied zur SEER-Analyse [19] und den beiden großen Screening-Studien darstellt [12, 13], in denen jeweils ein Thorax-CT mit Kontrastmittel ausreichend war. Eine histologische/zytologische Sicherung der Diagnose durch Bronchoskopie und/oder EBUS/TBNA wurde angestrebt. Falls diese nicht möglich war, wurde die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer malignen Erkrankung basierend auf dem Algorithmus von Herder berechnet [14].

Radiotherapie

In der ersten Studienperiode (2002–2011) wurde die Hochdosisradiotherapie mittels dosisdifferenzierter akzelerierter Radiotherapie (DART) durchgeführt. Klinisches Ergebnis (Gesamtüberleben, Lokalkontrolle) sowie Toxizität wurden in früheren Publikationen beschrieben [20–23]. Ab 2011 wurde die Körperstereotaxie (SABR) als Methode an unserem Institut etabliert. 108/163 (66 %) der Patienten erhielten DART, während bei 48/163 (29 %) eine SABR verwendet wurde, 7/163 (4 %) hatten eine konventionelle Radiotherapie mit 2 Gy Einzeldosis pro Tag.

Die hier angegebenen Dosen bezeichnen biologisch effektive Dosen („biologically effective dose“, BED), um eine Vergleichbarkeit der unterschiedlichen Behandlungsschemata zu ermöglichen. Für die beiden SABR-Schemata, deren physikali-

sche Dosen entweder $8 \times 6,5$ Gy (65 % Isodose) oder $3 \times 12,5$ Gy (65 % Isodose) betrugen, lag die BED bei 130 Gy. Die maximale BED für DART war 106 Gy (ICRU) bei einer physikalischen Dosis von 90 Gy.

Induktionschemotherapie

Bei 32/163 (20 %) Patienten wurden zwei Zyklen Induktionschemotherapie mit einer Platin-Doulette verabreicht. Cisplatin (75 mg/m^2) wurde entweder mit Pemetrexed (500 mg/m^2) oder Gemcitabin (1000 mg/m^2) kombiniert. Im Fall einer renalen Dysfunktion wurde Carboplatin AUC-5 (absolute Maximumdosis 1100 mg) verwendet. 131/163 (80 %) erhielten keine systemische Behandlung.

Die Indikation zur Chemotherapie wurde von den behandelnden Pneumologen in Analogie zum kombinierten operativen und chemotherapeutischen Vorgehen gestellt, wenn der Tumor größer als 4 cm war. Was die histologische Sicherung betrifft, besteht in diesem Datensatz – wie in allen anderen Studien im Feld – ein nicht korrigierbarer Bias, denn größere Tumoren sind in der Regel leichter histologisch zu sichern.

Komorbidität und Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Lungenkarzinoms

Der AZ der Patienten wurde mittels Charlson-Co-morbidity-Index (CCI) bewertet [24]. Er umfasst 17 Krankheitsbilder, denen jeweils eine Zahl zugeordnet ist, auf deren Basis man die 10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit eines Patienten abschätzen kann [24].

Für die Patienten, bei denen keine Gewebeprobe vorlag, wurde die Wahrscheinlichkeit eines malignen Lungentumors mit dem von Herder vorgeschlagenen Algorithmus berechnet [14]: Malignitätswahrscheinlichkeit = $1/(1 + e^{-x})$, mit $x = -4,739 + 3,691 \cdot (\text{Prozentuelle Wahrscheinlichkeit für Malignität aus dem Swensen-Modell [25]}) + 2,322 (\text{schwacher SUV}) + 4,617 (\text{moderater SUV}) + 4,771 (\text{intensiver SUV})$. Für diese Analyse wurde ein SUV < 5 als schwach, 5–10 als moderat und > 10 als intensiv eingestuft.

Statistik

Gesamtüberleben (OS) und krebspezifisches Überleben (CSS) wurden mit der Kaplan-Meier-Methode berechnet und die beiden Subgruppen mittels log-rank-Test verglichen. Die multivariate Analyse (MVA) inkludierte folgende Variablen: Alter, Geschlecht, pathologische Sicherung, T-Stadium, UICC-Stadium, COPD-Grad, Raucherstatus, pack years, CCI, Art der Radiotherapie (DART oder SABR), weitere maligne Erkrankung, kardiovaskuläre Erkrankungen.

Tabelle 1: Patienten und Behandlung

		Histologische Bestätigung (N = 123)	Keine histologische Bestätigung (N = 40)	Mann-Whitney Test: p-Wert
Alter	Median Spanne	71,8 54,7–88,2	73,4 52,0–90,0	n.s.
Geschlecht	Männlich Weiblich	45 (37 %) 78 (63 %)	17 (43 %) 23 (58 %)	n.s.
T-Stadium	1 2 3	64 (52 %) 43 (35 %) 16 (13 %)	35 (88 %) 5 (12 %) 0 (0 %)	n.s.
UICC-Stadium	Ia1 Ia2 Ia3 Ib IIa IIb	8 (7 %) 23 (19 %) 34 (28 %) 23 (19 %) 19 (15 %) 16 (13 %)	8 (20 %) 17 (43 %) 10 (25 %) 3 (8 %) 2 (5 %) 0 (0 %)	0,002
COPD-Grad	0 1 2 3 4 Unbekannt	14 (11 %) 10 (8 %) 35 (28 %) 36 (29 %) 22 (18 %) 6 (5 %)	3 (8 %) 4 (10 %) 10 (25 %) 11 (28 %) 10 (25 %) 2 (5 %)	n.s.
Raucherstatus	Nie-Raucher Ex-Raucher Raucher Unbekannt	3 (2 %) 63 (51 %) 47 (38 %) 10 (8 %)	0 (0 %) 23 (58 %) 13 (33 %) 4 (10 %)	n.s.
Pack years	Median Spanne Unbekannt	50 15–200 33	50 7–100 10	n.s.
CCI	Median Spanne	4 2–14	4 2–8	n.s.
Radiotherapie	DART SABR Konventionell (= 2 Gy/d)	89 (72 %) 30 (24 %) 4 (3 %)	19 (48 %) 18 (45 %) 3 (8 %)	n.s.
Chemotherapie	yes no	32 (26 %) 91 (74 %)	0 (0 %) 40 (100 %)	< 0,001

■ Ergebnisse

Gesamtüberleben und krebspezifisches Überleben sind unabhängig von der histologischen Sicherung

Das mediane Follow-up in der Gesamtkohorte betrug 25,2 Monate (0,3–162 Monate). 96/163 (59 %) Patienten waren verstorben: 48/163 (29 %) Lungenkrebs-assoziierte Todesfälle waren zu verzeichnen, 48/163 (29 %) Patienten starben aus anderen Gründen, zum Beispiel kardiorespiratorisches Versagen. 67/163 (41 %) Patienten leben noch. Ein Patient erschien nicht mehr zur Nachsorge.

OS und CSS betrugen median 39,4 Monate (28,0–51,8 Monate) bzw. 51,5 Monate (39,8–63,2 Monate). Die 1-, 3- und 5-Jahres-OS-Raten betrugen 94 %, 86 % und 76 %. Für die 115/163 (71 %) Patienten, die am Lungenkrebs starben oder noch am Leben sind, betrugen die CSS-Raten 93 %, 84 % und 74 %. Das mediane OS in der Patientengruppe ohne histologische Sicherung der Erkrankung betrug 39,4 Monate (0,5–162 Monate),

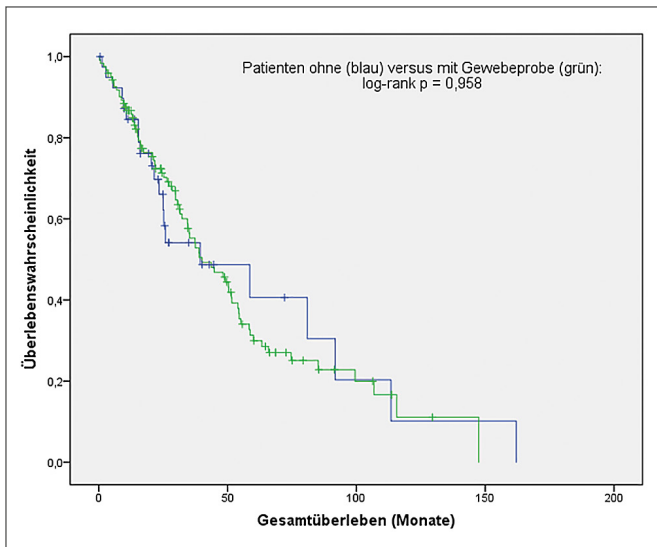


Abbildung 1: Das Gesamtüberleben von Patienten mit versus ohne histologische Diagnosesicherung unterscheidet sich nicht voneinander (N = 163; log-rank p-Wert: 0,958).

was sich statistisch nicht signifikant von den Patienten mit histologischer Sicherung unterschied (40,1 Monate; 0,3–147,5 Monate; log-rank p-value = 0,958; Abbildung 1).

Wie aus Abbildung 2 ersichtlich, war auch das CSS in beiden Gruppen gleich (log-rank p-value: 0,585; Abbildung 2). Auch bezüglich lokaler (log-rank, p = 0,819), regionaler (log-rank, p = 0,131) und distanter Kontrolle (log-rank, p = 0,093) bestand zwischen diesen beiden Gruppen kein Unterschied. Die klinischen Ergebnisse sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Die Wahrscheinlichkeit für einen malignen Tumor ist bei Patienten ohne Gewebeprobe hoch

40/163 (25 %) der Patienten hatten aus einem der folgenden Gründe keine histologisch gesicherte Tumordiagnose: Komorbiditäten, Ablehnung einer invasiven Diagnostik, negatives histologisches Ergebnis nach Bronchoskopie bei peripherer Lage des Tumors. Die mediane Krebswahrscheinlichkeit bei diesen Patienten betrug 89 % (2–98 %).

Der Charlson-Co-morbidity-Index (CCI) ist der stärkste prognostische Faktor für das Überleben

Der CCI als Indikator für Komorbiditäten unterschied sich nicht signifikant zwischen den Patienten mit und ohne histologische Sicherung der Erkrankung. In beiden Gruppen betrug der Median 4 (Tabelle 1). In der multivariaten Analyse war ein CCI von 3 oder höher der einzige prognostisch relevante Marker für OS (p = 0,026; HR = 2,1 Spanne 1,1–4,1). Im log-rank-Vergleich war dieser Unterschied deutlicher (Abbildung 3, p = 0,002). Ähnlich – wenngleich weniger signifikant – war das Ergebnis für CSS (Abbildung 4, p = 0,013). Basierend auf dem CCI betrug das

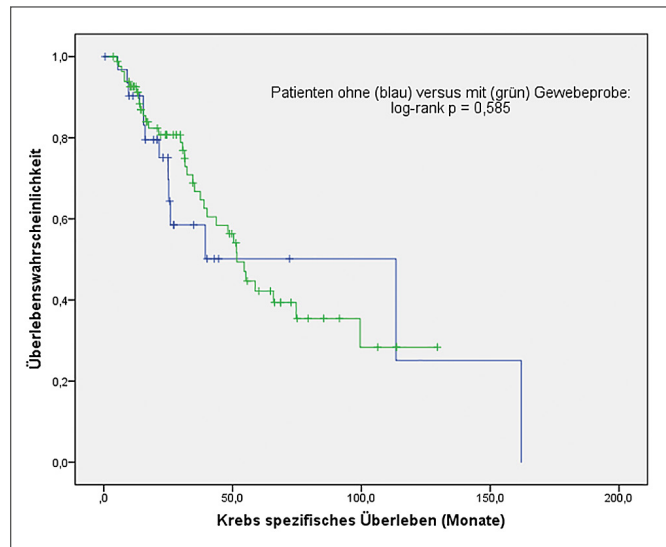


Abbildung 2: Das krebspezifische Überleben von Patienten mit versus ohne histologische Diagnosesicherung unterscheidet sich nicht voneinander (N = 163; log-rank p-Wert: 0,585).

10-Jahresüberleben 21 %, während im Vergleich dazu die Kaplan-Meier-Rechnung mit 11 % leicht niedriger war. Es gab keinen Unterschied zwischen den Patienten mit und ohne Gewebeprobe (Mann-Whitney-U, p = 0,734).

Diskussion

Diese monozentrische Analyse einer homogenen Kohorte zeigt, dass OS und CSS unabhängig von der histologischen Sicherung der Erkrankung sind, was wiederum bestätigt, dass bei adäquater Diagnostik das Risiko für Übertherapie niedrig ist. Der wichtigste prognostische Faktor war der CCI.

Die Frage nach der invasiven histologischen Sicherung eines Lungenrundherdes wird zukünftig immer wichtiger werden,

Tabelle 2: Klinisches Ergebnis

		Histologische Bestätigung (N = 123)	Keine histologische Bestätigung (N = 40)	Log-rank Test (p-Wert)
Gesamtüberleben	Todesfälle (n)	75 (61 %)	21 (53 %)	0,958
	Lebend (n)	48 (39 %)	19 (48 %)	
	Median (Monate)	40,1	39,4	
	Spanne (Monate)	0,3–147,5	0,5–162,0	
Todesursache	Krebs (n)	35 (28 %)	13 (33 %)	0,24
	COPD (n)	7 (6 %)	3 (8 %)	
	Kardiovaskulär (n)	18 (15 %)	2 (5 %)	
	Unbekannt (n)	15 (12 %)	3 (8 %)	
Krebs-spezifisches Überleben	Median (Monate)	51,7	113,4	0,585
	Spanne (Monate)	3,7–129,5	0,5–162,0	
Lokale Kontrolle	Median (Monate)	Nicht erreicht	Nicht erreicht	0,819
	Spanne (Monate)	0,3–147,5	0,5–161,7	
Regionale Kontrolle	Median (Monate)	Nicht erreicht	Nicht erreicht	0,131
	Spanne (Monate)	0,3–147,5	0,5–162,0	
Distanter Kontrolle	Median (Monate)	Nicht erreicht	38,2	0,093
	Spanne (Monate)	0,3–115,7	0,5–162,0	

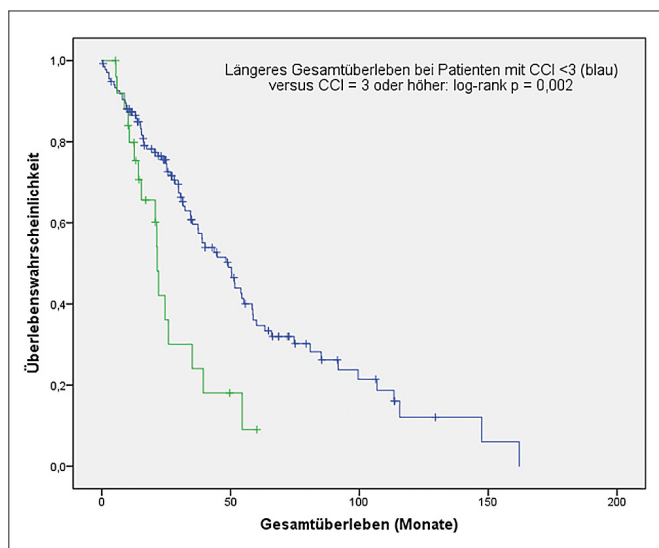


Abbildung 3: Ein Charlson-Co-morbidity-Index < 3 ist ein positiv prognostischer Faktor für das Gesamtüberleben (N = 163; log-rank p-Wert: 0,002).

da das Durchschnittsalter der Patienten aufgrund der demographischen Entwicklung stetig zunimmt. Gleichzeitig wird die Zahl der neu diagnostizierten suspekten Rundherde in der Lunge mit der Einführung der Screening-Programme steigen [12, 13]. Gerade die Patienten, die als Hochrisiko-Population gescreent werden, haben oftmals einen limitierten AZ, der eine invasive Diagnostik nicht zulässt. Die Entwicklung moderner Strahlentherapietechniken sichert, dass diese Patienten adäquat behandelt werden [26–28].

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie kontrastieren mit einer SEER-Analyse [19], die zeigt, dass das CSS und – in der univariaten Analyse – auch das OS bei Patienten ohne Histologie besser war als bei solchen mit Diagnosesicherung durch eine Gewebeprobe. Die Autoren schließen, dass unter den als maligne eingestuft peripheren Läsionen viele kleine benigne Tumoren inkludiert sein müssen. Die Diskrepanz zwischen unseren Ergebnissen und denen von Shaikh et al. liegt wahrscheinlich in den unterschiedlichen Studienpopulationen begründet. Die SEER-Datenbank inkludiert ethnisch und daher sozial sehr unterschiedliche Patientenkollektive, während in unserer Analyse ein homogenes zentraleuropäisches Patientenkollektiv untersucht wurde. Darüber hinaus bietet die SEER-Analyse keinerlei Information über Nebenerkrankungen, Diagnostik und Strahlentherapie, während diese Information prospektiv in unserer Datenbank für jeden Patienten gesammelt wurde. Durch die obligate Verwendung eines 18F-FDG-PET-CT in der Diagnosestellung kann die Wahrscheinlichkeit für eine falsch positive Krebsdiagnose reduziert werden [2, 4, 6].

In der retrospektiven Analyse von Verstegen wurden 591 Patienten nach SABR untersucht [2]. Ähnlich wie in unserer Kohorte konnte kein Unterschied im Überleben zwischen den Patienten mit und denen ohne Gewebeprobe festgestellt werden [2]. Das Patientenkollektiv in dieser Studie sowie der Diagnoseweg sind mit unserer Analyse besser vergleichbar als mit der SEER-Analyse [19]. Im MVA-Modell wurden von Verstegen ähnliche Parameter inkludiert wie in unserer Arbeit: Prädiktiv signifikant waren Lungenfunktion und Tumorgöße, also klinische Patienten-bezogene Parameter, die indirekt in den CCI eingehen

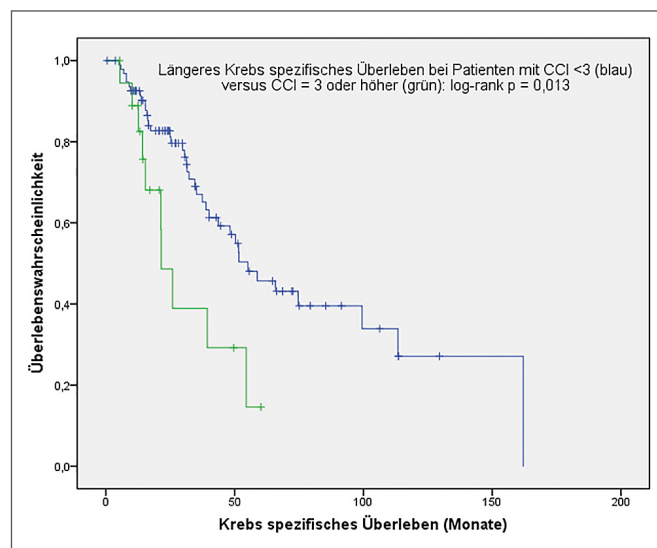


Abbildung 4: Ein Charlson-Co-morbidity-Index < 3 ist ein positiv prognostischer Faktor für das krebspezifische Überleben (N = 163; log-rank p-Wert: 0,013).

[2]. Eine weitere Studie aus den Niederlanden von Lagerwaard [7] inkludierte 177 Patienten mit einem medianen CCI von 2 (Spanne 0–5), allerdings waren im Unterschied zur vorliegenden Arbeit und der von Verstegen alle Patienten potentiell operabel. Etwa zwei Drittel der Patienten hatten keine histologische Bestätigung der Diagnose, die 5-Jahresüberlebensrate betrug 51 %. Mit 89 % ist die mittlere Malignitätswahrscheinlichkeit exakt die gleiche wie in der hier vorgestellten Kohorte [7].

Daten aus dem Amsterdamer Krebsregister [4] zeigen, dass Patienten ohne Gewebeprobe ein schlechteres OS hatten als jene, die eine histologische Sicherung der Diagnose hatten. Die Studie inkludierte 875 Patienten, die nach Zeit und Art der Therapie stratifiziert wurden. 34 % der Patienten in der Radiotherapiegruppe hatten keine histologische Sicherung. Die Tatsache, dass Patienten ohne Gewebeprobe ein schlechteres OS hatten, ist wahrscheinlich dem schlechten Allgemeinzustand, der eine invasive Diagnostik ausschließt, geschuldet. Dieses Ergebnis steht in Widerspruch zur These Shaiks, wonach radiotherapeutisch behandelte Patientenpopulationen ohne histologische Sicherung übertherapiert werden [19]. Da der Überlebensgewinn nur in der Radiotherapiegruppe, nicht aber in der Chirurgiegruppe gesehen wurde, kann man schließen, dass SABR eine für ältere Patienten in reduziertem Allgemeinzustand adäquate Therapiemethode mit wenig Toxizität ist. In gewisser Weise bestätigen unsere Ergebnisse dies. Im langen Rekrutierungszeitraum (2002–2016), änderten sich die Bestrahlungstechniken und Behandlungsschemata, dennoch blieben die biologisch effektiven Dosen ähnlich, nämlich im Bereich von ca. 100 Gy [29]. Das mediane OS in der gesamten Kohorte betrug 40 Monate, was etwa in der Mitte der für Patientenkollektive dieser Art publizierten Werte liegt: 21 Monate für ältere Patienten mit höherem ECOG 4 und 61,5 Monate für potentiell operable Patienten [7].

Da eine histologische oder zytologische Sicherung des malignen Lungentumors oftmals aus den genannten Gründen nicht möglich ist, muss mittels Surrogatmarkern versucht werden, das Risiko für Übertherapie zu minimieren. Wir verwendeten in der vorliegenden Arbeit den von Herder vorgeschlagenen

Algorithmus [14]. Nach diesem Formalismus beträgt die mediane Malignitätswahrscheinlichkeit 89 % (Spanne: 2–98 %) in der vorliegenden Kohorte. Das entspricht etwa den Werten in den oben erwähnten niederländischen Studien [2, 7]. Diese Zahlen befinden sich oberhalb des 65 %-Grenzwertes, der für einen thoraxchirurgischen Eingriff von der ACCP als Minimum erachtet wird, wie über den 85 %, die von der IASLC für SABR gefordert werden [17, 18]. Sowohl SABR als auch DART sind Behandlungsregime, die von älteren Patienten in reduziertem Allgemeinzustand gut toleriert werden und in Situationen, in denen keine histologische Sicherung vorliegt, daher appliziert werden. Allerdings ist dieser therapeutische Zugang auf gut definierte Populationen limitiert, in denen die Wahrscheinlichkeit für nicht-maligne 18F-FDG-PET-CT-positive Läsionen, zum Beispiel durch Infektionen, niedrig ist [17].

Da die Zahl der nicht krebsassoziierten Todesfälle in langzeitüberlebenden Patienten hoch ist [30], wird von internationalen Leitlinien die Evaluation der Komorbiditäten vor Behandlung des Lungenkarzinoms empfohlen. Tatsächlich ist es so, dass in der vorliegenden Untersuchung die MVA zeigte, dass der CCI als Maßzahl für den Allgemeinzustand des Patienten der prognostisch relevanteste Marker für das OS war. Obwohl dieser Index in einer Population von 685 Brustkrebspatienten [24] validiert wurde und etwa 30 Jahre alt ist, ist er für unsere Studie gut verwendbar, da in der Arbeit von Charlson die Patienten ebenfalls ein niedriges krebsassoziiertes Todesrisiko hatten. Mellemgaard analysierte etwa 20.000 Patienten aus dem Dänischen Krebsregister [30] und konnte dabei zeigen, dass das Überleben bei Patienten mit Lungenfrühkarzinom hauptsächlich von Nebenerkrankungen beeinflusst war. Bemerkenswert ist, dass der signifikanteste Unterschied in der Gruppe mit einem CCI ≥ 3 gefunden wurde.

Auch wenn dies eine retrospektive Studie ist, haben die vorliegenden Daten eine gewisse Bedeutung, da es keine prospektiven Untersuchungen zu dieser Fragestellung gibt. Eine ge-

wisse Mindestwahrscheinlichkeit für das Vorhandensein von Lungenkrebs ist die Grundvoraussetzung für die Behandlung von Lungenkrebspatienten ohne Gewebeprobe. In der hier präsentierten Kohorte ist diese Wahrscheinlichkeit eher hoch, da ausnahmslos eine 18F-FDG-PET-CT für alle Patienten in der Diagnostik verwendet wurde, was internationalen Leitlinien und der gängigen klinischen Praxis entspricht.

■ Schlussfolgerung

Das Überleben von Patienten mit suspekten pulmonalen Rundherden hängt vom AZ ab und nicht von einer histologischen Sicherung der Erkrankung. Das bestätigt die These, dass in sozial homogenen Populationen mit egalitärem Zugang zur Gesundheitsversorgung das Risiko für eine Übertherapie niedrig ist, sofern eine State-of-the-art-Diagnostik mit 18F-FDG-PET-CT durchgeführt wurde. Allerdings bedeuten diese Ergebnisse nicht, dass *a priori* auf eine histologische Sicherung der Diagnose generell verzichtet werden kann.

■ Relevanz für die Praxis

- Die Hochdosisradiotherapie ist eine gute Behandlungsstrategie bei inoperablen Patienten mit suspekten Lungenrundherden.
- Das Risiko einer Übertherapie für Patienten mit histologisch nicht gesichertem Lungenkrebs ist in Populationen, die konsequent mittels 18F-FDG-PET-CT und kranialen MRT diagnostiziert werden, gering.
- Bei Patienten mit suspektem Lungenrundherd ist der Allgemeinzustand der wichtigste prognostische Faktor für das Überleben.

■ Interessenkonflikt

FZ hat seit 2018 an Advisory Boards der Fa. Astra Zeneca teilgenommen

Literatur:

- Malvezzi M, Carioli G, Bertuccio P, et al. European cancer mortality predictions for the year 2017, with focus on lung cancer. *Ann Oncol* 2017; 28: 1117–23.
- Verstegen NE, Lagerwaard FJ, Haasbeek CJ, et al. Outcomes of stereotactic ablative radiotherapy following a clinical diagnosis of stage I NSCLC: comparison with a contemporaneous cohort with pathologically proven disease. *Radiother Oncol* 2011; 101: 250–4.
- Bach PB, Cramer LD, Warren JL, et al. Racial differences in the treatment of early-stage lung cancer. *N Engl J Med* 1999; 341: 1198–205.
- Palma D, Visser O, Lagerwaard FJ, et al. Impact of introducing stereotactic lung radiotherapy for elderly patients with stage I non-small-cell lung cancer: a population-based time-trend analysis. *J Clin Oncol* 2010; 28: 5153–9.
- Finlayson E, Fan Z, Birkmeyer JD. Outcomes in octogenarians undergoing high-risk cancer operation: a national study. *J Am Coll Surg* 2007; 205: 729–34.
- Palma D, Visser O, Lagerwaard FJ, et al. Treatment of stage I NSCLC in elderly patients: a population-based matched-pair comparison of stereotactic radiotherapy versus surgery. *Radiother Oncol* 2011; 101: 240–4.
- Lagerwaard FJ, Verstegen NE, Haasbeek CJ, et al. Outcomes of stereotactic ablative radiotherapy in patients with potentially operable stage I non-small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 83: 348–53.
- Louie AV, Palma DA, Dahele M, et al. Management of early-stage non-small cell lung cancer using stereotactic ablative radiotherapy: controversies, insights, and changing horizons. *Radiother Oncol* 2015; 114: 138–47.
- Cerfolio RJ, Bryant AS. Survival of patients with true pathologic stage I non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2009; 88: 917–22; discussion 22–3.
- Rutter CE, Corso CD, Park HS, et al. Increase in the use of lung stereotactic body radiotherapy without a preceding biopsy in the United States. *Lung Cancer* 2014; 85: 390–4.
- van Tinteren H, Hoekstra OS, Smit EF, et al. Effectiveness of positron emission tomography in the preoperative assessment of patients with suspected non-small-cell lung cancer: the PLUS multicentre randomised trial. *Lancet* 2002; 359: 1388–93.
- Aberle DR, Adams AM, Berg CD, et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med* 2011; 365: 395–409.
- van Iersel CA, de Koning HJ, Draisma G, et al. Risk-based selection from the general population in a screening trial: selection criteria, recruitment and power for the Dutch-Belgian randomised lung cancer multi-slice CT screening trial (NELSON). *Int J Cancer* 2007; 120: 868–74.
- Herder GJ, van Tinteren H, Golding RP, et al. Clinical prediction model to characterize pulmonary nodules: validation and added value of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Chest* 2005; 128: 2490–6.
- Gould MK, Donington J, Lynch WR, et al. Evaluation of individuals with pulmonary nodules: when is it lung cancer? Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2013; 143 (Suppl): e93S–e120S.
- Scott WJ, Howington J, Feigenberg S, et al. Treatment of non-small cell lung cancer stage I and stage II: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 2007; 132 (Suppl): 234S–42S.
- Louie AV, Senan S, Patel P, et al. When is a biopsy-proven diagnosis necessary before stereotactic ablative radiotherapy for lung cancer? A decision analysis. *Chest* 2014; 146: 1021–8.
- Field JK, Smith RA, Aberle DR, et al. International Association for the Study of Lung Cancer Computed Tomography Screening Workshop 2011 report. *J Thorac Oncol* 2012; 7: 10–9.
- Shaikh T, Churilla TM, Murphy CT, et al. Absence of Pathological Proof of Cancer Associated with Improved Outcomes in Early-Stage Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 2016; 11: 1112–20.
- Zehentmayr F, Wurstbauer K, Deutschmann H, et al. DART-bid: dose-differentiated accelerated radiation therapy, 1.8 Gy twice daily: High local control in early stage (I/II) non-small-cell lung cancer. *Strahlenther Onkol* 2015; 191: 256–63.
- Zehentmayr F, Sohn M, Exeli AK, et al. Normal tissue complication models for clinically relevant acute esophagitis ($\geq$ grade 2) in patients treated with dose differentiated accelerated radiotherapy (DART-bid). *Radiat Oncol* 2015; 10: 121.
- Wurstbauer K, Zehentmayr F, Deutschmann H, et al. DART-bid for loco-regionally advanced NSCLC: Summary of acute and late toxicity with long-term follow-up; experiences with pulmonary dose constraints. *Strahlenther Onkol* 2017; 193: 315–23.
- Grambozov B, Wolf F, Kaiser J, et al. Pulmonary function decreases moderately after accelerated high-dose irradiation for

stage III non-small cell lung cancer. Thorac Cancer 2020; 11: 369–78.

24. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, et al. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. J Chronic Dis 1987; 40: 373–83.

25. Swensen SJ, Silverstein MD, Edell ES, et al. Solitary pulmonary nodules: clinical prediction model versus physicians. Mayo Clin Proc 1999; 74: 319–29.

26. Temming S, Kocher M, Stoelben E, et al. Risk-adapted robotic stereotactic body radiation therapy for inoperable early-stage non-small-cell lung cancer. Strahlenther Onkol 2018; 194: 91–7.

27. Fleckenstein J, Boda-Heggemann J, Siebenlist K, et al. Non-coplanar VMAT combined with non-uniform dose prescription markedly reduces lung dose in breath-hold lung SBRT. Strahlenther Onkol 2018; 194: 815–23.

28. Zehentmayr F, Grambozov B, Kaiser J, et al. Radiation dose escalation with modified fractionation schedules for locally advanced NSCLC: A systematic review. Thorac Cancer 2020; 11: 1375–85.

29. Guckenberger M, Andrascshke N, Alheit H, et al. Definition of stereotactic body radiotherapy: principles and practice for the treatment of stage I non-small cell lung cancer. Strahlenther Onkol 2014; 190: 26–33.

30. Mellemaard A, Luchtenborg M, Iachina M, et al. Role of comorbidity on survival after radiotherapy and chemotherapy for nonsurgically treated lung cancer. J Thorac Oncol 2015; 10: 272–9.

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 4

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 wasserfreiem 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) geeignet ist: – Patienten, die mit inhalativen Kortikosteroiden und inhalativen kurz wirkenden Beta-2-Agonisten zur ‚bedarfswweisen‘ 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 (mit geringen Anteilen an Milchprotein), 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:** 21.10.2020

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 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

Hot & New: Diagnostische und interventionelle Bronchologie

D. Gompelmann

Kurzfassung: In den vergangenen Jahren gab es zahlreiche neue Entwicklungen im Bereich der Bronchologie, die das Spektrum der endoskopischen diagnostischen und interventionellen Optionen in der Pneumologie erweitern. So hat die Bronchoskopie einen hohen Stellenwert in der Diagnose von Lungenkarzinomen und anderen malignen Erkrankungen, interstitiellen oder infektiösen Lungenerkrankungen. Sie bietet jedoch auch therapeutische Möglichkeiten bei malignen oder benignen Atemwegsstenosen, peripheren Lungenkarzinomen, der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung, der chronischen Bronchitis oder beim Asthma bronchiale.

In diesem Manuskript werden die neuen Entwicklungen der vergangenen Jahre im Bereich der diagnostischen und therapeutischen Bronchoskopie bei den unterschiedlichen Krankheitsbildern dargestellt.

Schlüsselwörter: Bronchoskopie, konfokale Laserendomikroskopie, Lungendenerverung

Abstract: Diagnostic and interventional bronchoscopy. In recent years, there have been various new developments in the field of bronchology that expand the spectrum of diagnostic and interventional endoscopic options in pneu-

mology. Bronchoscopy plays an important role in the diagnosis of lung cancer, interstitial or infectious lung diseases. Moreover, it also offers therapeutic options for several lung diseases, such as malignant or benign airway stenosis, peripheral lung cancer, chronic obstructive pulmonary disease, chronic bronchitis or bronchial asthma. This manuscript summarizes the new developments in the field of diagnostic and therapeutic bronchoscopy. **J Pneumolog Online 2020; 8 (3): 13–6.**

Keywords: bronchoscopy, confocal laser endomicroscopy, lung denervation

■ Einleitung

In der Pneumologie hat die Bronchoskopie eine essenzielle Bedeutung bei der Diagnosestellung diverser Krankheitsbilder. Neben der Gewinnung von Bronchialsekret für eine mikrobiologische Diagnostik und der bronchoalveolären Lavage für eine Differenzialzytologie ist die Bronchoskopie das Mittel der Wahl für die bioptisch-histologische Sicherung zahlreicher pulmonaler Erkrankungen. Allen voran sind die Lungenkarzinome oder pulmonale Metastasen eines Malignoms *alieno loco* zu nennen. Aber auch bei benignen Erkrankungen wie beispielsweise der Sarkoidose oder bei anderen interstitiellen Lungenerkrankungen sowie auch bei infektiösen Erkrankungen wie der Lymphknotentuberkulose ist die Bronchoskopie Goldstandard für die zytologische/histologische Sicherung.

Neben der Diagnostik hat die Bronchoskopie aber auch einen wesentlichen Stellenwert in der Therapie verschiedener Krankheitsbilder eingenommen. So gibt es endoskopische therapeutische Optionen bei malignen oder benignen Atemwegsstenosen, bei Lungenfrühkarzinomen oder peripheren Lungenkarzinomen im frühen Stadium, der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung, der chronischen Bronchitis oder beim Asthma bronchiale (Abbildung 1).

Im Folgenden werden die neuen Entwicklungen der vergangenen Jahre im Bereich der Bronchoskopie bei den unterschiedlichen Krankheitsbildern dargestellt.

■ Interstitielle Lungenerkrankungen

Interstitielle Lungenerkrankungen (ILD) stellen eine sehr heterogene Gruppe von Krankheitsbildern dar, die sich in ihrer Genese, in ihrem therapeutischen Management und in ihrer Prognose unterscheiden. Daher ist es essenziell, durch Anamnese, Dünnschicht-Computertomographie des Thorax, laborchemische Diagnostik und bronchoskopische Abklärung die interstitielle Lungenerkrankung zu klassifizieren. Dabei dient die Bronchoskopie zur Durchführung einer bronchoalveolären Lavage sowie bei einigen Entitäten zur bioptisch-histologischen Sicherung.

Im vergangenen Jahr gab es diverse Studien, die insbesondere den Stellenwert der transbronchialen Kryobiopsie evaluierten. Im Vergleich zur Zangenbiopsie liefert die Kryobiopsie deutlich größere und qualitativ bessere Gewebepräparate, so dass diese präferentiell zur Diagnostik der ILD herangezogen wird. Allerdings sollte eine Kryobiopsie aufgrund ihres Risikoprofils, wie beispielsweise Blutungen, nur in Zentren erfolgen, die über ausreichend Erfahrung mit dieser Technik verfügen [1]. Zwei der im vergangenen Jahr publizierten Studien verglichen die Ergebnisse der bronchoskopischen Kryobiopsie mit einer chirurgischen Biopsie und zeigten recht konträre Resultate [2, 3]. In der von Romagnoli et al. publizierten Studie erfolgte bei 20 Patienten nach einer Kryobiopsie in 2 unterschiedlichen Lungenlappen eine chirurgische Biopsie in einer Sitzung [2]. Die Ergebnisse beider Verfahren wurden durch einen Pathologen verblindet ausgewertet, in einer multidisziplinären Konferenz diskutiert und eine enttäuschende Konkordanz von 38 % eruiert. In der später publizierten COLDICE-Studie von Troy et al., in der bei 65 Patienten eine Kryobiopsie sowie eine chirurgische Gewebeentnahme erfolgten, wurden die Präparate durch drei verblindete Pathologen begutachtet [3]. In der multidisziplinären Konferenz wurden die histopathologischen Befunde, unwissend von der Art der Gewebeentnahme, verblindet diskutiert. In diesem Studiensetting ergab sich eine Übereinstimmung zwischen Kryobiopsie und chirurgischer Biopsie von 71 % und eine Übereinstimmung mit dem Ergeb-

Eingelangt am: 16.07.2020, angenommen nach Review am: 18.07.2020

Aus der Klinischen Abteilung für Pneumologie, Universitätsklinik für Innere Medizin II, Medizinische Universität Wien

Korrespondenzadresse: Prof. Dr. med. Daniela Gompelmann, Klinische Abteilung für Pneumologie, Universitätsklinik für Innere Medizin II, Medizinische Universität Wien, A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20, E-mail: daniela.gompelmann@meduniwien.ac.at

nis der multidisziplinären Diskussion fand sich in 77 %. Die Diskordanz dieser Studienergebnisse ist möglicherweise dadurch zu erklären, dass in der ersten Studie die histologischen Ergebnisse unter Beachtung der Biopsietechnik diskutiert wurden, welches jedoch womöglich zu einem Bias geführt haben könnte. Die Kryobiopsie wird zukünftig sicherlich weiterhin eine Rolle in der Diagnostik der Patienten mit ILD haben, wobei noch weitere Studien gefordert werden, die eine endgültige Aussage über ihren Stellenwert im Diagnose-Algorithmus erlauben.

Eine weitere neue endoskopische Technik, die sogenannte konfokale Laserendomikroskopie (CLE), könnte ebenfalls von Nutzen bei Patienten mit ILD sein. Mit dieser Technik können elastische Fasern der Lunge, die autofluoreszierend bei einer Anregung mittels Laserlicht sind, dargestellt werden. Im vergangenen Jahr bewiesen Studien, dass durch den Einsatz der CLE fibrotische Areale sichtbar gemacht werden können [4, 5]. Es können unterschiedliche CLE-Muster mit zellulären und fibrotischen Merkmalen unterschieden werden, die den unterschiedlichen ILD-Entitäten zugeordnet werden können. Somit könnte die CLE zukünftig zum einen zur Klassifizierung der ILD beitragen und zum anderen als Navigationstechnik vor einer geplanten Kryobiopsie dienen. Es sind jedoch weitere Studien erforderlich, die die Bedeutung der CLE bei Patienten mit einer ILD evaluieren.

■ Chronische Bronchitis

Eine chronische Bronchitis ist gekennzeichnet durch einen produktiven Husten über 3 Monate in zwei aufeinanderfolgenden Jahren. Diese chronische Bronchitis kann mit einer erheblichen Sekretproduktion einhergehen. Neben einer Minderung der Lebensqualität haben Patienten mit einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) und einer erheblichen Sekretproduktion auch eine schlechtere Überlebensprognose als COPD-Patienten ohne Hypersekretion [6]. Therapeutisch wird vor allem auf eine optimale Sekretolyse geachtet, da ein Sekretverhalt rezidivierende bakterielle Infektionen fördert.

Bislang gibt es jedoch keine Therapie, die diese Sekretproduktion effektiv verhindern kann. Erst in den vergangenen drei Jahren wurden vielversprechende endoskopische Techniken vorgestellt, die möglicherweise zur Reduktion der Becherzellzahl und somit zur Verminderung der Hypersekretion führen können. Eines dieser beiden Verfahren stellt die Rheoplastie dar, bei der durch eine Elektroporation die Mukosa und somit die Becherzellen der zentralen Atemwege zerstört werden. Dabei werden alle sichtbaren Atemwege bis zur subsegmentalen Ebene mittels eines speziellen Katheters, über dessen Elektroden eine Elektroporation erfolgt, behandelt. Die Sicherheit dieses Verfahrens wurde in einer prospektiven, multizentrischen Studie evaluiert, in der 30 Patienten mit einer chronischen Bronchitis mittels Rheoplastie in zwei Sitzungen behandelt wurden [7]. In den ersten sechs Monaten nach der

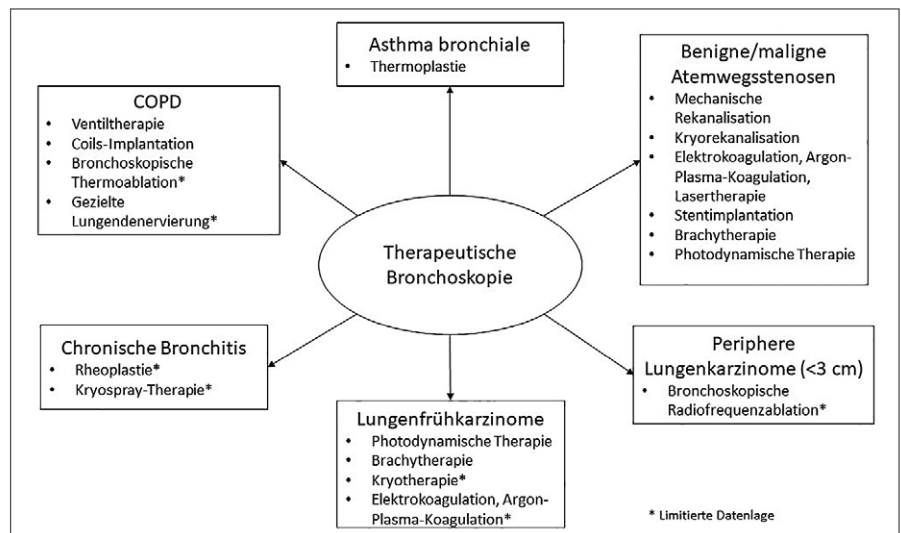


Abbildung 1: Therapeutische Bronchoskopie – Optionen

Intervention traten vier prozedurassoziierte schwerwiegende Nebenwirkungen auf, die eine Pneumonie, eine Schleimhautvernarbung sowie zwei COPD-Exazerbationen umfassten. Andere schwerwiegende Nebenwirkungen, wobei die COPD-Exazerbation das häufigste Ereignis darstellte, wurden als nicht interventionsbedingt angesehen. Um den Effekt der Rheoplastie auf die Mukosa eruieren zu können, waren jeweils vor der Intervention sowie nach der Behandlung Schleimhautproben zur histologischen Untersuchung entnommen worden. Histologisch konnte eine Abnahme der Becherzellhyperplasie drei Monate nach der Intervention dokumentiert werden. Dies spiegelte sich in einer signifikanten Verbesserung der Lebensqualität, die in Fragebögen erhoben wurde, wider.

Neben der Rheoplastie wurde eine weitere Technik eruiert, deren Ziel ebenfalls die Reduktion der Hypersekretion bei einer chronischen Bronchitis ist. Bei der sogenannten Kryospray-Therapie wird ein Sprühnebel aus N₂O-Flüssiggas in die zentralen Atemwege appliziert. In einer prospektiven Studie wurden 35 Patienten mit einer chronischen Bronchitis mittels Kryospray in drei Sitzungen endoskopisch behandelt [8]. Drei Monate nach der Behandlung konnte eine signifikante Besserung der Symptomatik und der Lebensqualität, die in Fragebögen ermittelt wurden, erhoben werden. Die respiratorischen schwerwiegenden Nebenwirkungen im ersten Jahr umfassten COPD-Exazerbationen, Pneumonien und vermehrten Husten.

Somit stellen die Rheoplastie und die Kryospraytherapie vielversprechende Therapieoptionen der chronischen Bronchitis dar. Es sind jedoch weitere Studien erforderlich, die die Effektivität dieser Verfahren evaluieren.

■ Chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD)

Mittlerweile gibt es bereits diverse endoskopische Therapieoptionen, die auch in nationalen Leitlinien und internationalen Empfehlungen als Behandlungsmöglichkeit für Patienten mit fortgeschrittener chronisch obstruktiver Lungenerkrankung genannt werden [9]. Allen voran ist die endoskopische Ventilimplantation zu erwähnen, welche die am häufigsten eingesetzte und untersuchte Technik darstellt. Allerdings kann diese

nur effektiv bei einem selektionierten Patientenkollektiv mit einer fehlenden interlobären Kollateralventilation eingesetzt werden. Weitere Methoden stellen die Coils-Implantation oder die bronchoskopische Thermoablation dar. All diese Techniken haben das gemeinsame Ziel, die Hyperinflation zu reduzieren.

Neben diesen Methoden gibt es jedoch eine weitere endoskopische Therapieoption, die den Patienten mit einer fortgeschrittenen COPD im Rahmen von Studien angeboten werden kann. Bei der „Targeted Lung Denervation“ (TLD) erfolgt eine Radiofrequenzablation der parasympathomimetischen Fasern, die entlang beider Hauptbronchien verlaufen. Dadurch wird die parasympathomimetische Innervation unterbunden, was zu einer persistierenden Bronchodilatation führt. Eine multizentrische randomisierte kontrollierte Studie, in der 41 Patienten, die eine TLD erhielten, mit 41 Patienten einer Kontrollgruppe verglichen wurden, zeigte, dass die TLD ein akzeptables Sicherheitsprofil aufweist und zur Reduktion der hospitalisationspflichtigen COPD-Exazerbationen führen kann [10]. Somit könnte möglicherweise die TLD zukünftig eine weitere endoskopische Therapieoption für Patienten mit einer COPD sein, bei denen vor allem die Obstruktion der Atemwege im Vordergrund steht. Jedoch sind noch weitere Studien erforderlich, die die Effektivität des Verfahrens belegen.

■ Periphere Rundherde und Lungenkarzinome

Periphere pulmonale Rundherde bei Patienten, die aufgrund von Komorbiditäten für eine diagnostisch-therapeutische Operation nicht in Frage kommen, stellen weiterhin eine diagnostische Herausforderung dar. Durch die Entwicklung zahlreicher Navigationstechniken in den vergangenen Jahren konnte jedoch die diagnostische Aussagefähigkeit einer transbronchialen Biopsie erhöht werden. Zu diesen Navigationstechniken zählen beispielsweise die radiäre Ultraschallsonde, die elektromagnetische Navigation oder die computerbasierte virtuelle Bronchoskopie.

Eine neue Methode, die es ermöglicht, periphere Rundherde gezielt zu biopsieren, ist die transparenchymale Tunnelung, der sogenannte „Transparenchymal Nodule Access“ (TPNA). Bei dieser Technik wird vom zentralen Bronchialsystem ein Tunnel durch das gesunde Lungenparenchym zu dem in der Peripherie gelegenen Rundherd gebildet. Dabei wird mit Hilfe der virtuellen Bronchoskopie eine Eintrittspforte in der Wand der zentralen Atemwege identifiziert. Über eine Perforation der Atemwegswand, die mittels Nadel und anschließender Ballondilatation erfolgt, wird nachfolgend ein Katheter unter Durchleuchtung bis zu dem Rundherd vorgeschoben. Über diesen Katheter können schließlich Zangen oder Bürsten eingeführt und der Rundherd biopsiert werden. In der ersten Studie zur TPNA war bei zehn von zwölf Patienten mit peripherem Rundherd die Tunnelung und die Probengewinnung erfolgreich [11]. Intraprozedural traten keine Komplikationen auf. Nur bei einem Patienten konnte ein leichter Troponin-Anstieg postinterventionell beobachtet werden, jedoch ohne Handlungsbedarf. In einer weiteren Studie war eine erfolgreiche TPNA bei fünf von sechs Patienten erfolgt [12]. Die Resultate größerer Studien, die die Sicherheit, Durchführbarkeit und Effektivität der TPNA evaluierten, wurden bereits auf

internationalen Kongressen vorgestellt und wiesen vergleichbare Resultate auf [13].

Eine weitere neue Navigationstechnik stellt die robotergestützte Bronchoskopie dar. Bei dieser wird ein Katheter, der mit einem Roboter konnektiert ist, zunächst manuell über einen Tubus in die zentralen Atemwege eingeführt. Spezielle Fasern in der Katheterwand geben Feedback über die genaue Lokalisation des Katheters im Bronchialsystem. Der Katheter wird schließlich durch den Roboter, der durch den Bronchoskopiker gesteuert wird, in den Atemwegen bis zu dem zu biopsierenden Rundherd vorgeführt. Dies wird durch eine im Katheter befindliche Sonde ermöglicht, die die Visualisierung bis in die kleinen peripheren Atemwege erlaubt. Nach Erreichen des Rundherdes wird diese Sonde aus dem Katheter entfernt, über den dann Biopsiezangen eingeführt werden können. Diese Roboter-Bronchoskopie wurde an 29 Patienten mit peripheren Rundherden erprobt [14]. In der Studie gab es keine Komplikationen und 97 % der Herde konnten biopsiert werden.

Bei histologisch gesichertem Lungenkarzinom richtet sich die Therapie nach der Histologie und dem Staging. Bei einem peripheren Lungenkarzinom ohne Nachweis von Lymphknoten und Fernmetastasen stellt die Operation die Therapie der Wahl dar. Bei inoperablen Patienten aufgrund einer limitierten pulmonalen Reserve und/oder Komorbiditäten kommen alternativ eine stereotaktische Bestrahlung oder eine CT-gesteuerte transthorakale Radiofrequenzablation, Mikrowellenablation oder Kryotherapie in Betracht [15–17]. Allerdings ist der transthorakale Therapieansatz mit einer erhöhten Rate an Pneumothoraces vergesellschaftet, so dass seit einigen Jahren bronchoskopische Therapien für periphere Lungenkarzinome im Stadium I untersucht werden. Eine prospektive Studie evaluierte die bronchoskopische Radiofrequenzablation bei 20 Patienten mit peripherem Lungenkarzinom im Stadium T1-2aN0M0 [18]. Eine lokale Tumorkontrolle konnte bei 83 % der Patienten erzielt werden. Das mediane progressionsfreie Überleben betrug 35 Monate und die 5-Jahres-Überlebensrate 62 %, was ein zufriedenstellendes Ergebnis darstellt.

Neben der Radiofrequenzablation werden zudem die bronchoskopische Mikrowellenablation, die photodynamische Therapie oder Dampfablation in Tierexperimenten und Ex-vivo-Lungenmodellen untersucht [19–21].

■ Atemwegsstenosen

Atemwegsstenosen können sowohl benigner als auch maligner Genese sein. Die Ursachen der benignen Atemwegsstenosen sind häufig Strikturen beispielsweise nach Tracheotomie. Aber auch die Sarkoidose, Papillomatose, Amyloidose oder Tuberkulose können zur Verengung der zentralen Atemwege führen. Benigne Atemwegsstenosen werden primär chirurgisch behandelt. Nur bei Patienten, die aufgrund von Komorbiditäten inoperabel sind, oder bei sehr langstreckigen Atemwegsstenosen sollte eine endoskopische Therapie erfolgen. Dabei kommen die Elektrokoagulation oder die Lasertherapie zum Einsatz.

Nicht selten ist zur Wiederherstellung eines ausreichenden Atemwegslumens jedoch auch eine Stentimplantation erforderlich, die allerdings häufig mit Komplikationen assoziiert

ist. Dazu zählen die Bildung von Granulationsgewebe, Sekretretention und damit verbundene Infektionen, die Stentdislokation oder die Stentfraktur. Insbesondere ist bei komplexen Atemwegsstenosen, bei denen sich die konventionellen Stents nur suboptimal den Atemwegswänden anlegen, mit einer erhöhten Stentmigrations- oder Granulationsgewebe-Rate zu rechnen.

Bei diesen komplexen Atemwegsstenosen könnten patientenspezifische 3D-konstruierte Stents eine optimale Schienung der Atemwege ermöglichen. Als Grundlage für diese individualisierten Stents dient eine CT in Inspiration. Durch eine 3D-Segmentation der Atemwege kann die Stenose dargestellt, virtuell korrigiert und ein Stent entsprechender Passform designt und aus Silikon hergestellt werden. Die Sicherheit und Effektivität dieser Stents wurden bereits in einer prospektiven Studie, bei der zehn Patienten mit benignen Atemwegsstenosen einen individualisierten Stent erhielten, evaluiert [22]. Bei sieben dieser zehn Patienten war bereits zuvor eine Implantation eines konventionellen Stents erfolgt, der jedoch aufgrund des ausgebliebenen Erfolgs bzw. der Komplikationen wieder entfernt werden musste. Durch die Implantation eines individualisierten Stents konnte nun bei 80 % der Patienten eine Verbesserung der Dyspnoe, der Lungenfunktion sowie der Lebensqualität erhoben werden. Allerdings konnte auch bei diesen individualisierten Stents in den ersten drei Monaten eine hohe Komplikationsrate von 40 % gesehen werden, die jedoch aufgrund der Komplexität der Atemwegsstenosen zu erwarten war. Bei 30 % der Patienten war eine Explantation des Stents erforderlich, welches jedoch im Vergleich zur Explantation konventioneller Stents in dieser Patientenpopulation gering erscheint.

Somit scheinen die individualisierten 3D-konstruierten Stents eine Therapieoptionen bei Patienten mit komplexen Atem-

wegsstenosen zu sein. Jedoch sind noch weitere Studien erforderlich, die die Effektivität und das Sicherheitsprofil dieser Stents evaluieren.

Relevanz für die Praxis

- Bei der Diagnose und Klassifizierung einer interstitiellen Lungenerkrankung scheint die transbronchiale Kryobiopsie zur bioptisch-histologischen Sicherung eine geeignete Methode darzustellen.
- Für die Therapie der chronischen Bronchitis werden derzeit zwei bronchoskopische Verfahren, die Rheoplastie sowie die Kryospraytherapie, evaluiert. Erste Studien zeigen ermutigende Ergebnisse, weitere klinische Studien sind jedoch erforderlich.
- Die „Targeted Lung Denervation“, bei der eine Ablation von parasympathomimetischen Fasern erfolgt, führte in ersten randomisierten kontrollierten Studien bei Patienten mit einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung zu einer Reduktion der COPD-Exazerbationen.
- Zur histologischen Abklärung von peripheren pulmonalen Rundherden werden derzeit im Rahmen von Studien die transparenchymale Tunnelung („Transparenchymal Nodule Access“) sowie die robotergestützte Bronchoskopie untersucht. Erste Resultate ergeben ein zufriedenstellendes Sicherheitsprofil und diagnostische Aussagefähigkeit.
- Für komplexe Atemwegsstenosen, die keiner Operation zugänglich sind, scheinen individualisierte 3D-angefertigte Stents eine mögliche Behandlungsoption darzustellen.

Interessenkonflikt

Vortragshonorare und Reisekostenunterstützung von Pulmonox, Boehringer Ingelheim, Astra Zeneca, Berlin Chemie, Chiesi, Uptake Medical, Olympus, Novartis, Grifols.

Literatur:

- Raghu G, Remy-Jardin M, Myers JL, Richeldi L, Ryerson CJ, Lederer DJ, et al; American Thoracic Society, European Respiratory Society, Japanese Respiratory Society, and Latin American Thoracic Society. Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med* 2018; 198: e44–e68.
- Romagnoli M, Colby TV, Berthet JP, Gamez AS, Mallet JP, Serre I, et al. Poor concordance between sequential transbronchial lung cryobiopsy and surgical lung biopsy in the diagnosis of diffuse interstitial lung diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 2019; 199: 1249–56.
- Troy LK, Grainge C, Corte TJ, Williamson JP, Valley MP, Cooper WA, et al. Cryobiopsy versus Open Lung Biopsy in the Diagnosis of Interstitial lung disease alliance (COLDICE) Investigators. Diagnostic accuracy of transbronchial lung cryobiopsy for interstitial lung disease diagnosis (COLDICE): a prospective, comparative study. *Lancet Respir Med* 2020; 8: 171–81.
- Wijmans L, Bonta PI, Rocha-Pinto R, de Bruin DM, Brinkman P, Jonkers RE, et al. Confocal laser endomicroscopy as a guidance tool for transbronchial lung cryobiopsy in interstitial lung disorder. *Respiration* 2019; 97: 259–63.
- Salaün M, Guisier F, Dominique S, Genevois A, Jounieau V, Bergot E, et al. In vivo probe-based confocal laser endomicroscopy in chronic interstitial lung diseases: Specific descriptors and correlation with chest CT. *Respirology* 2019; 24: 783–91.
- Lahousse L, Seys LJM, Joos GF, Franco OH, Stricker BH, Brusselle GG. Epidemiology and impact of chronic bronchitis in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2017; 50: 1602470.
- Valipour A, Fernandez-Bussy S, Ing A, Steinfurt DP, Snell GI, Williamson JP, et al. Bronchial rheoplasty for treatment of chronic bronchitis: 12 month results from a multi-center study. *Am J Respir Crit Care Med* 2020; Online head of print.
- Garner JL, Shaipanich T, Hartman JE, Orton CM, Caneja C, Klooster K, et al. A prospective safety and feasibility study of metered CryoSpray (MCS) for patients with chronic bronchitis in COPD. *Eur Respir J* 2020; 2: 2000556.
- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for Prevention, Diagnosis and Management of COPD. 2020.
- Slebos DJ, Shah PL, Herth FJF, Pison C, Schumann C, Hübner Rh, et al; AIRFLOW-2 Study Group. Safety and adverse events after targeted lung denervation for symptomatic moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease (AIRFLOW). A multicenter randomized controlled clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2019; 200: 1477–86.
- Herth FJ, Eberhardt R, Sterman D, Silvestri GA, Hoffmann H, Shah PL. Bronchoscopic transparenchymal nodule access (BTPNA): first in human trial of a novel procedure for sampling solitary pulmonary nodules. *Thorax* 2015; 70: 326–32.
- Harzheim D, Sterman D, Shah PL, Eberhardt R, Herth FJF. Bronchoscopic transparenchymal nodule access: feasibility and safety in an endoscopic unit. *Respiration* 2016; 91: 302–8.
- Sun J, Vichani A, Criner GJ, Li S, Nadar D, Lam B, et al. Late breaking Abstract: Safety and Performance of total lung access to peripheral nodules in prospective, multicenter study. *Eur Respir J* 2019; 54 (Suppl. 63): OA1614.
- Fielding DI, Bashirzadeh F, Son JH, Todman M, Chin A, Tan L, et al. First human use of a new robotic-assisted fiber optic sensing navigation system for small peripheral pulmonary nodules. *Respiration* 2019; 98: 142–50.
- Howington JA, Blum MG, Chang AC, Balekian AA, Murthy SC. Treatment of stage I and II non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2013; 143: e2785S–313S.
- Yang X, Ye X, Zheng A, Huang G, Ni X, Wang J, et al. Percutaneous microwave ablation of stage I medically inoperable non-small cell lung cancer: clinical evaluation of 47 cases. *J Surg Oncol* 2014; 110: 758–63.
- Yamauchi Y, Izumi Y, Hashimoto K, Yashiro H, Inoue M, Nakatsuka S, et al. Percutaneous cryoablation for the treatment of medically inoperable stage I non-small cell lung cancer. *PLoS One* 2012; 7: e33223.
- Koizumi T, Tsushima K, Tanabe T, Agatsuma T, Yokoyama T, Ito M, et al. Bronchoscopy-guided cooled radiofrequency ablation as a novel intervention therapy for peripheral lung cancer. *Respiration* 2015; 90: 47–55.
- Ferguson J, Egressy K, Schefelker R, Thiel M, Thom M, Bissing J, Brace C, Lee F. Bronchoscopically-guided microwave ablation in the lung. *Chest* 2013; 144: 87A.
- Musani AI, Veir JK, Huang Z, Lei T, Groshong S, Worley D. Photodynamic therapy via navigational bronchoscopy for peripheral lung cancer in dogs. *Lasers Surg Med* 2018; 50: 483–90.
- Ferguson JS, Henne E, Barry R. Bronchoscopic vapor ablation of lung parenchyma for lung lesions in a human ex vivo lung model. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 191: A3722.
- Guibert N, Didier A, Moreno B, Lepage B, Leyx P, Plat G, et al. Treatment of complex airway stenoses using patient-specific 3D-engineered Stents: a proof-of-concept study. *Thorax* 2019; 74: 810–3.

Hausstaubmilben, Tiere & Co – Update 2020

W. Hemmer

Kurzfassung: Hausstaubmilben und Tierhaare sind die mit Abstand häufigste Ursache für Innenraum-Allergien. Die Sensibilisierungsraten innerhalb der atopischen Population liegen jeweils bei 35–40 %. In beiden Fällen herrscht eine perennial auftretende Symptomatik mit chronisch-intermittierender Rhinokonjunktivitis und häufig asthmatischen Beschwerden vor. Im Fall der Hausstaubmilbenallergie steht neben der klassischen antiallergischen und anti-asthmatischen Pharmakotherapie die allergenspezifische Immuntherapie (AIT) zur Verfügung, die als subkutane Injektionstherapie oder alternativ als sublinguale Therapie in Tropfen- oder neuerdings auch Tablettenform durchgeführt werden kann.

Maßnahmen zur Allergenreduktion (z. B. „Encasings“) sind weit verbreitet, angesichts ihrer fraglichen Wirksamkeit aber als alleinige therapeutische Intervention nicht empfehlenswert. Bei den Tierhaarallergien ist bei uns die Katze die mit Abstand wichtigste Allergieursache. Diagnostisch herausfordernd ist das häufige Auftreten von Polysensibilisierungen gegen mehrere Haustiere, deren Ursache neuerdings mit Hilfe der modernen Komponentendiagnostik besser verstanden werden kann. Primäre Therapiemaßnahme bei Tierhaarallergien ist die Allergenkarrenz (Weggabe des Haustieres), die allerdings von Patienten häufig nicht umgesetzt wird.

Die AIT steht auch bei Tierallergien prinzipiell zur Verfügung, die Datenlage zur Wirksamkeit

und Sicherheit ist aber begrenzt. Eine Indikation zur AIT besteht nach den derzeitigen Richtlinien nur bei nicht vermeidbarem Tierkontakt, z. B. bei beruflicher Exposition. Gelegentlich relevante Innenraumallergene neben Milben und felltragenden Haustieren sind Schimmelpilze, Haushaltsinsekten, Ziervögel, Tierfutter, Wildseide sowie *Ficus benjamina* und andere Zimmerpflanzen.

Schlüsselwörter: Hausstaubmilbe, Haustiere, Kreuzreaktionen, Sanierungsmaßnahmen, Immuntherapie

Abstract: House dust mites, pets and more. House dust mites and pets represent the by far most important causes of indoor allergies. Within the atopic population, around 40% of patients are sensitized against dust mite and pet allergens. Both conditions are characterized by chronic-intermitting rhino-conjunctivitis and a high prevalence of allergic asthma. In case of house dust mite allergy, allergen-specific immunotherapy (AIT) represents an effective treatment option besides symptomatic rhino-conjunctivitis and asthma pharmacotherapy. AIT may be applied by subcutaneous injections or by the sublingual route (drops, recently also as tablets).

Measures to reduce allergen levels in homes are widely recommended, however, their efficacy is controversial, and treatment of dust mite allergy thus should not rely solely on aller-

gen avoidance measures. Pet allergy is mostly due to cats, while sensitization to dog, horse and small animals is much less common. Diagnosis of pet allergy is frequently complicated by simultaneous sensitization to two or more animals. Component-resolved diagnosis offers a new and promising tool to better understand the molecular background of polysensitization and as a consequence thereof might also allow better patient management in the future.

The primary therapeutic step in pet allergy is avoidance of contact and removal of pets from homes, which, however, is often refused by patients. AIT is also available for pet allergies, but data concerning treatment efficacy and safety is still limited. According to current guidelines, AIT should be performed only if animal contacts can-not be avoided (e.g. in case of occupational exposure). In rare cases, some less common indoor allergens may become clinically relevant, including certain molds, household insects, pet birds, animal feeds, wild silk, as well as *Ficus benjamina* and other pot plants.

Keywords: House dust mite, pets, cross-reactivity, allergen avoidance, immunotherapy

Update zum Artikel aus
J Pneumologie 2016; 4 (1): 9–13.

■ Hausstaubmilbenallergie

Allergenvermeidung und Immuntherapie

Neben Immuntherapie und Pharmakotherapie finden bei der Hausstaubmilbenallergie Allergenvermeidungsstrategien traditionell breite Anwendung, obwohl ihre Effizienz in früheren Metaanalysen kritisch beurteilt wurde. Eine neue Metaanalyse von Studien zur Wirksamkeit von Luftreinigungsgeräten findet bei Hausstaubmilbenallergikern konsistente klinische Besserungen und verminderte NO-Produktion, insbesondere bei Patienten mit schwerem oder schlecht kontrolliertem Asthma [1].

Zur Wirksamkeit der klassischen subkutanen Immuntherapie bei Hausstaubmilbenallergie liegen neue Untersuchungen an großen Patientenkollektiven und zu verschiedenen Präparaten vor, die einen signifikanten klinischen Effekt bei Patienten mit Rhinokonjunktivitis und mittelschwerem Asthma zeigen [2, 3]. Eine zumindest zweijährige Therapie kann den Bedarf an Rhinitis- und Asthamedikation signifikant reduzieren bzw. die Asthmaentwicklung oder Asthmaprogression verhindern.

Einen festen Platz im klinischen Alltag nimmt mittlerweile die sublinguale Immuntherapie (SLIT) in Tablettenform mit-

tels Acarizax® ein, die für die Behandlung von Erwachsenen mit allergischer Rhinoconjunctivitis und (teil-) kontrolliertem Asthma zugelassen ist. Schon ältere Studien haben einen steroidsparenden Effekt bestätigt und gezeigt, dass Asthmaexazerbationen nach komplettem Steroidstopp durch die SLIT verzögert werden können. Sowohl die GINA-Guidelines als auch die aktuellen EAACI-Guidelines zur Immuntherapie bei milbeninduziertem Asthma empfehlen deshalb die SLIT als sichere Add-on-Therapie zur verbesserten Asthmakontrolle [4]. Bei Kindern ist Acarizax ab 12 Jahren für die Therapie der allergischen Rhinokonjunktivitis zugelassen, es liegen mittlerweile auch schon Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten für Kinder ab 5 Jahren vor [5]. Auch die parallele Therapie mit zwei verschiedenen sublingualen Impfstoffen ist gut verträglich und führt zu keiner höheren Nebenwirkungsquote [6]. Dies ist praxisrelevant, da seit Kurzem gut validierte SLIT-Impfstoffe in Tablettenform gegen zahlreiche wichtige Allergieauslöser auf dem Markt verfügbar sind (Gräser/Oralair®, Grazax®; Birke/Itulazax®; Ragweed/Ragwizax®) und somit optional auch Mehrfachtherapien möglich sind.

Allergene und Diagnostik

Für die In-vitro-Komponentendiagnostik der Hausstaubmilbenallergie steht seit einiger Zeit neben den beiden bekannten Majorallergenen Der p1 und Der p2 auch Der p23 als weiteres therapierelevantes Majorallergen zur Verfügung. Es kann als Einzeltest getestet werden und ist auch in den beiden wichti-

Aus dem Floridsdorfer Allergiezentrum Wien

Korrespondenzadresse: Univ.-Doz. Dr. Wolfgang Hemmer, Floridsdorfer Allergiezentrum, A-1210 Wien, Pius-Parsch-Platz 1/3, E-mail: hemmer@faz.at

gen Allergen-chips ISAC und ALEX enthalten. Der diagnostische Sensitivitätsgewinn durch Der p23 scheint allerdings gering zu sein. Nur etwa 5 % der Milbenallergiker haben eine monovalente Sensibilisierung gegen Der p23 und würden mit Der p1+2 nicht erfasst werden [7, 8]. Eine simultane Sensibilisierung gegen alle drei Hauptallergene ist oft mit schwerem Asthma assoziiert. Noch unklar ist, ob Der p23-sensibilisierte Patienten einen schlechteren Immuntherapieerfolg aufweisen könnten, weil Extrakte wahrscheinlich wenig Der p23 enthalten und die Standardisierung von Impfstoffen anhand von Der p1 und 2 erfolgt [9].

Nicht nur Hausstaubmilben

Weiterhin unklar und möglicherweise unterschätzt ist die Rolle der verschiedenen **Vorratsmilben**. Eine skandinavische Multi-centerstudie mit über 1000 Probanden griff das Thema auf und bestätigte, dass zumindest in Nordeuropa Sensibilisierungen gegen Vorratsmilben mindestens ebenso häufig sind wie solche gegen Hausstaubmilben und eigenständig mit Rhinitis und Asthma assoziiert sind [10]. In einer französischen Untersuchung war der Anteil von Vorratsmilben in Staubproben aus Wohnungen größer als der von Hausstaubmilben, was ebenfalls eine signifikante Rolle von Vorratsmilben als Allergieauslöser im urbanen Bereich nahelegt [11].

■ Tierhaarallergie

Frühkindliche Tierexposition und Allergie

Die Studienlage zum Einfluss frühkindlicher Tierexposition auf die spätere Entwicklung atopischer Erkrankungen ist teilweise kontroversiell, für Hundebesitz wurde aber mehrheitlich ein protektiver Einfluss beobachtet. In Übereinstimmung damit beschreibt eine rezente englische Studie an über 1000 Kindern ein fast 10-fach geringeres Risiko für die Entwicklung einer Nahrungsmittelallergie bei frühkindlicher Hundexposition, wobei möglicherweise eine Dosisabhängigkeit besteht, da keines von 49 Kindern mit mehreren Hunden im Haushalt eine Nahrungsmittelsensibilisierung aufwies [12]. Zwei neue schwedische Studien fanden ebenfalls stärkere Effekte bei mehreren Hunden im Haushalt, außerdem sind möglicherweise weibliche Tiere stärker protektiv [13, 14].

Auch weitere skandinavische Studien bestätigen einen protektiven Effekt von frühkindlicher Katzen- und insbesondere Hundexposition gegenüber der Entwicklung atopischer Erkrankungen [15, 16]. Als möglicher Wirkmechanismus wird u.a. die Modifikation der kindlichen Darmflora durch Tierkontakte mit der Förderung Atopie-präventiver Keime diskutiert [17]. Hinsichtlich der konsistent stärker protektiven Wirkung von Hundexposition im Vergleich zu Katzenexposition könnten genetische Faktoren und Gen-Umwelt-Interaktionen eine Rolle spielen. Eine aktuelle britische Studie beschreibt, dass Mutationen im Filaggrin-Gen (bekannt durch seine Bedeutung bei der atopischen Dermatitis) zwar an sich mit einem erhöhten Sensibilisierungsrisiko gegen Inhalationsallergene einhergehen, bei gleichzeitiger Hundexposition hingegen stark protektiv wirken [18].

Allergene und Diagnostik

Tierhaarallergien sind nicht auf Tierbesitzer beschränkt, weil verschleppte Katzen- und Hundeallergene ubiquitär im öf-

fentlichen Raum vorhanden sind. Eine rezente Untersuchung in deutschen Kindergärten berichtet über teilweise sehr hohe Katzen- und Hundeallergenkonzentration in Staubproben, teilweise in Mengen, wie man sie normalerweise in den Haushalten von Tierbesitzern findet [19]. Dass individuelle Sensibilisierungsmuster dennoch stark durch konkrete Tierkontakte determiniert werden, zeigt eine italienische Untersuchung, wonach Sensibilisierungen gegen das Hunde-Majorallergen Can f5, ein nur von männlichen Tieren produziertes PSA-artiges Allergen, spezifisch bei Besitzern männlicher Hunde auftritt und dort oft als monovalente Sensibilisierung [20]. Die naheliegende Vermutung, dass Hundeallergiker mit isolierter Can f5-Sensibilisierung weibliche Tiere tolerieren würden, konnte kürzlich in einer dänischen Studie experimentell untermauert werden [21]. Auch die Möglichkeit anaphylaktischer Reaktionen nach Kontakt mit humaner Samenflüssigkeit (HSF) aufgrund von Kreuzreaktionen zwischen Can f5 und humanem PSA wurde in weiteren Kasuistiken bestätigt. Systematische Untersuchungen fanden bei 18 % der Can f5-sensibilisierten Frauen Hinweise auf eine klinisch manifeste HSF-Allergie [22].

Für die molekulare In-vitro-Diagnostik stehen seit kurzem drei wichtige neue Katzen- (Fel d7) und Hundeallergene (Can f4, Can f6) zur Verfügung. Alle drei Allergene gehören zur großen und heterogenen Familie der Lipocaline. Während Can f4 weitgehend hundespezifisch ist, weist Can f6 eine starke Kreuzreaktivität mit dem Katzenallergen Fel d4 auf und Fel d7 eine Kreuzreaktivität mit dem Hunde-Majorallergen Can f1. Die neuen Komponenten ermöglichen ein verbessertes Verständnis für die molekularen Hintergründe von Mehrfachsensibilisierungen und sind wichtig für die Unterscheidung, ob es sich um eine primäre Katzen- oder Hundeallergie handelt.

Therapie – Warum nicht die Katze impfen?

Im Gegensatz zur Pollen- und Milbenallergie wurden zuletzt nur wenige Immuntherapiestudien mit Tierhaaren durchgeführt. Eine neue, nicht-kontrollierte Studie aus Italien berichtet über signifikante Verbesserungen im Symptomscore und Medikamentenverbrauch durch eine subkutane Hochdosis-Rush-Immuntherapie mit Katzen- und Hundeallergenen [23]. Systemische Nebenwirkungen traten bei ca. 8 % der Injektionen auf, allerdings fast nur während der stationären Aufbauphase und ausschließlich mit dem Katzenimpfstoff.

Ein gänzlich anderer therapeutischer Ansatz bei Katzenallergien ist, nicht den Patienten zu behandeln, sondern die Allergenität der Katze zu vermindern. Eine der verfolgten Strategien ist, die Allergenproduktion der eigenen Katze durch wiederholte Injektion von Virus-gekoppeltem Fel d1 und Induktion neutralisierender anti-Fel d1-IgG-Autoantikörper langfristig zu reduzieren [24]. Nun liegen erste klinische Ergebnisse aus einer offenen Studie mit dem Impfstoff HypoCat vor, wo es nach Aussage der Autoren zu einer deutlichen Reduktion allergischer Symptome im Beobachtungszeitraum kam [25].

Ein alternatives Konzept besteht darin, Katzen mit einem Spezialfutter, das große Mengen eines aus Hühnereiern gewonnenen anti-Fel d1-IgY-Antikörpers enthält, zu füttern, um das hauptsächlich in den Speicheldrüsen produzierte Fel d1 zu neutralisieren und in der Folge die sekundäre All-

ergenverfrachtung auf das Fell zu vermindern. Einer aktuellen (allerdings nicht-kontrollierten) Studie zufolge sinkt im Laufe einiger Wochen der Fel d1-Gehalt im Fell auf ca. 50 % des Ausgangswertes [26]. Ob dies auch mit einem Rückgang der Symptome einhergeht, wurde noch nicht untersucht.

Literatur:

- van Boven FE, de Jong NW, Braunstahl GJ, Arends LR, Gerth van Wijk R. Effectiveness of the air purification strategies for the treatment of allergic asthma: a meta-analysis. *Int Arch Allergy Immunol* 2020; 181: 395–402.
- Mösges R, Valero Santiago A, Allekotte S, Jahed N, et al. Subcutaneous immunotherapy with depigmented-polymerized allergen extracts: a systematic review and meta-analysis. *Clin Transl Allergy* 2019; 9: 29.
- Jutel M, Brüggjenjürgen B, Richter H, Vogelberg C. Real-world evidence of subcutaneous allergoid immunotherapy in house dust mite-induced allergic rhinitis and asthma. *Allergy* 2020; 75: 2046–54.
- Agache I, Lau S, Akdis CA, Smolinska S, et al. EAACI Guidelines on Allergen Immunotherapy: House dust mite-driven allergic asthma. *Allergy* 2019; 74: 855–73.
- Masuyama K, Okamoto Y, Okamiya K, Azuma R, et al. Efficacy and safety of SQ house dust mite sublingual immunotherapy tablet in Japanese children. *Allergy* 2018; 73: 2352–63.
- Gotoh M, Okubo K, Yuta A, Ogawa Y, et al. Safety profile and immunological response of dual sublingual immunotherapy with house dust mite tablet and Japanese cedar pollen tablet. *Allergol Int* 2020; 69: 104–10.
- Jiménez-Feijoo R, Pascal M, Moya R, Riggioni C, et al. Molecular diagnosis in house dust mite allergic patients suggests clinical relevance of Der p 23 in asthmatic children. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2020; 30: 127–32.
- Matos Semedo F, Dorofeeva Y, Pires AP, Tomaz E, et al. Der p 23: Clinical relevance of molecular monosensitization in House Dust Mite Allergy. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2019; 29: 314–6.
- Arroabarren E, Echechipia S, Galbete A, Lizaso MT, et al. Association between component-resolved diagnosis of house dust mite allergy and efficacy and safety of specific immunotherapy. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2019; 29: 164–7.
- Jögi NO, Kleppe Olsen R, Svanes C, Gislason D, et al. Prevalence of allergic sensitization to storage mites in Northern Europe. *Clin Exp Allergy* 2020; 50: 372–82.
- Reboux G, Valot B, Rocchi S, Scherer E, et al. Storage mite concentrations are underestimated compared to house dust mite concentrations. *Exp Appl Acarol* 2019; 77: 511–25.
- Marrs T, Logan K, Craven J, Radulovic S, et al. Dog ownership at three months of age is associated with protection against food allergy. *Allergy* 2019; 74: 2212–9.
- Fall T, Ekberg S, Lundholm C, Fang F, Almqvist C. Dog characteristics and future risk of asthma in children growing up with dogs. *Sci Rep* 2018; 8: 16899.
- Hesselmar B, Hicke-Roberts A, Lundell AC, Adlerberth I, et al. Pet-keeping in early life reduces the risk of allergy in a dose-dependent fashion. *PLoS One* 2018; 13: e0208472.
- Milanzi EB, Koppelman GH, Smit HA, Wijga AH, et al. Role of timing of exposure to pets and dampness or mould on asthma and sensitization in adolescence. *Clin Exp Allergy* 2019; 49: 1352–61.
- Ojwang V, Nwaru BI, Takkinen HM, Kaila M, et al. Early exposure to cats, dogs and farm animals and the risk of childhood asthma and allergy. *Pediatr Allergy Immunol* 2020; 31: 265–72.
- Tun HM, Konya T, Takaro TK, Brook JR, et al. Exposure to household furry pets influences the gut microbiota of infant at 3–4 months following various birth scenarios. *Microbiome* 2017; 5: 40.
- Simpson A, Brough HA, Haider S, Belgrave D, et al. Early-life inhalant allergen exposure, filaggrin genotype, and the development of sensitization from infancy to adolescence. *J Allergy Clin Immunol* 2020; 145: 993–1001.
- Sander I, Lotz A, Neumann HD, Czibor C, et al. Indoor allergen levels in settled airborne dust are higher in day-care centers than at home. *Allergy* 2018; 73: 1263–75.
- Liccardi G, Calzetta L, Bilò MB, Brusca I, et al. A prevalent exposure to male dog is a risk factor for exclusive allergic sensitization to Can f5: An Italian Multicenter Study. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2020; 8: 2399–401.
- Schoos AM, Chawes BL, Bloch J, Hansen B, et al. Children monosensitized to Can f 5 show different reactions to male and female dog allergen extract provocation: a randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2020; 8: 1592–7.
- González-de-Olano D, Gandolfo-Cano M, de-Calzada-Bustingorri MP, González-Mancebo E, et al. Prevalence of allergy to human seminal fluid among women with allergy to male dog and sensitization to Can f5. *Clin Exp Allergy* 2018; 48: 1368–70.
- Uriarte SA, Sastre J. Subcutaneous immunotherapy with high-dose cat and dog extracts: a real-life study. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2020; 30: 169–74.
- Thoms F, Jennings GT, Maudrich M, Vogel M, et al. Immunization of cats to induce neutralizing antibodies against Fel d1, the major feline allergen in human subjects. *J Allergy Clin Immunol* 2019; 144: 193–203.
- Thoms F, Haas S, Erhart A, Nett CS, et al. Immunization of cats against Fel d1 results in reduced allergic symptoms of owners. *Viruses* 2020; 12: 288.
- Satyaraj E, Li Q, Sun P, Sherrill S. Anti-Fel d1 immunoglobulin Y antibody-containing egg ingredient lowers allergen levels in cat saliva. *J Feline Med Surg* 2019; 21: 875–81.

Neuerungen bei der Therapie der allergischen Rhinitis

V. Niederberger-Leppin

Kurzfassung: Die allergische Rhinitis ist eine sehr häufige Erkrankung. Wegen der Gefahr des Fortschreitens zu Asthma und wegen der Auswirkung der Erkrankung auf die Lebensqualität und Leistungsfähigkeit in Beruf und Schule ist eine frühzeitige systematische Diagnosestellung essentiell, die üblicherweise aus Anamnese, Haut-Pricktest und Bestimmung des spezifischen IgEs besteht. Die Therapie baut auf den drei Säulen Allergenvermeidung – symptomatische Therapie – Immuntherapie auf. Hierbei gelingt es nur durch Immuntherapie, eine dauerhafte Änderung des Krankheitsbildes und ein Fortschreiten der Erkrankung zu Asthma in vielen Fällen zu verhindern.

Schlüsselwörter: Allergische Rhinitis, Allergie, Differentialdiagnose der allergischen Rhinitis, Therapie der allergischen Rhinitis, Immuntherapie

Abstract: Diagnostics and treatment of allergic rhinitis. Allergic rhinitis is a very common disease with a propensity to develop into allergic asthma, that can have a significant effect on quality of life and productivity at work or in school. Early diagnosis of allergic rhinitis is therefore essential. Routine diagnostic procedures typically include case history documentation, skin prick testing and measurement of specific IgE antibodies. The main treatment op-

tions for allergic rhinitis are allergen avoidance, symptomatic therapy and immunotherapy. Of these, only immunotherapy is able to persistently change the course of allergic disease and prevent the development of allergic asthma.

Keywords: Allergic rhinitis, allergy, differential diagnosis of allergic rhinitis, therapy of allergic rhinitis, allergen immunother

Update zum Artikel aus
J Pneumologie 2016; 4 (1): 26–9.

In den letzten Jahren gab es bei der Diagnostik und Therapie der allergischen Rhinitis keine wesentlichen Änderungen. Lediglich das Spektrum der Präparate für die sublinguale Therapie wurde erweitert. Zu wesentlichen Fortschritten ist es jedoch bezüglich der Behandlung einer der allergischen Rhinitis verwandten Erkrankung gekommen, nämlich der **Polyposis nasi** („Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps“, CRSwNP) gekommen. Diese Neuerungen werden im Folgenden kurz zusammengefasst.

■ Neue Therapieoptionen bei der Polyposis nasi durch Anwendung von monoklonalen Antikörpern

Die chronische Rhinosinusitis (CRS) ist charakterisiert durch das Auftreten von behinderter Nasenatmung, vermehrtem Sekretfluss, Druckgefühl und Schmerzen im Bereich der Nebenhöhlen sowie Riechstörungen über mindestens 12 Wochen. Es gibt zwei wesentliche Erkrankungsformen: chronische Rhinosinusitis ohne Nasenpolypen (CRSsNP) und mit Polyposis (CRSwNP), wobei 30–70 % der letzteren Gruppe zusätzlich unter Asthma bronchiale leidet und 30 % davon eine Unverträglichkeit von nichtsteroidalen Antirheumatika aufweist.

Nasenpolypen enthalten hohe IgE-Antikörperspiegel und sind geprägt von einer Typ-2-Entzündungsreaktion, bei der Interleukin (IL-) 4, IL-5, IL-13, IL-33, thymisches stromales Lymphopietin (TSLP) sowie eosinophile Granulozyten eine Rolle spielen. Bisher war die Behandlung der CRSwNP auf saline Nasenspülungen, topische und systemische Kortikosteroide sowie chirurgische Interventionen beschränkt, wobei bei einem signifikanten Anteil der Patienten mit diesen Therapien keine Langzeitkontrolle der Erkrankung zu erreichen war [1].

Korrespondenzadresse: A.o. Univ.-Prof. Dr. Verena Niederberger-Leppin, Universitätsklinik für HNO-Krankheiten, AKH 8J, Medizinische Universität Wien, A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20, E-mail: verena.niederberger@meduniwien.ac.at

Mehrere monoklonale Antikörper, die bereits in der Asthmatherapie zugelassen sind, wurden und/oder werden derzeit auch bezüglich ihrer Wirksamkeit bei der Polyposis nasi untersucht. Der Antikörper Dupilumab blockiert die gemeinsame Untereinheit von IL-4- und IL-13-Rezeptoren [2]. Er erlangte als erstes Biologikum die Zulassung der EMA für ausgeprägte Polyposis nasi als Add-on-Therapie zu intranasalen Kortikosteroiden, wenn die Polyposis nasi mit systemischen Kortikosteroiden und chirurgischer Intervention nicht ausreichend therapiert werden kann.

Ebenfalls kurz vor der Zulassung steht Omalizumab, ein Antikörper, der freies IgE bindet. Bei diesem zeigte sich in den zwei kürzlich abgeschlossenen Studien (POLYP 1, POLYP 2) eine signifikante Reduktion der Polypengröße und eine Verbesserung von Lebensqualität sowie Riechvermögen [3].

Weitere Antikörper, die bereits für die Asthmatherapie zugelassen sind und bei denen Zulassungserweiterungsstudien zur Behandlung von Patienten mit Polyposis nasi derzeit im Laufen sind, sind der anti-IL-5-Antikörper Mepolizumab [4] und der anti-IL5a-Rezeptor-Antikörper Benralizumab [5].

Es ist zu erwarten, dass diese neuen therapeutischen Möglichkeiten die Therapie gerade von Patienten mit zu Rezidiven neigender schwerer Polyposis wesentlich verbessern werden.

Literatur:

1. Van der Veen J et al. Real-life study showing uncontrolled rhinosinusitis after sinus surgery in a tertiary referral centre. *Allergy* 2017; 72: 282–90.
2. Bachert C et al. Efficacy and safety of dupilumab in patients with severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps (LIBERTY NP SINUS-24 and LIBERTY NP SINUS-52): results from two multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase 3 trials. *Lancet* 2019; 394: 1638–50.
3. Gevaert P et al. Efficacy and safety of omalizumab in nasal polyposis: 2 randomized phase 3 trials. *J Allergy Clin Immunol* 2020; 146: 595–605.
4. Bachert C et al. Reduced need for surgery in severe nasal polyposis with mepolizumab: Randomized trial. *J Allergy Clin Immunol* 2017; 140: 1024–31.
5. clinicaltrials.gov; NCT03401229, NCT04157335

Übergangszeit in der Therapie der Lungentuberkulose – Tasten und Suchen in der prä-chemotherapeutischen Ära

Von Ulrich Aumann. Erschienen 2019 im Agenda Verlag Münster.
284 Seiten. ISBN 978-3-89688-637-8. Preis: 24,90 Euro (D)

In fast 400 Seiten und 40 Kapiteln hat sich der Autor sehr intensiv mit der Geschichte der Tuberkulosetherapie beschäftigt. Er bietet damit medizingeschichtlich Interessierten eine gute Zusammenfassung der vielen Erfolge und Misserfolge in der Behandlung der Tuberkulose. Es wurde vor allem die Ära vor Einführung einer wirksamen Chemotherapie beleuchtet.

Nach einem kurzen, aber höchst anregenden Ausritt zum Thema Tuberkulose in Musik, Kunst und Literatur, folgt eine anschauliche Darstellung der Heilstättentherapie. Neben verschiedenen Behandlungsansätzen und Behandlungsmethoden wird auch die Geschichte einzelner Heilstätten, vor allem in Deutschland und in der Schweiz, besprochen.

Als Facharzt für Chirurgie und Visceralchirurgie widmet sich Aumann dann sehr ausführlich der Entwicklung der thoraxchirurgischen Methoden in der Tuberkulosebekämpfung. Nach kurzen Biographien der berühmtesten Thoraxchirurgen dieser Zeit wird die Entwicklung der Thoraxchirurgie von der Kollapstherapie über Oleothorax, Thorakoplastik bis zu den resezierenden Eingriffen sehr detailliert besprochen.

Nach Einführung der Chemotherapie hat die Thoraxchirurgie deutlich an Bedeutung in der Tuberkulosebekämpfung verloren. Aber auch heute noch sind thoraxchirurgische Verfahren

an einer Tuberkulosefachabteilung von Bedeutung und gerade bei Patienten und Patientinnen mit multiresistenter Tuberkulose sind chirurgische Verfahren in die therapeutischen Überlegungen einzubeziehen.

Abgerundet wird das Werk durch ein umfassendes Personen- und Literaturverzeichnis sowie durch ein interessantes historisches Bildmaterial.

Ein kleiner Wermutstropfen war für mich, dass es kaum etwas über die österreichische Geschichte der Tuberkulosebekämpfung zu lesen gab. Vielleicht findet der Autor aber Zeit für eine Studienreise nach Wien und entdeckt hier anregendes Material für eine Erweiterung in der zweiten Auflage.

Das Buch ist sowohl ein Nachschlagewerk als auch ein medizinhistorisches Übersichtswerk zur Geschichte der Tuberkulose-Therapie und ist damit nicht nur für Infektiologen und Lungenfachärzte eine Empfehlung.

Korrespondenzadresse:

OA Dr. Rudolf Rumetshofer
Pflege Innerfavoriten
A-1100 Wien, Bernhardtstalgasse 32

Triple-Therapie & Co. bei Asthma bronchiale

Zusammengefasst von Dr. Michaela Steiner

■ Extrafeine Kombinations-therapie bei Asthma bronchiale¹ – Bedeutung der kleinen Atemwege

Das Konzept der kleinen Atemwege wurde bereits vor vielen Jahren etabliert [1]. Für die Pathophysiologie von Asthma bronchiale spielen Inflammation und Remodelling der kleinen Atemwege – beeinflusst durch zahlreiche Faktoren wie Genetik, Umwelt und Immunsystem – eine Rolle.

Eine Herausforderung stellt die Messung der Funktion und auch der Dysfunktion der kleinen Atemwege dar. Für das Assessment der Erkrankung der kleinen Atemwege („small airway disease“, SAD) können in der klinischen Praxis Impulsozillometrie, Ganzkörperplethysmografie und Spirometrie herangezogen werden.

ATLANTIS ist die weltweit größte multizentrische multinationale Longitudinalstudie, die die Dysfunktion der kleinen Atemwege untersuchte [2]. Erste Ergebnisse zeigten, dass die Prävalenz einer SAD von der angewendeten physiologischen Messmethode abhängig ist. Insgesamt wiesen 91 Prozent der untersuchten Asthmapatienten quer über alle Schweregrade eine SAD auf, speziell jedoch die Patienten mit schwerem Asthma. Darüber hinaus fand sich eine signifikante Assoziation zwischen den SAD-Scores und Asthmakontrolle, Exazerbationsrate und Schweregrad.

Die Herausforderung bei der pharmakologischen Behandlung der SAD liegt darin, die Wirkstoffe bis in die peripheren kleinen Atemwege zu befördern. Virchow et al. konnten nachweisen, dass trotz Veränderung der kleinen Atem-

wege die Lungendeposition von extrafeinen Partikeln bei Asthmapatienten jener bei Gesunden vergleichbar ist [3].

Studien zur Lungendeposition untersuchten eine Triple-Therapie mit inhalativem Kortikosteroid (ICS), langwirksamem Beta-2-Sympathomimetikum (LABA) und langwirksamem Anticholinergikum (LAMA) bzw. eine duale Therapie mit ICS/LABA, in extrafeiner bzw. nicht extrafeiner Form [4]. Die extrafeinen Formulierungen erwiesen sich im Vergleich zu den nicht extrafeinen Formulierungen als effizienter und konsistenter bei der Deposition der Medikamente sowohl in den großen als auch in den kleinen Atemwegen.

■ Neue Kombinations-therapie bei Asthma²

Ein Grund für die Suche nach neuen Kombinationstherapien bei Asthma liegt darin, dass nicht alle Patienten mit einer Therapie bestehend aus ICS und LABA eine normale Lungenfunktion erreichen [5]. Zudem flacht die Dosis-Response-Kurve für ICS mit höheren Dosen ab, während unter LABA vermehrt Nebenwirkungen auftreten können.

Das bisher einzige zugelassene LAMA für die Asthmatherapie ist Tiotropium, welches jedoch nicht in einer fixen Dosiskombination mit ICS/LABA vorliegt. Eine freie Triple-Therapie mit Tiotropium muss daher aus zumindest zwei verschiedenen Devices inhaliert werden.

Nunmehr weisen rezente Daten die Effizienz einer Triple-Therapie, bestehend aus ICS/LABA/LAMA, verabreicht aus einem einzigen Inhalator bei Patienten mit unkontrolliertem Asthma nach [6, 7]. Die extrafeine Dreifach-Therapie

verbessert die Lungenfunktion (mittlere Differenz der Änderung der FEV1 nach sechs Monaten im Vergleich zur Baseline zwischen 57 ml und 119 ml) und reduziert die Rate von moderaten und schweren Exazerbationen (annualisierte Rate der Reduktion zwischen 12 % und 36 %). Die Triple-Therapie bei Asthma aus einem einzelnen Inhalator verbessert die Lungenfunktion in allen verfügbaren Studien und reduziert Exazerbationen bei Patienten.

Als besonders wirksam erweist sich die Triple-Therapie bei Patienten mit persistierender Atemflusslimitierung („persistent airflow limitation“, PAL), die trotz einer Therapie bestehen bleibt. Die Triple-Therapie sollte daher als neue Therapieoption für Asthmapatienten der Stufe 4 und Stufe 5 nach den GINA-Guidelines vor dem Einsatz von Biologika in Erwägung gezogen werden (<https://ginasthma.org/>). Die Single-Inhaler-Triple-Therapie stellt eine neue Option zur Vereinfachung der Therapie und Optimierung der Therapieadhärenz dar.

■ Kleine Partikel – gute Lungendeposition³

Die kleinen Atemwege stellen die Hauptlokalisierung für eine Atemflussbegrenzung und damit einer SAD dar. Allerdings erweisen sich viele Standard-Inhalatoren bei der Deposition von Medikamenten in die kleinen Atemwege als ineffizient [8, 9]. Daher kann auch die SAD nicht gezielt behandelt werden. Hingegen kann mittels eines hohen Anteils an feinen Partikeln zusammen mit geringerer Aerosolgeschwindigkeit eine gute Deposition in der Lunge wie auch in der Peripherie erzielt werden [10, 11].

¹Vortrag von Prof. Monica Kraft, Robert and Irene Plinn Professor of Medicine; Chair, Department of Medicine, College of Medicine, Tucson; Deputy Director, Asthma and Airway Research Center, University of Arizona Health Sciences, Tucson, Arizona bei der Veranstaltung „Science is no illusion: extrafine combination therapy in asthma and COPD“, Satellitensymposium der Fa. Chiesi Farmaceutici SpA, ERS International Congress 2020 virtual, 07.–09.09.2020.

²Vortrag von Univ.-Prof. Dr. J. Christian Virchow, FRCP, FCCP, FAAAAI, Direktor der Abteilung Pneumologie und Interdisziplinäre Internistische Intensivmedizin, Zentrum für Innere Medizin, Klinik I, Universitätsmedizin Rostock bei der Veranstaltung „Science is no illusion: extrafine combination therapy in asthma and COPD“, Satellitensymposium der Fa. Chiesi Farmaceutici SpA, ERS International Congress 2020 virtual, 07.–09.09.2020.

³„Targeting Airflow Limitation in COPD“, Vortrag von Prof. Dr. Omar Usmani MB BS, PhD, FHEA, FRCP, FERS, Reader in Respiratory Medicine and Consultant Physician at the National Heart and Lung Institute, Imperial College London & Royal Brompton Hospital. Satellitensymposium der Fa. Boehringer Ingelheim International, ERS International Congress 2020 virtual, 07.–09.09.2020.

■ Kurz wirksame Beta-2-Sympathomimetika (SABA)⁴

Obwohl mittlerweile von den aktuellen GINA-Guidelines nicht mehr empfohlen, werden kurz wirksame Beta-2-Sympathomimetika (SABA) weltweit immer noch sehr häufig verschrieben und eingenommen. Dies bestätigte eine große Real-World-Untersuchung – das SABINA- (SABA use IN Asthma-) Programm, in dem der SABA-Gebrauch bei Patienten mit Asthma bronchiale in Europa unter die Lupe genommen wurde [12, 13]. Ein hoher Gebrauch von SABA (≥ 3 Kanister pro Jahr) wurde bei etwa einem Drittel der Asthmapatienten und bei allen Schweregraden des Asthmas beobachtet. Wie bereits frühere Studien zeigten, wies auch SABINA nach, dass ein hoher SABA-Gebrauch mit einer signifikanten Steigerung des Exazerbations- und Mortalitätsrisikos assoziiert war [14].

Statt einer SABA-Monotherapie empfiehlt GINA bereits ab Stufe 1 eine Therapie bestehend aus ICS-Formoterol Kombination [GINA, Global Strategy for Asthma Management and Prevention Update 2020]. SABA-Präparate sollen – wenn überhaupt – nur in Kombination mit einem ICS angewendet werden.

⁴„SABA status quo: state of emergency from policy to patient“, Satellitensymposium der Fa. Astra-Zeneca, ERS International Congress 2020 virtual, 07.–09.09.2020.

■ Auswahl des Inhalators⁵

Obwohl über Jahrzehnte eine Reihe von Inhalatoren entwickelt wurde, ging damit keine Verbesserung der Inhalationstechnik der Patienten einher. Eines der Grundprobleme scheint darin zu bestehen, Patienten entsprechend zu schulen [15].

Eine falsche Anwendung durch die Patienten liegt beispielsweise darin, dass bei den Dosieraerosolen (pMDI) zu schnell inhaliert wird. Eine erfolgreiche Inhalation muss langsam und tief erfolgen. Im Gegensatz dazu ist bei Trockenpulverinhalatoren (DPI) eine forcierte Inhalation erforderlich. Die Folgen der inkorrekten Anwendung von Inhalatoren liegen auf der Hand: So ist die ungenügende Inspiration bei DPIs signifikant mit unkontrolliertem Asthma und einem Anstieg der Exazerbationsrate assoziiert [16].

Mittlerweile ist die zentrale Rolle der Inhalationstechnik auch in den GINA-Guidelines festgehalten. Eine grundlegende Voraussetzung für die korrekte Anwendung besteht in der richtigen Auswahl des Inhalators. Dafür existiert ein Algorithmus, mit dessen Hilfe eine Entscheidungsfindung innerhalb einer Minute möglich ist: ACT (Assess – Choose – Train) (www.guidelines.co.uk). Im Zuge des Assessments können die körperlichen Voraussetzungen des Patienten ohne technische Hilfsmittel festgestellt werden. Für das Training der Inhalationstechnik hat sich mittlerweile die Verwendung von validierten Videos etabliert und bewährt.

⁵„How to select an inhaler“, Vortrag von Prof. Usmani, ERS International Congress 2020 virtual, 07.–09.09.2020.

Literatur:

1. Kraft M et al. Alveolar tissue inflammation in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 1505–10.
2. Postma DS et al. Exploring the relevance and extent of small airways dysfunction in asthma (ATLANTIS): baseline data from a prospective cohort study. *Lancet Respir Med* 2019; 7: 402–16.
3. Virchow JC et al. Lung deposition of the dry powder fixed combination beclomethasone dipropionate plus formoterol fumarate using NEXThaler® device in healthy subjects, asthmatic patients, and COPD patients. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv* 2018; 31: 269–80.
4. Topole E. Lung deposition of extrafine vs non-extrafine triple therapies in patients with COPD using Functional Respiratory Imaging (FRI). *Eur Respir J* 2019; 54: PA3167.
5. Buhl R et al. One-year follow up of asthmatic patients newly initiated on treatment with medium- or high-dose inhaled corticosteroid-long-acting beta2-agonist in UK primary care settings. *Respir Med* 2020; 162: 105859.
6. Virchow JC et al. Single inhaler extrafine triple therapy in uncontrolled asthma (TRIMARAN and TRIGGER): two double-blind, parallel-group, randomised, controlled phase 3 trials. *Lancet* 2019; 394: 1737–49.
7. Lee LA et al. Efficacy and safety of once-daily single-inhaler triple therapy (FF/UMEC/VI) versus FF/VI in patients with inadequately controlled asthma (CAPTAIN): a double-blind, randomised, phase 3A trial. *Lancet Respir Med* 2020; [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30389-1](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30389-1) [online ahead of print].
8. Usmani OS, Barnes PJ. Assessing and treating small airways disease in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Med* 2012; 44: 146–56.
9. Usmani OS. Treating the small airways. *Respiration* 2012; 84: 441–53.
10. Usmani OS, Biddiscombe MF, Barnes PJ. Regional lung deposition and bronchodilator response as a function of beta2-agonist particle size. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 1497–504.
11. Scichilone N et al. Impact of extrafine formulations of inhaled corticosteroids/long-acting beta-2 agonist combinations on patient-related outcomes in asthma and COPD. *Patient Rel Outcome Meas* 2014; 5: 153–62.
12. Cabrera CS et al. SABINA: global programme to evaluate prescriptions and clinical outcomes related to short-acting β_2 -agonist use in asthma. *Eur Respir J* 2020; 56: 1901858.
13. Janson C et al. SABINA: an overview of short-acting β_2 -agonist use in asthma in European countries. *Adv Ther* 2020; 37: 1124–35.
14. Nwaru BI et al. Overuse of short-acting beta2-agonists in asthma is associated with increased risk of exacerbation and mortality: a nationwide cohort study of the global SABINA programme. *Eur Respir J* 2020; 55: 1901872.
15. Plaza V et al. Determinants and differences in satisfaction with the inhaler among patients with asthma or COPD. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2020; 8: 645–53.
16. Price DB et al. Inhaler errors in the CRITIKAL study: type, frequency, and association with asthma outcomes. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017; 5: 1071–81.

Korrespondenzadresse:

Dr. Michaela Steiner

E-mail: med.steiner@chello.at

