

Journal für Pneumologie

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

www.kup.at/pneumologie

**Die E-Zigarette, die Alternative
zum Zigarettenrauchen?**

H. Popper



**Neue Erkenntnisse in der Pathobiologie
kleinzelliger Lungenkarzinome**

M. Heidinger, H. Popper, L. Brcic

RUBRIKEN

Für Sie gelesen

Trimbow[®]

die erste extrafeine
Dreifachfixkombination -
Jetzt auch für Ihre
unkontrollierten Asthmapatienten*.

1471/TCB/Trim/AT/12-2020



Trimbow[®]



*Zur Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patienten mit Asthma, die mit einer Kombination aus einem langwirksamen Beta 2-Agonisten und einem mitteldosisierten inhalativen Kortikosteroid nicht ausreichend eingestellt sind und bei denen im vergangenen Jahr mindestens eine Asthma-Exazerbation aufgetreten ist.
Fachinformation Stand Jänner 2021. FKI siehe Seite 4

- 4 Editorial**
A. Valipour
- 5 Die E-Zigarette, die Alternative zum Zigarettenrauchen?**
H. Popper
- 10 Neue Erkenntnisse in der Pathobiologie kleinzelliger Lungenkarzinome**
M. Heidinger, H. Popper, L. Brcic



Rubriken

- 14 Für Sie gelesen**

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.



Doz. Dr. A. Valipour

Sehr geehrte Leserinnen und Leser!

Ich darf Sie hiermit herzlich zur ersten Ausgabe des „Journals für Pneumologie“ des Jahres 2021 begrüßen.

Dieses Mal beschäftigen wir uns abseits von COVID-19 intensiv mit der Lungenpathologie. Dabei konnten wir erfreulicherweise einen ausgewiesenen Experten, Herrn Kollegen Popper und sein Team aus Graz, gewinnen. In einem DFP-Artikel zum Thema „E-Zigaretten“ beleuchtet Prof. Popper die Auswirkungen des E-Zigarettenkonsums auf die Atemwege. In einem weiteren Übersichtsartikel wurden pathobiologische Aspekte des kleinzelligen Lungenkarzinoms zusammengefasst und anschaulich illustriert.

Abgerundet wird dieses Heft von einer Zusammenfassung der Trimaran- und Trigger-Studie, sowie einer rezenten Post-hoc-Analyse zur inhalativen Triple-Therapie bei Patientinnen und Patienten mit Asthma bronchiale.

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

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 2

Trimbow 87 Mikrogramm/5 Mikrogramm/9 Mikrogramm Druckgasinhalation, Lösung, Zusammensetzung (arzneilich wirksame Bestandteile nach Art und Menge): Jede abgegebene Dosis (die Dosis, die das Mundstück verlässt) enthält 87 Mikrogramm Beclometasondipropionat (Ph.Eur.), 5 Mikrogramm Formoterolfumarat-Dihydrat (Ph.Eur.) und 9 Mikrogramm Glycopyrronium (als 11 Mikrogramm Glycopyrroniumbromid (Ph.Eur.)). Jede abgemessene Dosis (die Dosis, die das Ventil verlässt) enthält 100 Mikrogramm Beclometasondipropionat (Ph.Eur.), 6 Mikrogramm Formoterolfumarat-Dihydrat (Ph.Eur.) und 10 Mikrogramm Glycopyrronium (als 12,5 Mikrogramm Glycopyrroniumbromid (Ph.Eur.)). **Wirkstoffgruppe:** ATC-Code R03AL09. **Anwendungsgebiete:** COPD: Zur Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patienten mit moderater bis schwerer chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD), die mit einer Kombination aus einem inhalativen Kortikosteroid und einem langwirksamen Beta-2-Agonisten oder einer Kombination aus einem langwirksamen Beta-2-Agonisten und einem langwirksamen Muskarin-Antagonisten nicht ausreichend eingestellt sind (zu den Wirkungen hinsichtlich Symptomkontrolle und Prävention von Exazerbationen siehe Abschnitt 5.1). **Asthma:** Zur Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patienten mit Asthma, die mit einer Kombination aus einem langwirksamen Beta 2-Agonisten und einem mitteldosierten inhalativen Kortikosteroid nicht ausreichend eingestellt sind und bei denen im vergangenen Jahr mindestens eine Asthma-Exazerbation aufgetreten ist. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. **Hilfsstoffe:** Ethanol, Salzsäure, Norfluran (Treibmittel). **Name oder Firma und Anschrift des pharmazeutischen Unternehmers:** Chiesi Farmaceutici S.p.A., Via Palermo 26/A, 43122 Parma, Italien. **Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Mitteln, Nebenwirkungen sowie Gewöhnungseffekten sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen. Abgabe:** Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. **Erstellungsdatum/Änderungsdatum:** 20.01.2021

Die E-Zigarette, die Alternative zum Zigarettenrauchen?



H. Popper

Kurzfassung: Die elektrische Zigarette ist seit etlichen Jahren als Alternative zum Zigarettenrauchen im Gebrauch. Ursprünglich wurden Hoffnungen verbreitet, dass diese Art des Nikotinkonsums wesentlich geringer gefährlich sei. In den letzten Jahren wurden aber Berichte über schwere Lungenerkrankungen und Todesfälle veröffentlicht, die mit der Meinung eines geringen Risikos der E-Zigarette aufgeräumt haben.

In diesem Artikel befassen wir uns mit der Zusammensetzung der Inhaltsstoffe, ihrer Wirkung und den morphologischen Veränderungen bei schweren Erkrankungsfällen.

Schlüsselwörter: E-Zigarette, EVALI, Cannabinoide, Vitamin E-Azetat, Zusatzstoffe, akutes Lungenversagen, Organisierende Pneumonie, Lipidpneumonie

Abstract: e-cigarette as alternative to cigarette smoking. The electric cigarette has been around for several years and for some time has been regarded as a more safe alternative to cigarette smoking. However, recent reports have shown an increased risk for severe respiratory symptoms, and even death has been reported.

Here we present an overview on the risk factors of e-cigarette consumption with an analysis of their contents, the so far known toxicological effects, and the morphological reactions seen in patients, suffering from severe respiratory disease, called EVALI. *J Pneumologie* 2021; 9 (1): 5–9.

Keywords: e-cigarette, EVALI, cannabinoids, Vitamin E acetate, supplementary substances, acute respiratory failure, organizing pneumonia, lipid pneumonia

■ Einleitung

Die elektrische Zigarette (E-Zigarette) hat sich ausgehend von den USA mittlerweile weltweit verbreitet. Anfänglich wurde in der Werbung diese Art des Rauchens („vaping“) als risikolos bezeichnet. Mittlerweile sind aber aus den USA Todesfälle berichtet worden [1–3]. In Europa sind derzeit keine Todesfälle berichtet worden, was entweder auf die kürzere Zeit der Einführung der E-Zigarette oder auf eine andere Zusammensetzung der inhalierten Substanzen zurückgeführt werden könnte.

Vergleicht man die Autopsiestudien aus den USA, so fällt eines sofort auf: der hohe Anteil von Cannabinoiden im inhalierten Aerosol [4]. Während Burstyn 2014 [5] noch behauptete, dass keine wesentlichen toxischen Substanzen im inhalierten Aerosol enthalten wären, bzw. in so niedriger Konzentration, dass keine toxischen gravierenden Auswirkungen zu erwarten wären, berichteten mehrere Autoren von erheblichen toxischen Wirkungen bis hin zu intensivmedizinischer Behandlung von Patienten [4, 6–9]. Mittlerweile sind auch Todesfälle bekannt geworden [2, 4]. Erste Fälle wurden auch in Europa berichtet [10, 11].

In dieser Arbeit soll eine Zusammenfassung gegeben werden, welche Risikofaktoren eine Rolle spielen und mit welchen gesundheitlichen Folgen durch Vaping zu rechnen ist.

■ Methoden

Eine Literatursuche wurde durchgeführt, um Risikofaktoren und die Ursachen für EVALI (e-cigarette vaping associated lung injury) zu identifizieren und mögliche Unterschiede in Schwere und Inzidenz von EVALI in den USA und Europa zu finden.

■ Inhaltsstoffe der inhalierten Dämpfe

In allen E-Zigarettenpackungen ist Nikotin enthalten [12]. In einer Vergleichsstudie wurden Zigarettenraucher, die auf die E-Zigarette wechselten, bezüglich der Anteile von Nikotinmetaboliten untersucht. Die Werte für Nikotin und einige polyaromatische Hydrocarbone (PAH) veränderten sich nicht, wenn die Probanden weitertrauchten. Einzelne Metabolite zeigten eine Reduktion unter der E-Zigarette (Benzen, Acrylnitril, 1,3-Butadien) [13]. Die Menge an Nikotin wurde im Vergleich zu früheren Mengen in E-Zigaretten erhöht [14, 15]. Neben der Aufnahme von Nikotin und der Bildung von teilweise kanzerogenen Metaboliten sind aber auch Faktoren der Aerosolerzeugung wesentlich: Spuren von Metallen werden aus dem Behälter gelöst, darunter Metalle wie Nickel, Chrom, Cadmium, Zinn, Aluminium und sogar Blei. Diese Spurenelemente sind für verschiedene Systeme kanzerogen, neben der Lunge auch Mund- und Nasenhöhle [16].

Experimentelle Studien zeigten auch, dass die mukoziliäre Clearance durch Aerosole aus der E-Zigarette beeinträchtigt wird. Dieser Schleimtransport ist aber ein wichtiger Faktor, um inhalierte schädliche Substanzen aus dem Atemtrakt zu entfernen – eine Störung dieses Clearance-Systems fördert die Wirkung aller möglicher Schadsubstanzen [17].

Ein wichtiger Bestandteil ist nach den nikotinhaltigen Produkten das Tetrahydrocannabinol (THC). Cannabis selbst enthält über 100 sekundäre Metaboliten („cannabinoids“, darunter THC und Cannabidiol, CBD – letzteres ist ein nicht-psychoaktives Cannabinoid). Bei der Verwendung von THC wird immer auch Vitamin E-Azetat als Eindickungssubstanz zugegeben [18, 19]. Kiefernharz wurde als Bestandteil in Cannabis-Öl nachgewiesen. Kiefernharz ist ein Agens beim „Occupational Asthma“: Es verursacht Desquamation von Bronchialepithel und dieser Effekt wurde auch bei EVALI-Patienten gesehen [20]. Statt THC können auch Triglyceride und Oleamide zugesetzt werden; das letztere wirkt hypnotisch und wird in synthetischen Marihuanaprodukten nachgewiesen [18, 21].

Eingelangt am: 04.12.2020, angenommen nach Überarbeitung am: 08.02.2021
Aus dem Institut für Pathologie, Medizinische Universität Graz
Korrespondenzadresse: Prof. Dr. Helmut Popper, Institut für Pathologie, Medizinische Universität Graz, A-8036 Graz, Neue Stiftingtalstraße 6, e-mail: helmut.popper@medunigraz.at

Nikotin ist in allen Produkten enthalten, der Gehalt variiert zwischen 16 und 24 mg/mL Aerosol und ist daher niedriger als im Zigarettenrauch. Allerdings gibt es da durchaus Abweichungen: JUUL-pod enthält dieselbe Menge Nikotin wie 2 Packungen Zigaretten; in einigen Nachfüllpackungen wird zum Nikotin noch eine schwache organische Säure zugemischt, z. B. Benzoesäure [22, 23], die ihrerseits toxisch wirkt.

Als Geschmacksstoffe werden verschiedene Aldehyde, wie Benzaldehyd, Zimtaldehyd, Citral, Ethylvanillin und Vanillin zugesetzt. Diese reagieren mit dem Lösungsvermittler Propylenglykol (PG). Etwa 40 % der Geschmacksaldehyde werden

zu Acetaldehyden konvertiert (durch Hitze oder Interaktion mit anderen Inhaltsstoffen) und sind im Aerosol nachweisbar. Diese Aldehyde sind ziemlich stabil und besitzen eine durchschnittliche Halbwertszeit von 36 Stunden [23–25].

Als Süßstoffe werden Saccharide zugesetzt, die sich thermisch zu Furan und Aldehyden zersetzen. Benzaldehyd ist im Fruchtgeschmack (Kirsch) enthalten und bereits in 75 % der Nachfüllflüssigkeiten enthalten, Zimtaldehyd findet sich in 51 % der Produkte und ist ebenfalls toxisch [24].

Weitere Bestandteile sind polyaromatische Kohlenwasserstoffe (PAH), darunter Dibenzo[a, e]pyren, Naphthalin und Chrysen; die Konzentration dieser PAHs ist aber im E-Zigarettenaerosol um 99,7 % niedriger, verglichen mit Zigarettenrauch [26]. Etliche dieser PAHs sind nicht nur toxisch, sondern auch kanzerogen.

■ Wirkung dieser Substanzen basierend auf experimentellen Untersuchungen

Mehr als 60 Substanzen lassen sich in E-Zigaretten nachweisen. Wichtig ist die Unterscheidung von cannabis-haltigen (C-Vaping) und nicht-cannabis-haltigen (Non-C-Vaping) Produkten (Abb. 1).

Im C-Vaping wirken Triglyceride (MCT) und Vitamin E-Azetat (VEA) als die hauptsächlich toxischen Substanzen. VEA lässt sich in der bronchoalveolären Lavage (BAL) nachweisen und wirkt vorwiegend über seine Metaboliten wie Keten entzündlich (oxidativer Stress). Dieser Effekt konnte auch im Tierversuch nachgewiesen werden [18, 27–29]. Dieser Effekt wird verstärkt, wenn der Inhaler der E-Zigarette auf höhere Voltage gesetzt wird (5,0 V oder mehr). Dadurch kann sich die Konzentration der Aldehyde auf 344,6 g für Formaldehyd und 206,3 g für Acetaldehyd erhöhen. Ähnliches passiert durch Trockeninhalation, wenn nicht mehr genügend Flüssigkeit im Behälter vorhanden ist.

Non-C-Vaping: Hier sind die vorwiegend proinflammatorischen Effekte des Aerosols auf die Entstehung von Sauerstoffradikalen (ROS) zurückzuführen [30]. Diese ROS können sich aus Superoxid-Anionen, aus Hypochlorit, Peroxynitrit und Hydrogenperoxyd zusammensetzen. ROS triggert Apoptose und vermindert die Zellvitalität. Es kommt zur Erhöhung/Freisetzung von Interleukin [6, 8] und Prostaglandin E2 [31]. Aus Lösungsmitteln wie Ethylenglykol (das selbst bereits reizend auf das respiratorische Epithel wirkt), Toluol und 1,3-Propanediol entstehen Aldehyde wie Acetaldehyd, Formaldehyd, Acrolein, Benzen u.a.

Aldehyde induzieren die Freisetzung proinflammatorischer Zytokine und Proteasen, sowie ebenfalls ROS. Dies wurde an Bronchialepithelien und Monozyten in Zellkultur herausgefunden [31]. E-Zigaretten induzieren Autophagie in menschlichen Bronchialepithelien und in der Mauslunge ähnlich wie das Nikotin; dies kann langfristige Auswirkungen auf Karzinomentstehung, aber auch auf die Entwicklung eines Emphysems, bzw. einer COPD haben. Benzen ist zusätzlich ein gut bekanntes Karzinogen. Durch Hitze können aus MCT Carbonylverbindungen entstehen, die ebenfalls toxisch und kanzerogen wirken.



Abbildung 1: Aufbau der E-Zigarette: Batterie, Atomisierer, Flüssigkeitsreservoir mit Flüssigkeit; die vierte Generation der E-Zigarette (Pod oder Pod-Mods) hat eine Temperaturkontrolle, einstellbare Stromstärke und einen elektrischen Widerstand, wodurch das erzeugte Aerosol variabel eingestellt werden kann. Der Hub über das Mundstück aktiviert einen Airflow-Sensor, der ein Erhitzen des Atomizers induziert, gefolgt von der Erzeugung eines Aerosols. Einige Typen haben einen Schalter für Batterie und Atomizer.

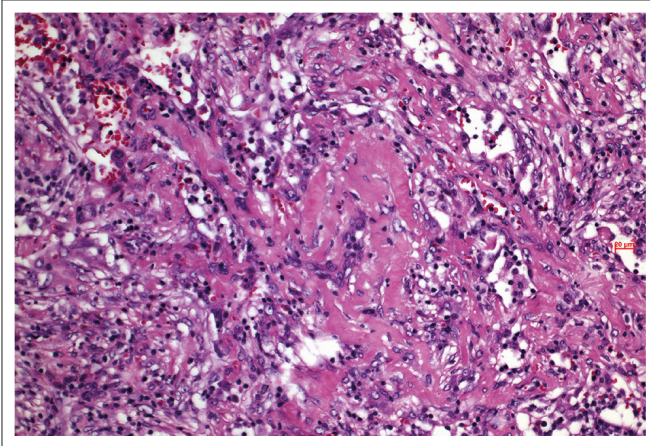


Abbildung 2: Diffuse Alveolenzerstörung (DAD) bei einem Patienten, der durch EVALI gestorben ist (H & E, Bar 20 µm).

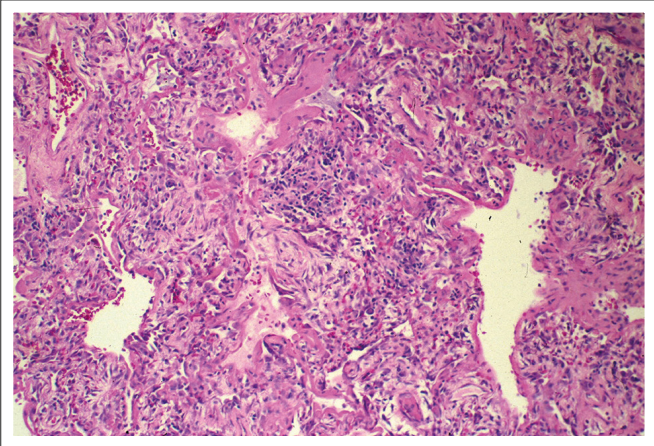


Abbildung 3: Organisierende Pneumonie nach DAD – der Patient hat nach einer Therapie auf einer Intensivstation überlebt (H & E, X 200).

Alle diese Substanzen, die z. T. auch im Zigarettenrauch enthalten sind, können in der E-Zigarette annähernd dieselbe Konzentration erreichen wie bei Zigaretteninhalation: Die kalkulierte tägliche Exposition ist 0,38 mg/kg Körpergewicht/Tag für Nikotin, 8,9 mg/kg für Glycerol, 14,5 mg/kg für 1,2-Propan diol, 2,1 mg/kg für Ethylenglykol und unter 0,2 mg/kg für andere Komponenten [26, 32].

■ Pathologische Veränderungen

Die pathologischen Veränderungen beim E-Zigarettenrauchen sind derzeit noch sehr selten erhoben worden. Unser Wissen kommt hauptsächlich aus Autopsien und einigen Befunden von Biopsien von Patienten auf Intensivstationen – das heißt, wir kennen nur Veränderungen von schweren Erkrankungsverläufen. In der überwiegenden Mehrzahl der berichteten Fälle wurden cannabishaltige E-Zigaretten verwendet, die in Europa bislang nicht in dem Ausmaß üblich sind. Hier ist sicher noch ein Nachholbedarf gegeben.

Die häufigsten Befunde berichten über „diffuse alveolar damage“ (akute interstitielle Pneumonie) und die Organisation dieser Alveolarzerstörung in der Form einer organisierenden Pneumonie (Abb. 2, 3) [1, 6, 33–35]. Eine weitere häufige Veränderung ist eine Lipidpneumonie, wahrscheinlich bedingt durch die lipidhaltigen Inhaltsstoffe (Abb. 4) [8]. Deutlich seltener wurden eine akut fibrinöse und organisierende Pneumonie (AFOP) und eine Eosinophilenpneumonie gefunden (Abb. 5, 6) [34, 36]. Ein Teil dieser Veränderungen lässt sich auch in der bronchoalveolären Lavage nachweisen (Abb. 7). Auch bei derzeit symptomlosen E-Zigarettenrauchern wurden schon Veränderungen festgestellt: In einer BAL-Studie konnte eine Verminderung von Surfactant A nachgewiesen werden, weiters eine Verminderung der Abwehr von Bakterien, die experimentell eingebracht wurden [37].

Zu den Langzeitfolgen gibt es naturgemäß noch keine verlässlichen Daten. Da wie oben ausgeführt in den Inhaltsstoffen oder den Metaboliten auch Kanzerogene enthalten sind, ist auch mit der Entstehung von Karzinomen zu rechnen. Die Aktivierung von ROS und Freisetzung von inflammatorischen Zytokinen dürfte zu Erkrankungen wie Emphysem/COPD und chronischer Bronchitis/Bronchiolitis beitragen [31]. Da für alle diese

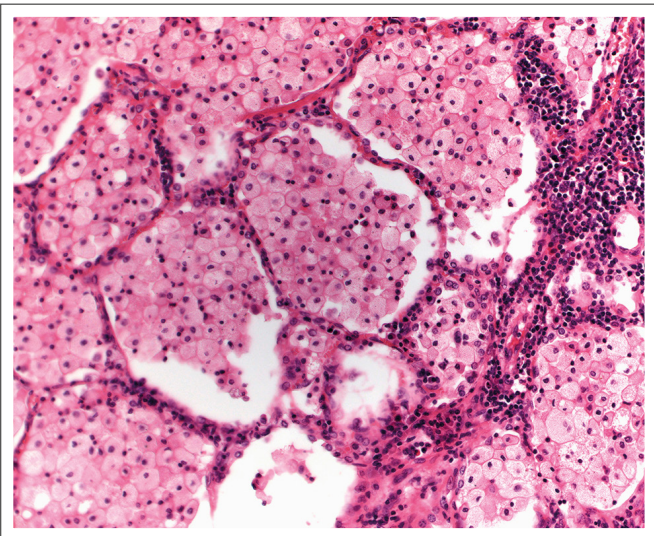


Abbildung 4: Lipidpneumonie bei EVALI, transbronchiale Biopsie (H & E, X 400)

Erkrankungen aber eine lange Vorlaufzeit bekannt ist, werden wir erst nach Jahren mehr wissen. Ein anderer Faktor ist jedoch das junge Alter der E-Zigarettenraucher: Dies könnte zu einer verkürzten Latenzzeit beitragen.

■ Diskussion

Das Rauchen von E-Zigaretten hat in den letzten Jahren deutlich zugenommen, insbesondere in der jüngeren Bevölkerung. Dazu beigetragen hat die Werbung, die suggerierte, dass diese Art des Rauchens weniger schädlich sei. Ausgehend von den ersten Berichten aus den USA ist aber mittlerweile klar, dass dem nicht so ist. Todesfälle mit durchwegs jungen Patienten haben ein Bewusstsein für die Gefährlichkeit und Schädlichkeit der E-Zigarette herbeigeführt.

Dies hat auch zu experimentellen Untersuchungen geführt, wodurch wir heute erste wissenschaftliche Daten über die Effekte der E-Zigarette haben. Eine Vielzahl von Substanzen wirkt toxisch auf den Respirationstrakt. Dazu kommen Modifikationen der zugesetzten Süßstoffe, Aromastoffe und auch unterschiedliche Anteile von Nikotin, die ihrerseits Auswirkungen auf Toxizität und Kanzerogenität haben.

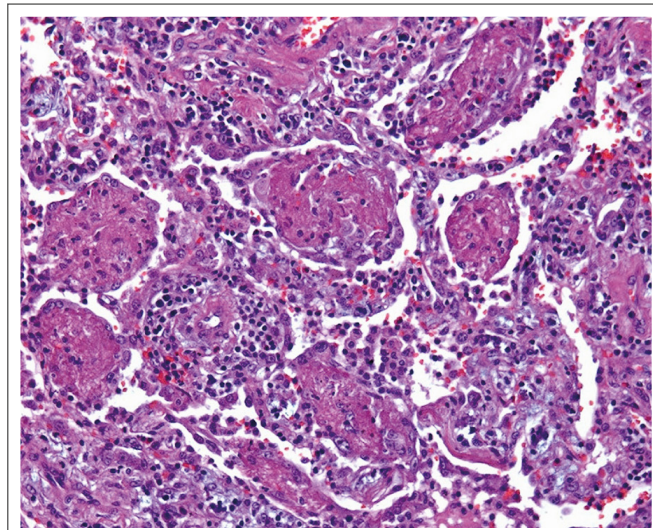


Abbildung 5: Akut fibrinöse und organisierende Pneumonie (AFOP), eine Form der akuten Pneumonie (H & E, X 200)

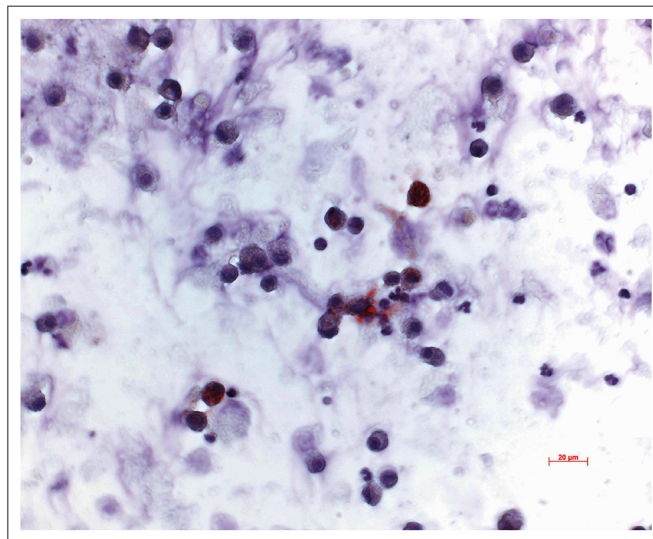


Abbildung 7: BAL mit Lipophagen als Hinweis auf Lipidpneumonie (H & E, Bar 20 µm)

Ein weiterer Faktor ist die unterschiedliche Anwendung: Hitze, Voltage, Flüssigkeitsvolumen, die zu unterschiedlichen Konzentrationen der Inhaltsstoffe führen können. Wenngleich bisherige Befunde nahelegen, dass vor allem cannabishaltige E-Zigaretten besonders zu schweren respiratorischen Krankheitsbildern führen können, so sind auch Fälle bekannt geworden, bei denen auch nicht-cannabishaltige E-Zigaretten derartige Zustände auslösen können [1, 3, 35, 38, 39]. Auch bei E-Zigarettenrauchen, die derzeit keine Symptome aufweisen, ist eine Schädigung des Atemtrakts bereits anzunehmen.

■ Interessenkonflikt

Es besteht kein Interessenkonflikt des Autors.

■ Danksagung

Die Abbildungen 2, 5, 6 verdanke ich Henry Tazelaar, Mayo Clinic Scottsdale, AZ.

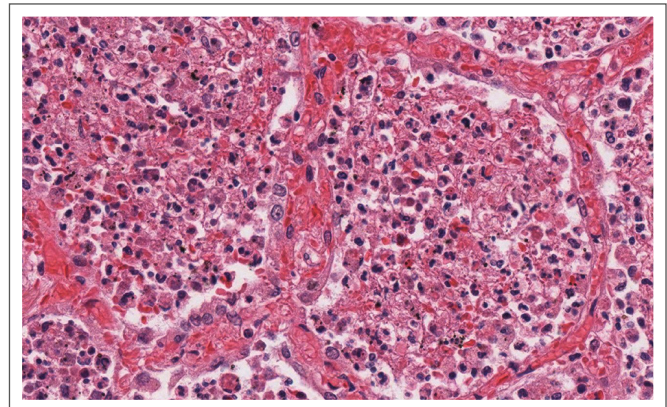


Abbildung 6: Eosinophilenpneumonie, einer der seltenen Befunde bei EVALI (H & E, X 400)

Literatur:

- Mukhopadhyay S, Mehrad M, Dammert P, Arrossi AV, Sarda R, Brenner DS, et al. Lung biopsy findings in severe pulmonary illness associated with e-cigarette use (vaping). *Am J Clin Pathol* 2020; 153: 30–9.
- Perrine CG, Pickens CM, Boehmer TK, King BA, Jones CM, DeSisto CL, et al. Characteristics of a multistate outbreak of lung injury associated with e-cigarette use, or vaping – United States, 2019. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2019; 68: 860–4.
- Butt YM, Smith ML, Tazelaar HD, Vaszar LT, Swanson KL, Cecchini MJ, et al. Pathology of vaping-associated lung injury. *N Engl J Med* 2019; 381: 1780–1.
- Moritz ED, Zapata LB, Lekachvili A, Glidden E, Annor FB, Werner AK, et al. Update: Characteristics of patients in a national outbreak of e-cigarette, or vaping, product use-associated lung injuries – United States, October 2019. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2019; 68: 985–9.
- Burstyn I. Peering through the mist: systematic review of what the chemistry of contaminants in electronic cigarettes tells us about health risks. *BMC Public Health* 2014; 14: 18.
- Khan MS, Khateeb F, Akhtar J, Khan Z, Lal A, Kholodovych V, et al. Organizing pneumonia related to electronic cigarette use: A case report and review of literature. *Clin Respir J* 2018; 12: 1295–9.
- Viswam D, Trotter S, Burge PS, Walters GI. Respiratory failure caused by lipid pneumonia from vaping e-cigarettes. *BMJ Case Rep* 2018; 2018.
- Sommerfeld CG, Weiner DJ, Nowalk A, Larkin A. Hypersensitivity pneumonitis and acute respiratory distress syndrome from e-cigarette use. *Pediatrics* 2018; 141: e20163927.
- Davidson K, Brancato A, Heetderks P, Mansour W, Matheis E, Nario M, et al. Outbreak of electronic-cigarette-associated acute lipid pneumonia – North Carolina, July–August 2019. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2019; 68: 784–6.
- Marlière C, De Greef J, Gohy S, Hoton D, Vallemacq P, Jacquet LM, et al. Fatal e-cigarette or vaping associated lung injury (EVALI): a first case report in Europe. *Eur Respir J* 2020; 56: 2000077.
- Villeneuve T, Prevot G, Le Borgne A, Colombat M, Collot S, Ruiz S, et al. Diffuse alveolar haemorrhage secondary to e-cigarette „vaping“ associated lung injury (EVALI) in a young European consumer. *Eur Respir J* 2020; 56: 2000143.
- Marynak KL, Gammon DG, Rogers T, Coats EM, Singh T, King BA. Sales of nicotine-containing electronic cigarette products: United States, 2015. *Am J Public Health* 2017; 107: 702–5.
- Goniewicz ML, Gawron M, Smith DM, Peng M, Jacob P, 3rd. Benowitz NL. Exposure to nicotine and selected toxicants in cigarette smokers who switched to electronic cigarettes: a longitudinal within-subjects observational study. *Nicotine Tob Res* 2017; 19: 160–7.
- Yingst JM, Foulds J, Veldheer S, Hrabovsky S, Trushin N, Eissenberg TT, et al. Nicotine absorption during electronic cigarette use among regular users. *PLoS One* 2019; 14: e0220300.
- Voos N, Goniewicz ML, Eissenberg T. What is the nicotine delivery profile of electronic cigarettes? *Expert Opin Drug Deliv* 2019; 16: 1193–203.
- Gaur S, Agnihotri R. Health effects of trace metals in electronic cigarette aerosols – a systematic review. *Biol Trace Elem Res* 2019; 188: 295–315.
- Chung S, Baumin N, Dennis JS, Moore R, Salathe SF, Whitney PL, et al. Electronic cigarette vapor with nicotine causes airway mucociliary dysfunction preferentially via TRPA1 receptors. *Am J Respir Crit Care Med* 2019; 200: 1134–45.
- Chand HS, Muthumalage T, Maziak W, Rahman I. Pulmonary toxicity and the pathophysiology of electronic cigarette, or vaping product, use associated lung injury. *Front Pharmacol* 2019; 10: 1619.
- Muthumalage T, Friedman MR, McGraw MD, Ginsberg G, Friedman AE, Rahman I. Chemical constituents involved in e-cigarette, or vaping product use-associated lung injury (EVALI). *Toxics* 2020; 8: 25.
- Meehan-Atrash J, Strongin RM. Pine rosin identified as a toxic cannabis extract adulterant. *Forensic Sci Int* 2020; 312: 110301.
- Muthumalage T, Lucas JH, Wang Q, Lamb T, McGraw MD, Rahman I. Pulmonary toxicity and inflammatory response of e-cigarette vape cartridges containing medium-chain triglycerides oil and vitamin e acetate: implications in the pathogenesis of EVALI. *Toxics* 2020; 8: 46.
- Etter JF. Electronic cigarettes and cannabis: an exploratory study. *Eur Addict Res* 2015; 21: 124–30.
- Papaefstathiou E, Stylianou M, Agapiou A. Main and side stream effects of electronic cigarettes. *J Environ Manage* 2019; 238: 10–7.
- Erythropel HC, Jabba SV, DeWinter TM, Mendizabal M, Anastas PT, Jordt SE, et al. Formation of flavorant-propylene glycol adducts with novel toxicological properties in chemically unstable e-cigarette liquids. *Nicotine Tob Res* 2019; 21: 1248–58.
- Cao DJ, Aldy K, Hsu S, McGettrick M, Verbeck G, De Silva I, et al. Review of health consequences of electronic ciga-

rettes and the outbreak of electronic cigarette, or vaping, product use-associated lung injury. *J Med Toxicol* 2020; 16: 295–310.

26. Goniewicz ML, Smith DM, Edwards KC, Blount BC, Caldwell KL, Feng J, et al. Comparison of nicotine and toxicant exposure in users of electronic cigarettes and combustible cigarettes. *JAMA Netw Open* 2018; 1: e185937.

27. Narimani M, da Silva G. Does „dry hit“ vaping of vitamin E acetate contribute to EVALI? Simulating toxic ketene formation during e-cigarette use. *PLoS One* 2020; 15: e0238140.

28. Bhat TA, Kalathil SG, Bogner PN, Blount BC, Goniewicz ML, Thanavala YM. An animal model of inhaled vitamin E acetate and EVALI-like lung injury. *N Engl J Med* 2020; 382: 1175–7.

29. Holden LL, Truong L, Simonich MT, Tanguay RL. Assessing the hazard of E-Cigarette flavor mixtures using zebrafish. *Food Chem Toxicol* 2020; 136: 110945.

30. Canistro D, Vivarelli F, Cirillo S, Babot Marquillas C, Buschini A, Lazzaretti M, et al. E-cigarettes induce toxicological effects that can raise the cancer risk. *Sci Rep* 2017; 7: 2028.

31. Higham A, Bostock D, Booth G, Dungwa JV, Singh D. The effect of electronic cigarette and tobacco smoke exposure on COPD bronchial epithelial cell inflammatory responses. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2018; 13: 989–1000.

32. Floyd EL, Queimado L, Wang J, Regens JL, Johnson DL. Electronic cigarette power affects count concentration and particle size distribution of vaping aerosol. *PLoS One* 2018; 13: e0210147.

33. Thirion-Romero I, Perez-Padilla R, Zabert G, Barrientos-Gutierrez I. Respiratory impact of electronic cigarettes and „low-risk“ tobacco. *Rev Invest Clin* 2019; 71: 17–27.

34. Panse PM, Feller FF, Butt YM, Smith ML, Larsen BT, Tazelaar HD, et al. Radiologic and pathologic correlation in EVALI. *AJR Am J Roentgenol* 2020; 215: 1057–64.

35. Reagan-Steiner S, Gary J, Matkovic E, Ritter JM, Shieh WJ, Martinez RB, et al. Pathological findings in suspected cases of e-cigarette, or vaping, product use-associated lung injury (EVALI): a case series. *Lancet Respir Med* 2020; 8: 1219–32.

36. Kligerman S, Raptis C, Larsen B, Henry TS, Caporale A, Tazelaar H, et al. Radiologic, pathologic, clinical, and physiologic findings of electronic cigarette or vaping product use-associated lung injury

(EVALI): evolving knowledge and remaining questions. *Radiology* 2020; 294: 491–505.

37. Ghosh A, Ahmad S, Coakley RD, Sassano MF, Alexis NE, Tarran R. Lipid laden macrophages are not unique to EVALI patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2021; 203: 1030–3.

38. Flower M, Nandakumar L, Singh M, Wyld D, Windsor M, Fielding D. Respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease secondary to electronic nicotine delivery system use confirmed with open lung biopsy. *Respirol Case Rep* 2017; 5: e00230.

39. Smith ML, Gotway MB, Crotty Alexander LE, Hariri LP. Vaping-related lung injury. *Virchows Arch* 2021; 478: 81–8.

Akkreditierter ärztlicher Herausgeber:

Klinik Floridsdorf, Abteilung für Innere Medizin, Pneumologie und Intensivmedizin, Wien

Lecture Board:

Prof. Dr. Manfred Neuberger, Wien

PD Dr. Angela Zacharasiewicz, Wien

DFP online Literaturstudium

Entsprechend dem Fortbildungsgedanken des Journals für Pneumologie Online werden approbierte Fachartikel zur Erlangung von DFP- (Diplom-Fortbildungs-Programm-) Punkten (Österreich) der „Akademie der Ärzte“ publiziert.



Ein Service der ÖÄK und der Österreichischen Akademie der Ärzte

Über uns Kontakt

Suche OK



Aktuelles

E-Learning

DFP-Konto

SERVICE: SUPPORT(AT)MEINDFP.AT

E-Learning » Fortbildungen » Detail

E-Learning

» Fortbildungen
» Statistik

DFP-Konto

» Übersicht
» Kontodetails
» Punkte buchen
» Diplome

Die E-Zigarette, die Alternative zum Zigarettenrauchen?

AUTOR
Prof. Dr. Helmut
Popper, Graz

[Abmelden](#)

Dr. Max Mustermann

Arztnummer: t68880-30

[Stammdaten ändern](#)

[Übersicht](#)

1. Welche toxischen Substanzen können im E-Zigarettenrauch gefunden werden?

Kreuze die Substanzen an, die nicht im Aerosol vorkommen:

a) Nikotin, b) Kadmium, c) Bor, d) Benzen, e) Niacin, f) Azetaldehyd

2. Haben die im E-Zigarettenrauch enthaltenen Cannabinoide eine ...

a) narkotische,
b) psychodelische oder
c) sonstige psychologische Wirkung?

3. Metaboliten der Inhaltsstoffe sind toxisch ...

a) für den Respirationstrakt.
b) für das kardiovaskuläre System.
c) für den Gastrointestinaltrakt.

4. Welche Krankheitsverläufe werden bei E-Zigarettenkonsum beobachtet?

Kreuze Zutreffendes an.

a) Akutes respiratorisches Versagen (ARDS)
b) Granulomatöse Pneumonie
c) Lipidpneumonie
d) Symptomlos
e) Karzinomentstehung
f) Bronchiolitis
g) Langerhanszellhistiozytose

Schnelleinstieg

» Fortbildungen suchen
» Veranstaltungen
» E-Learning Angebot
» ÖÄK-Arztnummer abfragen

Den Test zur Erlangung der DFP-Punkte finden Sie unter

<http://www.meindfp.at>

Bitte halten Sie Ihr „meindfp“-Passwort bereit.

Neue Erkenntnisse in der Pathobiologie kleinzelliger Lungenkarzinome

M. Heidinger, H. Popper, L. Brcic

Kurzfassung: Neuroendokrine Tumore der Lunge machen etwa 20 % aller Lungenkarzinome aus und werden in typische und atypische Karzinoide, sowie neuroendokrine Karzinome eingeteilt, wobei letztere sowohl das großzellige neuroendokrine Karzinom und das kleinzellige Lungenkarzinom umfassen. Das kleinzellige Lungenkarzinom ist darin die häufigste und aggressivste Subform. Es ist charakterisiert durch ein typisches histologisches Bild mit Zellen mit schmalen Zytoplasma, hyperchromatischen Zellkernen, nicht vorhandenen oder unauffälligen Nukleolen, Nekrose und hoher Mitoserate.

Die Ergebnisse molekulargenetischer Untersuchungen der letzten Jahre haben vor kurzem die Kategorisierung des kleinzelligen Lungenkarzinoms in vier molekulare Untergruppen ermöglicht. Der Großteil weist eine bi-allelische Inaktivierung von TP53- und Retinoblastomgen-1 (RB1) auf. Zwei Untergruppen zeigen neuroendokrine Charakteristika – SCLC-A mit einer Überexpression von ASCL1 und einer hohen Expression von DLL3 und TTF1; SCLC-N mit einer Überexpression von NEUROD1 – in beiden Subgruppen eine Überexpression neuroendokriner Mastergene. Die beiden nicht-neuroendokrinen Subgruppen sind SCLC-P mit einer Überexpression von POU2F3 und SCLC-Y mit einer Überexpression von YAP1.

Derzeit gibt es keine zugelassene zielgerichtete Therapie beim kleinzelligen Lungenkarzinom. Aussichtsreiche Kandidaten zeigen sich beispielsweise durch tumorzell-spezifische Antigen-Antikörper-Wirkstoff-Konjugate, beispielsweise gegen DLL3, wobei in klinischen Studien

eine hohe Toxizität und in Phase-3-Studien kein Überlebensvorteil gezeigt werden konnte. Aurora-Kinase-Inhibitoren zeigten in klinischen Studien positive Ergebnisse. EZH2-Inhibitoren zeigen präklinisch eine vielversprechende Wirkung. Bei Anwendung von PARP-Inhibitoren in Kombination mit Chemotherapie konnte in vor klinischen Studien kein Überlebensvorteil nachgewiesen werden. Allerdings zeigte eine Subgruppen-Analyse bei Patienten mit hoch-exprimiertem SLFN11 einen signifikanten Überlebensvorteil. Eine SLFN11-Supprimierung wird durch EZH2-abhängige Histone induziert, weshalb eine EZH2-abhängige Therapie mit PARP-Inhibitoren und Chemotherapie einen vielversprechenden Ansatz darstellt.

Schlüsselwörter: neuroendokrine Tumore der Lunge, Kleinzelliges Lungenkarzinom, Molekularpathologie, Targeted Therapy

Abstract: New insights into the pathobiology of small-cell lung carcinoma. Neuroendocrine carcinomas of the lung encompass approximately 20 % of all lung carcinomas, and are divided into typical as well as atypical carcinoids and neuroendocrine carcinomas, the later including large-cell neuroendocrine carcinoma and small-cell lung carcinoma (SCLC). SCLC are therein the most common and most aggressive subtype. Its typical histologic characteristic shows cells with scant cytoplasm, hyperchromatic nuclei, absent or inconspicuous nucleoli, necrosis, and a high mitotic count.

Results from molecular and genetic studies recently enabled the categorization of SCLC in four molecular subgroups. Most SCLC show a bi-allelic inactivation of TP53 and RB1. Two subgroups show neuroendocrine characteristics – SCLC-A with an overexpression of ASCL1, and a high expression of DLL3 and TTF1; SCLC-N with an overexpression of NEUROD1 – both subgroups showing overexpression of neuroendocrine mastergenes. The two non-neuroendocrine subtypes are SCLC-P, overexpressing of POU2F3, and SCLC-Y overexpressing of YAP1.

Currently, there are no approved targeted therapies in SCLC. Promising approaches exist, e.g. in tumor-cell surface-antigen specific antibody-drug conjugates against DLL3, whereas clinical studies showed high toxicity as well as no increased overall survival in phase-3 studies. Aurora kinase inhibitors showed positive results in clinical studies. EZH2-Inhibitors showed positive effects in preclinical studies. PARP-Inhibitors in combination with chemotherapy proved to be inefficient in preclinical studies. However, a subgroup analysis in patients with SCLC with SLFN11 high expression showed a significantly increased survival. SLFN11 suppression is induced by EZH2-dependent histones, which is why an EZH2-guided PARP-inhibition and chemotherapy might be a promising approach. **J Pneumologie 2021; 9 (1): 10–4.**

Keywords: neuroendocrine Tumors of the Lung, Small cell lung carcinoma, Molecular Pathology, Targeted Therapy

■ Einführung

Neuroendokrine Tumore (NET) der Lunge werden, nach der letzten WHO-Klassifikation 2015, in gut differenzierte typische Karzinoide (TK), mäßiggradige atypische Karzinoide (AK) und schlecht differenzierte neuroendokrine Karzinome (NEK), welche sowohl großzellige neuroendokrine Karzinome (large-cell neuroendocrine carcinoma – LCNEC) und das kleinzellige Lungenkarzinom (small-cell lung carcinoma – SCLC) umfassen, eingeteilt. Etwa 20 % aller Lungenkarzinome sind NET, wobei 75–80 % davon auf SCLC entfallen, 10–15 % auf LCNEC, 1 % auf AK und 9 % auf TK [1, 2].

Die derzeitige Klassifizierung basiert auf gemeinsamen histologischen und immunhistochemischen Charakteristika der neuroendokrinen Differenzierung, wobei die Subtypen-Zuordnung auf der Mitose-Rate und dem Vorhandensein von

Tumor-Nekrosen beruht. Ki-67 wird als Proliferationsmarker zur Unterscheidung gut und schlecht differenzierter NET eingesetzt [3].

Neue Erkenntnisse der Pathobiologie von Lungen-NETs legen die Existenz molekularer Subgruppen nahe, welche hinsichtlich therapeutischer Optionen von Relevanz sein können [4]. Die folgenden Ausführungen sollen diese Erkenntnisse, speziell beim SCLC genauer beleuchten.

■ Klinische und histologische Charakteristik des kleinzelligen Lungenkarzinoms

SCLC sind die häufigste und aggressivste Subform der NET der Lunge. Etwa 13 % aller Lungenkarzinome weltweit sind SCLC [5]. Der wichtigste Risikofaktor ist starkes Zigaretten-Rauchen, wobei Personen mit > 30 pack-years ein 111-mal höheres Risiko für die Entwicklung eines SCLC haben als Nicht-Raucher. COPD (chronic-obstructive pulmonary disease) und Asthma sind weitere Risikofaktoren.

Klinisch manifestieren sich SCLC typischerweise im zentralen Bronchialsystem (95 %). Die Symptome sind primär un-

Eingelangt am 03.02.2021, angenommen am 19.02.2021

Aus dem Institut für Pathologie, Medizinische Universität Graz

Korrespondenzadresse: PD Dr. Luka Brcic, Institut für Pathologie, Medizinische Universität Graz, A-8036 Graz, Neue Stiftingtalstraße 6, E-mail: luka.brcic@medunigraz.at

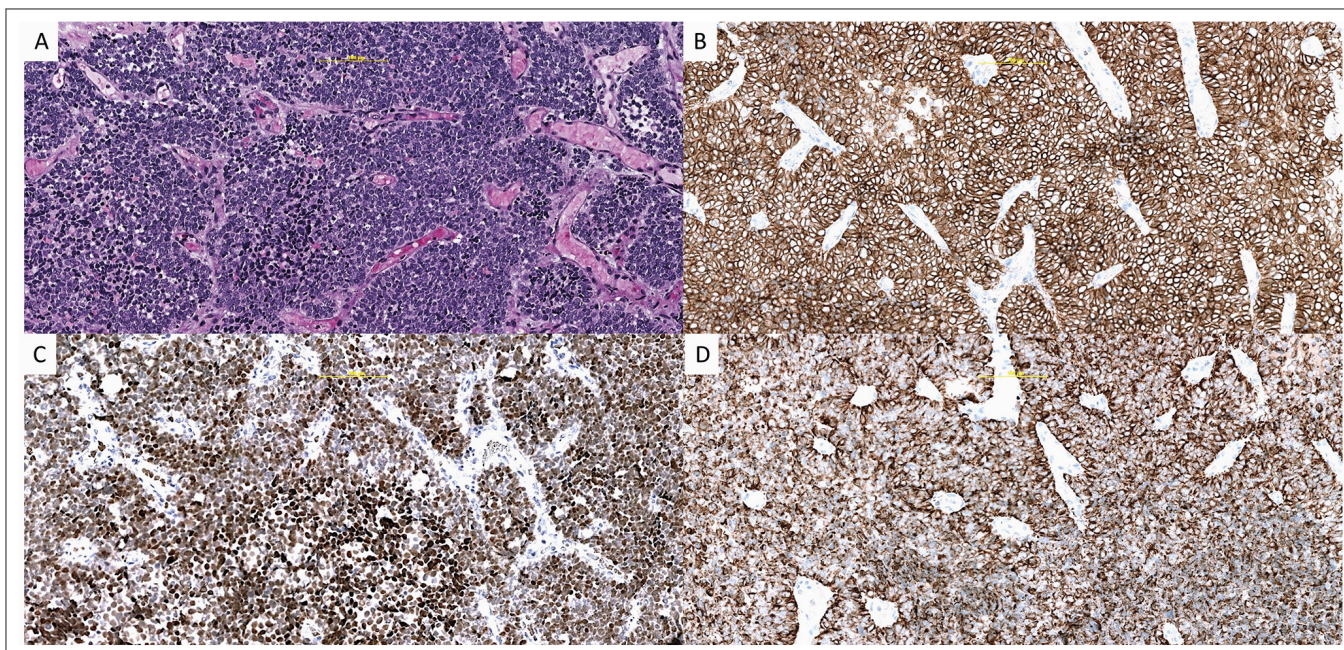


Abbildung 1: Histologie des kleinzelligen Lungenkarzinoms: Das kleinzellige Lungenkarzinom zeigt sich durch hyperchromatische Zellkerne, ohne augenscheinliche Nukleoli und geringes Zytoplasma (A). Es ist typischerweise positiv für CD56, mit membranöser Färbung (B), während TTF-1 eine eindeutige nukleäre Anfärbung zeigt (C). Cytokeratin zeigt eine granulär-zytoplasmatische Färbung (D). (Lineal = 100 µm)

spezifisch (Husten, eventuell Sprachstörungen durch Infiltration des N. laryngeus). Eine Bronchusobstruktion durch lokales Tumorwachstum verursacht Schleimstauung und Bronchiektasenbildung. Fernmetastasen können prinzipiell überall auftreten, wobei die primär lymphatische Ausbreitung typischerweise in die intrathorakalen und supraclavikulären Lymphknoten erfolgt. Paraneoplastische Syndrome sind gelegentlich nachzuweisen, am häufigsten durch Sekretion von adrenokortikotropem Hormon (Cushing Syndrom), aber auch Gerinnungsstörungen kommen vor.

In den meisten Fällen wird die Diagnose im fortgeschrittenen Stadium gestellt, mit vorübergehend gutem Ansprechen auf die Kombination Cisplatin/Carboplatin und Etoposid [6, 7], aber frühzeitigem Rezidiv, welches häufig chemotherapierefraktär ist. Das resultiert in dem sehr schlechten kombinierten 5-Jahres-Überleben von 6 % [8].

In den seltenen Fällen, in denen ein operatives Vorgehen gewählt wird, präsentieren sich SCLC makroskopisch als perihiläre Gewebsmasse. Histologisch zeigt sich ein SCLC-typisches Bild: Zellen mit schmalem Zytoplasma, hyperchromatischen Zellkernen, nicht vorhandenen oder unauffälligen Nukleolen, Nekrose und hoher Mitoserate (nach unserer Erfahrung mehr als 40 Mitosen pro 2 mm²). Sofern untersucht, zeigt sich der Proliferationsmarker Ki-67 typischerweise hoch-positiv (> 80 %), wobei dies weder diagnostische, noch therapeutische Konsequenzen nach sich zieht. Das gegenseitige Eindellen von Zellkernen („nuclear molding“) ist ein häufiges Charakteristikum, vor allem in transbronchialen Biopsien, seltener in Operationspräparaten (Abb. 1).

Erwähnenswert ist auch, dass die diagnostische Sicherheit von zytologischen Proben sehr hoch ist, mit typischerweise vorliegenden gestreckten hyperchromatischen Zellkernen, nicht vorhandenen Nukleolen und „nuclear molding“ [9]. Typischer-

weise sind SCLC positiv für neuroendokrine Marker (CD56/NCAM, Synaptophysin und Chromogranin), aber auch eine positive Reaktion auf „transcription termination factor“ 1 (TTF-1) zeigt sich in 90–95 % der Fälle [3]. Allerdings können bis zu 10 % der Proben negativ für neuroendokrine Marker sein. Es ist essentiell zu erwähnen, dass SCLC die einzige Subgruppe der NET ist, in denen positive neuroendokrine Marker kein Kriterium für die Diagnosestellung sind. Mögliche Differentialdiagnosen müssen stets ausgeschlossen werden. Selten können SCLC auch mit nicht-kleinzelligen Lungenkarzinomen kombiniert sein (combined/mixed SCLC).

■ Molekulare Veränderung in kleinzelligen Lungenkarzinomen

Obwohl die Mutationszahl in SCLC mit einer Tumor-Mutationslast (tumor mutational burden – TMB) von 7,4–8,62 mut/Mb [10, 11] normalerweise sehr hoch ist, sind zielgerichtete therapierbare Mutationen selten. Ursache ist, dass die meisten genetischen Aberrationen Verlust oder Methylierung und damit Inaktivierung von Tumorsuppressorgen betreffen, woraus sich das Fehlen von zielgerichteten Therapieoptionen für SCLC ergibt.

Ausgezeichnete rezente Studien geben uns Informationen hinsichtlich des Molekularprofils von SCLC [10–12]. Bi-allele Inaktivierung von „tumor protein gen“ p53 (TP53) und „retinoblastom transcriptional corepressor“ 1 (RB1), zwei bekannten Tumorsuppressor-Genen, konnten darin in 75–90 % und 60–90 % nachgewiesen werden. Weiters wurden Mutationen in CREB-binding protein (CREBBP) in 5–13 % und in EP300 (Histone acetyltransferase p300) in 15 % berichtet [10–12]. Es ist bekannt, dass TP53/RB1-Verlust mitsamt CREBBP-Inaktivierung wichtig für die neuroendokrine Tumorgenese ist [13]. Ebenso ist eine NOTCH-Inaktivierung mit TP53/RB1-Verlust für die Karzinogenese von SCLC ein wichtiges Event

[14, 15]. „Achaete-scute family bHLH transcription factor“ 1 (ASCL1), „neuronal differentiation“ 1 (NEUROD1) und INSM1, „transcriptional repressor“ 1 (INSM1), allesamt neuroendokrine Transkriptionsfaktoren, werden in SCLC exprimiert, so wie neuroendokrine Gene, die für Chromogranin A und Gastrin-releasing Protein kodieren [16–18]. Ein häufiger und in weiterer Folge therapeutisch interessanter Umstand ist, dass ASCL1 über den inhibitorischen Liganden „delta like canonical Notch ligand“ 3 (DLL3) zu einer NOTCH-Inhibierung führt, was in über 80 % der SCLC vorliegt [19–21]. Weiters interessant sind Deregulationen in Aurora-Kinase A (AURKA) und Aurora-Kinase B (AURKB), Poly- (ADP-Ribose) Polymerase 1 (PARP1) und „enhancer of zeste 2 polycomb repressive complex 2 subunit“ (EZH2) – Pathways, die in die Regulation des Zellzyklus, der DNA-Reparatur, der Histon- und DNA-Methylierung involviert sind [22, 23].

Basierend auf diesen Informationen, sowie auf Daten hinsichtlich MYC Proto-Oncogene (MYC), POU class 2 homeobox 3 (POU2F3), INSM1 und „Yes1 associated transcriptional regulator“ (YAP1), sowie neuroendokriner Marker-Expression, konnten Rudin et al. vier molekulare Subtypen des SCLC definieren [24–28] (siehe Abbildung 2). Die beiden größten Subgruppen darin sind die neuroendokrinen Subtypen SCLC-A und SCLC-N. Der Subtyp SCLC-A macht etwa 70 % aller SCLC aus und definiert sich über eine Überexpression von ASCL1, eine Mutation in TP53/RB1 und einer hohen Expression von DLL3 und TTF-1. SCLC-N sind durch eine NEUROD-1-Überexpression, TP53/RB1-Verlust und niedriger DLL3- und TTF-1-Expression definiert und machen etwa 11 % aller SCLC aus. Zwei nicht-neuroendokrine Subtypen sind SCLC-P, mit einer Überexpression von POU2F3, hoher MYC-Expression und BCL2-Apoptoseregulator- (BCL2-) Mutation, sowie SCLC-Y mit einer Überexpression von YAP1 [29].

Interessanterweise wurden zielgerichtet therapierbare aktivierende Kinase-Gen-Mutation in SCLC beschrieben, allerdings sind diese sehr selten. „Epidermal growth factor receptor-“ (EGFR-) Mutationen (Exon 18–21) in 6,6 %; „B-Raf proto-oncogene, serine/threonine kinase“ (BRAF) in 0,5 % und „tyrosine-protein kinase“ Met (cMET) in 4,4 % [32, 33].

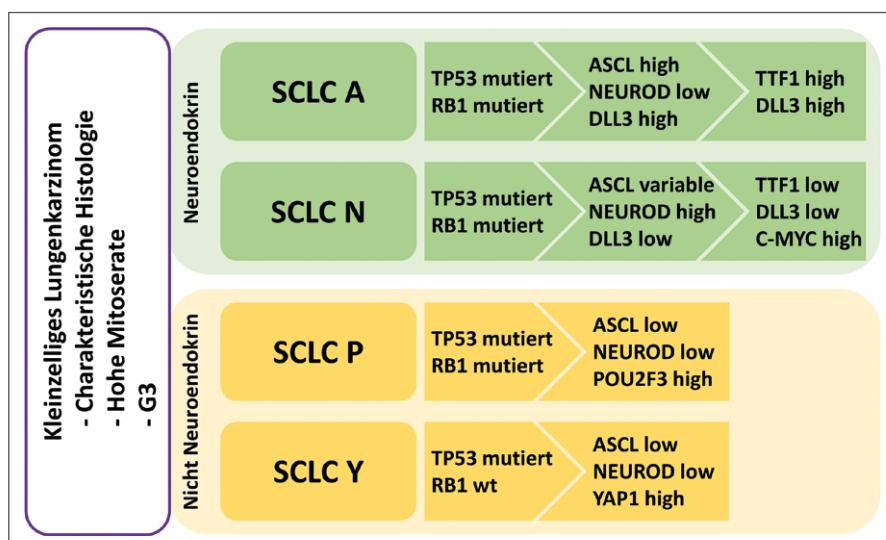


Abbildung 2: Klassifikation kleinzelliger Lungenkarzinome basierend auf molekular-pathologischen Charakteristika (adaptiert nach [30, 31])

Trotz massiver Fortschritte im genetischen Profiling kleinzelliger Lungenkarzinome und trotz zahlreicher klinischer Studien mit zielgerichteter Gen- bzw. Pathway-Therapie gibt es derzeit keine zugelassenen zielgerichteten Therapien. Unserer Meinung nach gibt es allerdings einige aussichtsreiche Optionen und Kandidaten, die wir in weiterer Folge präsentieren möchten.

■ Potentielle Ziele einer zielgerichteten Therapie kleinzelliger Lungenkarzinome

DLL3

DLL3 wird auf dem Großteil von SCLC-Zellen exprimiert. Basierend auf unterschiedlichen Untersuchungen rangiert die immunhistochemische Expression bei SCLC zwischen 72–85 % [34–36]. In gesundem Gewebe exprimieren nur wenige Zelltypen DLL3 (z. B. Neuronen, Hypophysen-Zellen, Pankreatische Inselzellen) [37–39], wodurch DLL3 ein ideales Ziel einer Targeted-Therapie darstellt. DLL3 inhibiert NOTCH-Signaling, wodurch es zu einem Wachstum neuroendokriner Tumoren kommt [7, 34, 40]. Auf der anderen Seite reguliert ASCL1, ein wichtiger Faktor für die korrekte Entwicklung neuroendokriner Zellen der Lunge und ein wichtiger onkogener Driver bei SCLC, die DLL3-Expression. In diesem Setting wurde vor kurzem eine Studie mit einem Antikörper-Wirkstoff-Konjugat als erstes Therapeutikum dieser Wirkstoffklasse am Menschen initiiert [41].

Das Therapiekonzept beruht auf einem Tumorzell-Antigen-spezifischem Antikörper-Wirkstoff-Konjugat (hier gegen DLL3), um das gekoppelte Zelltoxin zielgerichtet freizusetzen und Tumorzell-Untergang zu induzieren. Obwohl die ersten Ergebnisse klinischer Studien in der Frühphase sehr vielversprechend waren, zeigte sich vor allem eine hohe Toxizität und in Phase-3-Studien kein Überlebensvorteil. Nichtsdestotrotz bleibt das Prinzip vielversprechend für weitere Studien.

Aurora-Kinasen

Aurora-Kinasen sind wichtig für die Regulation des Zellzyklus. In vorklinischen Studien konnte gezeigt werden, dass eine hohe Expression von C-MYC auf SCLC-Zellen in einer signifikant höheren Sensitivität der Tumorzellen gegen Aurora-B-Kinase-Inhibitoren (AURKB) resultierte [42]. Eine weitere Studie konnte zeigen, dass ein RB1-Verlust in Tumor-Zelllinien, welche mit AURKB behandelt wurden, zu einer verstärkten Apoptose dieser führten [43]. Dies sind wichtige Erkenntnisse in Zusammenschau mit unserer Kenntnis über den „natürlichen“ RB1-Verlust in einem Großteil von SCLC und einer C-MYC-Überexpression in etwa 20 % der SCLC [44, 45]. Auch wenn einige klinische Studien mit Aurora-Kinase-Inhibitoren positive Ergebnisse zeigten [46, 47], ist zu betonen, dass darin keine Subgruppen-Analysen durchgeführt bzw. Einschlusskriterien hinsichtlich RB1- bzw. C-MYC-Status angewendet wurden.

EZH2

Rezente Studien zeigen eine hohe Expression von EZH2 in zwei Drittel aller SCLC [48]. Die Expression dieses epigenetischen Modifizierungsfaktors ist erhöht, sofern ein RB1-Verlust vorliegt und ist ein wichtiger Faktor in der Progression von SCLC [49]. Basierend auf präklinischen Studien, in denen EZH2-Inhibitoren zu einer Wachstumsreduktion von SCLC-Zelllinien geführt hat [50], kann EZH2 als vielversprechendes therapeutisches Ziel genannt werden.

PARP1

PARP1 ist ein wichtiges Enzym der DNA-Reparatur. Es wird aktiviert, sobald DNA bricht und führt zu einer Poly-ADP-Ribosylierung von Histonen und DNA-Reparatur-Enzymen. In Tumoren hindert es die Apoptose und kann zu Tumor-Wachstum und -Progress führen [51]. Interessanterweise zeigten sich PARP-Inhibitoren in Kombination mit Chemotherapie in präklinischen Studien an SCLC ineffektiv [16]. Die Ursache konnte in einer supprimierten „Schlafen Family Member“ 11- (SLFN11-) Expression, welche durch EZH2-abhängige Histone induziert wurde und zu Gen-Silencing führt, gefunden werden. Chemosensitivität konnte durch EZH2-Inhibierung wiederhergestellt werden, wodurch es zu einem Anstieg von SLFN11 kam [52].

Diese vorklinischen Erkenntnisse bestätigten sich auch im klinischen Setting, wo in einer randomisierten placebokontrollierten Phase-2-Studie mit Temozolomid (Chemotherapie) plus Veliparib (PARP1-Inhibitor) in chemorefraktären SCLC bzw. SCLC-Rezidiven in der Gesamt-Kohorte kein Benefit gefunden werden konnte. Allerdings zeigte sich in einer Subgruppen-Analyse der Patienten mit hoch exprimiertem SLFN11 ein signifikant verbessertes Gesamtüberleben durch die Hinzugabe von Veliparib [15]. Weitere klinische Studien werden gerade durchgeführt. Basierend auf diesen Daten könnte eine EZH2-abhängige PARP-Inhibierung mit Chemotherapie eine interessante Therapieoption darstellen.

Zusammenfassung

Kleinzellige Lungenkarzinome sind hoch-aggressive Karzinome, die sich in den meisten Fällen bereits in einem fortgeschrittenen Stadium präsentieren, derzeit limitierte Therapiemöglichkeiten aufweisen und dementsprechend eine sehr schlechte Prognose aufweisen.

Literatur:

1. Travis WD, Travis LB, Devesa SS. Lung Cancer. *Cancer* 1995; 75: 191–202.
2. Chen L-C, Travis WD, Krug LM. Pulmonary neuroendocrine tumors: What (little) do we know? *J Natl Compr Cancer Netw* 2006; 4: 623–30.
3. Travis W, Brambilla E, Burke A et al. Neuroendocrine tumours. In: Travis W, Marx A, Brambilla E, Burke A, Nicholson A (eds). *WHO Classification of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart*. International Agency for Research on Cancer (IARC), Lyon, 2015; 63–77.
4. Swarts DR, Ramaekers FCS, Speel EJM. Molecular and cellular biology of neuroendocrine lung tumors: Evidence for separate biological entities. *Biochim Biophys Acta – Rev Cancer* 2012; 1826: 255–71.
5. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Garshell J, Miller D, Altekruse SF, et al (eds). *SEER Cancer Statistics Review, 1975–2011 – Cancer of the Lung and Bronchus*. National Cancer Institute, Bethesda, MD.
6. Oze I, Hotta K, Kiura K et al. Twenty-seven years of phase III trials for patients with extensive disease small-cell lung cancer: disappointing results. *PLoS One* 2009; 4: e7835.
7. Sabari JK, Lok BH, Laird JH et al. Unravelling the biology of SCLC: implications for therapy. *Nat Rev Clin Oncol* 2017; 14: 549–61.
8. Wang S, Tang J, Sun T et al. Survival changes in patients with small cell lung cancer and disparities between different sexes, socioeconomic statuses and ages. *Sci Rep* 2017; 7: 1339.
9. Hopkins E, Moffat D, Parkinson I et al. Cell block samples from endobronchial

In den letzten Jahren gab es bahnbrechende Fortschritte in der genetischen Charakterisierung des SCLC. Basierend auf diesen Daten lassen sich kleinzellige Lungenkarzinome heute in vier gut definierbare molekulare Untergruppe einteilen. Des Weiteren wurden einige potentiell zielgerichtet therapierbare Gene und Pathway-Dysregulationen identifiziert. Trotz dieser Fortschritte und zahlreicher aktuell laufender klinischer Studien ist eine Therapie-Verbesserung bei SCLC weiterhin ausständig.

Praxisrelevanz

- Neuroendokrine Tumore der Lunge werden derzeit in gut differenzierte typische Karzinoide, mäßig-gradige atypische Karzinoide und schlecht-differenzierte neuroendokrine Karzinoide, die sowohl großzellige neuroendokrine Karzinoide und das kleinzellige Lungenkarzinom umfassen, eingeteilt.
- Das kleinzellige Lungenkarzinom (SCLC) stellt die häufigste (75–80 %) und aggressivste (kombiniertes 5-Jahres-Gesamt-Überleben ca. 6 %) Subform neuroendokriner Tumore der Lunge dar. Sie stellen etwa 13 % aller weltweiten Lungenkarzinome dar. Starkes Zigaretten-Rauchen gilt als wichtigster Risikofaktor.
- Kleinzellige Lungenkarzinome zeigen ein charakteristisches mikroskopisches Bild und müssen keine neuroendokrinen Marker exprimieren.
- Beinahe alle SCLC zeigen eine universelle bi-allelische Inaktivierung von TP53 und RB1. Andere Mutationen sind selten. Vor kurzem konnten SCLC, basierend auf ihrem molekularen Profil, in 4 Subgruppen unterteilt werden, wobei 2 Subgruppen ein neuroendokrines Profil zeigen und die anderen beiden Subgruppen nicht.
- DLL3-Überexpression zeigt sich vorwiegend im SCLC-A-Subtyp, wobei dies zu NOTCH-Inaktivierung führen kann und somit eine Chemoresistenz fördert. MYC-Mutationen fördern Metastasen und einen Shift zum NEUROD1-high, neuroendokrin-low-Subtyp. Weiters korrelieren MYC-Mutationen mit einer erhöhten Sensitivität gegenüber Aurora-Kinase-Inhibitoren.

Interessenkonflikt

Martin Heidinger: keiner

Helmut Popper: erhielt eine Forschungsförderung von AbbVie für die Untersuchung der DLL3-Expression an neuroendokrinen Lungenkarzinomen; es besteht jedoch kein Interessenkonflikt zur vorliegenden Arbeit.

Luka Brcic: keiner

ultrasound transbronchial needle aspiration provide sufficient material for ancillary testing in lung cancer-a quaternary referral centre experience. *J Thorac Dis* 2016; 8: 2544–50.

10. Byers LA, Wang J, Nilsson MB et al. Proteomic profiling identifies dysregulated pathways in small cell lung cancer and novel therapeutic targets including PARP1. *Cancer Discov* 2012; 2: 798–811.

11. Brezicka FT, Olling S, Bergman B et al. Coexpression of ganglioside antigen Fuc-GM1, neural-cell adhesion molecule, carcinoembryonic antigen, and carbohydrate tumor-associated antigen CA 50 in lung cancer. *Tumour Biol J Int Soc Onco-developmental Biol Med* 1992; 13: 308–15.

12. Borges M, Linnoila RI, van de Velde HJ et al. An achaete-scute homologue essen-

tial for neuroendocrine differentiation in the lung. *Nature* 1997; 386: 852–5.

13. Busch SE, Hanke ML, Kargl J et al. Lung cancer subtypes generate unique immune responses. *J Immunol* 2016; 197: 4493–503.

14. Graus F, Dalmou J, René R et al. Anti-Hu antibodies in patients with small-cell lung cancer: association with complete response to therapy and improved survival. *J Clin Oncol* 1997; 15: 2866–72.

15. Pietanza MC, Waqar SN, Krug LM et al. Randomized, double-blind, phase ii study of temozolomide in combination with either veliparib or placebo in patients with relapsed-sensitive or refractory small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2018; 36: 2386–94.

16. Lok BH, Gardner EE, Schneeberger VE et al. PARP inhibitor activity correlates with SLFN11 expression and demonstrates

- synergy with temozolomide in small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2017; 23: 523–35.
17. Gadgeel SM, Pennell NA, Fidler MJ et al. Phase II study of maintenance pembrolizumab in patients with extensive-stage small cell lung cancer (SCLC). *J Thorac Oncol* 2018; 13: 1393–9.
18. Slotman BJ, van Tinteren H, Praag JO et al. Use of thoracic radiotherapy for extensive stage small-cell lung cancer: a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet* 2015; 385: 36–42.
19. Ishii H, Azuma K, Kawahara A et al. Significance of programmed cell death-ligand 1 expression and its association with survival in patients with small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2015; 10: 426–30.
20. Gazdar AF, Carney DN, Nau MM et al. Characterization of variant subclasses of cell lines derived from small cell lung cancer having distinctive biochemical, morphological, and growth properties. *Cancer Res* 1985; 45: 2924–30.
21. Arriola E, Wheeler M, Galea I et al. Outcome and biomarker analysis from a multicenter phase 2 study of ipilimumab in combination with carboplatin and etoposide as first-line therapy for extensive-stage SCLC. *J Thorac Oncol* 2016; 11: 1511–21.
22. Schultheis AM, Scheel AH, Ozretić L et al. PD-L1 expression in small cell neuroendocrine carcinomas. *Eur J Cancer* 2015; 51: 421–6.
23. Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2017; 389: 255–65.
24. Takahashi T, Yamanaka T, Seto T et al. Prophylactic cranial irradiation versus observation in patients with extensive-disease small-cell lung cancer: a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017; 18: 663–71.
25. Doyle A, Martin WJ, Funa K et al. Markedly decreased expression of class I histocompatibility antigens, protein, and mRNA in human small-cell lung cancer. *J Exp Med* 1985; 161: 1135–51.
26. Meuwissen R, Linn SC, Linnoila RI et al. Induction of small cell lung cancer by somatic inactivation of both Trp53 and Rb1 in a conditional mouse model. *Cancer Cell* 2003; 4: 181–9.
27. He Y, Rozeboom L, Rivard CJ et al. MHC class II expression in lung cancer. *Lung Cancer* 2017; 112: 75–80.
28. Mamdani H, Induru R, Jalal SI. Novel therapies in small cell lung cancer. *Transl Lung Cancer Res* 2015; 4: 533–44.
29. Rudin CM, Poirier JT, Byers LA et al. Molecular subtypes of small cell lung cancer: a synthesis of human and mouse model data. *Nat Rev Cancer* 2019; 19: 289–97.
30. Fernandez-Cuesta L, Foll M. Molecular studies of lung neuroendocrine neoplasms uncover new concepts and entities. *Transl Lung Cancer Res* 2019; 8: S430–S434.
31. Reguart N, Marin E, Remon J et al. In search of the long-desired „Copernican Therapeutic Revolution“ in small-cell lung cancer. *Drugs* 2020; 80: 241–62.
32. Bardi P, Tiseo M, Barbieri F et al. Gene mutations in small-cell lung cancer (SCLC): results of a panel of 6 genes in a cohort of Italian patients. *Lung Cancer* 2014; 86: 324–8.
33. Lu H-Y, Qin J, Han N et al. EGFR, KRAS, BRAF, PTEN, and PIK3CA mutation in plasma of small cell lung cancer patients. *Onco Targets Ther* 2018; 11: 2217–26.
34. Saunders LR, Bankovich AJ, Anderson WC et al. A DLL3-targeted antibody-drug conjugate eradicates high-grade pulmonary neuroendocrine tumor-initiating cells in vivo. *Sci Transl Med* 2015; 7: 302ra136.
35. Rudin CM, Pietanza MC, Bauer TM et al. Rovalpituzumab tesirine, a DLL3-targeted antibody-drug conjugate, in recurrent small-cell lung cancer: a first-in-human, first-in-class, open-label, phase 1 study. *Lancet Oncol* 2017; 18: 42–51.
36. Rojo F, Corassa M, Mavroudis D et al. International real-world study of DLL3 expression in patients with small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2020; 147: 237–43.
37. Geffers I, Serth K, Chapman G et al. Divergent functions and distinct localization of the Notch ligands DLL1 and DLL3 in vivo. *J Cell Biol* 2007; 178: 465–76.
38. Chapman G, Sparrow DB, Kremmer E et al. Notch inhibition by the ligand Delta-Like 3 defines the mechanism of abnormal vertebral segmentation in spondylocostal dysostosis. *Hum Mol Genet* 2011; 20: 905–16.
39. Sharma SK, Pourat J, Abdel-Atti D et al. Noninvasive interrogation of DLL3 expression in metastatic small cell lung cancer. *Cancer Res* 2017; 77: 3931–41.
40. Kunnimalaiyaan M, Chen H. Tumor suppressor role of Notch-1 signaling in neuroendocrine tumors. *Oncologist* 2007; 12: 535–42.
41. Lashari BH, Vallatharasu Y, Kolandra L et al. Rovalpituzumab tesirine: a novel DLL3-targeting antibody-drug conjugate. *Drugs R D* 2018; 18: 255–8.
42. Helfrich BA, Kim J, Gao D et al. Barasertib (AZD1152), a small molecule Aurora B inhibitor, inhibits the growth of SCLC cell lines in vitro and in vivo. *Mol Cancer Ther* 2016; 15: 2314–22.
43. Oser MG, Fonseca R, Chakraborty AA et al. Cells lacking the RB1 tumor suppressor gene are hyperdependent on aurora B kinase for survival. *Cancer Discov* 2019; 9: 230–47.
44. Sundaresan V, Lin VT, Liang F et al. Significantly mutated genes and regulatory pathways in SCLC – a meta-analysis. *Cancer Genet* 2017; 216–217: 20–8.
45. Iwakawa R, Takenaka M, Kohno T et al. Genome-wide identification of genes with amplification and/or fusion in small cell lung cancer. *Genes, Chromosomes Cancer* 2013; 52: 802–16.
46. Melichar B, Adenis A, Lockhart AC et al. Safety and activity of alisertib, an investigational aurora kinase A inhibitor, in patients with breast cancer, small-cell lung cancer, non-small-cell lung cancer, head and neck squamous-cell carcinoma, and gastro-oesophageal adenocarcinoma: A five-arm phase 2 study. *Lancet Oncol* 2015; 16: 395–405.
47. Owonikoko T, Nackaerts K, Csoszi T et al. OA05.05 Randomized phase-2 study: Alisertib (MLN8237) or placebo + paclitaxel as second-line therapy for small-cell lung cancer (SCLC). *J Thorac Oncol* 2017; 12: S261–S262.
48. Toyokawa G, Takada K, Tagawa T et al. Prevalence of enhancer of zeste homolog 2 in patients with resected small cell lung cancer. *Anticancer Res* 2018; 38: 3707–11.
49. Coe BP, Thu KL, Aviel-Ronen S et al. Genomic deregulation of the E2F/Rb pathway leads to activation of the oncogene EZH2 in small cell lung cancer. *PLoS One* 2013; 8: e71670.
50. Poirier JT, Gardner EE, Connis N et al. DNA methylation in small cell lung cancer defines distinct disease subtypes and correlates with high expression of EZH2. *Oncogene* 2015; 34: 5869–78.
51. Jain PG, Patel BD. Medicinal chemistry approaches of poly ADP-Ribose polymerase 1 (PARP1) inhibitors as anticancer agents - A recent update. *Eur J Med Chem* 2019; 165: 198–215.
52. Gardner EE, Lok BH, Schneeberger VE et al. Chemosensitive relapse in small cell lung cancer proceeds through an EZH2-SLFN11 axis. *Cancer Cell* 2017; 31: 286–99.

Für Sie gelesen

Zusammengefasst von Dr. Michaela Steiner

■ Extrafeine Triple-Therapie aus einem Inhalator bei unkontrolliertem Asthma bronchiale

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

Erstmals untersuchten zwei große Studien – TRIMARAN und TRIGGER – bei Patienten mit unkontrolliertem Asthma bronchiale eine extrafeine Triple-Therapie in einem Inhalator. Neben einer Verbesserung der Lungenfunktion konnte eine Senkung der Exazerbationsrate erzielt werden.

Hintergrund

Ziele einer Asthmatherapie sind das Erreichen von Symptomkontrolle und das Vermeiden zukünftiger Risiken, speziell das Risiko von Exazerbationen. Aller-

dings erreichen dieses Ziel mit einer regelmäßigen Therapie von inhalativen Kortikosteroiden (ICS) und lang wirk-samen Beta-2-Agonisten (LABA) nicht alle Patienten.

Eine notwendige zusätzliche Gabe von dem langwirksamen Muskarinrezeptor-Antagonisten (LAMA) Tiotropium führt zu einer weiteren Bronchodilatation, erfordert aber auch die Verwendung eines zusätzlichen Inhalators. Dies kann die Behandlungadhärenz negativ beeinflussen.

Bisher gab es keine Studien, die die Wirksamkeit einer Triple-Therapie aus einem Inhalator bei Asthma bronchiale untersuchten. Im *Lancet* wurden zwei doppelblinde, randomisierte, kontrollierte Phase-III-Studien mit parallelen Behandlungsgruppen publiziert, die eine extrafeine Triple-Therapie aus einem Inhalator bei unkontrolliertem Asthma untersuchten (Triple in Asthma With Uncontrolled Patients on Medium Strength of ICS + LABA [TRIMARAN] und Triple in Asthma High Strength Versus ICS/LABA HS and Tiotropium [TRIGGER]).

Studiendesign

In TRIMARAN wurden Patienten aus 171 Zentren in 16 Ländern rekrutiert, in TRIGGER Patienten aus 221 Zentren in 17 Ländern. Die Patienten waren

zwischen 18 und 75 Jahre alt, wiesen unkontrolliertes Asthma sowie eine Historie von einer oder mehr Exazerbationen im Vorjahr auf, die eine Behandlung mit systemischen Kortikosteroiden, das Aufsuchen einer Notfallambulanz oder eine Krankenhausaufnahme erforderten. Alle Patienten waren mit ICS (TRIMARAN mittlere Dosierung, TRIGGER hohe Dosierung) und einem LABA vorbehandelt.

In einer zweiwöchigen Einleitungsphase erhielten alle Patienten eine Kombination aus dem ICS Beclometasondipropionat (BDP) und dem LABA Formoterolfumarat (FF) (TRIMARAN: 100 µg BDP und 6 µg FF; TRIGGER: 200 µg BDP und 6 µg FF).

Während der Studienphase in TRIMARAN erhielten die Patienten für 52 Wochen zwei Mal täglich zwei Inhalationen der fixen Triple-Kombination von BDP/FF/G (100 µg/6 µg/10 µg) oder die Kombination BDP/FF (100 µg/6 µg). In TRIGGER hingegen erhielten die Patienten zweimal täglich zwei Inhalationen mit der fixen Triple-Kombination BDP/FF/G (200 µg BDP, 6 µg FF, 10 µg G) oder der Kombination BDP/FF (200 µg BDP, 6 µg FF) oder als dritten Arm „open-label“ BDP/FF (200 µg BDP, 6 µg FF) plus Tiotropium 2,5 µg zwei Inhalationen einmal täglich.

Primäre Ko-Endpunkte waren in beiden Studien der Predose- FEV_1 am Morgen nach 26 Wochen und die Häufigkeit von moderaten und schweren Exazerbationen über den Zeitraum von 52 Wochen. Die Sicherheit wurde bei allen Patienten überprüft, die zumindest eine Behandlungsdosis erhalten hatten.

Zu den sekundären Endpunkten zählte die Rate schwerer Exazerbationen aus der gepoolten Datenanalyse beider Studien.

Ergebnisse

In TRIMARAN wurden insgesamt 1.155 Patienten eingeschlossen, in TRIGGER 1.437. Die Baseline-Charakteristika waren in allen Behandlungsgruppen vergleichbar.

Im Vergleich zur Kontrollgruppe verbesserte sich der FEV_1 nach 26 Wochen in TRIMARAN unter der Fixkombination

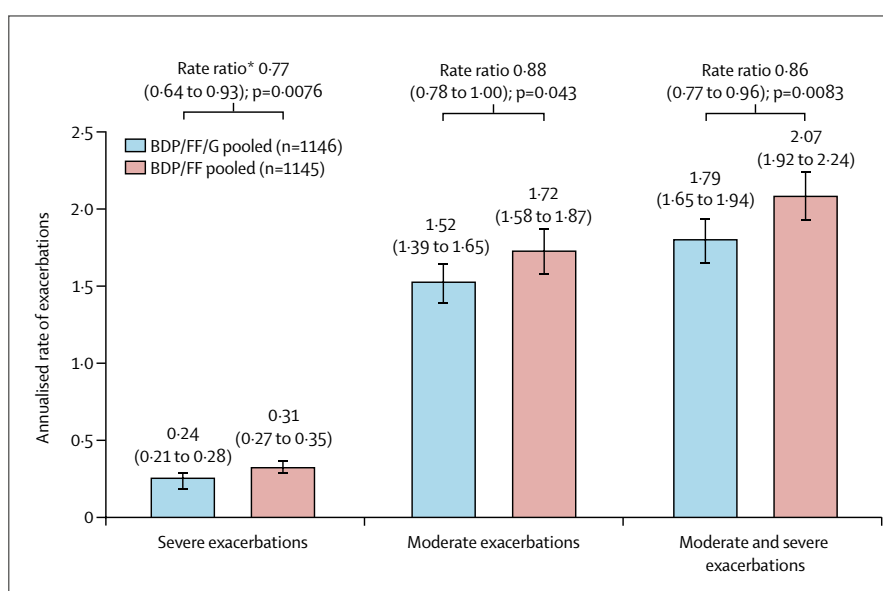


Abbildung 1: Annualisierte Exazerbationsrate (gepoolte Analyse)*[Reprinted from The Lancet 394; Virchow JC et al., Single inhaler extrafine triple therapy in uncontrolled asthma (TRIMARAN and TRIGGER): two double-blind, parallel-group, randomised, controlled phase 3 trials, 1737-49, (C) 2019, with permission from Elsevier]

BDP/FF/G um signifikante 57 ml (95 % CI 15–99; $p = 0,0080$) und in TRIGGER um signifikante 73 ml (95 % CI 26–120; $p = 0,0025$), jeweils im Vergleich zur BDP/FF-Gruppe.

Die Zahl der moderaten und schweren Exazerbationen über 52 Wochen reduzierte sich in TRIMARAN um signifikante 15 % (RR 0,85; 95 % CI 0,73–0,99; $p = 0,033$) und in TRIGGER um 12 % (RR 0,88; 95 % CI 0,75–1,03; $p = 0,11$), jeweils im Vergleich zur BDP/FF-Gruppe.

Die Zeit bis zur ersten moderaten oder schweren Exazerbation war in der BDP/FF/G-Gruppe länger als in der BDP/FF-Gruppe, sowohl in TRIMARAN (HR 0,84, 95 % CI 0,73–0,98; $p = 0,022$) als auch in TRIGGER (HR 0,80, 95 % CI 0,69–0,93; $p = 0,0035$). Die „number needed to treat“ (NNT) betrug in der gepoolten Analyse drei, um mit einer Behandlung mit BDP/FF/G eine moderate oder schwere Exazerbation im Vergleich zu BDP/FF zu verhindern.

Die gepoolte Analyse zeigte bei den Patienten mit der fixen Triple-Kombination BDP/FF/G im Vergleich zu den Patienten mit der BDP/FF-Therapie eine Reduktion der Rate von schweren Exazerbationen um signifikante 23 % (Abb. 1).

Bei der Rate der moderaten Exazerbationen fand sich in der Gruppe der BDP/FF/G-Patienten im Vergleich zu den

BDP/FF-Patienten eine Reduktion um 12 %, bei der kombinierten Rate aus moderaten und schweren Exazerbationen eine Reduktion um 14 %.

Die Zahl der unerwünschten Ereignisse war in allen Behandlungsgruppen vergleichbar. Vier Patienten hatten behandlungsassoziierte schwere unerwünschte Ereignisse. Diese wiesen einen mäßigen Schweregrad auf und erforderten keine Änderung der Studienbehandlung.

Diskussion

TRIMARAN und TRIGGER sind die ersten beiden Studien, die eine extrafeine Triple-Therapie aus einem einzigen Inhalator bei einer großen Patientenpopulation mit unkontrolliertem Asthma untersuchten. In beiden Studien erwies sich die Triple-Therapie in den primären Ko-Endpunkten „Verbesserung des FEV_1 “ und „Reduktion der Exazerbationsrate“ gegenüber der Zweifachtherapie als überlegen.

Die Verbesserung des FEV_1 unter der extrafeinen Triple-Therapie mit BDP/FF/G nach einem halben Jahr wurde in beiden Studien erreicht. Die Rate an moderaten und schweren Exazerbationen als weiterer ko-primärer Endpunkt wurde in TRIMARAN mit 15 % signifikant gesenkt. Einen weiteren positiven Effekt auf die Exazerbationsrate ergab eine gepoolte Datenanalyse beider Studien, die einen signifikanten Rückgang der

Rate an schweren Exazerbationen um 23 % nachweisen konnte. Die Exazerbationsdaten insgesamt legen nahe, dass die extrafeine Triple-Therapie mit BDP/FF/G Exazerbationen in einem größeren Ausmaß als eine Therapie mit BDP/FF reduzieren kann.

Die Verwendung eines einzigen Inhalators zur Applikation der Triple-Therapie führt potenziell zu einer Verbesserung der Behandlungadhärenz.

Die Ergebnisse von TRIMARAN und TRIGGER zeigen, dass die extrafeine

fixe Triple-Kombination BDP/FF/G bei erwachsenen Patienten mit Asthma, die im vergangenen Jahr mindestens eine Asthma-Exazerbation hatten und mit einer Therapie bestehend aus ICS plus einem LABA unkontrolliert sind, effektiv behandelt werden können.

■ Extrafeine Triple-Therapie bei Patienten mit Asthma bronchiale und persistierender Atemflusslimitierung (PAL)

Singh D et al. Extrafine triple therapy in patients with asthma and persistent airflow limitation. Eur Respir J 2020; 56: 2000476

Patienten mit suboptimal kontrolliertem Asthma und PAL scheinen von einer extrafeinen Triple-Therapie besonders zu profitieren.

Hintergrund

Die Studien TRIMARAN und TRIGGER untersuchten die Wirksamkeit und Sicherheit einer Fixkombination aus ICS, LABA und LAMA. Primäre Ko-Endpunkte waren in beiden Studien die Änderung des FEV₁ vor Medikation nach 26 Wochen und die Rate von moderaten und schweren Exazerbationen über einen Zeitraum von 52 Wochen in jeder Studie.

Sowohl TRIMARAN als auch TRIGGER rekrutierte Populationen mit unkontrolliertem Asthma, die einen prä-bronchodilatatorischen FEV₁ < 80 % des Sollwerts, aber keine Limitation des post-bronchodilatatorischen FEV₁ oder der Ratio FEV₁/FVC aufwiesen. Im Gegensatz dazu hatten frühere Asthmastudien, die die Wirksamkeit von Tiotropium zusätzlich zu ICS/LABA untersuchten, die Rekrutierung auf Patienten mit einem post-bronchodilatatorischen FEV₁ ≤ 80 % des Sollwerts und einer FEV₁/FVC-Ratio von ≤ 0,07 beschränkt [1].

Dieser spirometrische Befund wurde von den Autoren als „persistierende Atemflusslimitierung“ (PAL) beschrieben, da sich bei diesen Patienten die Atemwegsobstruktion nach Bronchodilatation nicht normalisierte. Es konnte gezeigt werden, dass eine niedrigere FEV₁/FVC-Ratio eine größere Response auf das LAMA Tiotropium als auf das LABA Salmeterol verursacht [2].

Ergebnisse der Post-Hoc-Analyse

Insgesamt wurden in TRIMARAN 1.149 Patienten in die Intention-to-treat- (ITT-) Population eingeschlossen, von denen 658 Patienten (57,3 %) der Definition einer PAL entsprachen. In TRIGGER wurden 1.429 Patienten in die ITT-Population eingeschlossen, von denen 880 Patienten (61,6 %) die PAL-Definition erfüllten.

Für die drei Spirometrie-basierten Endpunkte (Pre-dose-FEV₁, Peak-FEV₁, PEF) wies BDP/FF/G konsistent eine statistisch größere Wirksamkeit im Vergleich zu BDP/FF auf, wobei für das PAL-Subset im Vergleich zur Gesamtpopulation in beiden Studien eine numerisch größere Wirksamkeit nachgewiesen wurde.

In TRIMARAN reduzierte BDP/FF/G die Rate von moderaten und schweren Exazerbationen im Vergleich zu BDP/FF um 15,4 % ($p = 0,033$) in der Gesamtpopulation, im PAL-Subset um 15,2 % ($p = 0,106$). In TRIGGER lag die Reduktion von moderaten und schweren Exazerbationen in der Gesamtpopulation versus BDP/FF bei 12,0 % ($p = 0,110$) und im PAL-Subset bei 25,9 % ($p = 0,002$). Die gepoolten Daten beider Studien zeigen eine signifikante Reduktion der Rate an jährlichen schweren Exazerbationen von 23 % ($p = 0,008$) in der Gesamtpopulation und von 33,5 % ($p < 0,001$) bei den PAL-Patienten.

Die Ergebnisse legen nahe, dass eine extrafeine Triple-Therapie aus einem Inhalator von speziellem Benefit für Patienten mit dem Phänotyp Asthma und PAL ist, deren Asthma trotz einer Therapie mit ICS/LABA suboptimal kontrolliert ist.

Literatur:

1. Kerstjens HA et al. Tiotropium in asthma poorly controlled with standard combination therapy. *N Engl J Med* 2012; 367: 1198–207.
2. Peters SP et al. Predictors of response to tiotropium versus salmeterol in asthmatic adults. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 132: 1068–74.e1061.

Korrespondenzadresse:

Dr. Michaela Steiner

E-mail: med.steiner@chello.at