

Journal für Pneumologie

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

www.kup.at/pneumologie

Chemo- und Immuntherapie beim NSCLC

M. Rauter

Kardiovaskuläre Aspekte einer COVID-19-Infektion

J. H. Niebauer, V. Schweiger, C. Binder-Rodriguez,
D. Bonderman

RUBRIKEN

Fallquiz

C. V. Ambrus, A. Valipour

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 3

4	Editorial A. Valipour
5	Chemo- und Immuntherapie beim NSCLC M. Rauter
11	Kardiovaskuläre Aspekte einer COVID-19-Infektion J. H. Niebauer, V. Schweiger, C. Binder-Rodriguez, D. Bonderman

Rubriken

16	Fallquiz C. V. Ambrus, A. Valipour
20	Hinweise für Autoren

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

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 enthaltenen einzelnen Beiträge und Abbildungen sind urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung, die nicht ausdrücklich vom Urheberrechtsgesetz zugelassen ist, bedarf der vorherigen schriftlichen Zustimmung des Verlages. Dies gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Bearbeitungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen. Auch die Rechte der Wiedergabe durch Vortrag, Funk- und Fernsehsendungen, in Magnettonverfahren oder auf ähnlichem Wege bleiben vorbehalten.

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

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

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

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

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



Doz. Dr. A. Valipour

Sehr geehrte Leserinnen und Leser,

das vergangene Jahr stand neuerlich ganz im Zeichen von COVID-19. Unser beruflicher und privater Alltag wird weiterhin von der Pandemie geprägt. Ein wirkliches Ende der wiederkehrenden Infektionswellen ist angesichts der aktuellen – weltweit zu betrachtenden – Impfquote noch nicht absehbar.

In dieser Ausgabe des Journals für Pneumologie fasst **Kollegin Niebauer** von der Klinik Favoriten die wichtigsten, akuten und mittelfristigen kardiovaskulären Aspekte von COVID-19 in einem schön ausformulierten Übersichtsartikel zusammen.

Abseits von COVID-19 dreht sich jedoch das Rad der klinisch pneumologischen Gesundheitsversorgung weiter. Folglich freut es mich, dass Herr **Prim. Rauter** sich die Mühe gemacht hat eine sehr ansprechend aufbereitete Zusammenfassung der Chemo-Immuntherapie bei Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenzinon zu erstellen.

Abgerundet wird diese Ausgabe von einem Fallbeispiel aus der Klinik Floridsdorf. Überprüfen Sie dabei Ihr Wissen und raten Sie mit!

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

A. Valipour

Chemo- und Immuntherapie beim NSCLC

M. Rauter

Kurzfassung: Der gängige Therapiestandard in der Erstlinie beim nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom im Stadium IV ohne Nachweis einer Treibermutation besteht aus der Kombination einer Chemotherapie mit einer Immuntherapie, welche die T-Zell-vermittelte körpereigene Tumorabwehr unterstützt. Im Falle einer besonders hohen PD-L1-Expression auf den Tumorzellen kann die Immuntherapie auch als alleinige Behandlungsform eingesetzt werden. Aus mehreren Zweitlinienstudien wissen wir, dass die Wirkung einer Immuntherapie auch nach deren Absetzen noch lange Zeit anhalten kann.

Im inoperablen Stadium III bietet sich eine Immuntherapie im Anschluss an eine stattgehabte Radiochemotherapie als bevorzugte Behandlungsoption an. Erste Daten legen nahe, dass eine simultane Durchführung von Radiochemotherapie und Immuntherapie das Outcome der Patienten weiter verbessern könnte.

Unterschiedliche Kombinationen von Immun- und Chemotherapie werden gegenwärtig im (neo-) adjuvanten Setting untersucht, die ersten Ergebnisse diesbezüglich sind äußerst vielversprechend.

Schlüsselwörter: Chemotherapie, Immuntherapie, PD-L1-Checkpoint-Inhibitoren, nichtkleinzelliges Lungenkarzinom

Abstract: Chemo- and immunotherapy in NSCLC. The current standard of therapy in the first line for non-small cell lung cancer in stage IV without evidence of a driver mutation consists of a combination of chemotherapy and immunotherapy, which supports the body's own T-cell-mediated defense against tumors. In case of a particularly high PD-L1 expression on the tumor cells, immunotherapy can also be used

as the sole form of treatment. We know from several second-line studies that the effects of immunotherapy can persist for a long time even after it has been discontinued.

In the inoperable stage III, immunotherapy following a previous chemoradiotherapy is the preferred treatment option; initial data suggest that performing chemoradiotherapy and immunotherapy simultaneously could further improve the patient's outcome.

Different combinations of immunotherapy and chemotherapy are currently being investigated in the (neo-) adjuvant setting, and the first results in this regard are extremely promising. **J Pneumologie 2021; 9 (2): 5–10.**

Keywords: chemo-immunotherapy, PD-L1 checkpoint-inhibitors, non-small-cell lung cancer

Abkürzungsverzeichnis

CTLA-4 – Cytotoxic T-lymphocyte associated protein 4

DFS – Disease-free survival

DOR – Duration of response

HR – Hazard ratio

IC – Immunzellen

MPR – Major pathological response

NSCLC – Non-small cell lung cancer

OS – Overall survival

pCR – Pathological complete remission

PD-L1 – Programmed death ligand 1

PFS – Progressionsfreies Überleben

TC – Tumorzellen

TIGIT-Rezeptor – T-cell immunoglobulin and ITIM domain receptor

TPS – Tumour proportion score

TRAE – Treatment related adverse events

kann derzeit bei ca. einem Drittel der neu diagnostizierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinome eine aktuell behandelbare Treibermutation diagnostiziert werden.

Eine „Reflextestung“ auf Vorliegen einer EGFR-, ALK-, ROS1-, BRAF V600E-, RET-, MET Ex14-, HER2- und NTRK-Alteration mittels „Next Generation Sequencing“ ist daher mittlerweile bei Erstdiagnose zumindest beim nicht-squamösen NSCLC als Standard anzusehen bzw. kann in Einzelfällen auch beim plattenepithelialen Karzinom erwogen werden, insbesondere bei Vorliegen einer Mischhistologie, eines jungen Patientenalters oder einer negativen Nikotinanamnese.

■ „Biomarker“ PD-L1-Expression

Bei der Mehrzahl der Lungenkarzinome kaukasischer Ethnizität gelingt hingegen kein Nachweis einer Treibermutation, dennoch unterscheiden sich die Therapieansätze teilweise grundlegend. Verantwortlich dafür ist die Messung der PD-L1-Expression – in erster Linie auf den Tumorzellen –, welche sich trotz zeitlicher und örtlicher Heterogenität als breit verfügbarer Biomarker durchgesetzt hat. Letzteres ist der Tumormutationslast trotz initial viel versprechender Ergebnisse bislang verwehrt geblieben.

Wenn wir beim nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom von Immuntherapie sprechen, beziehen wir uns in erster Linie auf eine Blockade der PD-1 / PD-L1-Interaktion, welche – vereinfacht ausgedrückt – in der Tumorumgebung zu einer Aktivierung der T-Zell-vermittelten Tumorabwehr führt.

Dass dies beim NSCLC gut funktioniert, wissen wir bereits aus den Zweitlinienstudien mit Nivolumab (CheckMate-057 und -017) [1, 2], Pembrolizumab (KEYNOTE-010) [3] und Atezolizumab (OAK) [4], welche außerdem eine klare Korrelation zwischen der Höhe der PD-L1-Expression und der Ansprechrate, aber auch der Ansprechdauer der Immuntherapie zeigen.

■ „Biomarker“ Treibermutation

Das nicht-kleinzellige Lungenkarzinom wird mittlerweile in zahlreiche Subtypen unterteilt. Hervorzuheben sind die sog. Treibermutationen, welche mit zielgerichteter medikamentöser Therapie maßgeschneidert behandelt werden können. Die Häufigkeit derartiger „genetischer Lungenkrebsformen“ variiert je nach Ethnizität. Bei der kaukasischen Bevölkerung

Eingelangt am 12.07.2021, angenommen am 26.08.2021

Aus der Abteilung für Pulmologie, Klinikum Klagenfurt am Wörthersee

Korrespondenzadresse: Prim. Dr. Markus Rauter, Klinikum Klagenfurt,

Abteilung für Pulmologie, A-9020 Klagenfurt, Feschnigstraße 11,

E-Mail: markus.rauter@kabeg.at

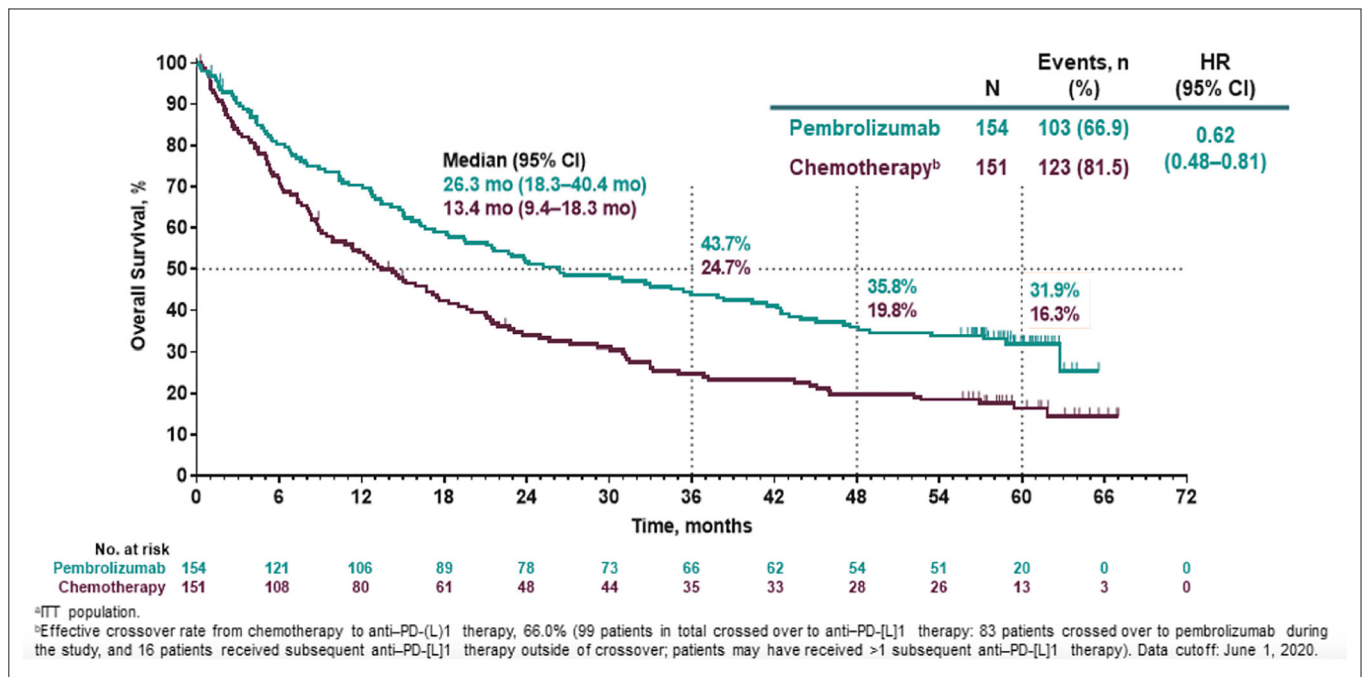


Abbildung 1: Kaplan-Meier estimates of OS in the pembrolizumab group and the chemotherapy group (Nachdruck aus [Reck M et al. Five-year outcomes with pembrolizumab versus chemotherapy for metastatic non-small-cell lung cancer with PD-L1 tumor proportion score $\geq 50\%$. J Clin Oncol 2021; 39: 2339–49] Creative Commons Attribution Non-Commercial No Derivatives 4.0 License)

Diese Vorteile können auch auf das Gesamtüberleben übertragen werden.

So zeigt eine rezentes Update der KEYNOTE-010-Studie ein 5-Jahres-Overall-Survival (OS) von 25,0 % für Pembrolizumab, verglichen zu 8,2 % für den Docetaxel-Vergleichsarm (medianes OS 16,9 Monate vs. 8,2 Monate, HR 0,55) in der Gruppe der PD-L1-Hochexprimierer (PD-L1 TPS $\geq 50\%$). Die Kohorte aller PD-L1-positiven Patienten (PD-L1 TPS $\geq 1\%$) schneidet naturgemäß schlechter ab, bei einem 5-Jahres-Überleben von 15,5 % vs. 6,5 % bzw. einem medianen OS von 11,8 Monaten vs. 8,4 Monaten zeigt sich aber auch hier die Immuntherapie signifikant überlegen (HR 0,70).

Besagtes Update lieferte uns darüber hinaus noch weitere interessante Erkenntnisse. In der Studie wurde die Immuntherapie bei adäquatem Ansprechen bzw. guter Verträglichkeit für 24 Monate bzw. 35 Zyklen verabreicht. 83 % jener Patienten, welche die 2-jährige Therapiedauer komplettierten, waren 3 Jahre nach Beendigung dieser Immuntherapie noch am Leben – ein beeindruckender Wert, insbesondere in Anbetracht des Zweitlinien-Settings bei einem fortgeschrittenen Tumorstadium.

21 Patienten erhielten später eine Re-Induktion mit Pembrolizumab bei Progress, wobei 10 Patienten eine partielle und 1 Patient eine komplette Remission zeigten, weitere 6 Patienten erreichten eine „stable disease“.

■ Immuntherapie als Monotherapie bei hoher PD-L1-Expression

Auch in der Erstlinientherapie haben wir mittlerweile 5-Jahres-Ergebnisse vorliegen. Die KEYNOTE-024 [5] untersuchte ebenfalls den Anti-PD1-Antikörper Pembrolizumab beim fortgeschrittenen NSCLC mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$, verglichen zu platinhaltiger Chemotherapie. Das

Gesamtüberleben zeigte sich bei einer HR von 0,63 mit einem medianen OS von 26,3 Monaten vs. 13,4 Monaten trotz einer effektiven Cross-over Rate von 66 % positiv, das 5-Jahres-Überleben mit 31,9 % vs. 16,3 % beeindruckend, HR 0,62 (Abb. 1).

Retrospektive Multicenteranalysen zeigen, dass „PD-L1-Hochstexprimierer“ (PD-L1-TPS 90–100 %) innerhalb der Gruppe der „PD-L1-Hochstexprimierer“ (PD-L1 TPS $\geq 50\%$) noch deutlicher von einer Mono-Immuntherapie profitieren, mit Ansprechraten um 60 %.

In der Kohorte der PD-L1-Expression zwischen 50 % und 90 % bevorzugen manche Experten hingegen die Verwendung einer Chemo-Immuntherapie-Kombination, welche allerdings naturgemäß eine höhere Rate an klinisch relevanten Nebenwirkungen aufweist. Weitere zu beachtende Kriterien für die Entscheidungsfindung bezüglich Mono- oder Kombinations-therapie sind neben dem Wirkungs- / Nebenwirkungsprofil das Patientenalter, der Allgemeinzustand des Patienten, die Tumormasse, Komorbiditäten sowie allfällige Patientenpräferenzen.

In der IMpower-110-Studie [6] wurde der anti-PD-L1-AK Atezolizumab in der Monotherapie bei PD-L1-positiven Patienten untersucht, wobei in dieser Studie die PD-L1-Expression nicht nur auf Tumorzellen (TC), sondern auch auf Immunzellen (IC) gemessen wurde. Signifikant positive Ergebnisse fanden sich nur in der Gruppe der PD-L1 Hochstexprimierer (TC3: PD-L1-Expression auf Tumorzellen $\geq 50\%$ bzw. IC3: PD-L1-Expression auf Immunzellen $\geq 10\%$) mit einer HR von 0,76 bei einem medianen OS von 20,2 Monaten vs. 14,7 Monaten im letzten Update.

Noch besser dürfte Atezolizumab bei PD-L1-Hochstexprimierern in der Kombination mit dem anti-TIGIT-Antikörper Tiragolumab wirken. Analog der PD-L1-Achse können sich Tumorzellen über die Interaktion des „polio virus receptors“ (PVR) mit dem auf der Oberfläche von Immunzellen loka-

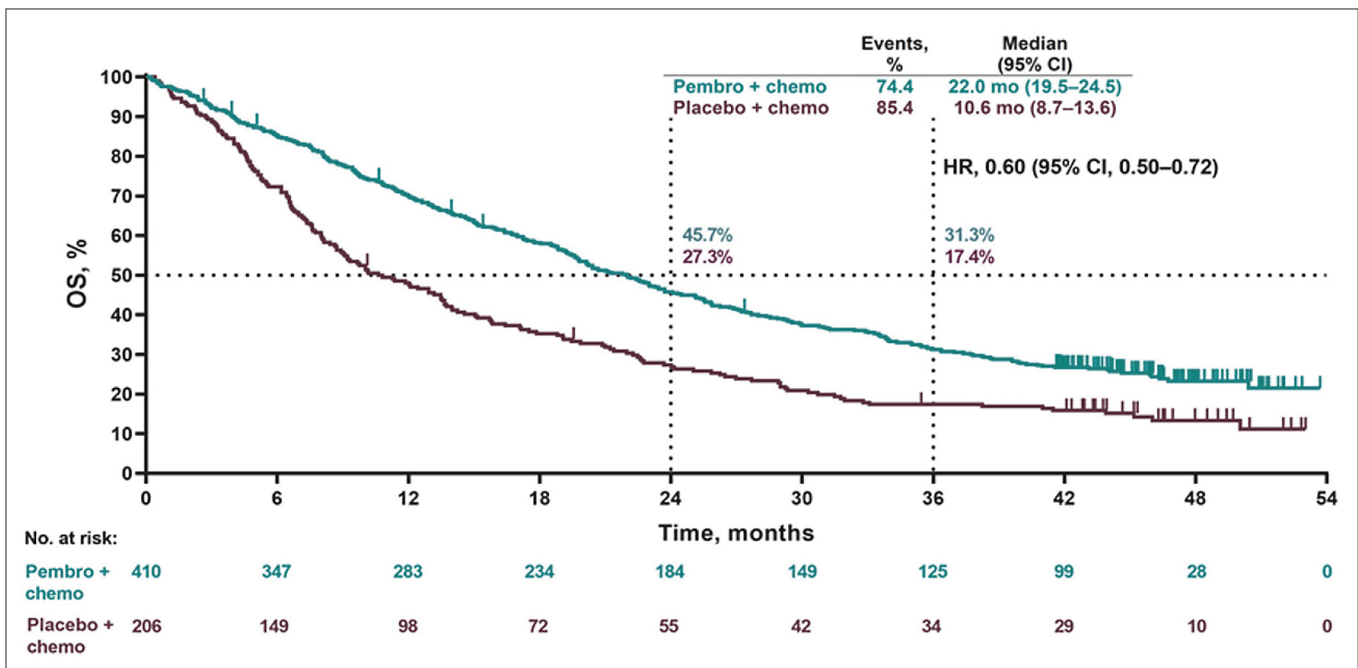


Abbildung 2: KN-189: 3-Jahres-OS, Update (nach [Gray JE et al. Pembrolizumab + pemetrexed-platinum for metastatic NSCLC: 4-year follow-up from KEYNOTE-189. WCLC 2020, PF13.02])

lisierten TIGIT-Rezeptor dem Angriff des Immunsystems entziehen. Eine antikörpergezielte Blockade beider Pathways wurde in der Phase-II-Studie CITYSCAPE untersucht [7], die HR für das Gesamtüberleben in der Gruppe der PD-L1-Hoch-exprimierer (PD-L1 $\geq 50\%$) war mit 0,30 hochpositiv bei einer Ansprechrate von 66 %, sodass dieser Ansatz in der laufenden Phase-III-Studie SKYSKAPER-01 weiterverfolgt wird.

Neben Pembrolizumab und Atezolizumab (+/- Tiragolumab) könnte uns schon bald eine weitere Option bei PD-L1-Hoch-exprimierern (PD-L1 $\geq 50\%$) zur Verfügung stehen, nachdem am ESMO 2020 positive Daten zum anti-PD1-Antikörper Cemiplimab aus der EMPOWER-Lung-1-Studie präsentiert wurden [8]. Das HR für das Gesamtüberleben mit 0,57 ist viel versprechend, wobei das mediane Überleben im Immuntherapiearm noch nicht erreicht wurde. Die Subgruppenanalyse war insbesondere bei squamöser Histologie vorteilhaft, nachdem ein hoher Anteil rauchender Männer eingeschlossen worden war. Mit Spannung wird die weitere Reifung der Daten erwartet.

■ Chemo-Immuntherapie in Kombination bei PD-L1 „all-comer“

Gut $\frac{2}{3}$ der nicht-kleinzelligen Lungenkarzinome ohne Treibermutation gehören nicht zur Gruppe der PD-L1-Hoch-exprimierer. Hier bietet sich eine Kombination mit einer Chemotherapie an, um den zytostatikainduzierten Zelltod als Treiber für die Generierung einer immunogenen Tumorumgebung zu nutzen, welche der Immuntherapie den Nährboden zur Entfaltung ihrer Wirksamkeit bietet.

Als „Landmark Trial“ für das nicht-squamöse NSCLC darf hier die KEYNOTE-189 [9] gesehen werden, welche Pembrolizumab in Kombination mit einer Chemotherapie bestehend aus Platin (mehrheitlich wurde Carboplatin eingesetzt) und Pemetrexed mit alleiniger Chemotherapie vergleicht. Das mittlere

Überleben in der ITT-Population wurde im letzten Update mit 22 Monaten vs. 10,6 Monaten bei einer HR von 0,60 angegeben, alle PD-L1-Subgruppen profitieren. Entsprechend vorteilhaft war das 3-Jahres-Überleben mit 27,8 % vs. 10,6 % (Abb. 2). Bei einer effektiven Cross-over-Rate von 57 % zeigte sich das mittlere PFS2 (also die Zeit vom Beginn der Erstlinientherapie bis zum Progress unter Zweitlinientherapie) mit 17,0 Monaten im Kombinationsarm verglichen zu 9,0 Monaten im Chemotherapiearm bei einer HR von 0,52 deutlich überlegen und unterstreicht die Sinnhaftigkeit, diese Kombination bereits „upfront“ einzusetzen.

Eine weitere Möglichkeit einer Kombinationstherapie beim nicht-squamösen NSCLC besteht aus dem anti-PD-L1-Antikörper Atezolizumab mit dem Chemotherapie-Backbone Carboplatin/nab-Paclitaxel, wobei letzteres wöchentlich verabreicht werden muss. Die Studie IMpower-130 [10] zeigt für diese Kombination eine HR für das Gesamtüberleben von 0,79 bzw. ein OS von 18,6 Monaten median.

Einen Schritt weiter geht die IMpower-150-Studie [11], welche die Kombination Atezolizumab mit Carboplatin/Paclitaxel um den Angiogenesehemmer Bevacizumab ergänzt. Bei positiven Ergebnissen für die Gesamtkohorte mit einem mittleren Überleben von knapp 20 Monaten und einer HR von 0,76 verglichen zur Chemo-Bevacizumab-Kombination scheint vor allem die Subgruppe der Patienten mit Vorliegen einer EGFR-Treibermutation zu profitieren: medianes OS 27,8 Monate vs. 18,1 Monate (HR 0,74).

Dies ist insbesondere von Interesse, da treibermutierte Tumore in der Regel aus Immuntherapiestudien ausgeschlossen werden bzw. eine Evidenz für die Wirksamkeit der Immuntherapie beispielsweise bei EGFR-mutierten Tumoren bis heute nahezu völlig fehlt. Festzuhalten ist, dass diese Kombination erst nach Ausschöpfen der zur Verfügung stehenden EGFR-Tyrosinkinaseinhibitoren angedacht werden sollte.

Die gängigste Chemo-Immuntherapie-Kombination für das plattenepitheliale NSCLC wurde in der Studie KEYNOTE-407 [12] untersucht und besteht aus Pembrolizumab mit Carboplatin und einem Taxan, bevorzugt Paclitaxel. Auch diese Ergebnisse waren mit einem medianen OS von 17,2 Monaten vs. 10,6 Monaten bei einer HR von 0,71 positiv, ebenso das 3-Jahres-Überleben mit 29,7 % vs. 18,2 %. Explorativ zeigte die Gruppe der PD-L1-negativen Patienten den schwächsten Benefit mit einem medianen OS von 15,0 Monaten vs. 11,0 Monaten (HR 0,79).

■ Immuntherapeutische Kombinations-therapie

Ein anderer Ansatz einer Kombinationstherapie besteht in der Verwendung zweier Immuntherapeutika, indem neben der Blockade der PD-1-Achse in der Tumorumgebung bereits im Lymphknoten durch Blockade des CTLA-4 Rezeptors eine vermehrte T-Zell-Aktivierung ermöglicht wird.

Dieser Ansatz wurde in der CheckMate-227-Studie [13] mit der Kombination von Nivolumab (anti-PD1) und Ipilimumab (anti-CTLA4) untersucht. Das mehrarmige Studiendesign war komplex, der koprimary Endpunkt des Gesamtüberlebens in der Gruppe der PD-L1-positiven Patienten zwar positiv, die absolute Verlängerung des OS um lediglich 2 Monate allerdings überschaubar, sodass der Antrag auf EMA-Zulassung zurückgezogen wurde. Auffallend ist ein Durchhängen der OS- bzw. PFS-Kurven in den ersten Monaten bei fehlender Verwendung einer Chemotherapie mit späterem „crossing“ der Kurven.

Um dieses initiale Ansprechen zu verbessern, wurde in der CheckMate-9LA [14] die Nivolumab-Ipilimumab-Kombination um 2 Induktions-Chemotherapiezyklen ergänzt. Tatsächlich teilten sich die OS-Kurven nun bereits früh auf. Das mittlere Überleben war für beide histologischen Hauptgruppen positiv, auch alle PD-L1-Subgruppen profitierten nahezu ident mit Hazard Ratios für das Gesamtüberleben zwischen 0,61 und 0,66. Expertenmeinungen bezüglich des bevorzugten Einsatzgebietes dieser nebenwirkungsträchtigen Kombination sind bislang divergent, wenngleich sich das PD-L1-negative Plattenepithelkarzinom als Favorit herauskristallisiert, wo für überschaubare Patientenzahlen eine explorative HR von 0,48 beschrieben wurde.

Während die Rate der immunvermittelten Nebenwirkungen bei Verwendung eines einzelnen Immuntherapeutikums in der Regel im einstelligen Prozentbereich liegt, treten derartige Ereignisse bei Verwendung der CheckMate 9LA-Kombination signifikant häufiger auf. So sind kutane Nebenwirkungen bei 40 %, endokrinologische Nebenwirkungen bei 36 % und gastrointestinale Nebenwirkungen bei 23 % beschrieben, in der überwiegenden Mehrzahl leichtgradig (Grad 1–2). Dennoch kam es bei 19 % der behandlungsassoziierten Nebenwirkungen (TRAE) im Kombinationsarm zu einem Therapieabbruch (vgl. zu 7 % im Chemotherapiearm). Explorative Analysen zeigten allerdings, dass das 2-Jahres-Überleben von Patienten mit Therapieabbrüchen aufgrund von TRAEs mit 54 % höher ist als in der ITT-Population mit 38 %. Dasselbe gilt das für das mediane OS mit 27,5 Monaten sowie einer DOR von 14,5 Monaten nach Therapieabbruch.

Diese Daten stehen im Einklang mit vergangenen Publikationen, welche das Vorliegen immunvermittelter Nebenwirkungen als Prädiktor für ein verlängertes Ansprechen einer Immuntherapie definieren. Eine rezente gepoolte Analyse der Atezolizumab-Studien IMpower-130, -132 und -150 [15] bestätigt diese Beobachtungen mit einem medianen OS von 25,7 Monaten vs. 13,0 Monaten zugunsten der Patienten mit immunvermittelten Nebenwirkungen (HR 0,69). Auffällig in dieser Analyse war der Einfluss des Schweregrades der TRAEs, da nur die Patienten mit leichtgradigen Nebenwirkungen profitierten (Grad 1–2), während Patienten mit schwerwiegenderen Ereignissen (Grad 3–5) ein kürzeres OS aufwiesen als nebenwirkungsfreie Patienten. Es liegt nahe, dass bei Grad 3–5-Nebenwirkungen die Immuntherapie in vielen Fällen nicht wiederaufgenommen werden konnte, was sich letztlich doch nachteilig auf das Gesamtüberleben dieser Patienten auswirkt.

■ Kombinationsbehandlungen im inoperablen Stadium III

Für Patienten im inoperablen Stadium III gilt die konkomitierende Radiochemotherapie seit vielen Jahren als Therapiestandard mit einem 5-Jahres-Überleben von 13–36 %. Der OS-Vorteil einer simultanen Radiatio verglichen zu einem sequentiellen Vorgehen beträgt lt. „Auperin-Metaanalyse“ [16] aus dem Jahr 2010 lediglich 4,5 % nach 5 Jahren (HR OS 0,84).

Die PACIFIC-Studie [17] konnte zeigen, dass die Hinzugabe einer Immuntherapie 1–42 Tage nach Beendigung der Radiochemotherapie diese Ergebnisse signifikant verbessert, mit einem rezent publizierten 5-Jahres-OS von 43 % (vs. 33 % im Kontrollarm mit alleiniger Radiochemotherapie) in der ITT-Population. Zum Unterschied der FDA sieht die EMA-Zulassung den Einsatz dieses Therapieprotokolls ausschließlich bei PD-L1-positiven Patienten vor, hier beträgt die HR für das Gesamtüberleben 0,60 bei einem medianen OS von 57,4 Monaten vs. 29,6 Monaten im Kontrollarm.

Subgruppenanalysen zeigen, dass der rechtzeitige Einsatz der Immuntherapie nach Radiochemotherapie vorteilhaft ist (Intervall < 14 Tage: HR 0,39, Intervall ≥ 14 Tagen HR 0,63). Dieses Erkenntnis legt die Vermutung nahe, dass ein simultaner Einsatz der Radiochemotherapie mit Immuntherapie eine weitere Verbesserung erbringen könnte; dies wird gegenwärtig in der Phase-III-Studie PACIFIC-2 untersucht.

Die Phase-II Studie KEYNOTE-799 [18] konnte bereits zeigen, dass das simultane „all-in-Konzept“ aus Radiochemo- und Immuntherapie bei PD-L1- und Histologie-unabhängigen Ansprechraten von ca. 70 % gut wirkt, die mittlere Ansprechdauer noch nicht erreicht ist. Die Pneumonitisrate ist mit bis zu 8 % erstaunlich niedrig, allerdings bei 5 Patienten mit letalem Ausgang (n = 214), sodass weitere Daten zur Sicherheit dieses Konzepts benötigt werden.

Eine Alternative könnte eine Radiochemotherapie „flankiert“ von „neoadjuvanter“ und „adjuvanter“ Immuntherapie sein, wie in der Phase-II-Studie AFT-16 mit Atezolizumab untersucht. Das mediane PFS mit 24 Monaten (PD-L1 unabhängig) ist verglichen zu PACIFIC (16,9 Monate in der ITT-Population bzw. 23,9 Monate bei PD-L1-positiven Patienten) jedenfalls

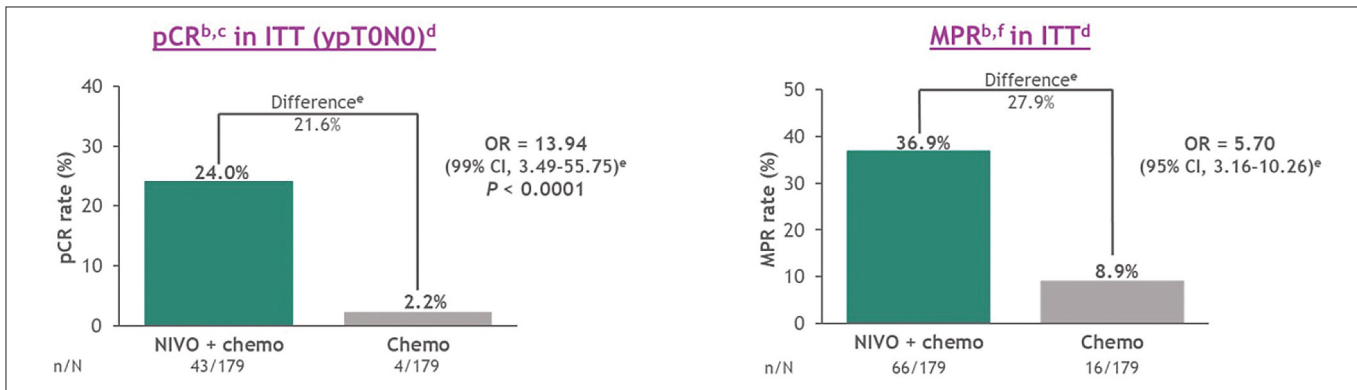


Abbildung 3: CM-816: Pathologische Response (nach [Forde PM et al. Nivolumab (NIVO) + platinum-doublet chemotherapy (chemo) vs chemo as neoadjuvant treatment (tx) for resectable (IB-IIIa) non-small cell lung cancer (NSCLC) in the phase 3 CheckMate 816 trial]. In: Proceedings of the 112th Annual Meeting of the American Association for Cancer Research; 2021 April 10–15. AACR 2021; CT003))

interessant. Die Verträglichkeit scheint gut zu sein, es wurde nur 1 Fall einer drittgradigen Pneumonitis bei 64 untersuchten Patienten dokumentiert.

■ Immuntherapie im (neo-) adjuvanten Setting

Nachdem der Einsatz der Immuntherapie beim fortgeschrittenen NSCLC die Behandlungsalgorithmen in den letzten Jahren revolutioniert hat, wird der Fokus gegenwärtig auf den Einsatz dieser Therapieform auch in den früheren, potentiell kurablen Lungenkrebs-Stadien gerichtet. Obwohl beispielsweise im Stadium II (vereinfacht maximal T2b N1 bzw. T3 N0) eine operative Resektion in kurabler Intention als bevorzugte Therapieoption anzusehen ist, beträgt das 5-Jahres-Überleben in diesem Stadium lediglich 53–60 %. Der Einsatz einer adjuvanten Chemotherapie erbringt lt. LACE-Metaanalyse [19] einen Überlebensvorteil von lediglich 5,4 % nach 5 Jahren, sodass eine Evaluierung des Einsatzes einer Immuntherapie in diesem Setting naheliegt.

Als vordergründige Problematik zeigt sich dabei die Definition des bevorzugten Studienendpunktes. In einem kurativen Setting sollte der Endpunkt des „Gesamtüberlebens“ (OS) grundsätzlich als Goldstandard angesehen werden. Die „Reifung“ derartiger OS-Daten dauert allerdings sehr lange. In den Adjuvantstudien ANITA oder CALGB 9633 beispielsweise vergingen zwischen Beginn der Rekrutierung und der Publikation der Ergebnisse 12 Jahre, in der JRB-10-Studie 11 Jahre.

Aus diesem Grund findet sich in adjuvanten Therapiestudien zunehmend das „krankheitsfreie Überleben“ (DFS) als primärer Endpunkt wieder, während das „Gesamtüberleben“ (OS) als sekundärer Endpunkt geführt wird. Inwieweit ein längeres DFS bei fehlenden OS-Daten den Einsatz adjuvanter Therapien rechtfertigt, bleibt abzuwarten.

Ähnlich verhält es sich im neoadjuvanten Setting, wo aus Gründen der Praktikabilität das pathologische Ansprechen zunehmend an Bedeutung gewinnt. Hier unterscheidet man eine „pathological complete remission“ (pCR) einerseits (ypT0 bzw. yN0) von einer „major pathological response“ (MPR), bei welcher noch max. 10 % der Tumorzellen im Operationspräparat vital sein dürfen. Die LCMC3-Studie [20] beispielsweise untersuchte den Einsatz von Atezolizumab neoadjuvant im Stadium IB bis IIIA (bzw. IIIB ohne T4) und konnte zeigen, dass bereits nach einer Gabe von

nur 2 Zyklen der Immuntherapie eine MPR bei 21 % und eine pCR bei 7 % der Patienten erreicht werden konnte.

Noch besser funktioniert die Kombination mit einer Chemotherapie wie in der CheckMate-816 [21], welche Nivolumab mit platinbasierter Doublette für jeweils 3 Zyklen präoperativ kombiniert. Es zeigte sich eine MPR von 36,9 % bei einer pCR (primärer Endpunkt) von 24,0 % (Abb. 3). Die Immun-Chemotherapiekombination führte zu keiner Verzögerung der operativen Prozedur, die Rate an thorakoskopischen Resektionen war höher als im Chemotherapie-Vergleichsarm, entsprechend niedriger die dokumentierte postoperative Schmerzsymptomatik bei kürzerer Krankenhausverweildauer. Auch wenn die Daten zum koprimären Endpunkt des „event free survivals“ (EFS) sowie zum Gesamtüberleben noch ausstehen, sind die bereits vorliegenden Ergebnisse definitiv als vielversprechend anzusehen. Als interessanter Biomarker wurde die zirkulierende Tumor-DNA (ct-DNA) untersucht. Bei allen Patienten mit einer pCR konnte eine „clearance“ dieser ct-DNA nachgewiesen werden, während die pCR-Rate bei fehlender ct-DNA-Clearance im Kombinationsarm 0 % betrug.

Als Beispiel für eine adjuvante Kombinations-Studie ist die IMpower-010 [22] anzusehen, welche Atezolizumab 1200 mg q3w für ein Jahr vs. „best supportive care“ nach 1–4 Zyklen einer platinbasierten Chemotherapie bei reseziertem NSCLC in den Stadien IB (≥ 4 cm) bis IIIA untersucht. Der primäre Endpunkt des (hierarchisch getesteten) DFS in der Gruppe der Patienten im Stadium II–IIIA mit einer PD-L1-Expression ≥ 1 % wurde mit einer HR von 0,66 erreicht (medianes DFS im Immuntherapiearm NR vs. 35,3 Monate im Chemotherapiearm). Nimmt man das Stadium IB mit dazu, wird das statistische Signifikanzniveau hingegen nicht mehr erreicht. Die PD-L1-Subgruppenanalyse zeigt, dass die positiven Daten in erster Linie durch die Gruppe der PD-L1-Hochexprimierer (PD-L1 ≥ 50 %) getriggert werden (HR 0,43), während PD-L1-negative Patienten mit einer HR von 0,97 nicht profitieren. Ergebnisse zur interessanten Subgruppe mit einer PD-L1-Expression von 1–49 % wurden bislang leider nicht berichtet.

Ein analoger Studienansatz wie in der IMpower-010 (adjuvante Chemotherapie gefolgt von Immuntherapie vs. Placebo) wird gegenwärtig beispielsweise in den Phase-III-Studien ANVIL (Nivolumab), KEYNOTE-091 (Pembrolizumab) oder BR31 (Durvalumab) untersucht.

Außerdem sind mehrere Phase-III-Studien, welche eine adjuvante Chemotherapie mit neoadjuvanter sowie adjuvanter Immuntherapie kombinieren, aktuell im Laufen, unter anderem die IMpower-030 (Atezolizumab), die KEYNOTE-671 (Pembrolizumab), CheckMate-77T (Nivolumab) oder AEGEAN (Durvalumab). Es ist davon auszugehen, dass die Ergebnisse dieser Arbeiten zu einer Etablierung der Immuntherapie auch in den Frühstadien des NSCLC führen werden.

■ Fazit (Abb. 4)

Die Kombination einer platinhaltigen Chemotherapie mit einer immuntherapeutischen Checkpointinhibition kann unabhängig von der Höhe der gemessenen PD-L1-Expression eingesetzt werden und ist auch bei Patienten mit negativer PD-L1-Expression einer alleinigen Chemotherapie klar überlegen.

Bei einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$ kann eine alleinige Checkpointinhibition als Monotherapie in der Erstlinienbehandlung angewandt werden, den größten Benefit erfahren PD-L1-Höchstexprimierer (PD-L1 90–100 %).

Die ersten Ergebnisse zur Kombination von Checkpointinhibitoren gegen den CTLA-4- sowie PD-L1-Pathway nach kurzzeitiger Induktionschemotherapie sind insbesondere beim PD-L1-negativen Plattenepithelkarzinom vielversprechend.

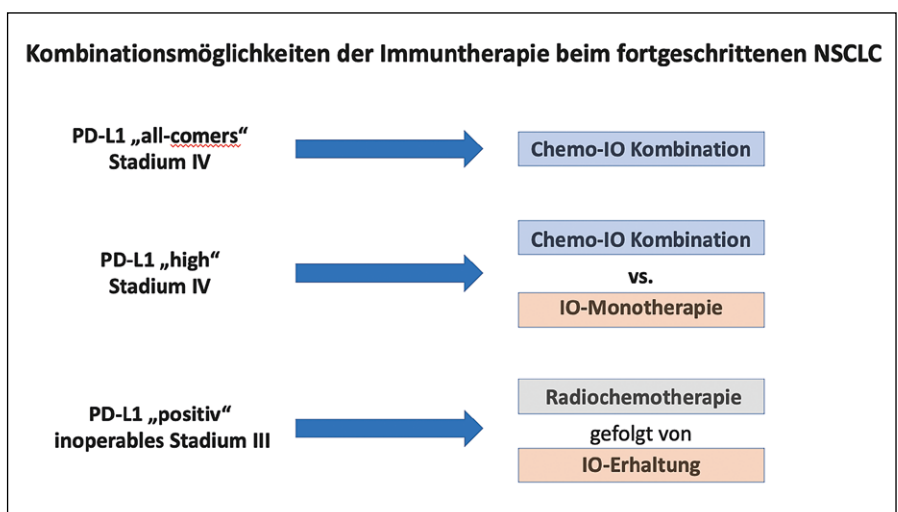


Abbildung 4: Übersicht über die Kombinationsmöglichkeiten beim fortgeschrittenen NSCLC

Die Evidenz für den Einsatz der Immuntherapie im (neo-) adjuvanten Setting beim operablen NSCLC wächst und wird die Behandlungsalgorithmen des NSCLC künftig verändern. Inwieweit bereits positive Endpunkte des „pathologischen Ansprechens“ oder „disease free survivals“ den Einsatz der Immuntherapie in den Frühstadien ohne Nachweis eines OS-Benefits rechtfertigen, bleibt abzuwarten bzw. im Einzelfall zu diskutieren.

■ Interessenkonflikt

Vortrags- und Beraterhonorare sowie Teilnahme an klinischen Studien von diversen auf dem Gebiet der Thoraxonkologie tätigen Pharmaunternehmen.

Literatur:

- Borghaei H et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015; 373: 1627–39.
- Brahmer J et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced squamous-cell non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015; 373: 123–35.
- Herbst RS et al. Long-term outcomes and retreatment among patients with previously treated, programmed death-ligand 1-positive, advanced non-small-cell lung cancer in the KEYNOTE-010 study. *J Clin Oncol* 2020; 38: 1580–90.
- Rittmeyer A 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.
- Brahmer J et al. KEYNOTE-024 5-year OS update: First-line (1L) pembrolizumab (pembro) vs platinum-based chemotherapy (chemo) in patients (pts) with metastatic NSCLC and PD-L1 tumour proportion score (TPS) ≥ 50 . *Ann Oncol* 2020; 31 (suppl 4): S1142–S1215.
- Herbst RS et al. Atezolizumab for first-line treatment of PD-L1-selected patients with NSCLC. *N Engl J Med* 2020; 383: 1328–39.
- Rodríguez-Albreu D et al. Primary analysis of a randomized, double-blind, phase II study of the anti-TIGIT antibody tiragolumab (tira) plus atezolizumab (atezo) versus placebo plus atezo as first-line (1L) treatment in patients with PD-L1-selected NSCLC (CITYSCAPE). *J Clin Oncol* 2020; 38 (suppl): 9503.
- Sezer A et al. Cemiplimab monotherapy for first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer with PD-L1 of at least 50%: a multicentre, open-label, global, phase 3, randomised, controlled trial. *Lancet* 2021; 397: 592–604.
- Gadgeel S et al. Updated analysis from KEYNOTE-189: Pembrolizumab or placebo plus pemetrexed and platinum for previously untreated metastatic nonsquamous non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2020; 38: 1505–17.
- West H et al. Atezolizumab in combination with carboplatin plus nab-paclitaxel chemotherapy compared with chemotherapy alone as first-line treatment for metastatic non-squamous non-small-cell lung cancer (IMpower130): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019; 20: 924–37.
- Socinski MA et al. Atezolizumab for first-line treatment of metastatic nonsquamous NSCLC. *N Engl J Med* 2018; 378: 2288–301.
- Paz-Arez L et al. A randomized, placebo-controlled trial of pembrolizumab plus chemotherapy in patients with metastatic squamous NSCLC: Protocol-specified final analysis of KEYNOTE-407. *JTO* 2020; 15: P1657–69.
- Hellmann MD et al. Nivolumab plus ipilimumab in advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2019; 381: 2020–31.
- Paz-Arez L et al. First-line nivolumab plus ipilimumab combined with two cycles of chemotherapy in patients with non-small-cell lung cancer (CheckMate 9LA): an international, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2021; 22: 198–211.
- Socinski MA et al. MET Exon-14 skipping mutations in Non-Small-Cell Lung Cancer: An overview of biology, clinical outcomes, and testing considerations. *JCO Precis Oncol* 2021; 5: PO.20.00516.
- Auperin A et al. Meta-analysis of concomitant versus sequential radiochemotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28: 2181–90.
- Favre-Finn C et al. Four-year survival with Durvalumab after chemoradiotherapy in stage III NSCLC – an update from the PACIFIC trial. *J Thorac Oncol* 2021; 16: 860–7.
- Jabbour SK et al. Phase 3 study of pembrolizumab with concurrent chemoradiotherapy followed by pembrolizumab with or without olaparib versus concurrent chemoradiotherapy followed by durvalumab in unresectable, locally advanced, stage III non-small cell lung cancer: KEYLYNK-012. *J Clin Oncol* 2021; 39 (suppl): TPS8580.
- Pignon J et al. Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group. *J Clin Oncol* 2008; 26: 3552–9.
- Kwiatkowski DJ et al. Neoadjuvant atezolizumab in resectable non-small cell lung cancer (NSCLC): Interim analysis and biomarker data from a multicenter study (LCMC3). *J Clin Oncol* 2019; 37 (suppl): 8503.
- Spicer J et al. Surgical outcomes from the phase 3 CheckMate 816 trial: Nivolumab (NIVO) + platinum-doublet chemotherapy (chemo) vs chemo alone as neoadjuvant treatment for patients with resectable non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol* 2021; 39 (suppl): 8503.
- Wakelee HA et al. IMpower010: Primary results of a phase III global study of atezolizumab versus best supportive care after adjuvant chemotherapy in resected stage IB–IIIA non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol* 2021; 39 (suppl): 8500.

Kardiovaskuläre Aspekte einer COVID-19-Infektion

J. H. Niebauer¹, V. Schweiger², C. Binder-Rodriguez³, D. Bonderman^{1,3}

Kurzfassung: Auch nach 1,5 Jahren stellt die SARS-CoV-2-Pandemie eine globale Herausforderung dar. Primär ist bei dieser Infektion die Lunge betroffen, sekundär jedoch bei bis zu 12–25 % der Patienten auch das Herz. Es sind zudem die kardiovaskulär vorerkrankten Patienten, die ein erhöhtes Risiko für einen schwereren Verlauf sowie auch eine erhöhte Mortalität aufweisen. Zu den kardialen Komplikationen der akuten COVID-19-Infektion zählen vor allem die Myokarditis, Thromboembolien mit konsekutiver Myokardischämie, sowie die Progression einer bestehenden Herzinsuffizienz und Arrhythmien.

Die Diagnostik mittels Echokardiografie und kardialen Biomarkern hilft, eine kardiale Mitbeteiligung weitestgehend auszuschließen bzw. dient auch dazu, den Schweregrad des Verlaufs abzuschätzen. Bei Verdacht auf eine Myokarditis sollte zusätzlich eine kardiale Magnetresonanztomographie durchgeführt

werden. Je nach Schwere der Erkrankung und der Beteiligung des Herzens sollte von Sport und körperlicher Anstrengung abgeraten werden.

Weiterhin bleiben sehr viele Fragen unbeantwortet. Es wird hierbei wohl noch weitere Studien brauchen, um die Kurz- sowie die Langzeitfolgen besser klassifizieren und verstehen zu können.

Schlüsselwörter: COVID-19, Herz, Myokarditis, Langzeitfolgen, Risikofaktoren

Abstract: Cardiovascular aspects of COVID-19 infection. Even after 1.5 years, the SARS-CoV-2 pandemic remains a challenge. The lung is the organ that is primarily affected, but less light has been shed on the heart, even though cardiac involvement has been described in 12–25% of patients with a SARS-CoV-2 infection. Patients

with pre-existing cardiovascular disease have a higher risk for a more severe clinical course and a higher mortality. Cardiac complications such as myocarditis, thromboembolic events, progression of heart failure and arrhythmias, have been described.

Cardiac imaging in combination with evaluation of biomarkers can be used to detect cardiac involvement and may predict severe clinical courses. In case of suspected myocarditis, cardiac magnetic resonance imaging should be performed and refrainment from exercise is recommended upon confirmation.

Still, many questions have not yet been answered regarding the long-term impairments and their exact pathophysiology. Further trials are warranted in this emerging research area. **J Pneumol 2021; 9 (2): 11–5.**

Keywords: COVID-19, heart, myocarditis, long-term impairment, risk factors

■ Einleitung

Auch 1,5 Jahre nach Beginn der COVID-19-Pandemie befinden wir uns immer noch mitten im Kampf gegen das SARS-CoV-2-Virus. Nach wie vor bleibt der Status der Pandemie bestehen und es kommt immer wieder zu neuen Wellen mit hohen Infektionszahlen, wobei viele Fragen zum Virus noch ungeklärt sind. Das Ziel dieses Manuskripts ist es, einen Überblick über die derzeitige Literatur mit Schwerpunkt COVID-19 und Herz zu vermitteln.

Das SARS-CoV-2-Virus mit multisystemischer Organbeteiligung, primär der Lunge und aber auch des Herzens, stellt eine massive Herausforderung für uns alle, aber auch für die Gesundheitssysteme weltweit dar. Da Symptome oft lange nach der aktiven Infektion persistieren, wird noch längere Zeit vergehen, bis wir das Ausmaß der Langzeitfolgen in Bezug auf die Gesundheit erfassen können.

Das Risiko einer kardialen Beteiligung ist bei SARS-CoV-2 deutlich höher als bei der saisonalen Influenza, mit welcher das Virus oft verglichen wird. Man geht derzeit von einer kardialen Beteiligung von bis zu 25 % der Patienten aus [1, 2], beim Influenzavirus zum Vergleich liegt der Prozentsatz zwischen 0–10 % und stellt eine eher seltene Komplikation dar [3].

Bezüglich kardialer Schäden sind zwar auch Personen ohne kardiovaskuläre Vorerkrankungen betroffen, es sind jedoch vor allem die kardiovaskulär vorerkrankten Patienten diejenigen, die eine weitaus schlechtere Prognose [4–7] als auch

eine doppelt so hohe COVID-19- (Corona Virus Disease-19-) assoziierte Mortalität [8] aufweisen. Entsprechend ist auch das Risiko für schwere Verläufe mit z. B. Pulmonalembolien mit Rechtsherzbelastung, Myokarditiden, Arrhythmien etc. bei diesem Kollektiv erhöht [6].

■ Allgemeine Pathophysiologie von Myokardschäden bei COVID-19-Infektion

Bei dem SARS-CoV-2-Virus handelt es sich um ein einzelsträngiges RNA-Virus, das in humane Zellen über die Bindung und Internalisierung des ACE- (Angiotensin Converting Enzyme-) 2-Rezeptors eindringen kann. Da der ACE-Rezeptor beinahe ubiquitär, jedoch am häufigsten in Herz, Niere, Gehirn und Gefäßsystem exprimiert wird, kann auch eine Beteiligung all dieser Organsysteme im Rahmen einer SARS-CoV-2-Infektion vorkommen.

Der genaue Pathomechanismus der kardialen Mitbeteiligung bei COVID-19 ist derzeit noch nicht vollständig geklärt. Es gibt jedoch bereits mehrere Hypothesen bezüglich der Mechanismen, die auch synergistisch wirken könnten:

- 1.) Aufgrund des erhöhten Sauerstoffbedarfs in der akuten Infektion kommt es zu einer Minderversorgung des Myokards mit daraus resultierender Myokardischämie, insbesondere bei bereits bestehender koronarer Herzkrankheit (KHK) [9].
- 2.) In präklinischen Studien gibt es Hinweise, dass das Virus auch direkte Sarkomerschäden durch eine erhöhte Expression von pro-inflammatorischen Zytokinen am Myokard verursachen kann [10].
- 3.) Aufgrund der ACE-2-Rezeptoren auf den Endothelzellen kann es zu einer direkten Infektion kommen und diese kann somit alle Gefäße betreffen im Sinne einer Endothelitis auch kardial [11]. Diese Infektion bedingt wiederum einen Zytokinsturm und kann in einem Multiorganversagen resultieren [12].

Eingelangt am 09.10.2021, angenommen am 23.10.2021

Aus der ¹Abteilung für Kardiologie, Klinik Favoriten, Wien, Österreich; ²Universitäres Herzzentrum, Abteilung für Kardiologie, Universitätsspital Zürich, Schweiz; ³Universitätsklinik für Innere Medizin II, Klinische Abteilung für Kardiologie, AKH Wien, Österreich

Korrespondenzadresse: Dr. Julia Niebauer, Abteilung für Kardiologie, Klinik Favoriten, A-1100 Wien, Kundratstraße 3, E-Mail: julia.niebauer@gmail.com

Noch genauer wird die jeweilige Pathophysiologie in den krankheitsspezifischen Kapiteln behandelt.

■ Risikofaktoren für einen schweren COVID-19-Verlauf

Die häufigsten mit einem schweren Verlauf von COVID-19 assoziierten Risikofaktoren und Komorbiditäten sind höheres Alter, männliches Geschlecht, Adipositas, Diabetes mellitus und arterielle Hypertonie, wovon der stärkste Prädiktor für das Outcome das Alter ist [13]. In einer rezent publizierten, großen, chinesischen Studie wurden 72.000 COVID-PCR-positiv Getestete analysiert. Für über 60-jährige zeigte sich ein 20-fach höheres Risiko, einen schweren Verlauf zu erleiden. Dies scheint mit den im Alter zunehmenden Komorbiditäten zusammenzuhängen, welche allerdings in der beschriebenen Studie nicht berücksichtigt wurden [14]. Trotz eines vergleichbaren Risikos von Männern und Frauen, an COVID-19 zu erkranken, weisen Männer ein deutlich höheres Risiko für einen schweren Verlauf auf und sterben häufiger an den Folgen von COVID-19 [15]. Am gefährdetsten sind somit ältere Männer mit multiplen Vorerkrankungen.

Als ein weiterer Risikofaktor wurde öfter die ACE-Hemmer-Einnahme diskutiert und mit schweren Verläufen in Zusammenhang gebracht. Tatsächlich finden sich ACE-2-Rezeptoren sowohl im Herzen als auch in der Lunge und dienen dem Virus als Eintrittsweg [16, 17]. Entkräftet wurde diese Hypothese jedoch unter anderem durch die derzeit größte Metaanalyse, in der etwa 29.000 Hypertoniker mit einer SARS-CoV-2-Infektion mit und ohne ACE-Hemmer-Therapie verglichen wurden. Hier zeigten sich sogar Vorteile einer ACE-Hemmer-Einnahme, im Sinne einer Mortalitätsreduktion [18]. Daher wird die Fortsetzung der ACE-Hemmer-Therapie bei entsprechender Indikation unverändert empfohlen [19].

■ Kardiale Beteiligung in der COVID-19-Akutphase

Zu den kardialen Komplikationen in der akuten COVID-19-Infektion zählen vor allem die Myokardischämie, Myokarditiden, Thromboembolien, die Progression einer bestehenden Herzinsuffizienz und Arrhythmien. Es zeigt sich ein breites Spektrum von erhöhtem kardialen Stress bis hin zu einer fulminanten Myokarditis oder einem akuten kardialen Schockgeschehen [20].

In den folgenden Kapiteln wie auch in Tabelle 1 werden die wichtigsten kardialen Komplikationen nach der Häufigkeit ihres Auftretens aufgelistet.

Tabelle 1: Die wichtigsten kardiovaskulären Beteiligungen einer COVID-19-Infektion, nach Häufigkeit aufgelistet

Kardiovaskuläre Beteiligung einer akuten COVID-19-Infektion

Akute Myokardischämie
Myokarditis
Pulmonalembolie mit akuter Rechtsherzbelastung
Kardiomyopathien
Arrhythmien

1. Akute Myokardischämie

Die akute Myokardischämie scheint einen wichtigen Stellenwert in der akuten COVID-19-Infektion zu haben, das akute Koronarsyndrom jedoch einen geringeren. Laut derzeitiger Datenlage weisen zwischen 20 und 25 % der aufgrund einer COVID-19-Infektion hospitalisierten Patienten ein erhöhtes Troponin auf, meist als Folge eines Typ-II-Myokardinfarkts, also einen Mismatch aus Sauerstoffversorgung und erhöhtem Sauerstoffbedarf im Rahmen der Infektion [21]. Ursächlich sind außerdem mikrovaskuläre Thromboembolien durch vermehrte Plättchenaktivierung, wie auch eine endotheliale Dysfunktion, welche Myokardischämien und das Risiko für ein akutes Koronarsyndrom erhöhen [9, 22]. Es zeigte sich: je höher das gemessene Troponin, umso höher auch die Mortalität [23]. Somit wird von der World Health Organization empfohlen, bei allen COVID-19-infizierten Patienten Troponin und NT-proBNP zu bestimmen [24]. Schon kleinste Myokardschäden, im Sinne einer Troponinerhöhung, waren dabei bereits mit einem deutlich erhöhten Mortalitätsrisiko assoziiert [23].

Insgesamt ist das akute Koronarsyndrom bei an COVID-19 erkrankten Patienten allerdings selten. In einer in mehreren Ländern großangelegten Studie mit 4702 Patienten lag die Inzidenz für ein akutes Koronarsyndrom bei nur 0,96 %, die Mortalität war jedoch mit 27,3 % im Vergleich zur Kontrollgruppe deutlich erhöht [25].

2. Akute Myokarditis

Eine gefürchtete kardiologische Komplikation stellt die Myokarditis dar. Diese tritt bei ca. 2 % der Patienten mit COVID-19 auf [26], was deutlich seltener ist als zu Beginn der Pandemie angenommen. Zum Vergleich liegt die Inzidenz einer Myokarditis in der Normalbevölkerung bei ca. 10–20 : 100.000/Jahr, wobei diese vermutlich unterdiagnostiziert ist und die eigentliche Dunkelziffer viel höher liegt [27].

Auch im Rahmen von anderen viralen Infektionen, wie dem Parvo-B-19-Virus, Epstein-Barr-Virus, Zytomegalievirus und humanen Herpes-Virus-6, erleiden zwischen 1 und 5 % der Patienten eine Myokarditis, sodass davon auszugehen ist, dass COVID-19 kein höheres Myokarditisrisiko im Vergleich birgt [28, 29].

Die Myokarditis stellt häufig eine Ausschlussdiagnose dar, da einzig eine endomyokardiale Biopsie vollständig beweisend ist. Jedoch weist die kardiale Magnetresonanztomographie in Kombination mit erhöhten kardialen Biomarkern wie Troponin T und NT-pro-BNP eine hohe Sensitivität zur Diagnostik einer Myokarditis auf [28].

Die Pathophysiologie der viralen Myokarditis stellt eine Kombination aus direkter Zellschädigung und T-Lymphozyten-vermittelter Zytotoxizität dar, die durch einen Zytokinsturm verstärkt werden kann [29, 30]. Virale Einschlüsse konnten nur selten detektiert werden, somit ist eher von einer inflammatorischen Begleitreaktion auszugehen als von einer direkten viralen Infektion.

Weitere Daten zeigen, dass auch im Rahmen einer COVID-19-Impfung eine Myokarditis auftreten kann. Dabei sind vor allem junge Männer ab 16 Jahren in den ersten 3 bis 6 Tagen

nach der Impfung betroffen [31]. Die Vakzin-induzierte Myokarditis scheint eine sehr seltene Komplikation darzustellen und das Risiko-Nutzenverhältnis überwiegt bei weitem. Laut den US Centers for Disease Control and Prevention lag die Inzidenz bei 12,6 auf 1 Millionen Impfdosen, wobei diese vor allem nach der 2. Impfung auftraten [32]. Das Auftreten dieser Nebenwirkung wird in verschiedenen Studien zwischen 1 : 25.000 und 1 : 500.000 geschätzt [33].

3. Pulmonalembolie mit konsekutiver Rechtsherzbelastung

Die Pulmonalembolie ist eine gefürchtete Komplikation einer akuten SARS-CoV-2-Infektion. Die Patienten entwickeln eine Thromboseneigung, die sich durch übermäßige Produktion von proinflammatorischen Zytokinen, endotheliale Dysfunktion, erhöhte Aggregation von Thrombozyten und Immobilität zu erklären scheint.

In einer durchgeführten Metaanalyse mit 8271 Patienten lag die Inzidenz bei hospitalisierten COVID-19-Patienten für eine Pulmonalembolie bei 13 %, die Inzidenz bei intensivmedizinisch behandelten COVID-19-Patienten bei 19 % [34]. Eine Rechtsherzbelastung ist jedoch nur bei großen, zentralen Pulmonalembolien zu erwarten und somit deutlich seltener.

Insgesamt ist diese Komplikation jedoch immer im Hinterkopf zu behalten, speziell bei einer plötzlichen Verschlechterung der Dyspnoe oder Zeichen einer Rechtsherzbelastung in der Echokardiografie oder der Elektrokardiografie.

4. Kardiomyopathie

Die Kardiomyopathie als Komplikation bei allen schwerwiegenden Infektionen, welche das Herz betreffen können, scheint auch bei COVID-19 eine untergeordnete Rolle zu spielen und kommt selten, beziehungsweise wenn dann eher vorübergehend als Folge einer Myokarditis vor.

Wie bereits geschildert, bewirkt die Blockierung der ACE-2-Rezeptoren Veränderungen in der Signalübertragung und damit schlussendlich den Untergang perimyozytärer Zellen und Kardiomyozyten, was letztendlich in einer Kardiomyopathie und Herzinsuffizienz resultiert [35].

5. Arrhythmien

COVID-19-Patienten weisen ein erhöhtes Risiko für Arrhythmien in der Akutsituation auf, vor allem wenn sie kritisch krank sind und mit QT-Intervall verlängernden Medikamenten therapiert werden [34]. Diese Komplikation ist jedoch nicht COVID-19-spezifisch oder typisch und derzeit gibt es keine Hinweise darauf, dass diese häufiger als bei anderen viralen Infektionen auftreten. Man geht davon aus, dass eine Elektrolytverschiebung, die hyperinflammatorische Gesamtsituation oder Myokarditisnarben Arrhythmien triggern können.

Ein erhöhtes Risiko für Arrhythmien liegt vor allem bei stärkerem myokardialen Stress vor. Hinweisend dafür kann eine Erhöhung der kardialen Biomarker im Serum sein [36].

■ Kardiale Beteiligung und Long-COVID

Long-COVID ist ein Syndrom, das ab 12 Wochen nach COVID-19-Infektion auftretende Symptome oder eine Progredienz der unspezifischen Symptomatik beschreibt [37]. Oft können jedoch keine wirklichen Befundkorrelate gefunden werden. Anhaltende kardiovaskuläre Symptome scheinen keinen Zusammenhang mit vorbekannten kardiovaskulären Erkrankungen zu haben und spielen eine untergeordnete Rolle in Hinblick auf die häufigsten Langzeitfolgen, da die mittlerweile allseits bekannte Fatigue, die wir von anderen viralen Erkrankungen kennen, deutlich im Vordergrund steht [37].

Eine Reihe von MRT-basierten Studien hat sich mit kardialen Langzeitfolgen von COVID-19 beschäftigt. In einer Studie mit 140 stationär behandelten Patienten, welche eine Troponinerhöhung aufwiesen, wurde im Durchschnitt 2 Monate nach Entlassung eine Kardio-MRT durchgeführt. Bei 26 % wurden Myokarditis-typische Veränderungen nachgewiesen. Von diesen hatten 30 % zu dem Zeitpunkt eine aktive Myokarditis, 22 % imponierten mit Zeichen einer Ischämie [38]. In den ersten erschienenen Studien wurde der Anteil der MRT-Auffälligkeiten 2 Monate nach Infektion mit gar 78 % überschätzt [39]. In einer weiteren Studie wurden 145 Athleten mit initial keinen oder nur milden COVID-19-Symptomen 15 Tage nach positivem COVID-19-Testergebnis mittels Kardio-MRT gescannt und es zeigte sich bei 1,4 % eine Myokarditis [40].

Ein Vergleich der Studien und Inzidenzen ist hier schwer, da die Studien nicht alle die Lake-Louis-Kriterien zur Diagnosestellung einer Myokarditis verwendet haben, die Patienten teils stationär, teils ambulant mit sehr unterschiedlich schweren Verläufen waren und die Untersuchungszeitpunkte nicht ident waren. Es lässt sich schlussfolgern, dass die Myokarditis auch im Langzeitverlauf ein Thema darstellt, die genaue Inzidenz derzeit jedoch noch unklar ist und angenommen werden kann, dass auch hier die Inzidenzen ähnlich sein werden wie nach anderen viralen Erkrankungen. Der große Unterschied ist, dass im Rahmen der Pandemie viel mehr Patienten betroffen sind als je zuvor und somit auch niedrige Inzidenzen in absoluten Zahlen große Auswirkungen haben können.

Unabhängig vom Schweregrad der Akut-Erkrankung kann es zu unterschiedlichsten Spätschäden als Teil des mittlerweile allseits bekannten Long-COVID-Syndroms kommen, die eine Herausforderung in der Behandlung darstellen. Die kardialen Langzeitfolgen sind noch nicht vollständig aufgeklärt aufgrund der kurzen Zeitdauer seit Beginn der Pandemie und sind weiterhin das Thema wissenschaftlicher Diskussionen. In einer rezenten Longitudinalstudie aus China wurden 1276 Patienten 6 und 12 Monate nach Entlassung nachkontrolliert. 6 Monate nach Entlassung schilderten 68 % mindestens 1 anhaltendes Symptom, am häufigsten Fatigue und Muskelschwäche. 12 Monate nach Entlassung sank dieser Prozentsatz auf 49 % [41]. Es zeichnet sich also eine Besserung ab, mit jedoch auch nach 6 Monaten weiter anhaltenden Beschwerden.

■ Rückkehr zur körperlichen Aktivität nach COVID-19-Infektion

Beim Thema kardiale Beteiligung und vor allem Myokarditis, und das womöglich nicht nur akut, sondern auch im Rahmen von Long-COVID, stellt sich immer auch die Frage, nach der Rückkehr zur körperlichen Aktivität.

Asymptomatische COVID-19-Patienten sollten umgehend mit dem Training beginnen mit langsamer, stetiger Leistungssteigerung. Patienten mit leichten bis mittelschweren Symptomen wie Halsschmerzen, Gliederschmerzen, Atemnot, Abgeschlagenheit, Brustschmerzen, Husten oder Fieber sollten 2 bis 3 Wochen körperliche Anstrengung größer als 3 metabolische Äquivalente (MET) meiden. Anschließend kann mit leichtem Krafttraining begonnen werden, welches schon vor dem Ausdauertraining ausgeübt werden sollte [42].

Bei schwer symptomatischen Verläufen wird vor Wiederbeginn eine Echokardiografie, eine Bestimmung von Troponin T, Kreatinkinase und NT-pro-BNP, sowie die Durchführung eines Ruhe- und Belastungs-EKGs und eine Kardio-MRT empfohlen [43].

■ Nachsorge nach COVID-19-Infektion

Aufgrund des nicht zu vernachlässigenden Risikos einer kardialen Mitbeteiligung wird bei Auffälligkeiten im Labor, Arrhythmien oder entsprechender klinischer Präsentation eine kardiologische Kontrolle nach Entlassung empfohlen.

Wenn die kardialen Marker wie Troponin und die Kreatinkinase im Normbereich sind und ein unauffälliges EKG sowie eine unauffällige Echokardiografie vorliegen, kann man eine kardiale Mitbeteiligung mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit ausschließen. Nur bei hochgradigem Verdacht aufgrund der Anamnese und klinischen Präsentation wäre eine kardiale MRT anzuraten, um eine etwaige Myokarditis auszuschließen und ein Sportverbot für 3 bis 6 Monate auszusprechen.

Im weiteren Verlauf wird körperliche Aktivität im Rahmen einer Rehabilitation empfohlen [44, 45].

Bei anhaltender Dyspnoe ist primär eine pulmologische Abklärung indiziert, aber auch hier sollte eine kardiale Ursache ausgeschlossen werden.

■ Zusammenfassung und Schlussfolgerung

Zusammenfassend kann man sagen, dass – obwohl COVID-19 eine primär respiratorische Infektion darstellt – die systemische sowie kardiale Beteiligung nicht außer Acht gelassen werden sollte und die Notwendigkeit der kardialen Diagnostik während einer akuten, vor allem schwereren COVID-19-Infektion besteht. Diese hat aus prognostischer Sicht einen hohen Stellenwert hinsichtlich der Schwere des Verlaufs.

Sowohl in der Akutsituation sowie auch in der Nachsorge stellt die kardiale Beteiligung eine Herausforderung dar. Auch wenn der Prozentsatz der Betroffenen gering scheint, kommt es aufgrund der hohen Zahl von COVID-19-Infizierten zu einer beträchtlichen Anzahl Betroffener.

Es wird weiterer Studien bedürfen, um den besten Weg der Diagnostik, sowie des Managements und der Therapie für Patienten mit kardialer Beteiligung der COVID-19-Infektion zu finden. Auch wenn die COVID-19-Infektionen dank der Impfung weiter zurückgehen, werden wir mit dieser Virus-erkrankung und all den damit verbundenen Akut- und Langzeitfolgen noch viele weitere Jahre konfrontiert werden.

■ Relevanz für die Praxis

- Auch wenn die kardiale Beteiligung in der Akutsituation häufig scheint, sind schwerwiegende Komplikationen eher selten und der kardiale Anteil an den Langzeitfolgen des Long-COVID-Syndroms scheint gering.
- Zu den kardialen Komplikationen in der akuten COVID-19-Infektion zählen vor allem die Myokardischämie, Myokarditis, Pulmonalembolie mit Rechtsherzbelastung und Arrhythmien.
- Adipositas, männliches Geschlecht, höheres Alter sowie Komorbiditäten (vor allem kardiovaskuläre Risikofaktoren wie Hypertonie, körperliche Inaktivität und Diabetes mellitus) stellen die wichtigsten Risikofaktoren für einen schweren Verlauf dar.
- Wenn die kardialen Enzyme nicht erhöht sind, ein normaler Echokardiografiebefund sowie auch ein unauffälliges EKG vorliegen, kann eine kardiale Beteiligung mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden.
- Bei anhaltenden kardialen Beschwerden ist am ehesten an eine Myokarditis zu denken. Bei Bestätigung in der MRT-Untersuchung ist eine körperliche Schonung für 3 bis 6 Monate zu empfehlen.

■ Interessenkonflikt

Die Autoren geben an, dass keine Interessenkonflikte bestehen.

Literatur:

1. Momtazmanesh S, Shobeiri P, Hanaei S, et al. Cardiovascular disease in COVID-19: a systematic review and meta-analysis of 10,898 patients and proposal of a triage risk stratification tool. *The Egyptian Heart Journal* 2020; 72: 41.
2. Clerkin KJ, Fried JA, Raikhelkar J, et al. COVID-19 and cardiovascular disease. *Circulation* 2020; 141: 1648–55.
3. Ukimura A, Satomi H, Ooi Y, Kanzaki Y. Myocarditis associated with influenza A H1N1pdm2009. *Influenza Res Treat* 2012; 2012: 351979.
4. Bansal M. Cardiovascular disease and COVID-19. *Diabet Metabol Syndr Clin Res Rev* 2020; 14: 247–50.
5. Shi S, Qin M, Shen B. Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol* 2020; 5: 802–10.
6. Szekeley Y, Lichter Y, Taieb P, et al. Spectrum of cardiac manifestations in COVID-19: a systematic echocardiographic study. *Circulation* 2020; 142: 342–53.
7. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020; 395: 1054–62.
8. Wenzel P, Kopp S, Gobel S, et al. Evidence of SARS-CoV-2 mRNA in endomyocardial biopsies of patients with clinically suspected myocarditis tested negative for COVID-19 in nasopharyngeal swab. *Cardiovascular Research* 2020; 116: 1661–63.
9. Xiong TY, Redwood S, Prendergast B, Chen M. Coronaviruses and the cardiovascular system: Acute and long-term implications. *Eur Heart J* 2020; 41: 1798–800.
10. Perez-Bermejo JA, Kang S, Rockwood SJ, et al. SARS-CoV-2 infection of human iPSC-derived cardiac cells reflects cytopathic features in hearts of patients with COVID-19. *Sci Translat Med* 2021; 13: eabf7872.
11. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, et al. Endothelial cell infection and endothelitis in COVID-19. *Lancet* 2020; 395: 1417–8.
12. Tay MZ, Poh CM, Rénia L, et al. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nature Reviews Immunology* 2020; 20: 363–74.
13. Khan IH, Savarimuthu S, Leung MST, Harky A. The need to manage the risk of thromboembolism in COVID-19 patients. *J Vasc Surg* 2020; 72: 799–804.
14. Verity R, Okell LC, Dorigatti I, et al. Estimates of the severity of COVID-19 disease: a model based analysis. *Lancet Infect Dis* 2020; 20: 669–77.
15. Grasselli G, Greco M, Zanella A, et al. Risk Factors Associated with Mortality among Patients with COVID-19 in Intensive Care Units in Lombardy, Italy. *JAMA Int Med* 2020; 180: 1345–55.
16. Chen L, Li X, Chen M, et al. The ACE2 expression in human heart indicates new potential mechanism of heart injury among patients infected with SARS-CoV-2. *Cardiovasc Res* 2020; 116: 1097–100.
17. Feng Y, Ling Y, Bai T, et al. COVID-19 with different severities: a multicenter study of clinical features. *Am J Respir Crit Care Med* 2020; 201: 1380–8.

18. Baral R, White M, Vassiliou VS. Effect of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors in patients with covid-19: a systematic review and meta-analysis of 28,872 patients. *Curr Atheroscl Rep* 2020; 22: 61.
19. Schieffer E, Schieffer B, Hilfiger-Kleiner D. Cardiovascular diseases and COVID-19: Pathophysiology, complications and treatment. *Herz* 2021; 46: 107–14.
20. Li B, Yang J, Zhao F, et al. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China. *Clinical Research in Cardiology* 2020; 109: 531–8.
21. Majure DT, Gruberg L, Saba SG, et al. Usefulness of elevated troponin to predict death in patients with COVID-19 and myocardial injury. *Am J Cardiol* 2021; 138: 100–6.
22. Bikdeli B, Madhavan M v., Jimenez D, et al. COVID-19 and thrombotic or thromboembolic disease: implications for prevention, antithrombotic therapy, and follow-up: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol* 2020; 75: 2950–73.
23. Lala A, Johnson KW, Januzzi JL, et al. Prevalence and impact of myocardial injury in patients hospitalized with COVID-19 infection. *J Am Coll Cardiol* 2020; 76: 533–46.
24. Madjid M, Safavi-Naeini P, Solomon SD, Vardeny O. Potential effects of coronaviruses on the cardiovascular system. *JAMA Cardiology* 2020; 5: 831–40.
25. Sagar S, Liu PP, Cooper LT. Myocarditis. *Lancet* 2012; 379: 738–47.
26. Olejniczak M, Schwartz M, Webber E, et al. Viral myocarditis – incidence, diagnosis and management. *J Cardiothor Vasc Anesth* 2020; 34: 1591–601.
27. Kyto V, Saraste A, Voipio-Pulkki L-M, Saukko P. incidence of fatal myocarditis: a population-based study in Finland. *Am J Epidemiol* 2006; 165: 570–4.
28. Halushka MK, van der Heide RS. Myocarditis is rare in COVID-19 autopsies: cardiovascular findings across 277 post-mortem examinations. *Cardiovasc Pathol* 2021; 50: 107300.
29. Esfandiarei M, McManus BM. Molecular biology and pathogenesis of viral myocarditis. *Annu Rev Pathol* 2008; 3: 127–55.
30. Abu Mouch S, Roguin A, Hellou E, et al. Myocarditis following COVID-19 mRNA vaccination. *Vaccine* 2021; 39: 3790–3.
31. Bozkurt B, Kamat I, Hotez PJ. Myocarditis with COVID-19 mRNA vaccines. *Circulation* 2021; 144: 471–84.
32. Montgomery J, Ryan M, Engler R, et al. Myocarditis following immunization with mRNA COVID-19 vaccines in members of the US military. *JAMA Cardiology* 2021; 6: 1202–6.
33. Malas MB, Naazie IN, Elsayed N, et al. Thromboembolism risk of COVID-19 is high and associated with a higher risk of mortality: A systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine* 2020; 29: 100639.
34. Dherange P, Lang J, Qian P, et al. Arrhythmias and COVID-19. *JACC Clin Electrophysiol* 2020; 6: 1193–204.
35. Giustino G, Croft LB, Stefanini GG, et al. Characterization of myocardial injury in patients with COVID-19. *J Am Coll Cardiol* 2020; 76: 2043–55.
36. Venkatesan P. NICE guideline on long COVID. *Lancet Respir Med* 2021; 9: 129.
37. Dixit NM, Churchill A, Nsair A, Hsu JJ. Post-Acute COVID-19 Syndrome and the cardiovascular system: What is known? *Am Heart J Plus* 2021; 5:100025.
38. Kotecha T, Knight DS, Razvi Y, et al. Patterns of myocardial injury in recovered troponin-positive COVID-19 patients assessed by cardiovascular magnetic resonance. *Eur Heart J* 2021; 42: 1866–78.
39. Puntmann VO, Carerj ML, Wieters I, et al. Outcomes of cardiovascular magnetic resonance imaging in patients recently recovered from coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiology* 2020; 5: 1265–73.
40. Starekova J, Bluemke DA, Bradham WS, et al. Evaluation for myocarditis in competitive student athletes recovering from coronavirus disease 2019 with cardiac magnetic resonance imaging. *JAMA Cardiology* 2021; 6: 945–50.
41. Huang L, Yao Q, Gu X, et al. 1-year outcomes in hospital survivors with COVID-19: a longitudinal cohort study. *Lancet* 2021; 398: 747–58.
42. Bhatia RT, Marwaha S, Malhotra A, et al. Exercise in the severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) era: a question and answer session with the experts endorsed by the section of Sports Cardiology & Exercise of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC). *Eur J Prevent Cardiol* 2020; 27: 1242–51.
43. Pelliccia A, Solberg EE, Papadakis M, et al. Recommendations for participation in competitive and leisure time sport in athletes with cardiomyopathies, myocarditis, and pericarditis: position statement of the Sport Cardiology Section of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC). *Eur Heart J* 2019; 40: 19–33.
44. Ambrosetti M, Abreu A, Cornelissen V, et al. Delphi consensus recommendations on how to provide cardiovascular rehabilitation in the COVID-19 era. *Eur J Prevent Cardiol* 2021; 28: 541–57.
45. Faghy MA, Arena R, Stoner L, et al. The need for exercise sciences and an integrated response to COVID-19: A position statement from the international HL-PIVOT network. *Progr Cardiovasc Dis* 2021; 67: 2–10.

Fallquiz

C. V. Ambrus, A. Valipour

Anamnese

42 Jahre alter, männlicher Patient mit einer Körpergröße von 1,75 m und einem Körpergewicht von 94 kg (BMI 31 kg/m²).

Der Patient wird aufgrund von zunehmender Dyspnoe und generell reduziertem Allgemeinzustand vorstellig. Es besteht ein Sauerstoffbedarf von 3 l O₂/min, worunter ein SpO₂ von 95 % erreicht werden kann. Husten, Auswurf oder Nachtschweiß werden vom Patienten verneint.

Anamnestisch lassen sich in puncto Risikofaktoren ca. 5 Pack-years, bei Raucherstopp vor 20 Jahren, sowie eine berufsbedingte Staubexposition in einer Schlosserei erheben.

An Vorerkrankungen zu erwähnen sind eine arterielle Hypertonie, eine Hyperlipidämie und ein depressives Zustandsbild. Darüber hinaus fielen kürzlich ein Rechtsschenkelblock sowie eine reaktive Polyglobulie auf.

Befunde

Im Folgenden sind EKG, aBGA, Labor sowie radiologische Befunde angeführt: Abbildungen 1–3, Tabelle 1.

Radiologischer Befund (Abb. 2)

Konfluierende, ausgedehnte alveoläre Verdichtungen über beiden Lungenflügeln, die Oberlappen links mehr als rechts sind noch belüftet sowie auch zum Teil Unterlappen bds. Der Herzschatten verbreitert, eine pulmonalvenöse Stauung kann durch die konfluierenden Infiltrate nicht ausgeschlossen werden.



Abbildung 2: Thoraxröntgen

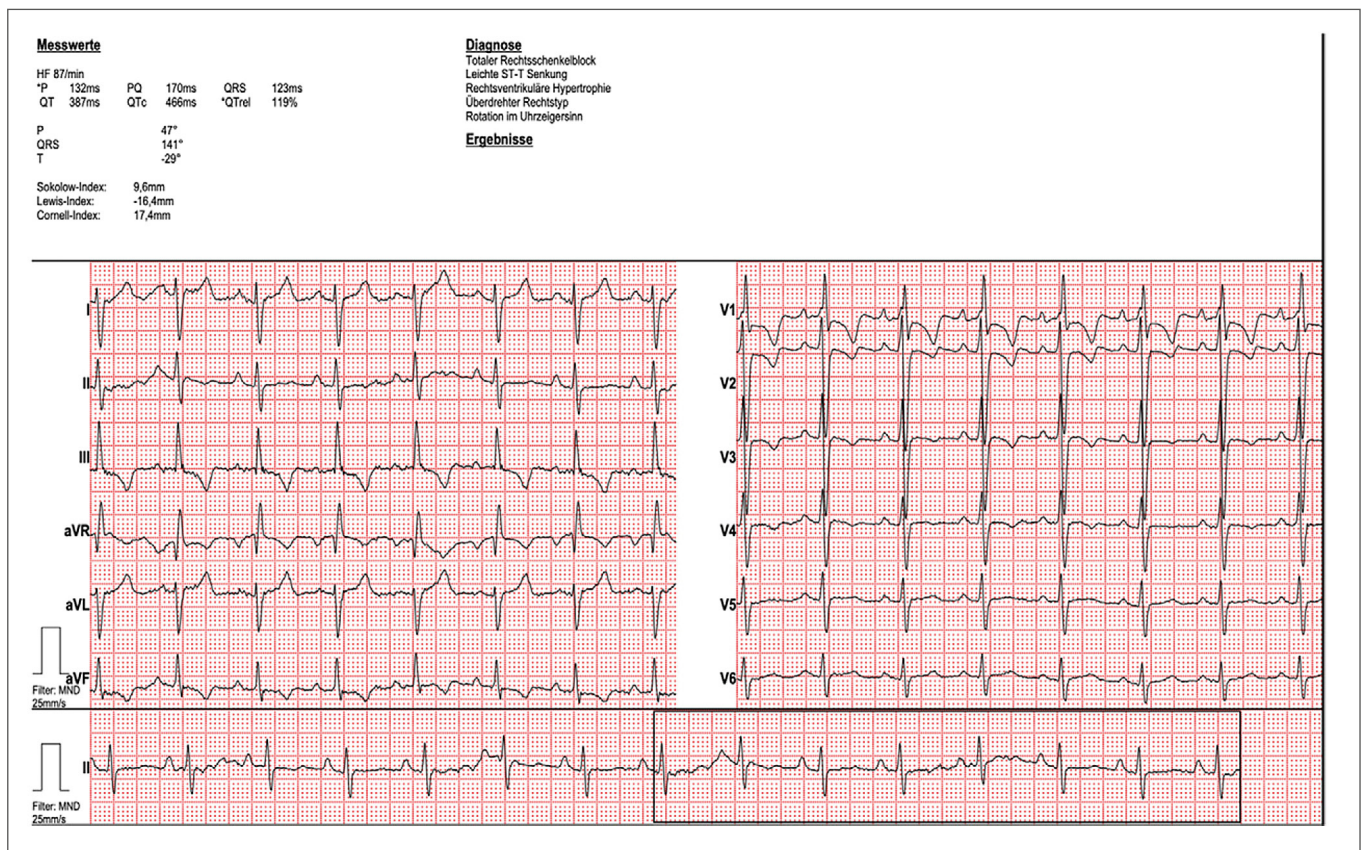


Abbildung 1: EKG

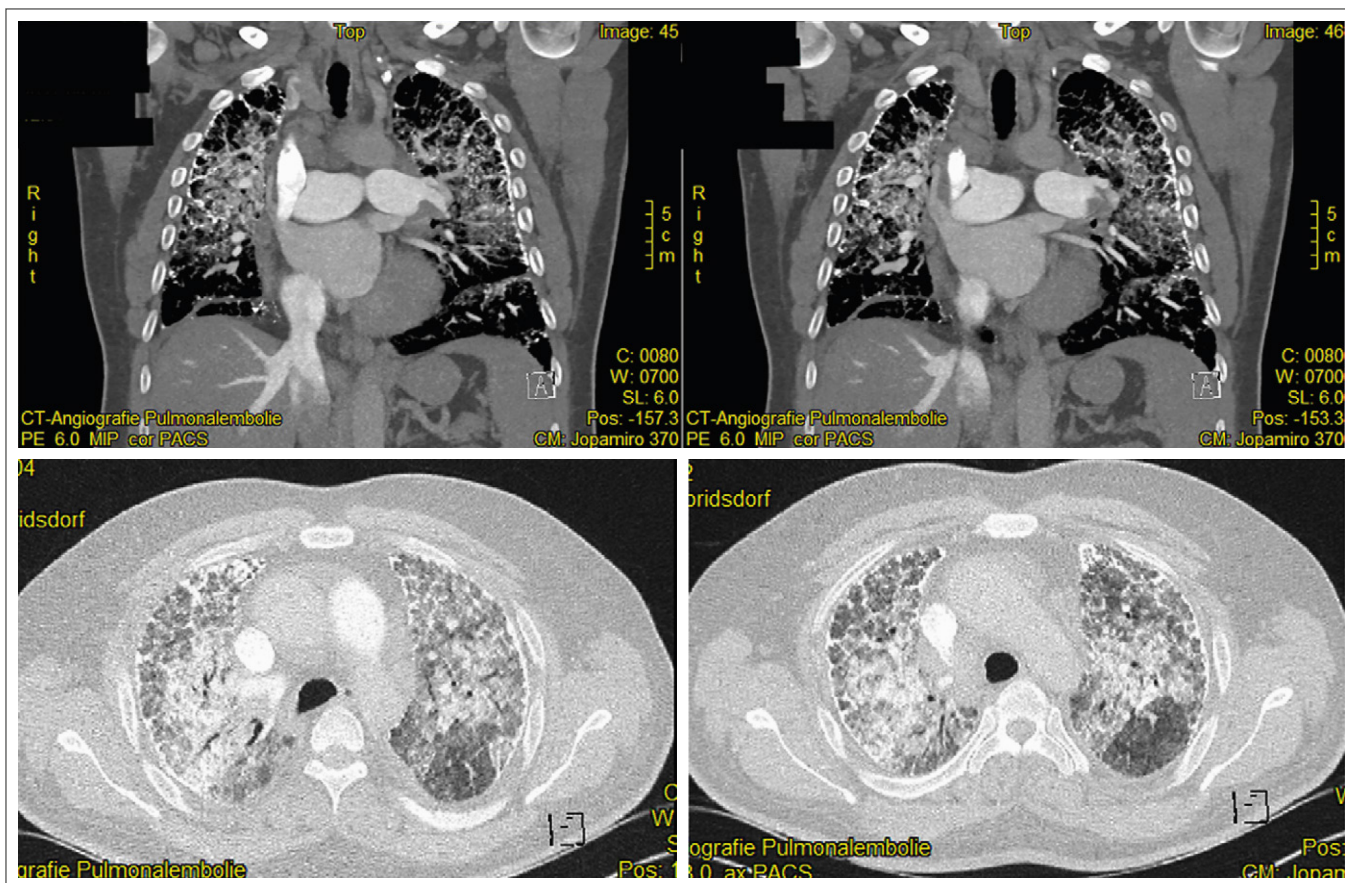


Abbildung 3: CT-Angiographie

Tabelle 1: Arterielle Blutgasanalyse

pH art.	7,41	–
pCO ₂ art.	31,3	mmHg
pO ₂ art.	95,0	mmHg
FO ₂ -Hb art.	95,2	%
O ₂ -Gehalt art.	19,0	mL/dL
O ₂ -Sättigung art.	96	%
Base Excess art.	-2,8	mmol/L
Bikarbonat art.	20,2	mmol/L
Laktat art.	1,6	mmol/L
Natrium art.	137	mmol/L
Kalium art.	4,66	mmol/L
Calcium ion art.	1,23	mmol/L
Chlorid art.	106	mmol/L
Anionenlücke 4P art.	16,0	mmol/L
Glukose art.	148	mg/dL
Kreatinin art.	0,7	mg/dL
HCT art.	48	%
Hämoglobin art.	13,9	g/dL
Deoxy. Hämogl. art.	3,5	%
Carboxyhämogl. art.	0,9	%
Methämoglobin art.	0,4	%
Magnesium ionisiert / B	0,51	mmol/L
Beatmungswert (FIO ₂)	45,0	%

■ Wie lautet Ihre klinisch-radiologische Verdachtsdiagnose?

- Lungenverkalkungen bei Z. n. Varicellenpneumonie
- Silikose
- Alveoläre Mikrolithiasis
- Histoplasmose

■ Beschreibung und Falldiskussion

Bei der „Pulmonary Alveolar Microlithiasis“ (PAM) handelt es sich um eine äußerst seltene Lungenerkrankung, bei der die Ablagerung von Kalzium-Phosphat-Mikrolithen in den Alveolen vorherrschend ist. Wichtigstes Kennzeichen dieser Erkrankung ist die klinisch-radiologische Dissoziation mit signifikanten radiologischen Befunden, jedoch fehlender – oder geringer – klinischer Symptomatik.

In der Pathogenese der PAM spielen biallelische Veränderungen am *SLC34A2*-Gen die tragende Rolle. Der durch dieses Gen fehlkodierte Natrium-Phosphat-Ko-Transporter ist in Folge dessen für eine reduzierte Aufnahme von Phosphat verantwortlich, was wiederum zu einer Akkumulierung der typischen Kalzium-Phosphat-Ablagerungen in den Alveolen führt. Studien zeigen, dass die Expression dieses Transporters vor allem in Typ-II-Alveolarzellen vorliegt und dort dafür verantwortlich ist, Phosphat, welches im Zuge des Surfactant-Katabolismus entsteht, wieder zu exportieren.

Die Vererbung erfolgt autosomal rezessiv, Männer sowie Frauen sind gleichermaßen betroffen, ein gehäuftes Auftreten wird vor allem in der Türkei und in China berichtet. Aufgrund des initial langen symptomlosen Intervalls und der zufälligen Diagnosestellung wird das mittlere Alter der neu diagnostizierten PAM-Patienten mit ca. 35–40 Jahren berichtet.

■ Diagnostik

Klinik

Durch die bereits erwähnte klinisch-radiologische Dissoziation findet sich bei der PAM weder ein typischer Onset noch eine eindeutige Symptomkonstellation. Patienten können jahrzehntelang asymptomatisch bleiben oder nur geringe Symptome, wie unproduktiven Husten oder dezente Belastungsdyspnoe, aufweisen.

Die meisten Patienten zeigen eine langsame Progredienz, wobei aber auch rasche Verschlechterungen möglich sind. Eine eindeutige Korrelation mit radiologischer Mikrolithendichte, bzw. Verschlechterung der radiologischen Befunde, ist nicht berichtet.

Bei der klinischen Untersuchung kann initial durchaus ein normaler Befund vorliegen, im Verlauf der Krankheit zeigen sich auskultatorisch endinspiratorische Rasselgeräusche.

Liegt bereits ein weit fortgeschrittenes Krankheitsstadium vor, können zusätzlich eine Zyanose sowie Trommelschlegelfinger bemerkt werden.

Labor

Bei den meisten PAM-Patienten zeigen sich normale Laborparameter, auch in Hinblick auf Kalzium- und Phosphatkonzentrationen im Serum. Was sich allerdings sehr wohl erhöht zeigt, ist das Surfactant-Protein-D (SP-D), was jedoch auch bei der Interstitiellen Lungenfibrose und der Alveolarproteinose der Fall sein kann. Ein erhöhter SP-D-Wert scheint mit einem schwereren Verlauf zu korrelieren.

BGA

Die Blutgasanalyse zeigt oft Normalwerte, im Verlauf der Krankheit können sich verringerte pO_2 -Werte sowie ein erniedrigter pH zeigen. Generell liegt dann meistens eine respiratorische Partialinsuffizienz vor.

Lungenfunktion

Wie bei der gesamten Symptomatik der PAM kann auch hier ein Normalbefund vorliegen. Im Krankheitsverlauf entsteht aber eine lungenfunktionell restriktive Ventilationsstörung, welche sich kontinuierlich verschlechtert und nicht reversibel ist. Zusätzlich lässt sich auch eine reduzierte Diffusionskapazität nachweisen.

Thoraxröntgen

Typischerweise ist die PAM ein radiologischer Zufallsbefund, mit einem typischen Muster. Hierzu gehören sandartige Mikronodulationen mit eindeutiger Kalzifikation und basaler Prädominanz, die beide Lungen gleichermaßen betreffen. Im Verlauf kann die Transparenzminderung des Lungenparenchyms den Herzschatten verdecken, was als „vanishing heart phenomenon“ beschrieben wird.

Einzelne Studien berichten außerdem, dass bei einer im Kindheitsalter aufgetretenen PAM die Verkalkungen im Vordergrund stehen, wohingegen es bei im Erwachsenenalter diagnostizierten Fällen häufiger ein prädominantes Milchglas-Muster mit geringerer Steinlast gibt.

Computertomographie

Ein HR-CT ist der radiologische Goldstandard in der Diagnostik bzw. Verlaufskontrolle der PAM. Hierbei zeigen sich diffuse hyperdense mikronoduläre Verschattungen der Alveolarräume, die ihre größten Ausdehnungen in den dorsalen Segmenten der Unterlappen und ventralen Segmenten der Oberlappen haben. Typischerweise zeigt die PAM im CT das Muster eines „crazy pavings“, worunter man die landkartenartig angeordneten, scharf abgrenzbaren Milchglastrübungen versteht, welche von verdickten Interlobulärsepten überlagert werden.

Lungenbiopsie

Obwohl ein eindeutiges radiologisches Muster in den meisten Fällen einer weiteren diagnostischen Abklärung entbehrt, ist die Lungenbiopsie mit BAL ein zusätzliches Mittel zur Diagnose. In den gewonnenen Gewebeproben zeigt sich eine granuliert und knotig veränderte Oberflächenstruktur mit Fibrose- und Kalzifikationsarealen. Typischerweise finden sich diese Veränderungen vermehrt entlang der Interlobulärsepten. Zusätzlich dazu lassen sich konzentrisch aufgebaute Ablagerungen in den Alveolarräumen und im Interstitium nachweisen.

■ Therapie

Zurzeit gibt es keine kausale Therapie der PAM. Die Gabe von Kortikosteroiden und Kalziumchelat-Bindern wird momentan angewendet, um den Progress der Kalzifikation zu verlangsamen, aufhalten können sie diesen jedoch nicht. Und auch die postulierte verlangsamende Wirkung ist wissenschaftlich kaum untermauert, bzw. wird sie in manchen Studien sogar widerlegt.

Auch die Anwendung einer bronchoalveolären Lavage zur Steinlastreduktion und Symptommilderung zeigt keinerlei Besserung, weder radiologisch noch klinisch.

Daher ist die Lungentransplantation zum jetzigen Zeitpunkt die einzig effektive Behandlungsmethode.

Ein Wiederauftreten von Mikrolithen bei lungentransplantierten Patienten ist noch nicht berichtet worden, die durchschnittliche Überlebenszeit der transplantierten PAM-Patienten entspricht jener wegen anderer Krankheiten Transplantierter.

■ Prognose

Initial oft lange symptomfrei, unterliegt die Krankheit einem progredienten Verlauf, der mit der Zeit zu einer Lungenfunktionsverschlechterung, sowie schlussendlich zu einem Lungen- und/oder Herzversagen führt. Negativen Einfluss auf die Progredienz scheinen Umweltfaktoren wie Rauchen oder Staubexposition zu haben, auch häufige Infektionen fördern eine raschere Verschlechterung der Krankheit.

Durchschnittlich ein Drittel der Patienten stirbt 10–20 Jahre nach Diagnose an respiratorischer Insuffizienz, das mittlere Überlebensalter wird mit 46–52 Jahren betitelt.

Literatur:

- Al-Umairi R, Al-Lawati F, Al-Riyami M, Al-Kindi F, Kamona A, Al-Busaidi F, et al. Pulmonary alveolar microlithiasis: A case report. *Oman Med J* 2020; 35: e115.
- Castellana G et al. Pulmonary alveolar microlithiasis: review of the 1022 cases reported worldwide. *Eur Respir Rev* 2015; 24: 607–20.
- Ferreira Francisco FA et al. Pulmonary alveolar microlithiasis. State-of-the-art review. *Respir Med* 2013; 107: 1–9.
- Huqun et al. Mutations in the SLC34A2 gene are associated with pulmonary alveolar microlithiasis. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175: 263–8.
- Kosciuk P, Meyer C, Wikenheiser-Brokamp KA, McCormack FX. Pulmonary alveolar microlithiasis. *Eur Respir Rev* 2020; 29: 200024.
- Saito A, McCormack FX. Pulmonary alveolar microlithiasis. *Clin Chest Med* 2016; 37: 441–8.
- Stamatopoulos A et al. An unusual late onset of pulmonary alveolar microlithiasis: A case report and literature review. *Respir Med Case Rep* 2017; 22: 24–7.
- Vijayasekaran D, Shahnaz A, Satheesh C, Vipparthi HB. Subtle clinical presentation of pulmonary alveolar microlithiasis. *Indian Pediatr* 2020; 57: 759–60.

Korrespondenzadresse:

*cand. med. Carina Victoria Ambrus,
Prim. Priv.-Doz. Dr. Arschang Valipour
Abteilung für Innere Medizin und Pneumologie, Karl-Land-
steiner-Institut für Lungenforschung und Pneumologische
Onkologie, Klinik Floridsdorf, Wien
A-1210 Wien, Brünnerstraße 68
E-Mail: arschang.valipour@gesundheitsverbund.at*

Hinweise für Autoren

Richtlinien für die Abfassung von Manuskripten

1. Allgemeines

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

2. Aufbau des Manuskripts

Das Manuskript sollte folgende Teile beinhalten:

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

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

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

Zeitschriften:

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

Bücher:

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

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

3. Abbildungen, Tabellen, Filmsequenzen

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

In allen anderen Fällen bestätigen die Autoren, dass die Rechteinhaber von der Nutzung Kenntnis genommen haben und die Abbildungen bzw. Tabellen oder Filmsequenzen zur Publikation in den Formaten „Print“ und „online“ freigegeben sind.

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

4. Korrekturfahren

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

5. Autorenexemplare

Der federführende Autor erhält 10 komplette Belegexemplare.

Krause & Pachernegg GmbH
Verlag für Medizin und Wirtschaft
A-3003 Gablitz, Linzerstraße 177A/21
Tel. 0043 (0) 2231/61258-0
Fax 0043 (0) 2231/61258-10
www.kup.at/pneumologie