

Journal für Pneumologie

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

www.kup.at/pneumologie

Lunge Praxisnah 2021

15.–17. Oktober 2021, Salzburg

Zusammenfassung der Vorträge

Dr. Iris Hoch

Lunge Praxisnah 2021

15.–17. Oktober 2021, Salzburg

Zusammenfassung der Vorträge

Dr. Iris Hoch

Im Wechsel Wirken

C. Wolf, Wien

Die Anzahl der gleichzeitig verordneten Medikamente ist ein signifikanter Prädiktor für das Auftreten von unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW), die durch Arzneimittelinteraktionen verursacht werden. Da insbesondere ältere Patienten häufig mehrere Medikamente gleichzeitig einnehmen, ist es essentiell, mögliche Arzneimittelinteraktionen zuverlässig und umfassend zu erkennen.

Ein eindrucksvolles Beispiel für die Relevanz von Arzneimittelwechselwirkungen zeigte sich als Folge der RALES-Studie [1], die den Effekt einer niedrig dosierten Spironolacton-Therapie zusätzlich zu ACE-Hemmern, Betablockern, Diuretika etc. bei Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz (NYHA III–IV) zum Thema hatte. Die Gesamtmortalität sank in dieser Studie unter Spironolacton um 11,4 Prozent und aufgrund dieser Daten stiegen die Verordnungen von Spironolacton in Kombination mit ACE-Hemmern in der Folge sprunghaft an (bei Krankenhausaufnahmen wegen Herzinsuffizienz von 34 pro 1000 Patienten im Jahr 1994 auf 149 pro 1000 Patienten im Jahr 2001, $p < 0,001$) [2]. Im gleichen Zeitraum stiegen allerdings auch die Hospitalisierungen wegen Hyperkaliämie (von 2,4 pro 1000 auf 11 pro 1000; $p < 0,001$) und die Mortalität aufgrund von Hyperkaliämie (von 0,3 auf 2 pro 1000; $p < 0,001$) [2]. Es zeigte sich, dass eine Kombinationstherapie von ACE-Hemmern bzw. Angiotensin-II-Rezeptor-Blockern mit Spironolacton bei schwerer Herzinsuffizienz außerhalb sorgfältig definierter Studienbedingungen risikoreich ist und Serum-Kalium und -Kreatinin engmaschig kontrolliert werden müssen.

Generell nehmen Nebenwirkungen mit dem Alter zu, was dadurch zu erklären ist, dass aufgrund der zunehmend eingeschränkten Organfunktion der Stoffwechsel nicht mehr so gut funktioniert und sich viele Stoffwechselvorgänge verlangsamen. Weitere Einflussfaktoren sind die Anzahl der Medikamente und Multimorbidität. Das Risiko für Wechselwirkungen steigt mit der Zahl der eingenommenen Medikamente [3], was auch aufgrund des verbreiteten Einsatzes von Kombinationspräparaten, vor allem bei älteren Patienten mit gängigen Erkrankungen wie z. B. Hypertonie mit gleichzeitig erhöhten Lipidwerten, eine ernstzunehmende Rolle spielt. Polypharmazie erhöht erwiesenermaßen auch die Gebrechlichkeit („Frailty“) [4], die wiederum mit gesteigerter Mortalität assoziiert ist [5]. In Österreich nehmen rund 15 Prozent der 60- bis 69-Jährigen 6 bis 10 gleichzeitig verordnete Wirkstoffe ein. In den westlichen Industrienationen liegt die Prävalenz im Bereich von 7 bis 40 Prozent [6].

Eine wichtige Rolle bei Arzneimittelinteraktionen spielt die Leber: Das Cytochrom-P450- (CYP450-) System besteht aus einer Reihe von Leberenzymen, die ebenso wie das P-Glykoprotein (PGP) für den Abbau von Medikamenten verantwortlich sind. PGP ist in der Darmwand aktiv und für die Elimination vieler Substanzen zuständig. Es ist z. B. auch für die häufig auftretenden Multidrug-Resistenzen gegenüber Chemotherapeutika bei Krebspatienten verantwortlich, indem es die Wirkstoffe über den Darm ausschleust. Das in der antiviralen Kombinationstherapie bei HIV-Therapie eingesetzte Ritonavir hingegen hemmt das PGP-System und verstärkt und verlängert somit die Wirkung der in Kombination eingesetzten modernen antiviralen Wirkstoffe.

Substanzen mit Wechselwirkungspotenzial finden sich auch außerhalb der rezeptpflichtigen Arzneimittel: So werden etwa sowohl PGP als auch Cytochrom-P450 3A4 (CYP3A4) durch Grapefruitsaft gehemmt. Beispielhaft dafür ist der Fall eines Marcoumar-Patienten, der nach Konsumation von Grapefruitsaft ein großes Hämatom und in der Folge auch spontane retroperitoneale Blutungen entwickelte, weil der Abbau von Marcoumar durch Hemmung von CYP3A4 und des PGP-Systems verzögert war – was zeigt, wie wichtig der Hinweis auf mögliche Wechselwirkungen in der Patientenkommunikation ist.

Ein anderer Kandidat für zum Teil schwerwiegende Wechselwirkungen, der gerne in der Selbstmedikation zur Stimmungsaufhellung eingesetzt wird, ist Johanniskraut. Die Wechselwirkungen dieser Substanz sind auf die Induktion CYP450-abhängiger Enzyme (CYP3A4, CYP1A2) sowie die Induktion von PGP zurückzuführen. Dadurch kann Johanniskraut zum einen die Elimination anderer Arzneistoffe beschleunigen und somit die Wirksamkeit dieser Stoffe vermindern. Andererseits kann Johanniskrautextrakt aber auch die Serotonin-Konzentration in bestimmten Teilen des Zentralnervensystems (ZNS) erhöhen, sodass es zu toxischen Konzentrationen kommen kann, insbesondere bei Kombination mit Antidepressiva.

Bei Loperamid (Imodium®) handelt es sich um einen synthetischen Opioid-Rezeptor-Agonisten, der zur Behandlung von Durchfallerkrankungen rezeptfrei erhältlich ist. In normalen therapeutischen Dosen ist die Bioverfügbarkeit sehr niedrig (0,3 %) und der Abbau erfolgt durch CYP3A4 und PGP sehr rasch und effektiv, weshalb Loperamid in dieser Dosierung nicht ZNS-gängig ist. Von den Opioid-Rezeptoren im Darm

wird die Substanz hingegen gut resorbiert und es kommt zu einer Beruhigung der Darmperistaltik. Missbräuchliche Überdosierung und Kombination mit Grapefruitsaft, der den Abbau durch CYP3A4 und die Elimination durch PGP hemmt, lässt Loperamid verstärkt durch die Blut-Hirn-Schranke diffundieren und führt zu Rauschzuständen, ist allerdings auch mit Synkopen, Tachykardien, schweren Arrhythmien und Herzstillstand assoziiert [7, 8].

Auch Wechselwirkungen zwischen den so häufig verordneten Statinen und der damit einhergehenden kardiovaskulären Begleitmedikation sind im Alltag oft zu beobachten. Die meisten pharmakokinetischen Wechselwirkungen der Statine (z. B. mit verschiedenen Antibiotika) werden ebenfalls über das CYP450-Enzymsystem und PGP vermittelt. Daneben können pharmakodynamische Interaktionen auftreten. Eine veränderte LDL'-Reduktion oder ein erhöhtes Risiko für eine muskel-

bedingte Toxizität können die Folge sein [9]. Als pflanzliche Alternative zu den Statinen ist Rotes Reismehl in den letzten Jahren immer wieder im Gespräch. Tatsächlich steckt in dem fermentierten Reis allerdings ein baugleicher Wirkstoff: Monakolin K ist der chemische Zwilling des Cholesterinsenkers Lovastatin. Somit sind auch die Neben- bzw. Wechselwirkungen der beiden Stoffe ähnlich [10].

Dank dem wachsenden Verständnis der molekularen Mechanismen und dem Vorliegen zahlreicher pharmakologischer Daten zu den zugelassenen Medikamenten sind viele der möglichen Arzneimittelinteraktionen bereits vorhersagbar. Wichtig ist, dies bei der Verordnung zusätzlicher Medikamente stets zu berücksichtigen und bei neu auftretenden Symptomen entsprechend zu hinterfragen.

*LDL: low-density lipoprotein

Wenn die Asthmakontrolle versagt – Ursachen, Symptome, Therapie

W. Pohl, Wien

Asthma ist eine heterogene, chronische Entzündungserkrankung, die auf Basis der beteiligten inflammatorischen Mechanismen in verschiedene Formen unterteilt wird. Beim Typ-2-Asthma kann aus immunologischer Sicht zwischen allergischem eosinophilem Asthma (charakterisiert durch die überschießende Produktion von Immunglobulin E [IgE] und eosinophilen Granulozyten) und nicht-allergischem eosinophilem Asthma (Eosinophile erhöht, IgE nicht erhöht) unterschieden werden. Beide Unterformen des Typ-2-Asthas sind sowohl in ihrer milden, als auch in der schweren Form gut behandelbar. Für die am jeweiligen Signalweg beteiligten Mediatoren sind Antikörper verfügbar, die inflammatorische Kaskade kann somit gezielt blockiert werden. Für den dritten Phänotyp, das Nicht-Typ-2-Asthma, gibt es hingegen noch keine wirksamen therapeutischen Ansätze.

Die Kombination aus inflammatorischem Mechanismus und Ausbruchzeitpunkt ermöglicht eine Stratifizierung der Erkrankung. So betrifft das „early-onset“ allergische milde Asthma Kinder und Jugendliche ab dem Schulalter, meist liegt eine entsprechende Familienanamnese vor. Bei dieser Asthma-Form werden die Beschwerden mit zunehmendem Alter oft besser und sprechen außerdem auf inhalatives Kortison (inhalated corticosteroids, ICS) bzw. Antikörper-Therapie gut an. Patienten mit „early-onset“ allergischem Asthma mit moderatem bis schwerem Remodelling¹ werden hingegen meist schon mit schwerwiegenden Symptomen vorstellig, die Veränderungen in den kleinen Atemwegen sind nicht oder zumindest nicht gänzlich reversibel [11]. Das „late-onset“ nicht-allergische eosinophile Asthma ist ebenfalls mit ICS und in weiterer Folge mit Antikörper-Therapie sehr gut behandelbar.

Das therapeutische Worst-Case-Szenario ist das „late-onset“ nicht-allergische nicht-eosinophile Asthma, für das es keinerlei wirksame Behandlungsmöglichkeiten gibt.

In der Asthmadignose liegt der Fokus auf der Phänotypisierung nach genauen Kriterien (Tab. 1), die einerseits die medizinische Historie (Familienanamnese, Geburtsgewicht, Body-Mass-Index, Vorerkrankungen etc.) und andererseits verschiedene, klar definierte Tests umfassen (Lungenfunktionstest, Blutgase, großes Blutbild, Immunologie, Allergietest etc.). Besondere Bedeutung haben in diesem Zusammenhang vier Biomarker: nämlich Bluteosinophile (EOS), Sputumeosinophile, fraktioniertes exhalierendes Stickstoffmonoxid (FeNO) und IgE.

Typ-2-Asthma lässt sich leicht anhand von erhöhten Eosinophilen ($\geq 300/\mu\text{l}$ im Blut und/oder $\geq 3\%$ im Sputum) und/oder erhöhtem FeNO (≥ 40 ppb) und/oder dem Allergiebezug (Allergietest, spezifische IgE) identifizieren. Eine systemische Kortisontherapie kann die Befunde allerdings (v. a. in Bezug

Tabelle 1: Phänotypisierung im Rahmen der Asthmadignose (GINA Report 2021, www.ginasthma.org)

Asthma-Diagnostik Phänotypisierung

Medizinische Vorgeschichte	Diagnose-Werkzeuge
Familienanamnese	Lungenfunktion und Provokationstest
Geburtsgewicht	Blutgase
BMI	Großes Blutbild
Frühere Erkrankungen	Immunologie
Rauchen	Allergietestung (IgE, ALE)
Allergien	Blut-Eosinophile
HNO	Sputum-Eosinophile
Dermatologie	FeNO
GERD (Reflux)	ACT, ACQ6 Tests
Häufige Infekte	Thorax-CT, Nasennebenhöhlen-CT
Schlafapnoe	
Andere Komorbiditäten	
Aktuelle Therapie	

¹Unter Remodelling werden strukturelle Veränderungen, sowohl in den großen als auch in den kleinen Atemwegen verstanden, die im Rahmen der persistierenden bronchialen Entzündung beim Asthma entstehen [Gillissen A. Remodelling in asthma – a comprehensive review. *Pneumologie* 2012; 66: 345–55].

auf die Eosinophilen) verfälschen, weshalb zur Abklärung die Kortison-Dosis gegebenenfalls soweit wie möglich reduziert werden sollte. Steht die Diagnose Typ-2-Asthma fest, gilt es, zwischen der allergischen Form (früher Erkrankungsbeginn, allergische Komorbiditäten, allergenbezogene Symptomatik, Allergie-Hauttest positiv, Gesamt- und spezifisches IgE, Ansprechen auf Glukokortikoide und Anti-IgE) und der nicht-allergischen Form (später Erkrankungsbeginn, schwerwiegende Symptome, viele Exazerbationen, Eosinophile stark erhöht, keine relevante Allergie, +/- Polyposis nasi, Ansprechen auf [orale] Glukokortikoide und Anti-IL-5) zu unterscheiden.

In der Asthmatherapie lt. GINA gibt es prinzipiell zwei Ansätze: Die erste – laut Prof. Pohl zu präferierende – Möglichkeit ist, die Therapie mit einer Fixkombination bestehend aus ICS und Formoterol (einem langwirksamen Beta-2-Agonisten mit raschem Wirkeintritt, LABA) bei Bedarf zu starten, was einerseits zur schnellen Bronchierweiterung führt und andererseits die Entzündung behandelt. Wenn die Symptome häufiger werden, wird diese Medikation (ICS plus Formoterol) als Erhaltungstherapie regelmäßig zweimal täglich angewendet und darüber hinaus zusätzlich bei Bedarf. Der Patient benötigt somit bis zur GINA-Stufe 4 der Erkrankung nur einen einzigen Inhalator, was die Therapie stark vereinfacht und die Therapietreue erhöht.

Der zweite mögliche Therapieansatz sieht von Anfang an eine regelmäßige Erhaltungstherapie mit einem kurzwirksamen Beta-2-Agonisten (short-acting beta-2 agonists, SABA) plus ICS vor und eignet sich für Patienten, für welche die Einnahme von ICS/Formoterol bei Bedarf aus verschiedenen Gründen nicht geeignet ist (schlechte Symptom-Perzeption, schlechte Compliance). Diese Option hat allerdings den Nachteil, dass der Patient von Anfang an zwei verschiedene Inhalatoren verwenden muss, was zu Problemen bei der korrekten Anwendung führen kann. Sobald die Symptome häufiger werden, sieht dieser Therapieansatz einen Wechsel zu ICS als Erhaltungstherapie vor, kombiniert mit einem SABA bei Bedarf. Bei weiterem Fortschreiten der Erkrankung wird die Erhaltungstherapie um einen LABA ergänzt. Ab GINA-Stufe 4 wird bei beiden Herangehensweisen die ICS-Dosis erhöht.

Im direkten Vergleich konnte der Vorteil einer Kombinations-therapie bestehend aus ICS plus Formoterol bei Bedarf versus

einer Erhaltungstherapie bestehend aus ICS plus SABA bei Bedarf bei Erwachsenen mit mildem Asthma im Rahmen der Novel-START-Studie gezeigt werden [12]. Mithilfe des standardisierten Asthmakontrolltests (ACT™), der fünf Fragen umfasst, ist es sehr einfach möglich zu kontrollieren, ob der Patient gut eingestellt ist. Wenn das trotz intensiver Therapie nicht der Fall ist, gilt es, die Ursachen dafür systematisch abzuklären und nach Möglichkeit zu beheben. Im Zuge dieses Prozesses wird zwischen schwer behandelbarem Asthma („difficult-to-treat“) und schwerem Asthma („severe asthma“) unterschieden. Bei schwerem Asthma (ab GINA Stufe 5 der Erkrankung) wird die Therapie um langwirksame Muskarin-antagonisten (LAMA) und monoklonale Antikörper (je nach Phänotyp: anti-IgE, anti-IL5/5R, anti-IL4R) ergänzt oder es kann eine Erhöhung der ICS-Dosis in Erwägung gezogen werden. Die Behandlung mit systemischem, also oralem Kortison (OCS) sollte laut Prof. Pohl möglichst vermieden werden.

Seit 2020 sind Fixkombinationen bestehen aus ICS/LABA/LAMA für die Asthmatherapie zugelassen. Die Studiendaten aus TRIMARAN und TRIGGER zeigen den Vorteil einer Dreifachtherapie (ICS/LABA/LAMA) versus Dualtherapie (ICS/LABA) hinsichtlich Verbesserung der Lungenfunktion und Verringerung von Exazerbationen bei Patienten mit moderatem bis schwerem Asthma [13]. Auch der Bedarf an systemischem Kortison war in der ICS/LABA/LAMA-Gruppe signifikant geringer. In der Post-hoc-Analyse zeigte sich, dass die Exazerbationsrate auch bei Patienten mit fixierter Atemfluss-limitierung (FEV1/FVC < 70) unter einer Dreifachtherapie deutlich geringer war [14]. Besonders ausgeprägt war dieser Effekt in den Wintermonaten [15].

Sind die Asthma-Symptome trotz optimierter inhalativer Therapie nicht ausreichend kontrollierbar, steht seit einigen Jahren noch die Therapie mit monoklonalen Antikörpern zur Verfügung. Je nach Phänotyp gibt es hier mittlerweile drei Optionen: Anti-IgE-Antikörper bei allergischem eosinophilem Asthma, anti-IL-5(R) bei nicht-allergischem eosinophilem Asthma (EOS ≥ 300/μl) und anti-IL-4(R) bei Typ-2-high-Asthma (EOS ≥ 300/μl oder FeNO ≥ 25 ppb). Bei nicht adäquatem Ansprechen kann auch von einer zur jeweils anderen Antikörper-Klasse gewechselt werden.

Neue Daten aus der LEAD-Gesundheits-Studie***

S. Hartl, Wien

Der von Prof. Alvar Agusti 2015 geprägte Begriff der „treatable traits“, also der behandelbaren Charakteristika, leitete einen strategischen Wandel im Umgang mit COPD (chronic obstructive pulmonary disease) ein, basierend auf der Überlegung, dass es sich bei der chronisch-obstruktiven Lungenerkrankung nicht um eine homogene Erkrankung handelt,

sondern um ein ausgesprochen komplexes und heterogenes Spektrum von verschiedenen Krankheiten [16].

„Treatable traits“ lassen sich unterteilen in pulmonale, extrapulmonale sowie Charakteristika aus dem Bereich Lebensstil/Verhalten. Sie sollen klinisch relevant, messbar und behandelbar sein und werden organüberschreitend identifiziert und therapiert. Bei diesem holistischen Ansatz entfällt der Umweg über die Ausstellung einer exakten Diagnose, die Unterscheidung zwischen COPD und Asthma beispielsweise tritt in den Hintergrund. In der Umsetzung dieses Konzepts

***LEAD: Lung (Lunge), hEart (Herz), sociAl (Gesellschaft), boDy (Körperkomposition) – ganzheitliche Langzeitstudie zur österreichischen Lungengesundheit

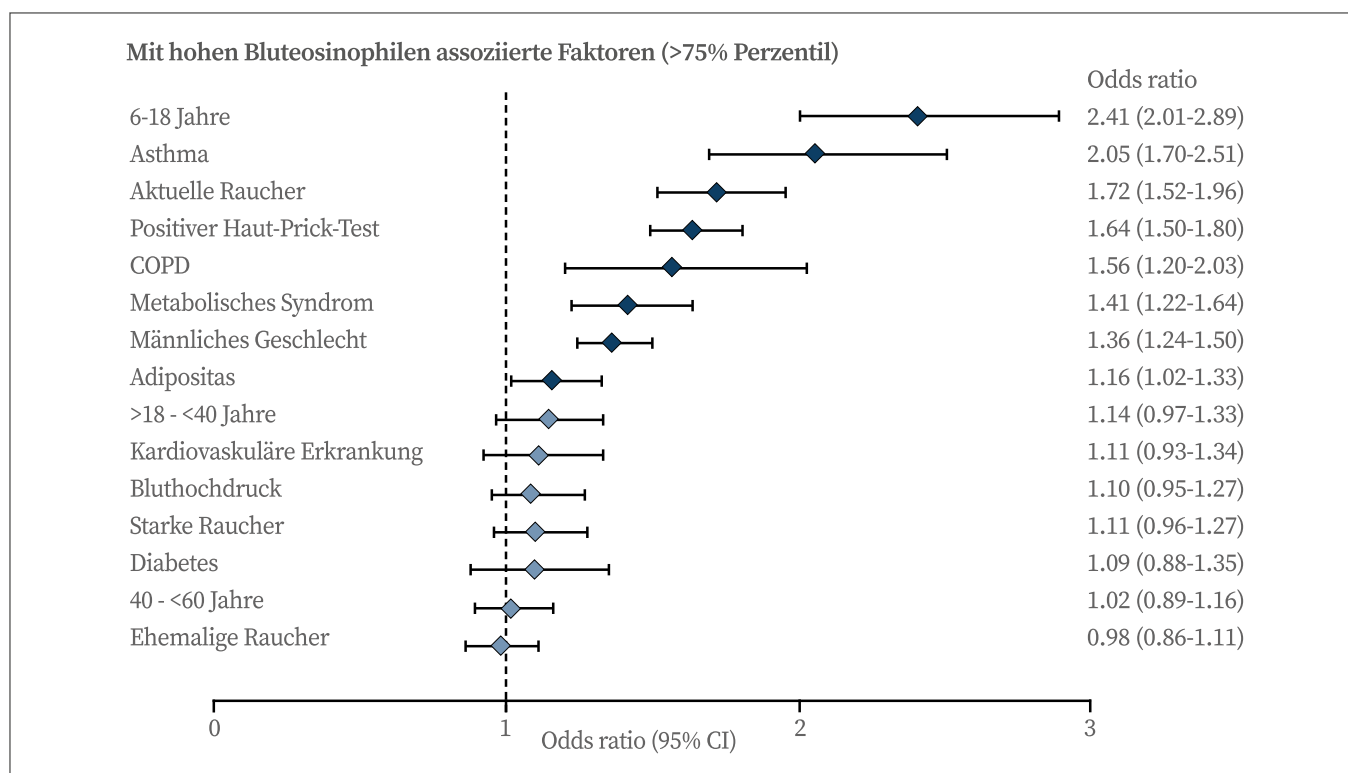


Abbildung 1: Ergebnisse der logistischen multivariablen Regressionsanalyse (OR und 95 % CI) für „hohe Bluteosinophile“ (> 210 Zellen · μL^{-1}) in der LEAD-Kohorte. Dunkle Symbole stehen für OR ($p < 0,05$), helle Symbole für nicht-signifikanten Zusammenhang (Reproduced with permission of the © ERS 2022: European Respiratory Journal 55 (5) 1901874; DOI: 10.1183/13993003.01874-2019 Published 14 May 2020).

spielen Biomarker sowohl als prädiktive Faktoren als auch zur Verlaufskontrolle eine wichtige Rolle. Die Bluteosinophilen (EOS), auch in Kombination mit fraktioniertem exhaliertem Stickstoffmonoxid (FeNO), haben im Bereich der chronischen respiratorischen Entzündungserkrankungen als Biomarker für die prognostische und therapeutische Phänotypisierung zunehmend an Bedeutung gewonnen und als solche auch Eingang in die entsprechenden Leitlinien gefunden. Die Frage des Cut-Off-Werts zur Differenzierung einer Eosinophilie ist allerdings nach wie vor umstritten.

Eine Erhöhung der EOS ist allerdings nicht nur mit Atemwegserkrankungen assoziiert, sondern auch charakteristisch für Kinder und Jugendliche (6–18 Jahre), ebenso wie für ak-

tives Rauchen, metabolisches Syndrom oder auch Adipositas [17] (Abb. 1). Die Zahl der Risikofaktoren lässt die EOS kumulativ ansteigen, was ebenfalls für eine holistische Herangehensweise nach dem „Treatable traits“-Ansatz spricht. Auch in Hinblick auf die individuelle, lebenslange Verlaufskurve der Lungenfunktion konnten die EOS eine wichtige Rolle als prädiktive Marker spielen, Untersuchungen hierzu laufen aktuell im Rahmen der LEAD-Studie zur österreichischen Lungengesundheit. Hier ist auch die Stabilität der EOS-Werte im jeweiligen (gesunden) Individuum über die Zeit ein wichtiger abzuklärender Faktor. Der Zusammenhang zwischen erhöhten EOS und reduziertem Lungenvolumen („forced expiratory volume“, FEV1) bei augenscheinlich gesunden Individuen ist hingegen bereits durch Studiendaten belegt [18].

Update COPD: Überblick über rezente Daten und Studien

B. Lamprecht, Linz

Zur Absicherung der Diagnose COPD (chronic obstructive pulmonary disease) sollte auch bei deutlichen Hinweisen durch entsprechende Symptome (Belastungsatemnot, chronischer Husten, Sputumproduktion) und/oder Risikofaktoren (Umweltbelastung, langjährige Tabakrauch-Anamnese) jedenfalls einmalig eine Spirometrie durchgeführt werden [19]. Im Zuge eines Ausatem-Manövers werden hierbei als wichtigste Parameter zwei Werte bestimmt: nämlich FEV1 („forced expiratory volume in 1 second“, Einsekundenkapazität) und FVC („forced vital capacity“, gesamtes Ausatem-Volumen). Diese beiden Werte in Liter werden zueinander in Relation gebracht und geben so Aufschluss über das Vorhandensein

(< 0,7 – bestätigt nach Gabe eines Bronchodilatators) und den Schweregrad einer Lungenobstruktion (GOLD[#] 1–4). Das Ergebnis sollte allerdings altersadaptiert betrachtet werden. Zusätzlich werden COPD-Patienten seit einigen Jahren je nach Symptomlast auch noch in vier Kategorien (A, B, C, D) klassifiziert. Die Schwere bzw. Anzahl der Symptome wird dafür in Belastungs-Scores gemessen (COPD-Assessment Test, CAT; Modified Medical Research Council, mMRC) und der Anzahl an Exazerbationen in den letzten 12 Monaten gegenüber

[#]GOLD: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease

gestellt. Auf Basis dieser Klassifizierung wird die individuelle Therapieentscheidung getroffen.

COPD ist, wie auch Asthma, nach wie vor nicht heilbar und auch der Krankheitsverlauf kann nicht wesentlich verändert werden. Ziel der Therapie ist es daher, Symptome und Risiken für Exazerbationen zu reduzieren. Dafür gilt gemäß der Klassifizierung folgende Vorgangsweise zu Therapiebeginn:

- Patienten mit leichter Symptomatik und bisher keinen Exazerbationen (Gruppe A) bekommen (irgend-) einen Bronchodilatator.
- Patienten mit einer oder wenigen Exazerbationen, aber deutlicher regelmäßiger Symptomatik (Gruppe B) erhalten einen lang wirksamen Bronchodilatator (LABA oder LAMA bzw. bei stärker ausgeprägter Symptomatik eine Kombination aus beiden), während bei geringer Symptomatik, aber häufigen Exazerbationen (Gruppe C) ein LAMA das Mittel der Wahl ist.
- In der am schwersten betroffenen Gruppe D (schwere Symptomatik und häufige Exazerbationen) sollten Patienten zusätzlich mit einem ICS behandelt werden.

Falls sich die Situation für den Patienten mit dieser Initialtherapie nicht ausreichend verbessert, ist in der weiteren Vorgangsweise die Frage nach der Hauptproblematik entscheidend: Steht die Atemnot (Dyspnoe) im Vordergrund oder aber die Exazerbationen? Im ersten Fall gilt es, die Bronchodilatation zu optimieren, während im zweiten Fall (Exazerbationen) die ICS-Therapie zusätzlich ins Spiel kommt. Vor allem bei einer ausgeprägten Eosinophilie (weitere Informationen siehe weiter unten) ist eine ICS-Therapie jedenfalls angezeigt. Wenn auch dies nicht zur gewünschten Verbesserung führt, gibt es noch die Option einer Therapie mit Roflumilast (ein antiinflammatorisch wirksamer Phosphodiesterase-IV-Hemmer), vor allem bei der klinischen Symptomatik einer chronischen Bronchitis. Weniger geeignet ist diese Option für den Emphysematiker und gar nicht für kachektische Patienten (da Appetitminderung und Durchfall mögliche Nebenwirkungen sind). Eine weitere Möglichkeit ist die Dauertherapie mit Azithromycin (einem Makrolidantibiotikum) [19].

COPD-Patienten haben in der Regel diverse Begleiterkrankungen – zu beachten ist die sehr häufige Überschneidung mit kardialen Komorbiditäten. Hier gibt es sowohl eine diagnostische als auch eine therapeutische Lücke: Nur etwa ein Drittel aller Herzinsuffizienzpatienten mit COPD erhält eine Spirometrie und diese Patienten haben auch eine um 10 Prozent geringere Chance auf eine Betablocker-Therapie [20].

In Ermangelung entsprechender Testverfahren ist die klare Definition von Exazerbationen schwierig, aber gleichzeitig entscheidend für die therapeutische Herangehensweise. Differentialdiagnosen wie beispielsweise Lungenentzündung, Pneumothorax, Pulmonalembolie, Pleuraerguss oder Herzinsuffizienz müssen als Grund für die Verschlechterung der Symptomatik ausgeschlossen werden. Von einer Exazerbation spricht man bei Verschlechterung der COPD-Symptome, die über die normale Tagesschwankung hinausgeht, länger als 24 Stunden andauert und eine Steigerung der üblichen Medikation erfordert. Moderate Exazerbationen sind solche, die vom Patienten selbst behandelbar sind, mittelschwere Exazerbationen erfordern

eine ärztliche Verordnung von ICS und/oder Antibiotikum und ambulante Behandlung. Eine schwere Exazerbation liegt dann vor, wenn eine Hospitalisierung nötig ist, während eine sehr schwere Exazerbation eine Therapie auf der Intensivstation oder Intermediate Care Unit erforderlich macht.

Die GOLD-Guidelines empfehlen eine Dreifachtherapie bestehend aus LAMA/LABA/ICS jedenfalls bei einer vergangenen Hospitalisierung aufgrund einer COPD-Exazerbation, bei Auftreten von zwei oder mehr moderaten Exazerbationen pro Jahr (trotz angemessener langwirksamer Bronchodilatator-Therapie), bei ausgeprägter Bluteosinophilie ($> 300/\mu\text{l}$) und/oder begleitendem Asthma (aktuell oder in der Vergangenheit). Erwogen werden kann eine ICS-Gabe bei Auftreten von mindestens einer moderaten Exazerbation pro Jahr und/oder Bluteosinophilen-Werten zwischen $100/\mu\text{l}$ und $300/\mu\text{l}$. Zu vermeiden ist eine ICS-Therapie hingegen bei Patienten, die schon häufig Pneumonien gehabt haben, bei Bluteosinophilen unter $100/\mu\text{l}$, sowie bei Infektionen mit Mykobakterien in der Anamnese.

In einer Subanalyse der rezent publizierten ETHOS-Studie [21] konnte gezeigt werden, dass eine Tripletherapie (LABA/LAMA/ICS) zusätzlich zur Reduktion von Exazerbationen auch die Mortalität von COPD-Patienten (mit Indikation für ICS) positiv beeinflusst. Besonders deutlich ist dieser Effekt bei Patienten mit ausgeprägter Eosinophilie. Bei ebendiesen Patienten steigt die Gefahr für Exazerbationen bei Absetzen von ICS deutlich an [22], was daher zu vermeiden ist.

Systemische Kortikosteroide sollten nicht als Dauertherapie angewendet werden, können aber bei mittelschweren und schweren Exazerbationen für einige Tage sinnvoll sein (3–5 Tage) [23]. Bei leichten bis mittelschweren, ambulant behandelbaren Exazerbationen mit Sputum-Purulenz ist bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer COPD (Grad 3–4) eine Antibiotika-Therapie einzuleiten [23].

Im Rahmen des nicht-pharmakologischen Managements der COPD empfehlen die GOLD-Guidelines präventiv Raucherentwöhnung, Schutzimpfungen (besonders Influenza, Pneumokokken, COVID) und Arbeitsplatzhygiene. Auch das Thema Passivrauchen spielt hier eine große Rolle: 20 % aller COPD-Patienten haben selbst nie aktiv geraucht. Als nicht-medikamentöse Therapie werden körperliches Training, Patienten-Schulung, physiotherapeutische Atemtherapie und Ernährungsberatung empfohlen. Alle diese Maßnahmen umfasst die pulmonale Rehabilitation, die kosteneffizient und in hohem Maße evidenzbasiert ist.

Im apparativen Bereich lauten die Empfehlungen: Langzeitsauerstofftherapie (wenn der Sauerstoffpartialdruck in Ruhe unter 55 mmHg liegt), nichtinvasive Beatmung (v. a. für Patienten, die in erster Linie hyperkapnisch sind, d. h. die zu viel CO_2 – chronisch über 55 mmHg – im Blut haben), Lungenvolumenreduktion und als *ultima ratio* Lungentransplantation [19]. Neben allen medikamentösen und nicht-medikamentösen Maßnahmen zur Reduktion von COPD-Exazerbationen hat sich das Tragen von FFP2-Masken im Zuge der COVID-Pandemie als ausgesprochen effektive Exazerbationsprävention durch Verhinderung von Infektionen herausgestellt, was Registerdaten aus verschiedenen europäischen Ländern betätigen.

Klimawandel: Fakten gegen Fake & Fiction

M. Wadsak, Wien

In Österreich gibt es bereits seit 250 Jahren Temperaturlaufzeichnungen. Über diese Zeitspanne gab es immer wieder Jahre, die wärmer waren, und solche, die kälter waren als das langjährige Mittel. Seit den 1990er Jahren allerdings ist diese Temperaturkurve keine Welle mehr, sondern sie ist nach oben abgelenkt und seit der Jahrtausendwende lagen alle Jahre über dem langjährigen Temperaturdurchschnitt. Global gesehen war der Juli 2021 der heißeste Monat aller Zeiten, die sieben wärmsten Jahre weltweit waren die letzten sieben Jahre.

Die österreichischen Gletscher werden bis zum Ende dieses Jahrhunderts verschwunden sein, für 2050 sagen die Prognosen bis zu 6.000 Hitzetote jährlich in Österreich voraus [24].

Der durch die Erdatmosphäre bedingte Treibhauseffekt sorgt für stabile, lebensfreundliche Klimaverhältnisse auf der Erde; ohne ihn wäre ein Leben auf diesem Planeten unmöglich. Der Mensch produziert allerdings seit ca. 100 Jahren ständig massiv zusätzlich Treibhausgase, was die Temperatur immer schneller ansteigen lässt. Während die aus Eisbohrkernen ermittelte CO₂-Konzentration der Atmosphäre über die vergangenen 800.000 Jahre ziemlich konstant war (200–300 ppm^{##}), steigt sie seit Anfang des 20. Jahrhunderts rasant an – auf mittlerweile 420 ppm.

Die letzte Eiszeit liegt über 20.000 Jahre zurück, damals lag die durchschnittliche Temperatur auf der Erde (nur!) ca. 4 Grad unter dem stabilen Mittel der letzten zehn Jahrtausende. Die Klimaerwärmung um diese 4 Grad dauerte etwa 10.000 Jahre, während die aktuelle Klimaerwärmung zwanzigmal schneller abläuft, was eine Anpassung der Natur unmöglich macht. Der Klimawandel ist also real und in der Wissenschaft herrscht mittlerweile Konsens darüber, dass die globale Erwärmung menschengemacht ist.

Der Trend der Klimaerwärmung zeigt bereits ein exponentielles Wachstum, dass, wenn die Kurve nicht abgeflacht werden kann, unweigerlich zu sogenannten „Kippunkten“ führt, an denen eine unumkehrbare Eigendynamik einsetzt (Auftauen der sibirischen Permafrostböden – Verlust von Eisfläche zur Wärmeabstrahlung und Freisetzen riesiger Methan-Mengen). Eine Klimastabilisierung ist nur durch Erreichen des Pariser Klimaziels möglich, in dem vereinbart wurde, den globalen Temperaturanstieg bis 2100 auf 1,5 °C über dem vorindustriellen Niveau zu begrenzen [25].

Die drei Bereiche, die den größten Anteil an den steigenden Treibhausgas-Emissionen haben, sind Verkehr, Energie/Industrie und Landwirtschaft. Jeder Einzelne von uns kann zur Emissionsreduktion beitragen, indem wir vor allem unser Verkehrsverhalten (Fahrrad fahren, öffentliche Verkehrsmittel statt Auto nutzen, Kurzstreckenflüge vermeiden ...), unsere Ernährungsgewohnheiten (weniger Fleisch, Bio aus der Re-

gion) und unseren Energieverbrauch (Heizung runterdrehen, Energiefresser vermeiden, Strom vom unabhängigen Öko-Anbieter etc.) ändern.

Im Bereich der Industrie haben große Firmen bereits teilweise weit ambitioniertere Ziele als die Politik. So hat sich die Firma Chiesi beispielsweise zum Ziel gesetzt, die Treibhausgasemissionen bis 2030 im Vergleich zu 2019 um 50 % zu reduzieren [26]. Erreicht wird dies unter anderem durch die Verbesserung der Geschäftsabläufe und die Elektrifizierung der Fahrzeugflotte. Nachdem bereits mehrere Firmenstandorte mit Ökostrom betrieben werden, sollen auch alle übrigen Niederlassungen auf 100 % erneuerbare Energie umgestellt werden. Weiters werden bis 2030 die Emissionen pro verkaufte Einheit von Produkten zur Inhalation im Vergleich zu denen von 2019 um über 80 % reduziert, auch dank eines neuen Treibmittels mit niedrigem Treibhauspotential für die Inhalationsgeräte [26].

Der Wert und die Wirksamkeit von Chiesis diesbezüglichen Plänen (einschließlich der Maßnahmen zur Verringerung und des CO₂-Ausgleichs) werden anhand der international anerkannten Spezifikation PAS 2060 für CO₂-Neutralität unabhängig und transparent überprüft [27].

Zusammenfassend haben wir zwar allen Grund, die Klimakrise zu fürchten, da sie das Potential hat, zur Klimakatastrophe zu werden. Allerdings gibt es derzeit keinen wissenschaftlichen Grund, warum die Pariser Klimaziele nicht erreicht werden könnten. Es liegt nur an uns und unserem Handeln – wir sind die erste Generation, die die Folgen des Klimawandels spürt, und wir sind die letzte, die etwas dagegen tun kann.

Literatur:

1. Pitt B, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 1999; 341: 709–17.
2. Juurlink DN, et al. Rates of hyperkalemia after publication of the Randomized Aldactone Evaluation Study. *N Engl J Med* 2004; 351: 543–51.
3. Cadieux RJ. Drug interactions in the elderly. How multiple drug use increases risk exponentially. *Postgrad Med* 1989; 86: 179–86.
4. Gutiérrez-Valencia M, et al. The relationship between frailty and polypharmacy in older people: A systematic review. *Br J Clin Pharmacol* 2018; 84: 1432–44.
5. Cesari M, et al. Frailty: an emerging public health priority. *J Am Med Dir Assoc* 2016; 17: 188–92.
6. Eisenmann, A, et al. Wirksamkeit von Maßnahmen zur Reduktion unerwünschter Folgen der Polypharmazie. *Gesundheit Österreich, Wien*, 2017. <https://jasmin.goeg.at/56/> (Letzter Zugriff: 17. Dez. 2021).
7. Ainslie GR, et al. Assessment of a candidate marker constituent predictive of a dietary substance-drug interaction: case study with grapefruit juice and CYP3A4 drug substrates. *J Pharmacol Exp Ther* 2014; 351: 576–84.
8. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-fda-warns-about-serious-heart-problems-high-doses-anti-diarrheal> (Letzter Zugriff: 17. Dez. 2021).
9. Wiggins BS, et al. Recommendations for management of clinically significant drug-drug interactions with cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2016; 134: e468–e495.
10. Mazzanti G, et al. Adverse reactions to dietary supplements containing red yeast rice: assessment of cases from the Italian surveillance system. *Br J Clin Pharmacol* 2017; 83: 894–908.
11. Hamid Q. Pathogenesis of small airways in asthma. *Respiration* 2012; 84: 4–11.
12. Beasley R, et al. Controlled trial of budesonide-formoterol as needed for mild asthma. *N Engl J Med* 2019; 380: 2020–30.
13. 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.
14. Singh D, et al. Extrafine triple therapy in patients with asthma and persistent airflow limitation. *Eur Respir J* 2020; 56: 2000476.

^{##}ppm: Parts per Million

15. Papi A, et al. Extrafine triple therapy and asthma exacerbation seasonality: TRIMARAN and TRIGGER post hoc analyses. *J Allergy Clin Immunol* 2021; 148: 262–5.
16. Agusti A, et al. Treatable traits: toward precision medicine of chronic airway diseases. *Eur Respir J* 2016; 47: 410–9.
17. Hartl S, et al. Blood eosinophil count in the general population: typical values and potential confounders. *Eur Respir J* 2020; 55: 1901874.
18. Shapira U, et al. Eosinophil levels predict lung function deterioration in apparently healthy individuals. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2019; 14: 597–603.
19. GOLD (2021) Global strategy for prevention, diagnosis and management of COPD. <https://goldcopd.org/gold-reports/> (Letzter Zugriff: 11. Nov. 2021).
20. Canepa M, et al. Diagnostic and therapeutic gaps in patients with heart failure and chronic obstructive pulmonary disease. *JACC Heart Fail* 2019; 7: 823–33.
21. Martinez FJ, et al. Reduced all-cause mortality in the ETHOS trial of budesonide/glycopyrrolate/formoterol for chronic obstructive pulmonary disease. A randomized, double-blind, multicenter, parallel-group study. *Am J Respir Crit Care Med* 2021; 203: 553–64.
22. Chalmers JD, et al. Withdrawal of inhaled corticosteroids in COPD: a European Respiratory Society guideline. *Eur Respir J* 2020; 55: 2000351.
23. GINA Report 2021, www.ginasthma.org (Letzter Zugriff: 17. Dez. 2021).
24. Falter-Recherche. <https://www.falter.at/zeitung/20170829/falter-recherchen-hitze-hat-in-oesterreich-hunderte-menschenleben-gekostet> (Letzter Zugriff: 17. Dez. 2021).
25. Klimarahmenkonvention der Vereinten Nationen (UNFCCC). Pariser Abkommen. www.unfccc.int (Letzter Zugriff: 17. Dez. 2021).
26. <https://actionoverwords.org/de/> (Letzter Zugriff: 17. Dez. 2021).
27. British Standards Institution. PAS 2060 Carbon Neutrality. www.bsigroup.com (Letzter Zugriff: 17. Dez. 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 Magne-tonverfahren oder auf ähnlichem Wege bleiben vorbehalten.

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

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

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

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

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