

Journal für Pneumologie

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

www.kup.at/pneumologie

Early-stage NSCLC – ein Fall für den Chirurgen? Stärken und Grenzen der Thoraxchirurgie

H. Maier, F. Augustin

Thrombose bei COVID-19

T. Gary, V. Muster

Der „Grafenhof“ – Schicksal einer Heilstätte im Pongau und ihre Verbindung zu Thomas Bernhard – Teil 1

U. Aumann

RUBRIKEN

Fallquiz

Für Sie gelesen

Trimbow®

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



1471/TCP/Trim/AT/12-2020

* 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. Fachinformation Stand April 2021. FKI siehe Seite 23

- 4 Editorial**
A. Valipour
- 5 Early-stage NSCLC – ein Fall für den Chirurgen? Stärken und Grenzen der Thoraxchirurgie**
H. Maier, F. Augustin
- 9 Thrombose bei COVID-19**
T. Gary, V. Muster
- 14 Der „Grafenhof“ – Schicksal einer Heilstätte im Pongau und ihre Verbindung zu Thomas Bernhard – Teil 1**
U. Aumann

Rubriken

- 19 Fallquiz**
C. V. Ambrus, A. Valipour
- 22 Für Sie gelesen**

Impressum

Herausgeber:

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

Medieninhaber, Verleger, Anzeigen, Vertrieb:

Krause & Pachernegg GmbH,
Verlag für Medizin und Wirtschaft
A-3003 Gablitz, Linzerstraße 177A/21
Tel. 02231/61258-0, Fax 02231/6125810
Internet: www.kup.at/pneumologie

Layout: Krause & Pachernegg GmbH, H. Manz

Verlagsort: A-3003 Gablitz

Mit Unterstützung durch
Chiesi Pharmaceuticals GmbH.

Grundlegende Richtung: Fachzeitschrift zur
Information und Weiterbildung, Veröffentlichung
von wissenschaftlichen Originalarbeiten sowie
einschlägigen Berichten aus dem In- und Ausland.

Urheberrecht: Mit der Annahme eines Beitrages
zur Veröffentlichung erwirbt der Verlag vom
Autor alle Rechte, insbesondere das Recht der
weiteren Vervielfältigung zu gewerblichen
Zwecken mithilfe fotomechanischer oder anderer
Verfahren. Die Zeitschrift sowie alle in ihr ent-
haltenen einzelnen Beiträge und Abbildungen
sind urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung,
die nicht ausdrücklich vom Urheberrechtsgesetz
zugelassen ist, bedarf der vorherigen schriftlichen
Zustimmung des Verlages. Dies gilt insbesondere
für Vervielfältigungen, Bearbeitungen, Überset-
zungen, Mikroverfilmungen und die Einspei-
cherung und Verarbeitung in elektronischen Sys-
temen. Auch die Rechte der Wiedergabe durch
Vortrag, Funk- und Fernsehsendungen, in Mag-
nettonverfahren oder auf ähnlichem Wege blei-
ben vorbehalten.

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

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

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

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

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



Doz. Dr. A. Valipour

Editorial

Sehr geehrte Leserinnen und Leser!

In dieser Ausgabe des Journals für Pneumologie widmen wir uns neben COVID-19 auch wieder einem wichtigen Thema in der Pneumologie: dem Lungenkrebs. Die Kollegen Maier und Augustin von der Universitätsklinik Innsbruck haben den aktuellen Stand der thoraxchirurgischen Sanierung des frühen Lungenkarzinoms zusammengetragen. Die aktuelle Evidenz rund um etwaige Vorteile der sublobären Resektion wird dem klassischen Konzept der Lobektomie gegenübergestellt und diskutiert.

Ein weiterer Artikel befasst sich mit den unterschiedlichen Ursachen, Pathomechanismen und therapeutischen Überlegungen venothromboembolischer Ereignisse im Rahmen einer COVID-19-Erkrankung. In diesem Beitrag wird auch die aktuelle Evidenz der Vakzin-induzierten thrombotischen Thrombopenie zusammengefasst.

In unserer Rubrik „Medizingeschichte“ bzw. „Geschichten aus der Medizin“ finden Sie Teil 1 einer lesenswerten Übersicht zur Geschichte der Lungenheilstätte „Grafenhof“. Ein Blick zurück in die Vergangenheit der Pneumologie lohnt sich.

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

Im Namen aller Autoren hoffe ich, dass Ihnen diese Ausgabe konzeptionell und inhaltlich zusagt und wünsche Ihnen eine kurzweilige und interessante Lektüre!

Mit besten Grüßen
A. Valipour

Early-stage NSCLC – ein Fall für den Chirurgen? Stärken und Grenzen der Thoraxchirurgie

H. Maier, F. Augustin

Kurzfassung: Für Patienten mit der Diagnose eines NSCLC im Frühstadium ist die Therapie der Wahl die chirurgische Resektion. Voraussetzung ist eine ausreichende kardiopulmonale Reserve. Die Möglichkeiten der chirurgischen Therapie befinden sich in einem stetigen Wandel und dem Thoraxchirurgen kommt in der Behandlung des Early stage-NSCLC eine besondere Bedeutung zu. Er beeinflusst die Invasivität (VATS versus Thorakotomie), das Ausmaß der Resektion (sublobäre Resektion versus Lobektomie), die Qualität der Lymphknotendissektion und die intraoperative Schmerztherapie.

Schlüsselwörter: VATS, Segmentresektion, mediastinale Lymphknotendissektion, interkostaler Schmerzkatheter

Abstract: Early-stage NSCLC – a case for surgeons? Strengths and limitations of thoracic surgery. Surgery is the goldstandard therapy for cardiopulmonary fit patients with early stage NSCLC. The possibilities of surgical therapy are continuously changing and the thoracic surgeon is a key factor in therapy of early stage NSCLC. Thoracic surgeons influ-

ence the invasiveness (VATS versus open), the extent of resection (segmentectomy versus lobectomy), the quality of mediastinal lymph node dissection and intraoperative pain management. *J Pneumologie* 2022; 10 (1): 5–8.

Keywords: VATS, segmentectomy, mediastinal lymph node dissection, intercostal catheter

■ Goldstandard in der Early-Stage-NSCLC-Therapie

Generell versteht man unter dem Frühstadium von Lungenkrebs die klinischen Stadien I und II des NSCLC, eine alternative Auffassung des Frühstadiums ist die chirurgisch sanierbare Erkrankung. Für resektable Patienten mit ausreichend kardiopulmonaler Reserve ist der Goldstandard die chirurgische Entfernung [1]. Voraussetzung ist klarerweise die Einwilligung des Patienten, sich dem Risiko einer Lungenoperation, welches allerdings überschaubar ist, auszusetzen.

Der Goldstandard unter den chirurgischen Verfahren ist seit der Publikation von Ginsberg 1995 [2] die onkologische Lobektomie. In dieser randomisierten Studie konnte eindrucksvoll gezeigt werden, dass beim NSCLC im Frühstadium die Lobektomie im Vergleich zur limitierten Resektion (Wedge-Resektion, Segmentresektion) zu einem signifikant besseren rezidivfreien und Gesamt-Überleben führt. In den letzten Jahren wurden jedoch zunehmend Daten veröffentlicht, welche zeigen, dass bei ausgewählten Patienten mit NSCLC im Stadium UICC I die anatomische Segmentresektion lungenfunktionelle Vorteile bei gleichwertigem onkologischem Verlauf hat. Das Ausmaß der Resektion ist also ein entscheidender Faktor, welchen der Thoraxchirurg maßgeblich beeinflussen kann. Daher folgen nun einige Informationen zur aktuellen Evidenz zum Thema Lobektomie versus anatomische Segmentresektion.

■ Ausmaß der Resektion

Prinzipiell müssen Keilresektionen von Segmentresektionen, Lobektomien, Bilobektomien und Pneumonektomien

unterschieden werden, wenn man von lungenresezierenden Eingriffen spricht. Eine Studie mit 27.844 Lungenkarzinomresektionen zwischen 2012 und 2014 zeigte deutlich, dass die Mortalität und Morbidität mit der Größe und dem Ausmaß der Resektion ansteigt (Tabelle 1) [3]. Wie bereits in der Einleitung erwähnt, stellt nach wie vor die Lobektomie den Goldstandard in der onkologischen Lungenchirurgie dar. Eine retrospektive Analyse [4] von 16.819 operierten Lungenkarzinompatienten aus der amerikanischen SEER- (Surveillance, Epidemiology and End Results) Datenbank liefert vergleichbare Überlebensraten nach anatomischen Segmentresektionen und Lobektomien bei Tumoren bis 2 cm (Abb. 1), was die Durchführung einer Segmentresektion bei Tumorpatienten mit peripheren Karzinomen im Stadium IA1 und IA2 rechtfertigt.

Aufschluss über die onkologische Qualität der sublobären Lungenresektion werden uns hoffentlich in naher Zukunft die Ergebnisse zweier randomisierter Studien aus Japan und den USA (Trial No. JCOG0802/WJOG4607L [5] und NCT00499330 [6]) geben. Es gibt zwar noch keine publizierten Daten, jedoch kann diesbezüglich auf einen online verfügbaren Vortrag von Dr. Hisao Asamura, einem der Studieninitiatoren der japa-

Tabelle 1: Mortalität und Morbidität steigt mit dem Ausmaß der Resektion (Reprinted from [3], © 2016, with permission from Elsevier)

Procedure	Mortality	Major Morbidity	Composite Mortality or Major Morbidity
Wedge	0,8 (30/3815)	5,3 (204/3815)	5,6 (214/3815)
Segmentectomy	0,8 (14/1685)	6,5 (109/1685)	7,0 (118/1685)
Lobectomy	1,3 (262/19.836)	9,3 (1852/19.836)	9,7 (1920/19.836)
Sleeve Lobectomy	1,7 (7/412)	12,1 (50/412)	12,9 (53/412)
Bilobectomy	3,4 (33/980)	15,3 (150/980)	15,7 (154/980)
Pneumectomy	4,9 (55/1116)	16,1 (180/1116)	17,5 (195/1116)
Values are % (n/N)			

Eingelangt am: 08.02.2022, angenommen nach Review am: 21.02.2022

Aus der Universitätsklinik für Visceral-, Transplantations- und Thoraxchirurgie, Medizinische Universität Innsbruck

Korrespondenzadresse: OA PD Dr. Herbert Maier, Department Operative Medizin, Universitätsklinik für Visceral-, Transplantations- und Thoraxchirurgie, Medizinische Universität Innsbruck, A-6020 Innsbruck, Anichstraße 35, E-Mail: herbert.maier@i-med.ac.at

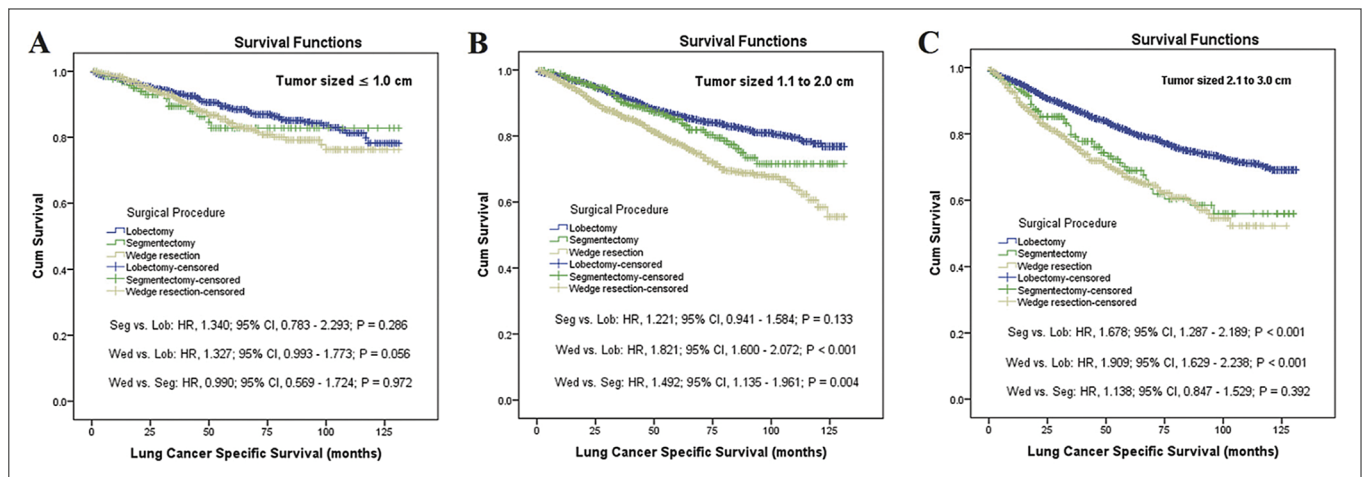


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Überlebenskurve von NSCLC-Patienten im Stadium IA1 (A), IA2 (B) und IA3 (C) mit vergleichbaren Überlebenskurven nach anatomischer Segmentresektion und Lobektomie im Stadium IA2 (B) (Reprinted from [4], © 2018, with permission from Elsevier)

nischen Studie, verwiesen werden [7]. Bei 1106 operierten Patienten zeigt sich im Lobektomiearm ein Fünfjahresüberleben von 91,1 % im Vergleich zum Segmentarm mit 94,3 % ($p = 0,0082$, HR = 0,663). Interessanterweise findet sich in der Segmentgruppe eine lokoregionäre Rezidivrate von 12,1 %, welche deutlich über jener der Lobektomiegruppe (7,9 %) liegt ($p = 0,0018$). Beim krankheitsfreien Überleben gab es keinen signifikanten Unterschied. Die Lungenfunktion betreffend hatte man sich 12 Monate postoperativ eine 10 % höhere FEV1 (Einsekundenkapazität) in der Segmentgruppe erwartet, tatsächlich lag diese unter den Erwartungen bei 3,5 %.

Die Daten dieser Studie bestätigen aus onkologischer Sicht (Fünf-Jahres-Überleben) somit eine Metaanalyse [8] aus retrospektiven Arbeiten zur Gleichwertigkeit von Lobektomie und Segmentresektion beim NSCLC im Stadium IA1 und IA2, sodass wir an der Innsbrucker Thoraxchirurgie folgende Indikationen akzeptieren: Tumordurchmesser < 2 cm, periphere Tumoralage, Ausschluss einer Lymphknotenmetastasierung im Staging und mittels intraoperativem Schnellschnitt sowie einen Resektionsabstand zum Tumor, welcher mindestens Tumordurchmesser bzw. 2 cm betragen soll. Die japanischen Daten, insbesondere die lokoregionäre Rezidivrate und die postope-

orative Lungenfunktion, unterstreichen jedoch deutlich, wie wichtig die Patientenauswahl ist, welche im interdisziplinären Konsens, wie zum Beispiel im Rahmen von Tumorboards, erfolgen soll.

■ Lymphknotendisektion

Bei bis zu 10–20 % der operierten Patienten mit nichtkleinzeligem Bronchuskarzinom im klinischen Stadium I finden wir in der pathologischen Aufarbeitung eine Lymphknotenmetastasierung [9]. In einer multizentrischen Studie mit Innsbrucker Beteiligung [10] zeigten sich eine N1-Lymphknotenmetastasierung in 9,2 % sowie N2-Lymphknotenmetastasen in 6,5 % der 895 analysierten Patienten im Stadium cUICC I. Die Chirurgie kann daher mit Fug und Recht als Mittel der Wahl zum adäquaten Staging beim Frühstadium des NSCLC bezeichnet werden.

Wie wichtig die Lymphknotendisektion zur Senkung der regionären Rezidivrate zum einen und zur Ermöglichung einer adäquaten adjuvanten Therapie durch exaktes Staging zum anderen ist, zeigt eine rezent publizierte Studie aus dem MD Anderson Cancer Center [11], in welcher die kurative stereotaktische Strahlentherapie (SABR, stereotactic ablative radiotherapy) mit der anatomischen Resektion inklusive Lymphknotendisektion bei operablen Patienten mit NSCLC im Frühstadium in einer Matched-pair-Analyse verglichen wird. Dabei zeigte sich in der SABR-Gruppe ($n = 80$) ein 3- und 5-Jahresüberleben von 91 % bzw. 87 %, welches vergleichbar war mit den operierten Patienten ($n = 80$) mit 91 % bzw. 84 %. Geht man jedoch ins Detail und betrachtet die regionäre Rezidivrate (Abbildung 2), so ist diese in der SABR-Gruppe um mehr als ein Vierfaches erhöht (12,7 % versus 2,7 %, $p = 0,017$).

■ Zugangsweg

In den letzten zwei Jahrzehnten hat die Thoraxchirurgie einen enormen Wandel von der offenen Chirurgie (Thorakotomie) hin zur minimal-invasiven Chirurgie (VATS, videoassistierte Thorakoskopie bzw. RATS, roboterassistierte Thorakoskopie) unternommen. So werden an der Innsbrucker Thoraxchirurgie knapp über 80 % der Eingriffe minimal-invasiv durchgeführt. Dies bringt den Patienten signifikante Vorteile hinsichtlich postoperativer Komplikationen.

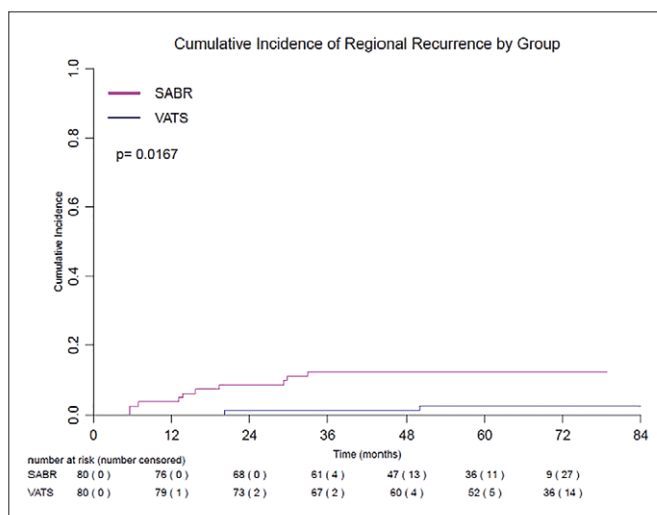


Abbildung 2: Die regionäre Rezidivrate bei NSCLC im Stadium I ist mit 12,7 % deutlich höher als bei den operierten Patienten mit 2,7 % (Reprinted from The Lancet [11], © 2021, with permission from Elsevier)

In einer retrospektiven Analyse [12] mit insgesamt 12.970 Patienten zeigte sich eine signifikant höhere Rate an Pneumonien ($p < 0,001$), bronchoskopiebedürftigen Atelektasen ($p < 0,001$) und Reintubationen ($p < 0,001$) im Kollektiv der offen operierten Patienten. Dieser Unterschied war besonders deutlich bei grenzwertig operablen Patienten (postoperativ vorhergesagte FEV1 von 20–40 %). Eine Studie aus dem Jahr 2014 [13] kam zu ähnlichen Ergebnissen: Patienten mit einer postoperativ vorhergesagten FEV1 von unter 40 % hatten nach VATS-Lobektomie signifikant weniger Komplikationen ($p = 0,005$). Noch deutlicher war der Unterschied hinsichtlich Mortalität: Diese war signifikant höher in der Gruppe der thorakotomierten Patienten ($p = 0,003$).

Der minimal-invasive Zugangsweg wirkt sich auch positiv auf den postoperativen Schmerz und damit indirekt auf die Dauer des Krankenhausaufenthalts und die Rate an postoperativen Komplikationen aus. Eine randomisierte kontrollierte Studie konnte rezent beweisend darstellen, dass die Schmerzsymptomatik bei VATS-Patienten signifikant geringer ist ($p = 0,001$), was sich auch in der Lebensqualität widerspiegelt [14]. Diese war bei den thorakotomierten Patienten signifikant schlechter ($p = 0,014$) im ersten Jahr nach der Operation. Welche Art des Eingriffs unter den minimal-invasiven Verfahren (multiportal versus uniportal versus roboterassistiert) nun die für den Patienten vorteilhafteste ist, kann mit der uns zur Verfügung stehenden Literatur nicht eindeutig beantwortet werden, sodass sich die Technik nach der Erfahrung des Chirurgen richten sollte.

Die derzeitige Datenlage spricht allerdings klar für die Minimalinvasivität bei anatomischen Lungenresektionen mit geringerer Morbidität und Mortalität. Dies wird auch von unseren eigenen Innsbrucker Erfahrungen bestätigt. Ein minimal-invasiver Zugang zur chirurgischen Sanierung eines Frühkarzinoms sollte daher dem onkologischen Lungenpatienten angeboten werden. Vor allem lungenfunktionell grenzwertige Patienten profitieren vom schonenden Zugang.

■ Schmerztherapie

Postoperative Schmerzen nach Lungenchirurgie beeinflussen postoperative Komplikationen, Krankenhausaufenthalt sowie Erholung und Mobilisation negativ. Die Anlage eines Periduralkatheters (PDK) wird als Goldstandard in der Schmerztherapie nach Thorakotomie betrachtet, birgt jedoch auch Risiken und Komplikationen [15]. Zu den häufigsten zählen Hämatome, Fehllagen und Hypotension, um nur einige zu nennen. Auch der nicht unbeträchtliche Zeitaufwand muss

hier Erwähnung finden. Mit der zunehmenden Durchführung von minimal-invasiven Eingriffen und Etablierung von ERAS- (early recovery after surgery-) Programmen verzichtet man auf Periduralkatheter, sodass der Thoraxchirurg die Schmerzbehandlung wesentlich beeinflussen kann.

Zum einen besteht die Möglichkeit der Durchführung einer intraoperativen Nervenblockade, zum anderen die Anlage eines interkostalen Schmerzkatheters im Interkostalraum der Austrittsstelle der Thoraxdrainage. Beide Methoden werden standardmäßig mit ausgezeichnetem Erfolg an der Innsbrucker Thoraxchirurgie durchgeführt. In einer rezent veröffentlichten Arbeit [16] konnten wir zeigen, dass sowohl die verabreichte Menge an Morphinen ($p = 0,002$) als auch die Dauer der Opioidmedikation ($p = 0,005$) signifikant geringer im Patientenkollektiv mit interkostalem Schmerzkatheter ($n = 51$) war.

■ Fazit

Die derzeitige Datenlage spricht klar für die Minimalinvasivität bei anatomischen Lungenresektionen mit geringerer Morbidität und Mortalität. Dies wird auch von unseren eigenen Innsbrucker Erfahrungen bestätigt. Ein minimal-invasiver Zugang zur chirurgischen Sanierung eines Frühkarzinoms sollte daher dem onkologischen Lungenpatienten angeboten werden. Vor allem lungenfunktionell grenzwertige Patienten profitieren vom schonenden Zugang.

Lungenfunktionserhalt ist bei grenzwertig operablen Patienten mit einer sublobären Segmentresektion möglich. Aufgrund der Inkaufnahme eines höheren lokoregionären Rezidivrisikos bei möglicherweise nur mäßigem Lungenfunktionserhalt ist eine interdisziplinäre Patientenselektion von immmanenter Bedeutung.

Im Gegensatz zu alternativen kurativen Verfahren zur Behandlung des NSCLC im Frühstadium besitzt die Chirurgie als Alleinstellungsmerkmal die Durchführung der Lymphknotendissektion. Nur diese ermöglicht ein adäquates und exaktes Staging.

Im Rahmen von ERAS-Programmen kann der Thoraxchirurg nebst minimal-invasiven Verfahren entscheidend die Schmerztherapie mittels intraoperativer Nervenblockade und Anlage von Schmerzkathetern beeinflussen.

■ Interessenkonflikt

Keiner.

Literatur:

- McDonald F, de Waele M, Hendriks L, Fairvrenn C, Dingemans A-M, van Schil PE. Management of stage I and II non-small cell lung cancer. *Eur Respir J* 2017; 49: 1600764.
- Ginsburg RJ, Rubinstein LV. Randomized trial of lobectomy versus limited resection for T1 N0 non-small cell lung cancer. Lung Cancer Study Group. *Ann Thorac Surg* 1995; 60: 615–22; discussion 622–3.
- Fernandez FG, Kosinski AS, Burfeind W, et al. The Society of Thoracic Surgeons Lung Cancer Resection Risk Model: higher quality data and superior outcomes. *Ann Thorac Surg* 2016; 102: 370–7.
- Cao J, Yuan P, Wang Y, et al. Survival rates after lobectomy, segmentectomy, and wedge resection for non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2018; 105: 1483–91.
- Suzuki K, Saji H, Aokage K. Comparison of pulmonary segmentectomy and lobectomy: Safety results of a randomized trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2019; 158: 895–907.
- Altorki NK, Wang X, Wigle D et al. Perioperative mortality and morbidity after sublobar versus lobar resection for early-stage non-small-cell lung cancer: post-hoc analysis of an international, randomised, phase-3 trial (CALGB/Alliance 140503). *Lancet Respir Med* 2018; 6: 915–24.
- <https://www.youtube.com/watch?v=-pyCT-V0dyrw>
- Zeng W, Zhang W, Zhang J, You G, Mao Y, Xu J, Yu D, Peng J, Wei Y. Systematic review and meta-analysis of video-assisted thoracoscopic surgery segmentectomy versus lobectomy for stage I non-small cell lung cancer. *World J Surg Oncol* 2020; 18: 44.
- Boffa DJ, Kosinski AS, Paul S, Mitchell JD, Onaitis M. Lymph node evaluation by open or video-assisted approaches in 11,500 anatomic lung cancer resections. *Ann Thorac Surg* 2012; 94: 347–53; discussion 353.
- Decaluwé H, Petersen RH, Brunelli A, Pompili C, Seguin-Givélet A, Gust L, et al; MITIG-ESTS. Multicentric evaluation of the impact of central tumour location when comparing rates of N1 upstaging in patients undergoing

- ing video-assisted and open surgery for clinical Stage I non-small-cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 2018; 53: 359–65.
11. Chang JY, Mehran RJ, Feng L, Verma V, Liao Z, Welsh JW, et al; STARS Lung Cancer Trials Group. Stereotactic ablative radiotherapy for operable stage I non-small-cell lung cancer (revised STARS): long-term results of a single-arm, prospective trial with prespecified comparison to surgery. *Lancet Oncol* 2021; 22: 1448–57.
12. Ceppa DP, Kosinski AS, Berry MF et al. Thoracoscopic lobectomy has increasing benefit in patients with poor pulmonary function: a Society of Thoracic Surgeons Database analysis. *Ann Surg* 2012; 256: 487–93.
13. Burt BM, Kosinski AS, Shrager JB et al. Thoracoscopic lobectomy is associated with acceptable morbidity and mortality in patients with predicted postoperative forced expiratory volume in 1 second or diffusing capacity for carbon monoxide less than 40% of normal. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014; 148: 19–28, discussion 28–29.e1.
14. Bendixen M, Jørgensen OD, Kronborg C et al. Postoperative pain and quality of life after lobectomy via video-assisted thoracoscopic surgery or anterolateral thoracotomy for early stage lung cancer: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2016; 17: 836–44.
15. McLeod G, Davies H, Munnoch N, Bannister J, MacRae W. Postoperative pain relief using thoracic epidural analgesia: Outstanding success and disappointing failures. *Anaesthesia* 2001; 56: 75–81.
16. Ponholzer F, Ng C, Maier H, DeJaco H, Schlager A, Lucciarini P, Öfner D, Augustin F. Intercostal catheters for postoperative pain management in VATS reduce opioid consumption. *J Clin Med* 2021; 10: 372.

Thrombose bei COVID-19

T. Gary, V. Muster

Kurzfassung: COVID-19 ist primär eine respiratorische Erkrankung, die durch das „Severe Acute Respiratory Syndrom Coronavirus-2“ (SARS-CoV-2) ausgelöst wird und mit variablen systemischen Komplikationen einhergehen kann. Zu diesen systemischen Komplikationen gehören unter anderem venöse Thrombosen und arterielle Thromboembolien wie auch disseminierte intravaskuläre Koagulopathien. Somit stellt COVID-19 auch eine Erkrankung des Gerinnungssystems dar.

Eine neue Art der Koagulopathie tritt nach COVID-19-Impfung mit den Impfstoffen ChAdOx1 (Astra Zeneca) und AD26.CO2 (Johnson & Johnson) auf. Diese thrombotischen Ereignisse einhergehend mit ausgeprägter Thrombozytopenie werden als Vakzin-induzierte thrombotische Thrombopenie

(VITT) bezeichnet und sind vergesellschaftet mit dem Auftreten von Thrombosen an untypischen Lokalisationen (z. B. Sinusvenenthrombose). Leitlinien und Empfehlungen zur schnellen Diagnosestellung wie auch ein Behandlungsalgorithmus wurden dahingehend entwickelt.

Schlüsselwörter: Thromboembolien, COVID-19, VITT, Thrombopenie

Abstract: COVID-19 and thrombosis. COVID-19 is a primarily respiratory disease which is caused through infection with the severe acute respiratory syndrome coronavirus (SARS-CoV-2) and causes variable systemic complications. One of these systemic complications are venous and arterial thrombosis as

well as disseminated intravascular coagulopathies. COVID-19 is therefore also a hemostaseological disease.

A new form of coagulopathy after COVID-19 vaccination with ChAdOx1 Astra Zeneca vaccine and AD26.CO2 Johnson & Johnson vaccine has been reported. This thrombosis with thrombocytopenia syndrome is referred to as vaccine-induced thrombotic thrombocytopenia (VITT) and is associated with thrombosis at unusual sites (e.g. cerebral vein thrombosis). Guidance and recommendations for rapid diagnosis and treatment have been developed. **J Pneumologie 2022; 10 (1): 9–13.**

Keywords: thrombosis, COVID-19, VITT, thrombocytopenia

■ Wechselbeziehungen zwischen Infektionen, Inflammation und Gerinnung

Interaktionen zwischen Infektionserregern, Inflammation und Gerinnung sind vielschichtig (Abbildung 1). Pathogene und Pathogen-abgeleitete Moleküle interagieren direkt und aktivieren Gerinnungsfaktoren auch unabhängig von ihrer Interaktion mit dem angeborenen oder adaptiven Immunsystem und heben die Bedeutung und Wechselbeziehung zwischen Infektionen, Inflammation und Gerinnung hervor. Das Gerinnungssystem und Thrombozyten werden als Teil der Immunantwort des menschlichen Organismus aktiviert und unterstützen / verstärken diese im Idealfall, indem durch eine lokale Gerinnungsbildung die Ausbreitung eindringender Pathogene limitiert werden soll [1].

Bereits seit einiger Zeit ist bekannt, dass Pathogene und Pathogen-abgeleitete Moleküle durch Pattern-Recognition-Rezeptoren und Toll-Like-Rezeptoren das Immunsystem aktivieren können und durch Komplement, jedoch auch durch direkte Interaktion mit Molekülen wie Integrinen [2] die Inflammation und Aktivierung des Gerinnungssystems auslösen können [3]. Studien, die Gerinnungsphänomene im Wirt durch bakterielle Infektionen untersucht haben, zeigten, dass die Aktivierung von Thrombin Moleküle generiert, die die Immunantwort regulieren und die lokale Bildung von Blutgerinnseln unterstützen und so eine weitere Infektionsausbreitung verhindern [4]. Im Gegensatz dazu jedoch führt die

Bildung von Fibrin dazu, dass Biofilme aufgebaut werden, die die Pathogene vor dem Immunsystem schützen und somit zu einer Persistenz der Infektion führt [5]. Zusätzlich resultiert die Pathogen-induzierte Gerinnung in mikrovaskulären Thromben, Gewebeschäden und folgendem Organschaden [3, 6], was wiederum zu einer Verschlimmerung der Pathogenese der Infektion führt.

Ob diese Gerinnungsaktivierung nun „gut“ oder „schlecht“ ist, ist von Individuum und spezifischer Situation abhängig. Lokalisierte und limitierte Thrombin- und Fibrin-Generierung unterstützt wahrscheinlich die Immunantwort und verbessert die Pathogen-Clearance. Eine unkontrollierte systemische Koagulation wird jedoch in einem vermehrten Gewebeuntergang und somit schlechterem Patienten-Outcome resultieren. Die facettenreiche Interaktion zwischen Pathogenen und Gerinnungsaktivierung unterstreicht auch die Schwierigkeiten in der Therapie der Infekt-assoziierten Koagulopathien. Im Rahmen jeder Infektion kommt es zu parallel ablaufenden und miteinander interagierenden Aktivierungskaskaden, weshalb Therapien, die nur an einem bestimmten Mechanismus angreifen, meist nicht mit einem verbesserten Patienten-Outcome einhergehen.

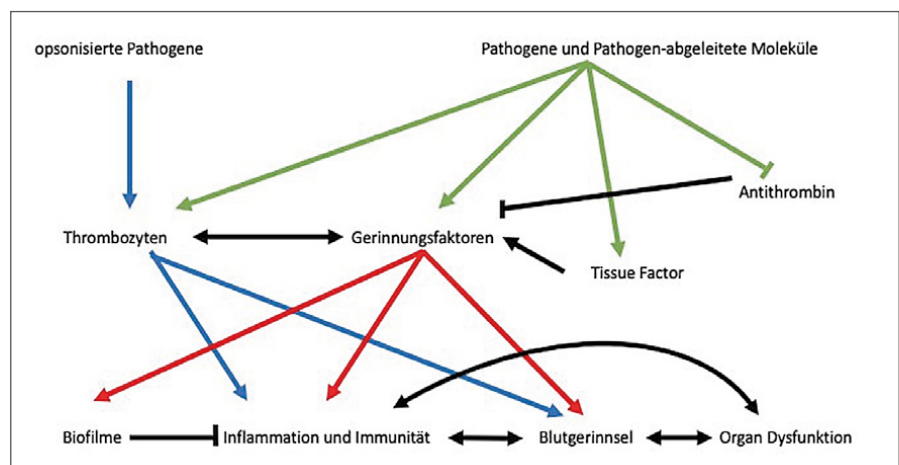


Abbildung 1: Interaktionen zwischen Infektionserregern, Inflammation und Gerinnung (mod. nach [1])

Tabelle 1: Charakteristische laborchemische Gerinnungsparameter bei COVID-19-Infektion (nach [7])

	Überlebende	Verstorbene
Thrombozyten < 150 G/L	30–70 %	45–80 %
Thrombozyten < 100 G/L	0–1 %	3–5 %
Prothrombinzeit > 3 Sek.	0–5 %	15–25 %
Fibrinogen < 1,0 g/L	0 %	5–10 %
Fibrinogen < 4,0 G/L	80–100 %	80–100 %
D-Dimere < 1 mg/L	15–25 %	80–90 %
D-Dimere > 3 mg/L	1–5 %	50–70 %
Antithrombin < 80 %	0 %	0–2 %

COVID-19 ist primär eine respiratorische Erkrankung, die durch das „Severe Acute Respiratory Syndrom Coronavirus 2“ (SARS-CoV-2) ausgelöst wird und mit variablen systemischen Komplikationen einhergehen kann. Zu diesen systemischen Komplikationen gehören unter anderem venöse Thrombosen und arterielle Thromboembolien wie auch disseminierte intravaskuläre Koagulopathien. Somit stellt COVID-19 auch eine Erkrankung des Gerinnungssystems dar.

Betrachtet man die Blutbild- und Gerinnungsveränderungen bei COVID-19 und ihre klinische Bedeutung, zeigt sich, dass bei schwerem Krankheitsverlauf die Thrombozytenzahl gering bis moderat verringert ist. Weiters zeigt sich eine geringe Verlängerung der Prothrombinzeit in einigen Patienten, hingegen kommt es zu einem Anstieg des Fibrinogens in allen Patienten ebenso wie eine Erhöhung der Von-Willebrand-Faktor-Aktivität und des Faktors VIII. Sehr hohe D-Dimer-Werte werden bei schwerem Krankheitsverlauf und insbesondere bei Patienten mit fatalem Ausgang der Erkrankung beobachtet (vgl. Tabelle 1) [7]. Somit zeigt sich eine massive Akutphase-Reaktion bei schweren Erkrankungsverläufen im Rahmen einer COVID-19-Infektion.

Pathohistologische Untersuchungen von COVID-19-Patienten mit ADRS (Acute Respiratory Stress Disorder), die mikrovaskuläre Thromben im Lungenkreislauf beschreiben, zeigten die lokale Gerinnungsaktivierung im Rahmen einer COVID-19-Infektion. Es zeigten sich diffuse alveoläre Schädigungen,

thrombosierte kleine Gefäße sowie extravaskuläre Fibrinablagerung und Megakaryozyten in den Alveolen [8]. Nun stellt sich die Frage, ob dieses Phänomen auch zur Hypoxie und respiratorischen Insuffizienz beiträgt.

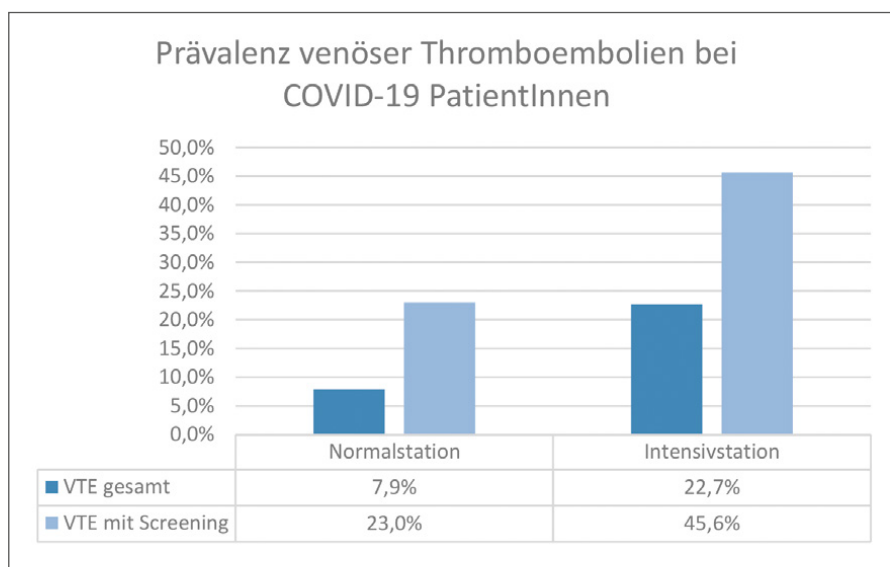
Insbesondere bei schwerer COVID-19-Erkrankung findet sich häufig ein derangiertes Gerinnungssystem, bezeichnet als COVID-19-assoziierte Koagulopathie. Gerinnungsphänomene wie zum Beispiel erhöhte D-Dimer-Werte sind auch im Sinne einer Hyperkoagulabilität zu interpretieren und sind auch mit einer ungünstigen Prognose assoziiert. Der zugrunde liegende Mechanismus stellt die pro-inflammatorische Antwort und direkte Aktivierung des Gerinnungssystems (Endothelitis) durch SARS-CoV-2 dar, wobei es auch zu einer lokalen Gerinnungsaktivierung in der Lunge kommt und dies auch möglicherweise zum ARDS beiträgt.

■ Risiko für venöse Thromboembolien (VTE) bei COVID-19

Vor allem Studien, die zu Beginn der Pandemie bezüglich COVID-19 und VTE publiziert wurden, zeigten sehr hohe Raten von VTE. Diese und auch weitere Studien jedoch waren sehr heterogen, weswegen die VTE-Rate zwischen 0 und 85 % je nach Studie variiert [9–11]. In einem systematischen Review und Meta-Analyse wurden 86 vorliegende Studien, die gesamt knapp 30.000 Patienten inkludierten, vorwiegend aus Europa und Nordamerika sowie auch aus Asien und multinationale Studien ausgewertet. Gesamt betrachtet wurden ca. 60 % männliche Patienten in die Studien eingeschlossen, der Anteil der männlichen Patienten auf Intensivstationen ist mit 71 % sogar noch höher. Die gepoolte Prävalenzschätzung aller registrierten VTE-Ereignisse in dieser Meta-Analyse beträgt 14,1 % (95 % CI, 11,6–16,9). In 52 Studien, in denen kein Screening für VTE durchgeführt wurde, war die VTE-Rate 9,5 % (95 % CI, 7,5–11,7). Hingegen betrug in Studien, in denen ein Screening für VTE durchgeführt wurde, die VTE-Rate 40,3 % (95 % CI, 27,0–54,3). In weiteren Subgruppenanalysen bezüglich Patienten, die auf Intensivstationen betreut wurden, betrug die Prävalenz für VTE-Ereignisse 22,7 % (95 % CI, 18,1–27,6). Bei Patienten, die auf Intensivstationen betreut wurden und bei

denen ein VTE-Screening durchgeführt wurde, zeigt sich eine VTE-Rate von 45,6 % (95 % CI, 30,6–61,1). In der Subgruppe der Patienten, die nicht auf einer Intensivstation betreut wurden, zeigte sich die VTE-Rate bei 7,9 % (95 % CI, 5,1–11,2). Wurde in dieser Subgruppe ein VTE-Screening durchgeführt, zeigte sich eine VTE-Rate von 23 % (95 % CI, 3,2–52,2) (Abb. 2) [12].

Jedoch ist durch die ausgelösten Gerinnungsphänomene nicht nur das Risiko für VTE-Ereignisse erhöht, sondern auch das Blutungsrisiko. In einer Meta-Analyse zeigte sich die gepoolte Blutungsinzidenz bei 7,8 % (95 % CI, 2,6–15,3). Die gepoolte Inzidenz für schwere Blutungen beträgt in dieser Meta-Analyse 3,9 %, wobei das höchste

**Abbildung 2:** Prävalenz venöser Thromboembolien bei COVID-19-Patienten (mod. nach [12])

Risiko für Patienten mit einer intermediären oder Volldosis-Antikoagulation mit 21,4 % besteht. In prospektiven Studien jedoch zeigte sich das Blutungsrisiko mit 2,7 % geringer [13].

Bezüglich des VTE-Risikos bei COVID-19-Patienten, welche nicht hospitalisiert sind, gibt es nur wenige Daten. Erste Studien weisen auf eine niedrige Thromboseinzidenz bei COVID-19-Patienten nach Spitalsentlassung hin, wobei hier in Studien die VTE-Rate mit ca. 1 % in den ersten 4–6 Wochen nach Spitalsentlassung angegeben wird [14]. Bei Patienten, die aufgrund eines leichten bzw. milden Verlaufs einer COVID-19-Infektion nicht hospitalisiert wurden, gibt es bisher kaum Daten zum VTE-Risiko.

In einer retrospektiven Analyse der 30-Tage-Inzidenz von VTE bei symptomatischen Patienten, die positiv versus negativ auf COVID-19 getestet, jedoch ambulant betreut wurden, zeigte sich, dass die 30-Tage-Inzidenz bei Patienten, die positiv auf COVID-19 getestet wurden, höher war als bei negativ getesteten (0,8 % vs. 0,5 %, $p < 0,001$). Jedoch hatten die positiv getesteten COVID-19-Patienten eine höhere VTE-Inzidenz, wenn in den 30 Tagen ein Krankenhausaufenthalt notwendig war, gegenüber einem nicht-signifikanten Unterschied, wenn eine ambulante Betreuung weiter durchgeführt wurde [15].

■ Thromboseprophylaxe bei COVID-19

Aktuell laufen ca. 75 randomisierte kontrollierte Studien zur Untersuchung der optimalen antithrombotischen Therapie bei Patienten mit COVID-19-Infektion im ambulanten, stationären und intensivmedizinischen Bereich wie auch nach Entlassung [16]. Bis mehr Daten zu Verfügung stehen, bleiben jedoch die aktuellen Empfehlungen der Gesellschaft für Thrombose und Hämostaseforschung (GTH) sowie der International Society of Thrombosis and Haematology (ISTH) als Leitfaden für die klinische Praxis aufrecht [17, 18]:

- Bei gesicherter SARS-CoV-2-Infektion sollte die Indikation zur medikamentösen VTE-Prophylaxe mit niedermolekularem Heparin (NMH) unabhängig von einer notwendigen Hospitalisierung fortlaufend geprüft und großzügig gestellt werden [17].
- Ist eine Indikation zur medikamentösen VTE-Prophylaxe gegeben, sollte diese mit NMH durchgeführt werden. Liegen Kontraindikationen vor, sollten physikalische Maßnahmen angewendet werden [17].
- Bei Patienten mit SARS-CoV-2-Infektion und akuten Krankheitssymptomen erscheint eine D-Dimer-Bestimmung sinnvoll. Bei signifikant erhöhten Werten ($> 1,5$ – $2,0$ mg/dl) ist eine medikamentöse Thromboseprophylaxe indiziert. Eine stationäre Aufnahme zur Überwachung sollte erwogen werden [17].
- Alle hospitalisierten Patienten mit SARS-CoV-2-Infektion sollten in Abwesenheit von Kontraindikationen eine medikamentöse VTE-Prophylaxe erhalten.
- Bei zusätzlichen Risikofaktoren (BMI > 30 kg/m², stattgehabte VTE, aktive Tumorerkrankung), bei intensivmedizinisch behandelten Patienten und/oder bei raschem Anstieg der D-Dimere sollte unter Berücksichtigung der Nierenfunktion und des Blutungsrisikos eine intensivierte Thromboseprophylaxe erwogen werden, mit z. B. NMH in halbtageprophylaktischer Dosierung [17].

- Bei Abwesenheit einer VTE oder ECMO-Behandlung kann eine therapeutische Antikoagulation aktuell nicht routinemäßig empfohlen werden [17].
- Regelmäßige hämostaseologische Laborparameter sollten fortlaufend bei hospitalisierten SARS-CoV-2-infizierten Patienten kontrolliert werden [17].
- Bei einer ECMO-Behandlung sollte unter Verwendung von unfractioniertem Heparin (UFH) eine 1,5–1,8-fache APTT-Verlängerung angestrebt werden [17].
- Bei fortbestehender Immobilität, hoher entzündlicher Aktivität und/oder zusätzlichen Risikofaktoren ist nach Entlassung aus der stationären Behandlung eine prolongierte NMH-Prophylaxe sinnvoll [17].

■ Vakzin-induzierte immunogene thrombotische Thrombopenie (VITT)

Im März 2021 traten in einigen europäischen Ländern einige Fälle von ernst zu nehmenden venösen Thromboembolien an untypischen Lokalisationen, einhergehend mit einer Thrombozytopenie, nach Gabe des ChAdOx1-Impfstoffs von AstraZeneca auf. Etwas später traten ähnliche Fälle auch nach der Gabe des AD26.CO2-Impfstoffes von Johnson & Johnson in den USA auf. Im Rahmen dieses Phänomens traten zusätzlich deutliche laborchemische Veränderungen auf.

Die Epidemiologie der VITT muss in Kontext mit ähnlichen Komplikationen in der Normalbevölkerung betrachtet werden. Die Inzidenz einer VITT nach Erhalt eines COVID-19-Vektorvakzins wird mit 1:100.000 angegeben. Die jährliche Inzidenz einer isolierten Thrombopenie, wie beispielsweise einer Immunthrombopenie, oder einer isolierten Sinusvenenthrombose ist höher als bei einer VITT. Adjustiert man die Zahlen auf jenen Zeitraum von zwei Wochen nach der Impfung, in welchem dieses Phänomen typischerweise auftritt, so sind die korrespondierenden Zahlen wiederum geringer als jene einer VITT.

Von einem Klasseneffekt aller COVID-19-Impfstoffe ist nicht auszugehen. Die zwei Hauptgruppen an zugelassenen COVID-19-Impfstoffen sind zum einen mRNA-basierte Impfstoffe (BioNTech/Pfizer und Moderna) und zum anderen Adenovirus-basierte Vektorimpfstoffe (AstraZeneca und Janssen-Cilag/Johnson & Johnson). Der Impfstoff von AstraZeneca verwendet einen Adenovirus-Vektor des Schimpansen, Janssen-Cilag/Johnson & Johnson einen rekombinanten humanen Adenovirus. Am besten untersucht sind impfassozierte Thrombosen nach Erhalt des AstraZeneca-Vakzins. Daten aus den USA zeigen, dass bei über 200 Millionen applizierten Dosen der mRNA-basierten Impfstoffe keine einzige Thrombose im Zusammenhang mit einer Thrombopenie dokumentiert wurde.

Rezente publizierte Studien gehen bei der VITT von einer immunologisch-vermittelten Komplikation aus, die zu einem gewissen Grad einer autoimmunen Heparin-induzierten Thrombopenie (aHIT) ähnelt. Bei beiden Krankheitsbildern finden sich Antikörper gegen Plättchenfaktor-4 (PF4) in Zusammenhang mit einer Thrombopenie. Im Gegenteil zu einer klassischen HIT sind die aHIT wie auch die VITT unabhängig von Heparinen.

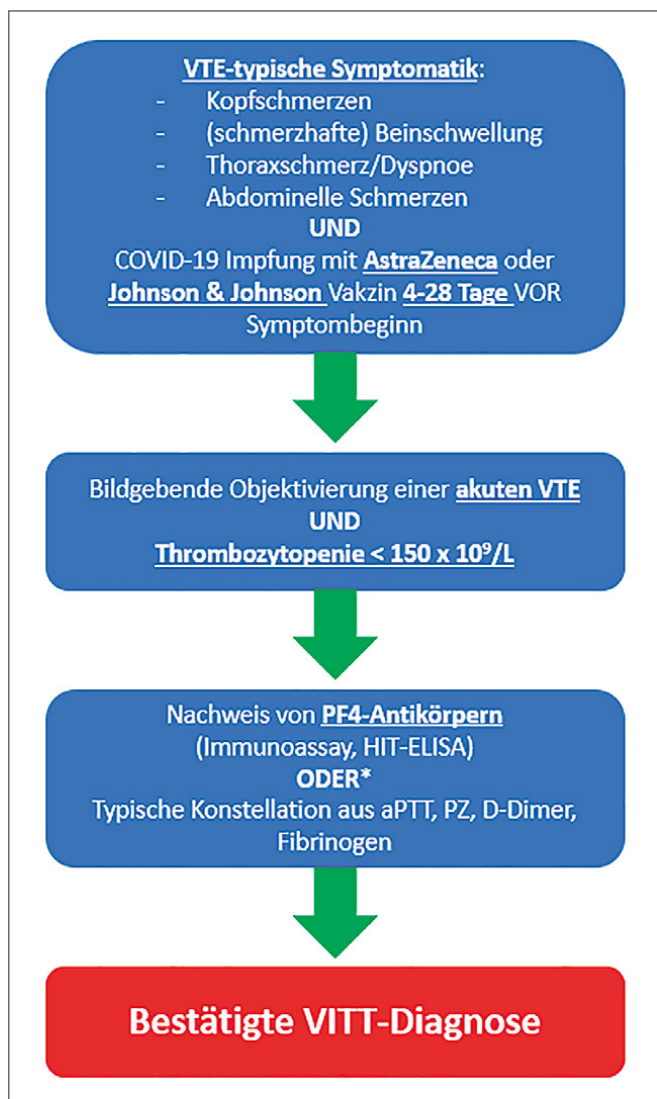


Abbildung 3: Algorithmus zur Diagnoseverifizierung einer VITT (mod. nach [24])

* alternativ bei fehlender Verfügbarkeit zur Bestimmung von Antikörpern gegen Plättchenfaktor 4 (PF4).

Assoziationen der VITT mit prokoagulatorischen Komplikationen bei COVID-19-Erkrankungen sind nicht bekannt. Weiters scheint die VITT unabhängig vom SARS-CoV-2-Immunisierungsstatus.

Das Krankheitsbild der VITT manifestiert sich zumeist zwischen Tag 4 und 14 nach Verabreichung eines Vektorimpfstoffs, vereinzelte Fallvignetten beschreiben jedoch sogar das Auftreten von Erstsymptomen bis zu 28 Tage nach der Impfung. In Abhängigkeit der Lokalisation des thrombotischen Geschehens kann auch die klinische Symptomatik sehr vielfältig sein. Mögliche Symptome sind schmerzhafte Beinschwellungen, Atembeschwerden und Thoraxschmerzen, Bauchschmerzen und Kopfschmerzen. Im Allgemeinen sind die tiefen Bein- und Beckenvenen sowie die Pulmonalarterien die mit Abstand häufigsten Lokalisationen venöser Thrombosen, wohingegen sich bei einer VITT typischerweise Thrombosen an unüblichen Lokalisationen wie den Sinusvenen, Splanchnikusvenen, Ovarialvenen oder der Pfortader manifestieren. Laborchemisch

zeigt sich das Bild einer Verbrauchskoagulopathie, bestehend aus einer Thrombozytopenie, einem Fibrinogenmangel sowie einer massiven D-Dimer-Erhöhung. Als zentrales Diagnosekriterium ist an dieser Stelle insbesondere das Vorhandensein einer schweren Thrombopenie hervorzuheben [19–23].

Ein sehr praktikabler diagnostischer Algorithmus der internationalen Gesellschaft für Thromboseforschung und Hämostaseologie (ISTH) wurde bereits im April 2021 veröffentlicht. Gemäß diesem Algorithmus sollte in einem ersten Schritt das Vorhandensein einer typischen Symptomatik für eine venöse Thromboembolie (VTE) in Kombination mit einem Beschwerdebeginn innerhalb von 4–28 Tagen nach Erhalt einer COVID-Impfung mit dem Vakzin von AstraZeneca oder Janssen-Cilag/Johnson & Johnson erhoben werden. Sollten diese beiden Kriterien erfüllt sein, ist ein VITT-Verdacht fortbestehend und demzufolge eine weitere Abklärung erforderlich. In einem nächsten Schritt soll eine Bildgebung zur Objektivierung einer Thrombose und eine Blutbildbestimmung zur Quantifizierung der Blutplättchenzahl erfolgen. Sollten hierbei sowohl ein thrombotisches Geschehen sowie auch eine Thrombozytopenie nachgewiesen werden, so ist eine VITT eine mögliche Diagnose. Die Diagnosesicherung in diesem Algorithmus erfordert den Nachweis von antithrombozytären Antikörpern gegen Plättchenfaktor-4. Sollte eine solche Bestimmung nicht verfügbar sein, so können stattdessen Gerinnungsparameter wie Fibrinogen, D-Dimer, aPTT und PZ herangezogen werden, um die Verdachtsdiagnose zu erhärten oder zu entschärfen. Ein vereinfachter Algorithmus zur Diagnoseverifizierung einer VITT in Anlehnung an den ISTH-Algorithmus ist in Abbildung 3 dargestellt.

Die bewährte Therapie der bestätigten VITT setzt sich zusammen aus Immunglobulin-Gabe, hochdosiertem Kortikosteroid und Antikoagulation. Die Verabreichung der Immunglobuline soll intravenös in einer Dosierung von 0,5–1 g/kg Körpergewicht über 2 Tage erfolgen und ohne Zeitverzögerung bei Diagnosestellung eingeleitet werden. Zur Antikoagulation sollen bevorzugt Non-Heparine gewählt werden. Die beste Datenlage ist bislang für den parenteralen Thrombininhibitor Argatroban (Argatra®) vorliegend. Alternativ können auch Fondaparinux (Arixtra®) oder DOAK-Präparate verordnet werden. Beim Einsatz der DOAKs bei VITT ist zu beachten, dass eine Thrombozytenzahl > 50 × 10⁹/L vorliegen soll. Vermieden werden sollten in jedem Fall sämtliche Heparine sowie auch Vitamin-K-Antagonisten (VKA). Die additive Steroidgabe zusätzlich zu intravenösem Immunglobulin (IVIG) und Antikoagulation gilt insbesondere indiziert bei initialer Thrombopenie < 50 × 10⁹/L (z. B. Prednison 1–2 mg/kg Körpergewicht). In der überwiegenden Anzahl der Fälle kann ein gutes und insbesondere auch sehr rasches Ansprechen der Kombinationstherapie mit IVIG, Steroid und Antikoagulation verzeichnet werden. Bei therapierefraktärer schwerer Thrombopenie < 30 × 10⁹/L wäre ein Plasmaaustausch in Erwägung zu ziehen.

■ Interessenkonflikt

Bei beiden Autoren besteht kein Interessenkonflikt.

Literatur:

- Jenne CN. Pathogen-induced coagulation: a new angle? *Blood* 2018; 132: 771–3.
- Watson CN, Kerrigan SW, Cox D, Henderson IR, Watson SP, Arman M. Human platelet activation by *Escherichia coli*: roles for FcγRIIA and integrin αIIbβ3. *Platelets* 2016; 27: 535–40.
- McDonald B, Davis RP, Kim SJ, Tse M, Esmon CT, Kolaczowska E, Jenne CN. Platelets and neutrophil extracellular traps collaborate to promote intravascular coagulation during sepsis in mice. *Blood* 2017; 129: 1357–67.
- Ko YP, Flick MJ. Fibrinogen is at the interface of host defense and pathogen virulence in *Staphylococcus aureus* infection. *Semin Thromb Hemost* 2016; 42: 408–21.
- Loof TG, Goldmann O, Naudin C, Morgelin M, Neumann Y, Pils MC et al. *Staphylococcus aureus*-induced clotting of plasma is an immune evasion mechanism for persistence within the fibrin network. *Microbiology (Reading)* 2015; 161: 621–7.
- Popescu NI, Silasi R, Keshari RS, Giron A, Burgett T, Zeerleder SS, et al. Peptidoglycan induces disseminated intravascular coagulation in baboons through activation of both coagulation pathways. *Blood* 2018; 132: 849–60.
- Levi M, Hunt BJ. Thrombosis and coagulopathy in COVID-19: An illustrated review. *Res Pract Thromb Haemost* 2020; 4: 744–51.
- Dolnikoff M, Duarte-Neto AN, de Almeida Monteiro RA, da Silva LFF, de Oliveira EP, Saldiva PHN, et al. Pathological evidence of pulmonary thrombotic phenomena in severe COVID-19. *J Thromb Haemost* 2020; 18: 1517–9.
- Klok FA, Kruip M, van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers D, Kant KM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res* 2020; 191: 145–7.
- Cattaneo M, Bertinato EM, Birocchi S, Brizio C, Malavolta D, Manzoni M, et al. Pulmonary embolism or pulmonary thrombosis in COVID-19? Is the recommendation to use high-dose heparin for thromboprophylaxis justified? *Thromb Haemost* 2020; 120: 1230–2.
- Ren B, Yan F, Deng Z, Zhang S, Xiao L, Wu M, Cai L. Extremely high incidence of lower extremity deep venous thrombosis in 48 patients with severe COVID-19 in Wuhan. *Circulation* 2020; 142: 181–3.
- Nopp S, Moik F, Jilma B, Pabinger I, Ay C. Risk of venous thromboembolism in patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Res Pract Thromb Haemost* 2020; 4: 1178–91.
- Jimenez D, Garcia-Sanchez A, Rali P, Muriel A, Bikdeli B, Ruiz-Artacho P, et al. Incidence of VTE and bleeding among hospitalized patients with coronavirus disease 2019: a systematic review and meta-analysis. *Chest* 2021; 159: 1182–96.
- Roberts LN, Whyte MB, Georgiou L, Giron G, Czuprynska J, Rea C, et al. Postdischarge venous thromboembolism following hospital admission with COVID-19. *Blood* 2020; 136: 134–50.
- Roubinian NH, Dusendang JR, Mark DG, Vinson DR, Liu VX, Schmittiel JA, Pai AP. Incidence of 30-day venous thromboembolism in adults tested for SARS-CoV-2 infection in an integrated health care system in Northern California. *JAMA Intern Med* 2021; 181: 997–1000.
- Talasaz AH, Sadeghipour P, Kakavand H, Aghakouchakzadeh M, Kordzadeh-Kermani E, Van Tassel BW, et al. Recent randomized trials of antithrombotic therapy for patients with COVID-19: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol* 2021; 77: 1903–21.
- Langer F, Kluge S, Klamroth R, Oldenburg J. Coagulopathy in COVID-19 and its implication for safe and efficacious thromboprophylaxis. *Haemostaseologie* 2020; 40: 264–9.
- Spyropoulos AC, Levy JH, Ageno W, Connors JM, Hunt BJ, Iba T, et al. Scientific and Standardization Committee communication: Clinical guidance on the diagnosis, prevention, and treatment of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. *J Thromb Haemost* 2020; 18: 1859–65.
- Greinacher A, Thiele T, Warkentin TE, Weisser K, Kyrle PA, Eichinger S. Thrombotic thrombocytopenia after ChAdOx1 nCoV-19 vaccination. *N Engl J Med* 2021; 384: 2092–101.
- Schultz NH, Sorvoll ICH, Michelsen AE, Munthe LA, Lund-Johansen F, Ahlen MT, et al. Thrombosis and thrombocytopenia after ChAdOx1 nCoV-19 vaccination. *N Engl J Med* 2021; 384: 2124–30.
- Scully M, Singh D, Lown R, Poles A, Solomon T, Levi M, et al. Pathologic antibodies to platelet factor 4 after ChAdOx1 nCoV-19 vaccination. *N Engl J Med* 2021; 384: 2202–11.
- Muster V, Gary T, Raggam RB, Wolfler A, Brodmann M. Pulmonary embolism and thrombocytopenia following ChAdOx1 vaccination. *Lancet* 2021; 397: 1842.
- Guetl K, Gary T, Raggam RB, Schmid J, Wolfler A, Brodmann M. SARS-CoV-2 vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia treated with immunoglobulin and argatroban. *Lancet* 2021; 397: e19.
- Nazy I, Sachs UJ, Arnold DM, McKenzie SE, Choi P, Althaus K, et al. Recommendations for the clinical and laboratory diagnosis of VITT against COVID-19: Communication from the ISTH SSC Subcommittee on Platelet Immunology. *J Thromb Haemost* 2021; 19: 1585–8.

Der „Grafenhof“ – Schicksal einer Heilstätte im Pongau und ihre Verbindung zu Thomas Bernhard

Teil 1

U. Aumann

Kurzfassung: Die Heilstätte „Grafenhof“ wurde gegründet in Zeiten der Not, war Heilort für Viele und dankbar angenommen. Umstritten war sie in der Beurteilung des Literaten Thomas Bernhard, der seine dichterische Freiheit phantasievoll auskostete. In weit günstigerem Licht steht die Heilstätte in Berichten von Zeitzeugen und Leidensgenossen. Im Gegensatz zu vielen ehemaligen Sanatorien gleicher Art besteht der „Grafenhof“ heute in zeitgemäßer Form. Tradition und Denkmalschutz werden weiterhin in Ehren gehalten.

Schlüsselwörter: Lungen-Tbc, Heilstätten-Therapie in Österreich, Thomas Bernhard als Patient

Abstract: Sanatorium Grafenhof – fate of a sanatorium and link to Thomas Bernhard. Sanatorium „Grafenhof“ situated in a beautiful valley south of Salzburg was founded in the times of bitter poverty as one of the first „Volksheilstätten“ (public sanatorium) in Austria to cure the widespread pulmonary tuberculosis in the beginning of the 20th century. As a renowned place of therapy it also hosted the famous Austrian author Thomas Bernhard (1931–1989) when he was about 17 years old, suffering from a severe tuberculosis of his lungs. Despite many grateful reports of patients, we find in his book „Die Kälte. Eine Isolation“ (1981) a scathing criticism of his stay, of the patients and the doctors and their

therapy. Finally, one of his contemporaries and also his brother put the events in their true light, and Rudolf Brändle noticed: *As Bernhard's fellow of the days in Grafenhof they often asked me if the events described in „Die Kälte“ were true, if the sanatorium would not have been the most deterrent, the patients the most hideous and the medical service the worst. Well, this book was not a real Bernhard without all these exaggerations.* J Pneumologie 2022; 10 (1): 14–8.

Keywords: Pulmonary tuberculosis, public sanatorium in Austria, Thomas Bernhard and his pulmonary tuberculosis

Gewidmet in memoriam *Prof. Dr. Günther Reiffenstühl (1921–2017)*

Der Patient darf für den Arzt einer Lungenheilstätte nicht nur „eine auf zwei Beinen wandelnde Lunge“ sein, nur ein Zell-Komplex, dessen Immunitäts-Titer zu steigern ist, der Tuberkulose mit seinem meist pathologisch veränderten Nervensystem, seiner so oft defekten Psyche, verlangt und bedarf mehr. Eine sichere, zielbewusste Regelung seiner äußeren Lebensführung muß notwendig ergänzt werden durch verständnisinniges, teilnahmsvolles Eingehen auf sein Innenleben. (Chefarzt Dr. Josef Tinzl im Rechenschaftsbericht der Klinik 1915)

Bei der Rezension des Buches „Übergangszeit in der Therapie der Lungentuberkulose“ bat Dr. Rudolf Rumetshofer im „Journal für Pneumologie“¹ mich, den Autor, bei der nächsten Auflage doch auch der österreichischen Pneumologie zu gedenken. Einer unsicheren zweiten Auflage vorgreifend, sei mit dieser Arbeit ein Anfang gemacht und eine der ersten österreichischen Lungenheilstätten erwähnt, nicht ohne sich auch eines ihrer bedeutendsten Patienten **Thomas Bernhard** zu erinnern. Dichterischer Freiheit soll hier ein eher reales Bild gegenübergestellt werden.

Die Heilstätte „Grafenhof“ wurde 1911 als Volksheilstätte gegründet (Baubeginn 12.09.1912) und am 20.12.1913 eröffnet². Ihre Lage und die dortigen Wetterverhältnisse entsprachen in idealer Weise den Anforderungen damaliger wissenschaftlicher Erkenntnis. Und angesichts noch dürftiger Unterbringungsmöglichkeiten für normale, nicht privatversicherte Bürger in ganz Österreich war dieser Neubau von höchster

Dringlichkeit. Damals waren 11,4 % aller Todesfälle im Land Salzburg der Tuberkulose zugerechnet worden³ und Ämter, Kirche und Sozialpolitik strebten einmütig nach Beseitigung des bisherigen Mangels. 75 Betten standen für Patienten der Privatkasse und der Regelpflege in streng nach Geschlechtern getrennten Abteilungen zur Verfügung.

Der Begriff „Volksheilstätte“ bedeutete allerdings nicht die Aufhebung der Klassenschranken, ja, angesichts der wirtschaftlich knappen Lage war man über eine wohl situierte und besser zahlende Klientel nie verlegen.

Bereits im Jahre 1914 kam es zu einem erheblichen Zuwachs an Patienten aus dem Salzburger Land, den Nachbarländern und der gesamten Donaumonarchie. Die Versorgung der Patienten wurde durch eine eigene Landwirtschaft mit 80 Hektar Anbaufläche gesichert.



Abbildung 1: Grafenhof einst (um 1915)

¹Journal für Pneumologie Online 2020; 8 (3): 21.

²Zu dieser Zeit gab es im Deutschen Reich bereits über 100 Volksheilstätten, in Österreich gerade zwei, nämlich Alland (NÖ) und Hörgas (Steiermark) und noch keine gesetzliche Invalidenversicherung.

³Interessant ist auch der Grad der Durchseuchung am Beispiel einer Gebirgsgemeinde im Pongau in den 1920er Jahren: 80 % der Schüler waren Tbc-positiv.

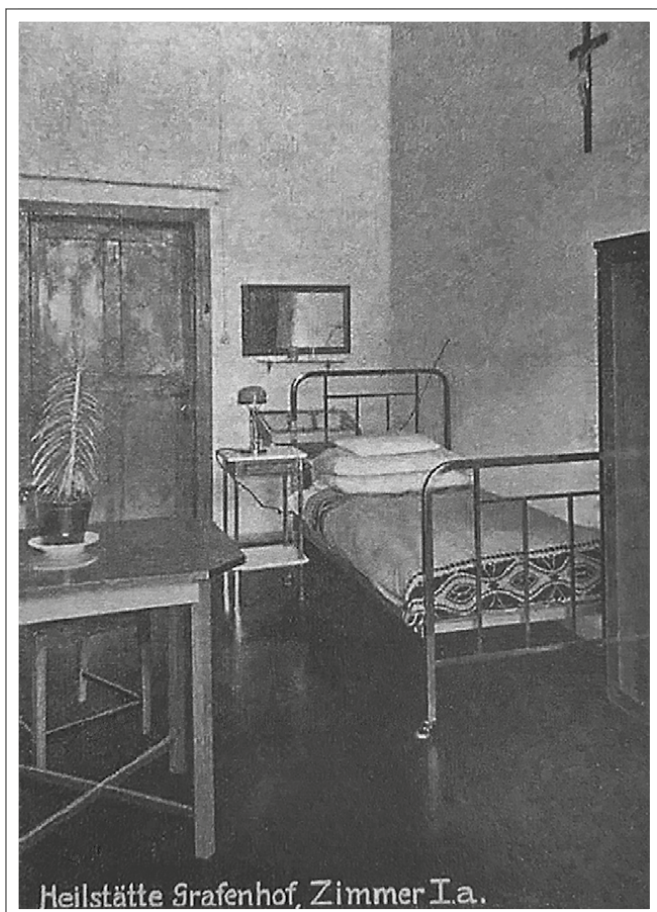


Abbildung 2: Einbettzimmer (um 1915)

Die anfänglich bescheidene diagnostische Einrichtung erfuhr nach dem 1. Weltkrieg Ergänzung durch eine Bäder-, Röntgen-, Apotheken- und Laboratoriumseinrichtung. Ver- und Entsorgung, Wasserleitung (heimisches Quellwasser), Elektrizität, Zentralheizung und Kläranlage waren auf modernstem Stand. Auch die Patientenbibliothek war großzügig ausgestattet.

Am Anfang gab es sogar die Diskussion, ob der Betrieb überhaupt einen Arzt trage und ob man die ärztliche Versorgung nicht der Medizinischen Abteilung des St. Johann-Spitals in Salzburg anvertrauen sollte. Auch war noch nicht an eine Frauenabteilung gedacht worden. Die knappen wirtschaftlichen Verhältnisse des Vereins erlaubten es schließlich aber doch, an eine Erweiterung und an eine eigene ärztliche Versorgung heranzugehen.

Erster Chefarzt war Dr. Hermann Putz von 1913 bis 1916⁴. Er starb auf tragische Weise an einer Schussverletzung. Aus seinem Rechenschaftsbericht von 1914 entnehmen wir wichtige Informationen über den damals üblichen Behandlungspfad. Interessant ist die kurze Verweildauer von etwa 3 Monaten und eine relativ geringe durchschnittliche Gewichtszunahme der Patienten von 4,87 kg. Betroffen war die Altersgruppe derjenigen am häufigsten, die – wie man so schön sagt – „mitten im

⁴In seinem ärztlichen Anstaltsbericht von 1914 berichtet Dr. Putz über eine durchschnittliche Aufenthaltsdauer von 108 Patienten seit Dezember 1913 für Männer 3,1 Monate, für Frauen 3,2. Er attestiert 87 % einen deutlich positiven Behandlungserfolg. Die meisten Patienten gehören zur Altersgruppe der 20- bis 40-jährigen. Krankheitsstadien: Gr. I sind 19 M, 15 F; Gr. II: 20 M, 4 F; Gr. III 40 M, 10 F. Durchschnittliche Gewichtszunahme: 4,87 kg [2].



Abbildung 3: Mehrbettzimmer (um 1915)

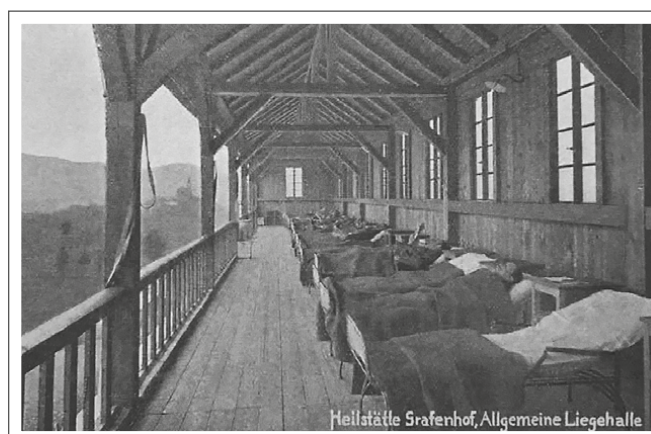


Abbildung 4: Allgemeine Liegehalle (um 1915)

Leben stehen“ und deren Arbeitsfähigkeit so wichtig war. Wie man bei kritischer Betrachtung des damaligen „Kurerfolges“ immer wieder zu hören bekam, war das Ergebnis in Wirklichkeit weit schlechter, als es die Statistik angab. Über die Rückfallhäufigkeit hörte man selten Genaueres [1–3].

■ Damalige Diagnostik und Therapie

Die dominierende Behandlung war durchwegs die diätetisch-physikalische, mit der Freiluft-Liegekur als wesentlichem Bestandteil. Daneben wurde in 19 Fällen eine spezifische Behandlung

Wesentlich gebessert	60	davon voll erwerbsfähig	49
		„ zu leichter Arbeit geeignet	9
		„ erwerbsunfähig wegen anderweitiger Gebrechen	2
			60
Gebessert	34	davon vollkommen erwerbsfähig	7
		„ zu leichter Arbeit geeignet	24
		„ erwerbsunfähig	3
			34
ungeheilt	10	alle erwerbsunfähig; davon 2 nach kurzer Zeit als ungeeignet zur Anstaltsbehandlung entlassen	
gestorben	2		
auf eigenes Verlangen nach einigen Tagen entlassen	2		
Summe:	108		

Abbildung 5: Kurerfolge Dezember 1913 bis Dezember 1914

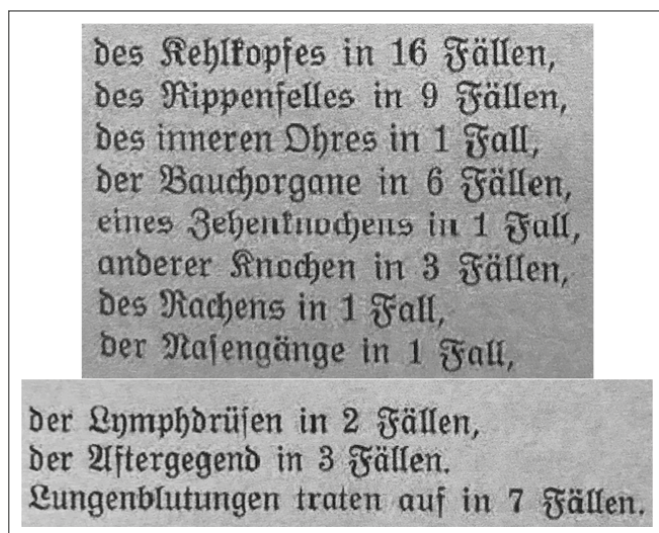


Abbildung 6: Organbeteiligung zusätzlich zur Lungenerkrankung (um 1915)

mit verschiedenen Tuberkulinpräparaten durchgeführt. Auch die Kupferpräparate und andere neuere Mittel der Chemotherapie wurden herangezogen⁵.

Erwähnt wird die damals modernste und auch zum ersten Mal wirksame Therapie des künstlichen Pneumothorax, die in ganz Europa zuerst von Italienern und Franzosen und fast gleichzeitig von L. Brauer und A. Brecke aus Deutschland und der Schweiz propagiert wurde. L. Brauer veranstaltete seit 1907 regelmäßig in der von A. Brecke geleiteten Deutschen Heilstätte zu Davos Kurse zum Erlernen des Pneumothorax [3].

Die Behandlung mittels Einblasung von Stickstoffgas⁶ in den Brustraum behufs Ruhigstellung der erkrankten Lunge war bisher nur in beschränkter Zahl von Fällen möglich; meist wurde durch den Zwang, frühzeitig wieder schwere Erwerbsarbeit aufzunehmen, die Einleitung dieser sehr lang dauernden Behandlungsweise verhindert.

Zur Diagnostik diente im „Grafenhof“ um 1914 ein „ausgezeichneter Apparat zur Durchleuchtung und skiagraphischen Aufnahme mittels Röntgenstrahlen“. Hersteller war die Firma Reiniger, Gebbert und Schall aus Erlangen (Idealapparat, Röhrenstativ nach Lambertz mit Strahlenschutzkasten, Universaltaufnahmestativ nach Dr. Römer, Astraldurchleuchtungsschirm nach Dr. Rupprecht, Hängeblende nach Prof. Holznecht, Sinegranverstärkungsschirm etc.) [2].

Dr. Putz hatte auch die Zukunft der Radiologie im Auge, wenn er die bereits kurz nach Entdeckung der diagnostischen Röntgenstrahlen aufkommende Frage nach deren therapeutischer Nutzung bei der Lungentuberkulose aufwirft. Gerade 1913 be-

⁵In Dr. Putz' Rechenschaftsbericht werden die „anderen neueren Mittel der Chemotherapie“ namentlich nicht genannt. Die Kupfertherapie wurde durch die Goldtherapie (1913 A. Feldt und 1924 H. Møllgaard) abgelöst. Neben dem umstrittenen Tuberkulin erprobte man um 1913 Lipide aus der Mykobakterien-Wand (Partialantigene) und für den Menschen nicht pathogene Mykobakterien der Schildkröte (Friedmann-Kultur). C. Spengler aus Davos behandelte mit seinem „Spenglersan-T“, einer Mischung aus „Original-Tuberkulin“ und Immunpräparaten aus Bakterienstämmen in homöopathischer Form, also massiv verdünnt (D9), und priors deren Wirkung [3].

⁶Später ging man auf die Verwendung atmosphärischer Luft über.

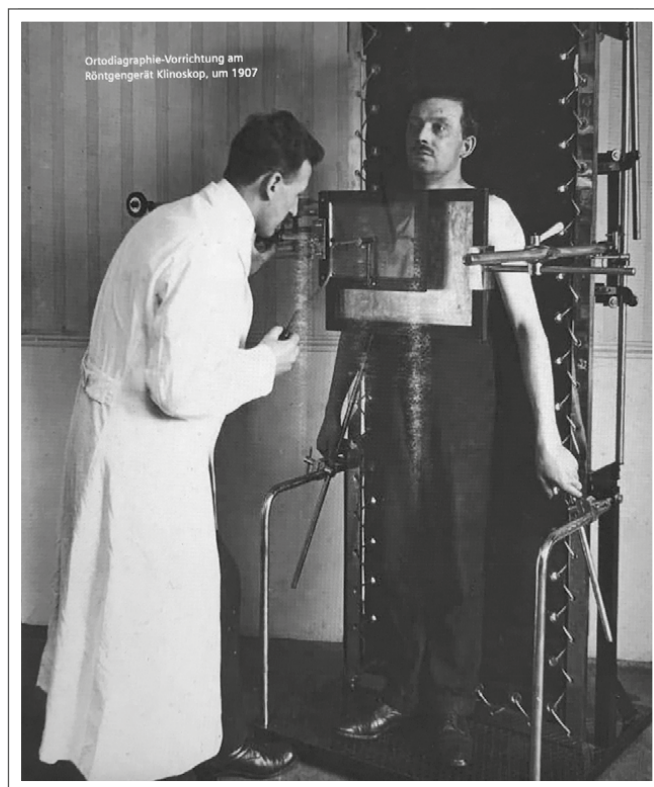


Abbildung 7: Röntgendurchleuchtung um 1907

gannen L. Küpferle und A. Bacmeister in Freiburg/B. mit den Strahlenexperimenten bei tuberkulös infizierten Kaninchen und eröffneten damit einen neuen therapeutischen Pfad, der nur Wenigen zu Gute kam und gegen Ende der 1930er Jahre seine Bedeutung verlor [3].

Zu therapeutischen Zwecken hatte man im „Grafenhof“ auch an die Quarzlampe, die „künstliche Höhensonne“ gedacht.

Als wichtige Therapie-Einrichtung fungierte das Inhalatorium, ausgerüstet mit einem Guttafer-Apparat nach Dr. Bulling, betrieben durch einen Luftkompressor (4 atm.) mit elektrischem Motorbetrieb.

■ Verwendung des Sonnenlichtes

Fünf von den Patienten mit Erkrankungen des Kehlkopfes erlernen die Selbstbespiegelung des Kehlkopfinneren mit Sonnenlicht;



Abbildung 8: Tbc-Lazarett im 1. Weltkrieg



Abbildung 9: Baracke und Liegehalle im 1. Weltkrieg

der Effekt war durchwegs ein befriedigender, wenn die Spiegelungen lange Zeit fortgeführt werden konnten.

1916 bis 1921 folgte als Chefarzt Dr. Josef Tinzl, der später zur Heilstätte Burgberg-Traunkirchen wechselte. Seinem tuberkulosekranken Nachfolger Dr. Otto Kapfhammer gönnte das Schicksal nur eine kurze Lebenszeit bis 1922.

Im ersten Weltkrieg war die Heilstätte auch für die Behandlung lungenkranker Soldaten zuständig.

Die pflegerische Versorgung lag zuerst in den Händen der Barmherzigen Schwestern von Salzburg, ab 1923 in der Obhut der Vöcklabrucker Schulschwestern. Die Arbeitsbelastung soll gerade in den 1920/30er Jahren übermäßig gewesen sein⁷.

Weit länger hielt es seit 1922 der Chefarzt Dr. Anton Edelmüller aus, an dem Thomas Bernhard kein gutes Haar gelassen hatte. Sein Ruhestand begann im Jahre 1951.



Abbildung 10: Dr. Anton Edelmüller und Mitarbeiter zu Beginn der 1920er Jahre

⁷Lt. Bericht des Sozialmediziners und Bakteriologen Georges Cornet sollen 63 % der in der Tuberkulose-Pflege tätigen Barmherzigen Schwestern in dieser Zeit der Tuberkulose zum Opfer gefallen sein!

So gut die Einrichtung des Hauses der Zeit entsprechend war, so wenig tat sich vor allen Dingen in der Ära Edelmüller auf medizinischem Gebiet in einer Zeit, in der die Heilstätten in der Kunst des Pneumothorax, der Phrenicusexhairese und mancherorts gar mit den großen Operationen der Thorakoplastik und Pneumolyse miteinander wetteiferten [1, 3].

Das hat Thomas Bernhard trotz aller Übertreibung offenbar ganz gut geschildert, als er die Hilflosigkeit der Ärzte im „Grafenhof“ angesichts seines luftgefüllten Bauches (Pneumoperitoneum) beschrieb. Um ihn kümmerte sich ein Assistent, der das zum ersten Mal sah und vom Patienten in die technischen Abläufe eingeführt wurde.

Erst ab 1952, unter der Ägide des Chefarztes Dr. Gerhard Berger, kam es zu einem der modernen Zeit angepassten Therapieregime und der wichtigen diagnostischen Anwendung der Bronchoskopie.

■ Neue Struktur, Umbau

Der Rückgang der Tuberkulose in den 1970er Jahren veranlasste auch den „Grafenhof“, neuere Strukturen anzunehmen, ohne die Tuberkulose ganz aus den Augen zu verlieren, zumal die „Invaliden“ der zu Ende gehenden Ära weiterer Zuwendung bedurften. Ab 1975 wurde eine großzügige Planung zur Sanierung bei Erhaltung der denkmalgeschützten Teile in Angriff genommen und der landwirtschaftliche Betrieb aufgegeben. 1978 wurde die ehemalige Heilstätte in „Landes-Sonderkrankenhaus St. Veit“ mit einer Kapazität von 95 Betten umbenannt⁸. Die Lungenstation wurde 1987 geschlossen.

Ziel des neuen Konzepts war es, Langzeitlieger, ältere Menschen und Reha-Patienten nach Operationen an Knie, Hüfte und Schulter wieder „auf die Beine“ zu stellen. Entsprechend erweiterte sich das Angebot an Physiotherapie, Elektrotherapie und Bewegungsbädern.

⁸51 Betten Innere, 24 Betten Orthopädie, separate Lungenabteilung 20 Betten



Abbildung 11: Landesklinikk St. Veit im Pongau heute

Eine ausgedehnte Sanierungsphase um die Jahrtausendwende schuf eine Klinik, die als vorbildliche Rehabilitations- und Therapie-Abteilung zu akademischen Ehren als Lehrkrankenhaus der Salzburger Paracelsus-Universität aufsteigen konnte. Seit 2001 erweiterte die Landesklinikk ihr Spektrum um eine psychiatrisch-rehabilitative Einheit mit hoher Effektivität⁹.

War einst die Tuberkulose die Geißel der Menschheit, so sehen wir heute in den mannigfaltigen Ausprägungen des Krebsleidens neue Herausforderungen in Diagnostik, Therapie und – wiederum neuer Ansporn für die ehemalige Tuberkulose-Heilstätte – in der Rehabilitation dieser Patienten. So erfolgte Mitte 2012 der erste Spatenstich für eine Onko-Reha, die seit 2014 erfolgreich zum Wohle der Patienten und zum guten Ruf des Hauses beiträgt [1, 2].

⁹Insgesamt 63 % der bisherigen Teilnehmer am Projekt M.E.M.B.E.R. (Menschen mit Beeinträchtigungen effizient reintegrieren) konnten nach Beendigung der Therapie wieder in das Berufsleben einsteigen.

Teil 2 – „Thomas Bernhard und der Grafenhof“ – folgt in der nächsten Ausgabe!

Literatur:

1. Maier ND. Von der Lungenheilstätte zur Landesklinikk. Zur Geschichte des Krankenhausstandortes St. Veit im Pongau. Eigenverlag Landesklinikk St. Veit im Pongau, 2013.
2. Volksverein zur Bekämpfung der Tuberkulose in Salzburg. Rechenschaftsbericht 1912–1914. Eigenverlag des Vereins, Salzburg, 1914.
3. Aumann U. Übergangszeit in der Therapie der Lungentuberkulose. Tasten und Suchen in der prä-chemotherapeutischen Ära. Agenda-Verlag, Münster, 2019.

Bildnachweis:

- Abb. 1 bis 6; 8 bis 11: Archiv Klinik „Grafenhof“ mit Erlaubnis der Verwaltung.
Abb. 7: Archiv Siemens Erlangen

Korrespondenzadresse:

Dr. Ulrich Aumann
FA f. Chirurgie und Viszeralchirurgie
Chefarzt i. R.
D-48155 Münster, Neuheim 21a
E-Mail: u.aumann@gmail.com

Fallquiz

C. V. Ambrus, A. Valipour

■ Anamnese

Eine 66 Jahre alte, weibliche Patientin mit einer Körpergröße von 1,59 m und einem Körpergewicht von 60 kg (BMI 23 kg/m²) wurde mit Dyspnoe und Hypoxämie stationär aufgenommen. In der arteriellen Blutgasanalyse bei Aufnahme zeigten sich trotz der Gabe von 15 l O₂/min via Nasenbrille eine ausgeprägte Hypoxämie (pO₂ 43 mmHg) sowie Hypokapnie (pCO₂ 27 mmHg) und ein erhöhter pH (7,51), keine Erhöhung des Laktatwertes. In Folge wurde eine nasale High-flow-Sauerstofftherapie mittels AIRVO unter den Einstellungen 50 Flow/100 FiO₂ appliziert. Hierunter konnte eine Sauerstoffsättigung von 96 % erreicht werden.

Bei der Aufnahme berichtete die Patientin über seit drei Jahren bestehende Dyspnoe bei Belastung, welche sich seit fünf bis sechs Wochen ebenfalls in Ruhe zeige. Zudem verspüre sie zeitweise tachykarde Episoden.

Anamnestisch lassen sich in puncto Risikofaktoren eine Raucheranamnese bis zum Jahr 2000 (15 pack years), sowie ein bis vor drei Monaten bestehender C2-Abusus erheben. An Vorerkrankungen bestehen eine nutritiv toxische Leberzirrhose (Child-Pugh A 6, MELD 12), eine chronische C-Gastritis, Leber- und Nierenparenchymzysten sowie ein Caroli-Syndrom.

Im Status fallen Trommelschlegelfinger als Zeichen einer chronischen Hypoxämie auf, thorakale Schmerzen, starker Husten sowie Fieber und Gewichtsverlust werden negiert. Auskultatorisch zeigt sich die Lunge beid-

seits bland, ebenso Abdomen und Herz, Beinödeme sind nicht vorhanden.

■ Befunde

Im EKG zeigen sich keine weiter relevanten Auffälligkeiten. Laborchemisch finden sich etwas erhöhte Transaminasen, keine erhöhten Entzündungszeichen, keine relevante Polyglobulie.

Der radiologische Befund beschreibt diskrete retikulonoduläre Strukturvermehrungen in beiden Unterlappen, ein grenzwertig breites Cor ohne Zeichen pulmonalvenöser Stauung. Kein Nachweis eines relevanten Pneuspalts. Kein Nachweis eines umschriebenen entzündlichen Infiltrats. Keine Pleuraergüsse abgrenzbar. Aortensklerose und Aortenelongation.

Thoraxröntgen p.a. und seitlich: siehe Abbildung 1.



Abbildung 1: Thoraxröntgen p.a.

■ Wie lautet Ihre klinisch-radiologische Verdachtsdiagnose?

- Hepatopulmonales Syndrom
- Lungenödem bei Herzinsuffizienz
- Lungenfibrose
- Budd-Chiari-Syndrom

■ Beschreibung und Falldiskussion

Bei klinischem Verdacht auf ein Hepatopulmonales Syndrom (HPS) wurde in weiterer Folge eine Kontrast-Herz-ultraschalluntersuchung durchgeführt, bei der sich mittels aufgeschäumten NaCl-Injektionen ein Hinweis auf einen intrapulmonalen Shunt mit Übertritt von reichlich Bubbles in den linken Vorhof nach 4 Herzzyklen zeigte.

Das HPS besteht aus den drei Komponenten fehlerhafte arterielle Oxygenierung, Erweiterung der intrapulmonalen Gefäße und zugrunde liegende Lebererkrankung. Eine primär kardiale oder pulmonale Genese der Oxygenierungsstörung muss vor der Diagnose eines HPS unbedingt ausgeschlossen werden. Bei Patienten mit einer End-stage-Lebererkrankung ist die Diagnosewahrscheinlichkeit bei 3–35 %.

■ Pathogenese

Die multifaktorielle Genese der signifikanten Hypoxämie wird primär durch die gesteigerte intrapulmonale Vasodilatation erklärt. Diese ermöglicht den Übertritt von gemischt venösem Blut in die Pulmonalvenen. Das Ventilations-Perfusions-Mismatch löst dadurch eine Maloxygenierung aus, obwohl der Blutfluss in der Regel erhöht ist. Zu erklären ist das mit einem fehlerhaft funktionierenden Euler-Liljestrand-Reflex, der im Normalfall dafür sorgt, dass sich die Lungengefäße kontrahieren und somit einer Hypoxie entgegensteuern können. Beim HPS ist dieser Mechanismus ausgesetzt – eine Vasokonstriktion findet nicht statt, somit werden auch die minderventilierten Abschnitte der Lunge stark perfundiert, allerdings mit schlechterem Oxygenierungsprofil.

Auch die Diffusion ist beeinträchtigt, löst die Gefäßdilatation doch aus, dass sich der Durchmesser erhöht und somit die Erythrozyten als Transporter der O₂-Moleküle weiter von der Diffusionsbarriere weg sind, folglich nicht mehr so leicht erreicht und beladen werden können.

Wichtigster Aspekt bleibt aber dennoch die Bildung von intrapulmonalen Shunts. In der Pathogenese dürfte hier das vasodilatatorisch wirksame NO eine wichtige Rolle spielen, das im Rahmen der Leberzirrhose vermehrt produziert bzw. teils auch vermindert abgebaut wird. Der genaue Mechanismus ist letztlich jedoch noch nicht ausreichend erforscht.

■ Diagnostik

Klinik

Die Symptome können entweder der pulmonalen oder hepatalen Pathologie zugeordnet werden und sind eher generelle klinische Auffälligkeiten, ein spezifischer Hinweis auf das HPS könnte die Kombination aus portaler Hypertonie plus Platypnoe sein.

Die respiratorischen Symptome sind primär eine langsam fortschreitende Belastungsdyspnoe, welche sich im Verlauf immer mehr zu einer Ruhedyspnoe verschlechtert, die speziell beim aufrechten Sitzen Beschwerden bereitet. Im fortgeschrittenen Stadium zeigen sich typische Trommelschlegelfinger und Zyanosezeichen, aufgrund des Shuntmechanismus kann es zu

einer Orthodeoxie kommen, diese wird allerdings eher selten berichtet.

Zu den hepatalen Aspekten der Symptomatik zählen Aszites, ein hepatischer Hydrothorax sowie eine Sarkopenie, wobei letztere wiederum die initiale respiratorische Situation verschlechtert. Spider-Naevi können ebenfalls vorkommen.

Sehr häufig wird aufgrund der Heterogenität der Symptome in einem klinischen Setting außerhalb einer Transplant-Evaluation ein HPS nicht diagnostiziert.

Labor

Klassische Laboruntersuchungen haben in der Diagnose des HPS keine große Relevanz, einzig die Schwere der Lebererkrankung kann anhand der gängigen Tests wie Gerinnungsstatus und Leberwerte graduiert werden. Basierend darauf können auch der MELD-Score oder der Child-Pugh-Score errechnet werden, was für die Therapieplanung sowie Prognoseabschätzung von Relevanz ist.

BGA

Eines der beiden diagnostischen Kriterien für ein HPS ist eine Hypoxämie, ohne dass der Patient andere Gründe für diese aufweist. Wichtig hierbei ist, dass die BGA möglichst in aufrecht sitzender Position durchgeführt werden sollte, um eine eventuelle Orthodeoxie beurteilen zu können. Ein PaO₂ von < 80 mmHg spricht für eine Hypoxämie; um die Messung allerdings spezifischer zu gestalten, wird der alveolo-arterielle Sauerstoffgradient ausgerechnet, da dieser viel früher ansteigt, selbst bei noch nicht pathologischen PaO₂-Werten. Dieser Gradient dient als Korrektur für Faktoren, die den Sauerstoffgehalt fälschlicherweise falsch-hoch erscheinen lassen würden – so zum Beispiel ein niedriger Kohlendioxidgehalt oder Hyperventilation.

Die Klassifikation des Schweregrades des HPS erfolgt anhand des Oxygenierungsstatus der Patienten, da dieser einerseits die Dringlichkeit, andererseits aber auch das Risiko einer Lebertransplantation darstellt.

Echokardiographie

Ein Kontrastmittel-TTE mit aufgeschäumter NaCl-Lösung ist der Goldstandard und der definierende Part in der Diagnose des HPS. Die durch das Schütteln der NaCl-Lösung entstehenden Bläschen sollen im Durchmesser mindestens 10 µm betragen, da dies dann auf ein insuffizient funktionierendes vaskuläres Netz hindeutet. Bei Injektion der vorgefertigten Lösung über einen PVK dauert es in der Regel drei bis sechs Herzzyklen, bis im linken Atrium (welches unter echokardiographischer Beobachtung steht) die zuvor produzierten Bläschen erscheinen. Ist das der Fall, spricht man von einem positiven „Bubble-Echo“, hinweisend auf einen intrapulmonalen Shunt im Rahmen eines HPS.

Nachteil des Bubble-Echos ist, dass keine klare Unterscheidung zwischen dem HPS, kleinen arteriovenösen Shunts, präkapillären Erweiterungen oder gar einem intrakardialen Shunt getroffen werden kann. Für eine weitere Differenzierung sind nachfolgende Untersuchungen notwendig, entweder eine pulmonale Angiographie oder ein TEE, in welchem sich das

intraatriale Septum direkt darstellen lässt und dadurch etwaige Shunts klar aufgedeckt werden können. Die Durchführung eines transösophagealen Echos wird allerdings häufig vermieden, da gerade bei Patienten mit fortgeschrittenen Lebererkrankungen die Blutungsgefahr aus Ösophagusvarizen bei Einführen der Sonde erhöht ist.

Pulmonalis-Angiographie

Wie oben erwähnt, dient die Angiographie lediglich zur weiteren Differenzierung, eine deutliche Klinik hin zu der einen oder weg von der anderen Verdachtsdiagnose kann diese invasive Diagnostik allerdings obsolet machen. Eine Angiographie kann dann in Erwägung gezogen werden, wenn der Verdacht auf eine direkte arteriovenöse Kommunikationsroute sehr hoch ist.

Thoraxröntgen

Die Durchführung eines konventionellen Thoraxröntgen ist standardisierter Teil einer kompletten pulmologischen Diagnostik, speziell beim Vorliegen einer respiratorischen Symptomatik mit oder ohne Dynamik. In der direkten Diagnose eines HPS spielt es allerdings keine wesentliche Rolle, es wird hauptsächlich zum Screening auf eventuelle andere Grunderkrankungen als Erklärung für die Hypoxie angewandt.

Therapie

Bis dato gibt es keine kausale Therapie für das HPS, die Lebertransplantation ist die einzige Möglichkeit, betroffene Patienten zu heilen. Häufig bestehen allerdings Kontraindikationen, bzw. wird die Transplantation trotz High-urgent-Meldung nicht eroder überlebt. Die Reihung erfolgt, wie generell bei allen Lebertransplantationen, auch anhand des MELD-Scores, wobei Patienten mit einem diagnostizierten HPS hier nochmals eine Priorisierung erfahren, verglichen zu Patienten ohne HPS.

Die symptomatische Therapie besteht folglich aus der Milde rung der Beschwerden, im respiratorischen Kontext ist hier eine Langzeithaematoxygensversorgung indiziert.

Medikamentöse Ansätze beinhalten NO-Antagonisten, Soma tostatinanaloga oder Sympathomimetika. Derzeit gibt es aber keine Studien zu einer möglichen Langzeitverbesserung oder einem Überlebensvorteil unter diesen Therapien.

Prognose

Da eine definitive Diagnose eines HPS abseits des Transplan tationssettings eher selten gestellt wird, ist eine eindeutige Prognose bzw. ein durchschnittlicher Krankheitsverlauf schwer zu definieren. Eine Studie, die Lebertransplantationspatienten evaluierte und jene Gruppe der zur Transplantation Zugelas senen mit jener der Abgelehnten verglich, zeigt allerdings, dass ohne eine Organtransplantation ein mittleres Überleben von 24 Monaten vorliegt und die Fünf-Jahres-Überlebensrate bei 23 % liegt.

Anzahl und Schweregrad etwaiger Komorbiditäten ver schlechtern die Prognose erwartungsgemäß signifikant, auch der Verlauf des Child-Pugh- sowie MELD-Scores hat eine ge wisse prognostische Signifikanz.

Das HPS führt selten direkt über die respiratorische Insuffi zienz zum Tod der Patienten, hier stehen Komplikationen auf grund der End-stage-Lebererkrankung im Vordergrund.

Literatur:

Rodríguez-Roisin R, Krowka MJ. Hepatopulmonary syndrome – a liver-induced lung vascular disorder. *N Engl J Med* 2008; 358: 2378–87.

Krowka MJ. Hepatopulmonary syndrome and portopulmonary hypertension: the pulmonary vascular enigmas of liver disease. *Clin Liver Dis (Hoboken)* 2020; 15 (Suppl 1): S13–S24.

Gandhi KD, Taweesedt PT, Sharma M, Surani S. Hepatopulmonary syndrome: An update. *World J Hepatol* 2021; 13: 1699–706.

Bommana S, Gerkin RD, Agarwal S, Raevens S, Glassberg MK, Fallon MB. Diagnosis of hepatopulmo nary syndrome in a large integrated health system. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2021; 19: 2370–8.

Korrespondenzadresse:

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

■ The role of small airway dysfunction in asthma control and exacerbations: a longitudinal, observational analysis using data from the ATLANTIS study

Kraft M et al. *Lancet Respir Med* 2022 March 2; S2213-2600(21)00536-1 [online ahead of print].

Hintergrund

Obwohl die „Small Airways Disease“ bei Asthma ein Charakteristikum ist, bleibt ihre Assoziation zu relevanten Asthma-Outcome-Daten unklar. Die meisten Studien, die Impact und Prävalenz der „Small Airway Disease“ bei Asthma untersuchten, wiesen entweder eine geringe Anzahl an Teilnehmern auf oder diese waren hinsichtlich Erkrankungs-schweregrad relativ homogen bzw. wurde nur eine kleine Zahl physiologischer Tests vorgenommen [1–4].

Die ATLANTIS-Studie (Assessment of Small Airways Involvement in Asthma) wurde entworfen, um die Kombination von physiologischen und bildgebenden Variablen, die das Vorhandensein und

das Ausmaß der „Small Airways Disease“ bei Asthma am besten messen, zu identifizieren – sowohl cross-sektionell als auch longitudinal. In dieser longitudinalen 1-Jahres-Analyse wurde evaluiert, welche der untersuchten Parameter der kleinen Atemwege am besten mit Asthmakontrolle, Exazerbationen und Lebensqualität korrelierten.

Methodik

In dieser Kohorten-Beobachtungsstudie wurden Teilnehmer mit mildem, moderatem oder schwerem stabilem Asthma zwischen 30.06.2014 und 03.03.2017 mittels Inseraten in medizinischen Datenbanken in neun verschiedenen Ländern rekrutiert. Geeignete Teilnehmer waren zwischen 18 und 65 Jahren alt,

mit einer klinischen Asthmadignose von zumindest 6 Monaten. Die Teilnehmer wurden bis zu einem Jahr nachverfolgt, mit Untersuchungen zu Beginn, nach 6 und nach 12 Monaten. Die physiologischen Untersuchungen umfassten Spirometrie, Lungenvolumen, Impulsoszillometrie, Multiple-Breath-Nitrogen Washout-Test (MBNW) sowie den prozentuellen Abfall der forcierten Vitalkapazität (FVC) beim Metacholin-Provokationstest. Eine CT-Densitometrie wurde zur Evaluierung der „Small Airways Disease“ durchgeführt.

Die Autoren untersuchten die Assoziationen dieser Testergebnisse zu Asthmaexazerbationen, Asthmakontrolle und Lebensqualität mittels univariater und multivariater Analysen. Ein zusammengesetzter Ordinalwert, der die vorhergesagten Prozent R5–20 (Resistenz der kleinen bis mittleren Luftwege), AX (area of reactance) und X5 (Reaktanz von zentral liegenden kleinen Luftwegen bei 5 Hz) umfasst, wurde erstellt.

Ergebnisse

Es wurden 773 Teilnehmer (medianes Alter 46 Jahre [IQR 34–54], 450 [58 %] Frauen) in diese longitudinale Studie inkludiert (Tabelle 1).

Die univariaten Analysen ergaben, dass Anteile der Impulsoszillometrie, Lungenvolumen, MBNW und forcierte Ausatmung bei 25–75 % der FVC mit der Asthmakontrolle und Exazerbationen signifikant korrelierten (Spearman-Korrelation 0,20–0,25, $p < 0,0001$ nach Bonferroni-Korrektur). In einer multivariaten Analyse mit bekannten Exazerbations-Prädiktoren sagte der Ordinalwert als Zusammensetzung aus der Impulsoszillometrie Asthmakontrolle und Exazerbationen unabhängig voraus. Die CT-Parameter waren nicht signifikant mit Asthmakontrolle, Exazerbationen und Lebensqualitätsparametern korreliert.

Konklusion

Die „Small Airways Disease“ – gemessen durch physiologische Testverfahren – ist langfristig mit klinisch wichtigen Asthma-Outcome-Parametern wie Asthmakontrolle und Exazerbationen assoziiert.

Die Redaktion

Tabelle 1: Physiologische Tests, Biomarker und Asthmakontrolle zu Beginn und nach 12 Monaten (Reprinted from [5], © 2022, with permission of Elsevier)

	Baseline (n = 773)	12 Monate (n = 697)	p-Wert
FEV1, % predicted	82,7 (69,9–93,8)	83,8 (71,6–94,1)	0,38
Bronchodilator reversibility, %	7,6 (4,1–12,7)	NA	NA
FEV1/FVC, % predicted	85,8 (76,5–93,9)	86,8 (78,3–94,6)	0,22
FVC, % predicted	96,1 (85,5–105,6)	95,9 (85,7–105,7)	0,67
FEF50, % predicted	62,0 (43,2–84,0)	64,6 (45,0–89,7)	0,12
FEF25–75, % predicted	56,6 (37,6–75,6)	56,0 (38,4–78,2)	0,50
RV, % predicted	117,1 (98,4–138,9)	115,6 (97,7–138,8)	0,56
TLC, % predicted	104,9 (95,9–115,4)	105,0 (96,2–114,3)	0,73
RV/TLC, %predicted	106,1 (91,6–125,8)	105,5 (91,4–123,5)	0,58
FRC, % predicted	108,7 (93,5–126,6)	107,7 (92,8–126,7)	0,97
Raw, % predicted	143,0 (91,6–231,0)	142,0 (93,1–226,7)	0,47
sGaw, % predicted	60,5 (42,6–94,6)	63,3 (44,4–95,6)	0,096
R20, % predicted	114,6 (97,4–134,9)	115,1 (96,1–136,7)	0,85
R5–R20, %predicted	278,6 (91,2–640,9)	267,6 (93,8–653,2)	0,87
X5, % predicted	130,4 (94,4–184,6)	130,3 (95,0–185,2)	0,97
AX, % predicted	209,3 (95,2–507,6)	197,2 (91,6–478,2)	0,38
Scnd x VT, % predicted	180,5 (100,7–305,3)	152,3 (73,5–255,7)	0,059
Sacin x VT, % predicted	107,2 (77,9–154,6)	108,7 (77,0–154,6)	0,69
Blood eosinophils, 109/L	0,24 (0,13–0,38)	0,23 (0,13–0,35)	0,67
Blood neutrophils, 109/L	3,7 (3,0–4,7)	3,7 (2,9–4,6)	0,48
FeNO, 50 mL/s	25,0 (16,0–38,0)	24,0 (15,0–38,0)	0,89

All parameters are presented as median (IQR). NA = not applicable. FVC = forced vital capacity. FEF50 = forced expiratory flow at 50% of FVC. FEF25–75 = forced expiratory flow at 25–75% of FVC. RV = residual volume. TLC = total lung capacity. FRC = functional residual capacity. Raw = airway resistance. sGaw = specific airway conductance. R5–R20 = peripheral airway resistance. X5 = resistance at 5 Hz. AX = area of reactance. Scnd x VT = ventilation inhomogeneity in the conductive zone of the lungs. Sacin x VT = ventilation inhomogeneity of the acinar zone of the lungs. FeNO = fraction of expired nitric oxide.

Literatur:

1. Anderson WJ, Zajda E, Lipworth BJ. Are we overlooking persistent small airways dysfunction in community-managed asthma? *Ann Allergy Asthma Immunol* 2012; 109: 185–189.e2.
2. Kjellberg S, Houlitz BK, Zetterström O, Robinson PD, Gustafsson PM. Clinical characteristics of adult asthma associated with small airway dysfunction. *Respir Med* 2016; 117: 92–102.
3. Manoharan A, Anderson WJ, Lipworth J, Lipworth BJ. Assessment of spirometry and impulse oscillometry in relation to asthma control. *Lung* 2015; 193: 47–51.
4. Postma DS, Brightling C, Fabbri L, et al. Unmet needs for the assessment of small airways dysfunction in asthma: introduction to the ATLANTIS study. *Eur Respir J* 2015; 45: 1534–38.
5. Kraft M et al. *Lancet Respir Med* 2022 March 2; S2213-2600(21)00536-1 [online ahead of print].

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

Morgen besser
als heute!



1876/TCP/allgemein/AT/04-2022

CHIESI

ist seit 2019 das größte B Corp[®]-zertifizierte Pharmaunternehmen.

B Corp[®]-zertifizierte Unternehmen verpflichten sich, sozial, ökologisch und nachhaltig zu agieren.



mehr als 5.000 Unternehmen weltweit



mehr als 150 Wirtschaftszweige



mehr als 75 Länder



1 gemeinsames Ziel



Chiesi's größtes Ziel: **CO₂-Neutralität bis 2035**

Unsere weiteren Ziele:
actionoverwords.org

Certified



Corporation