

Journal für Pneumologie

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

www.kup.at/pneumologie

Interstitielle Lungenerkrankungen bei rheumatologischer Grunderkrankung – eine Übersicht

G. Sterniste, A. Valipour

Diagnostischer Algorithmus bei Verdacht auf Lungenhochdruck

T. Sassmann, P. Douschan

RUBRIKEN

Fallquiz

Interview

Für Sie gelesen

Brennpunkt Wissenschaft Pneumologie 2024

Foster® – eine Klasse für sich!^{1*}



ASTHMA

Foster®

¹ Scichilone et al. Journal of Asthma and Allergy 2013 (6): 11-21
* Einziges ICS/LABA Kombinationspräparat mit extrafeiner Formulierung.
Fachkurzinformation siehe Seite 26

- 4 Editorial**
A. Valipour
- 5 Interstitielle Lungenerkrankungen bei rheumatologischer Grunderkrankung – eine Übersicht**
G. Sterniste, A. Valipour
- 11 Diagnostischer Algorithmus bei Verdacht auf Lungenhochdruck**
T. Sassmann, P. Douschan

Rubriken

- 16 Fallquiz**
T. Klemm, A. Valipour

Interview

- 20 Prim. Univ.-Prof. Dr. Ernst Eber**
G. Krumschnabel

- 21 Für Sie gelesen**

- 24 Brennpunkt Wissenschaft Pneumologie 2024**
Zusammengefasst von I. Hoch

- 27 Hinweise für Autoren**

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 unau-
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!

Ich freue mich, Ihnen hiermit eine neue Ausgabe des Journals für Pneumologie vorzustellen.

Inhaltlich umfasst dieses Heft zunächst eine schöne Übersicht über etwaige Lungenbeteiligungen im Rahmen rheumatischer Grunderkrankungen, zusammengefasst von **Herrn Dr. Sterniste** aus der Klinik Floridsdorf. Die Schnittstelle zur Rheumatologie hat in der Diagnostik und Therapie interstitieller Lungenerkrankungen einen großen Stellenwert, umso wichtiger, dass auch die Pneumologie über die unterschiedlichen Manifestationen von Autoimmunerkrankungen in der Lunge Bescheid weiß.

Ein Artikel von **Fr. Dr. Sassmann und Herrn PD Dr. Douschan** von der MU Graz befasst sich mit der Diagnose des Lungenhochdrucks: Hier finden Sie einen sehr praxisorientierten Ansatz zur weiterführenden Abklärung bei suspezierter PAH.

Abgerundet wird auch diese Ausgabe wieder mit einem Fallbeispiel. Überprüfen Sie Ihr eigenes Wissen und erraten Sie die richtige Diagnose!

Vielen Dank an die Autorinnen und Autoren für ihre Beiträge. Ich hoffe, dass unseren Leserinnen und Lesern auch diese Ausgabe des Journals für Pneumologie konzeptionell und inhaltlich zusagt und wünsche eine kurzweilige und interessante Lektüre.

Mit besten Grüßen
A. Valipour

Interstitielle Lungenerkrankungen bei rheumatologischer Grunderkrankung – eine Übersicht

G. Sterniste, A. Valipour

Kurzfassung: Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises sind durch eine hohe Prävalenz in der Allgemeinbevölkerung gekennzeichnet. Ein beträchtlicher Anteil dieser weist eine pulmonale Beteiligung im Sinne einer respiratorischen Symptomatik oder pathologischer Befunde in der Bildgebung oder Lungenfunktionsuntersuchung auf. Die Lungenbeteiligung gilt aufgrund der erhöhten Mortalität und Morbidität als prognostisch relevanter Faktor. Dementsprechend ist eine frühzeitige Diagnose zur optimalen Therapie wichtig. Aufgrund der variablen Symptomatik und unterschiedlichen Manifestationen der Lungenbeteiligung ist das optimale Screening derzeit noch unklar. Wichtige Bestandteile in der Früherkennung stellen die klinische Risikostratifizierung gemäß Risikofaktoren,

die Bildgebung und Lungenfunktionstests dar. Die Entwicklung von geeigneten Algorithmen zur Früherkennung ist Forschungsgegenstand einiger aktueller klinischer Studien.

Schlüsselwörter: interstitielle Lungenerkrankung (ILD), Lungenbeteiligung, pulmonale Fibrose, rheumatische Grunderkrankung

Abstract: ILD and rheumatic spectrum diseases. Diseases of the rheumatic spectrum are characterized by a high prevalence in the general population. A considerable proportion of these cases exhibit pulmonary involvement, indicated by respiratory symptoms or pathological findings in imaging or pulmonary function tests. Due to the increased

mortality and morbidity associated with pulmonary involvement, it is considered a prognostically relevant factor. Accordingly, an early diagnosis is crucial for optimal therapy. The optimal screening approach is currently unclear due to variable symptoms and different manifestations of pulmonary involvement. Key components in early detection include clinical risk stratification based on risk factors, imaging, and pulmonary function tests. The development of suitable algorithms for early detection is subject of several ongoing clinical studies. **J Pneumolog 2024; 12 (1): 5–10.**

Keywords: interstitial lung disease (ILD), pulmonary involvement, pulmonary fibrosis, connective tissue disease (CTD)

■ Einleitung

Entzündlich-rheumatische Erkrankungen stellen eine heterogene Gruppe an chronischen Autoimmunerkrankungen dar. Die entzündlichen Prozesse betreffen insbesondere den Bewegungsapparat wie Gelenke und Bindegewebe, können jedoch auch Auswirkungen auf innere Organe haben [1, 2]. Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises können grob in 4 Gruppen eingeteilt werden [2]:

- entzündlich-rheumatische Erkrankungen (z. B. rheumatoide Arthritis),
- degenerative rheumatische Erkrankungen (z. B. Arthrose),
- Erkrankungen des Bewegungsapparats bei Stoffwechselstörungen (z. B. Gicht),
- chronische Schmerz Erkrankungen (z. B. Fibromyalgie).

In der englischen Literatur gewinnt der Begriff der „*connective tissue diseases*“ (CTDs) (dt. Bindegewebserkrankungen) zunehmend an Bedeutung. Er umfasst insbesondere die entzündlich-rheumatischen Erkrankungen ausgelöst durch eine Autoimmunreaktion. Zu den CTDs zählen u.a. die rheumatoide Arthritis (RA), die systemische Sklerose (SSc), das Sjögren-Syndrom, der systemische Lupus erythematoses (SLE) oder die Gruppe der Myopathien. Von einer Mischkollagenose (MCTD) spricht man bei einer klinischen Symptomatik, die durch Kombination von mehreren Erkrankungen zustande kommt [1].

Interstitielle Lungenerkrankung (ILDs) stellen eine heterogene Gruppe an Lungenerkrankungen dar, die zur Schädigung des Lungengewebes führen. Die Ursachen für ILDs sind vielfältig und umfassen idiopathische Ursachen, expositions-

assoziierte Erkrankungen (Nikotin, inhalative Antigene) sowie zugrunde liegende Systemerkrankungen [3, 4]. Der Begriff „Lungenbeteiligung bei rheumatischen Erkrankungen“ könnte sich in Zukunft als irreführend herausstellen, da sich in einigen rezenten pathologischen Studien Hinweise auf die Lunge als Ausgangspunkt von Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises finden. Eine „Lungenbeteiligung“ kann somit der eigentlichen rheumatischen Erkrankung vorangehen [5, 6].

■ Diagnostik

Der Goldstandard zur Detektion einer Lungenbeteiligung bei rheumatischen Erkrankungen ist die Durchführung einer Dünnschicht-Computertomographie (< 1 mm) [3, 6]. Aufgrund der hohen Prävalenzraten der Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises ist es jedoch in den meisten Gesundheitssystemen aus Kapazitätsgründen und auch hinsichtlich einer etwaigen Strahlenbelastung zu diskutieren, bei jedem Patienten mit einer CTD eine CT und etwaige Follow-ups durchzuführen [6–8]. Deshalb spielt eine klinische Risikostratifizierung zur Abschätzung der Wahrscheinlichkeit einer Lungenbeteiligung eine wichtige Rolle, auch wenn Sensitivität und Spezifität in den meisten Fällen unzureichend sind. Das optimale Screening einer ILD bei rheumatischen Erkrankungen ist demnach weiterhin unklar und die Entwicklung von geeigneten Algorithmen ist Forschungsgegenstand einiger aktueller klinischer Studien [6, 9–13].

Klinische Hinweise auf eine Lungenbeteiligung umfassen respiratorische Beschwerden, wie insbesondere Belastungsdyspnoe und chronischen trockenen Husten [3, 6, 11, 13]. Die Symptomatik alleine weist eine niedrige Sensitivität für die Diagnose einer ILD auf und stellt lediglich einen Baustein in der ILD-Diagnose dar [9].

In der Lungenfunktion zeigt sich bei interstitiellen Lungenerkrankung häufig ein restriktives Muster mit einer Reduktion

Aus der Abteilung für Innere Medizin und Pneumologie, Klinik Floridsdorf, Wien

Korrespondenzadresse: Dr. Georg Sterniste, Abteilung für Innere Medizin und Pneumologie, Klinik Floridsdorf, A-1210 Wien, Brünnerstraße 68, E-Mail: georg.sterniste@gesundheitsverbund.at

Tabelle 1: Radiologische Befallsmuster bei Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises (erstellt nach [6])

Manifestation	RA [6, 7, 19]	SLE [6–8, 30]	Sjögren [6, 7, 28, 29]	MCTD [6, 7, 48]	IIM [9, 7, 33]	PMR [6, 40, 41]	SSc [6, 7, 25]
Pulmonale Manifestationen (Lungenparenchym, ILD)							
UIP	X	X	X	X	X	X	X
NSIP	X	X	X	X	X	X	X
OP	X	X	X	X	X	X	
CEP	X						
Rheumaknoten	X						
AIP	X	X			X		
LIP		X	X				
DAH		X					
Lymph. Alveolitis			X				
Lymphom			X				
DAD					X		X
Weitere Manifestationen							
Pleura							
Pleuritis	X	X	X	X			X
Pleuraerguss	X	X		X			X
Lungenstrombahn							
Thromboembolien	X	X			X		
Vaskulitis	X	X		X	X		
Pulm. Hypertonie	X	X	X	X	X		X
Atemwege							
Bronchiektasien	X	X	X	X			
Atemwegsinfektionen			X				
Bronchiolitis	X	X	X	X			

Legende: X – Hauptmanifestation, X – seltener, aber relevantes Muster, X – selten, aber möglich
UIP – usual interstitial pneumonia, NSIP – non-specific interstitial pneumonia, OP – organizing pneumonia, AIP – acute interstitial pneumonia, LIP – lymphoid interstitial pneumonia, DAH – diffuse alveolar hemorrhage, DAD – diffuse alveolar damage

der forcierten Vitalkapazität (FVC). Ebenfalls liegt häufig eine Einschränkung der Diffusionskapazität (DLCO) vor [11, 14, 15]. Pathologische Lungenfunktionsbefunde stellen einen Teil der Diagnostik dar, der Stellenwert dieser ist jedoch aufgrund der meist niedrigen Sensitivität umstritten [9, 12, 13, 15–17]. Bei den meisten rheumatischen Grunderkrankungen wird die Durchführung einer Lungenfunktion dennoch empfohlen. Eine normale Lungenfunktion schließt eine Lungenbeteiligung jedoch nicht aus [18].

Bei der Auskultation der Lunge findet sich bei entsprechender Lungenbeteiligung häufig ein basal betontes Knisterrasseln („velcro sounds“). Der auskultatorische Befund eines Knisterrasseln ist durchaus als typisch für eine fibrotische Lungenerkrankung anzusehen, jedoch insgesamt stark vom Untersucher abhängig [13]. Eine italienische Studie um Manfredi et al. konnte zeigen, dass die Auskultation von Ärzten aus dem rheumatologischen Spezialgebiet eine Sensitivität von 69 % für das Vorliegen einer RA-ILD aufwies. Im Gegensatz kam die Analyse durch eine IT-Software auf eine deutlich höhere Sensitivität von 93 % [9].

Die Lungenbeteiligung bei rheumatischen Erkrankungen kann sich auch radiologisch sehr variabel darstellen (Tab. 1)

[6]. Es findet sich häufig ein Befall des Lungenparenchyms, welcher als eigentliche ILD (interstitielle Lungenerkrankung) bezeichnet wird. Diese umfasst typische ILD-Muster wie beispielsweise das NSIP- (non specific interstitial pneumonia) oder UIP- (usual interstitial pneumonia) Muster. Weiters sind aber auch seltenere Muster wie Zeichen einer organisierenden Pneumonie (OP) oder auch einer lymphozytären interstitiellen Pneumonie (LIP) möglich (Tabelle 1) [6–8, 19].

Pulmonale Befallsmuster können jedoch ebenfalls den Befall der Pleura oder (kleinen) Atemwege umfassen. Der Pleurabefall kann sich klinisch als Pleuritis und radiologisch als Pleuraerguss manifestieren. Rezidivierende Atemwegsinfektionen, Bronchiektasien oder Bronchiolitiden stellen eine Beteiligung der Atemwege dar. Außerdem kann die pulmonale Beteiligung rheumatologischer Erkrankungen auch die Lungengefäße, das Zwerchfell oder die Atemmuskeln umfassen. Pulmonale Gefäßmanifestationen enthalten die pulmonale Hypertonie, Thromboembolien oder Zeichen einer Vaskulitis [6–8].

■ Prävalenz

Insgesamt finden sich große Unterschiede bezüglich der Lungenbeteiligung bei rheumatologischer Grunderkrankung.

Tabelle 2: ILD-Prävalenz bei Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises (erstellt nach [6])

Literatur	RA [6–8, 19]	SLE [6–8]	Sjögren [6–8, 28]	MCTD [6–8]	IIM [6–8, 35]	PMR [6, 40, 41]	SSc [6–8, 23, 26]
ILD in %	10–30 %	2–4 %	10–20 %	35–67 %	20–50 %	0–50 %?	40–70 %

Legende: ILD – interstitielle Lungenerkrankung, RA – rheumatoide Arthritis, SLE – systemischer Lupus erythematoses, MCTD – mixed connective tissue disease, IIM – idiopathic inflammatory myopathy, PMR – Polymyalgia rheumatica, SSc – systemische Sklerose

Auch innerhalb jeder Erkrankung gibt es in der Literatur stark variierende Angaben hinsichtlich Prävalenz in Abhängigkeit von beispielsweise Studiendesign und Ort der Durchführung. Außerdem ist anzuführen, dass große Unterschiede in der Definition einer „Lungenbeteiligung“ vorliegen. So beziehen sich einige Studien lediglich auf Veränderungen des Lungenparenchyms, während andere auch weitere Befallsmuster wie Pleura, Atemwege oder Lungengefäße umfassen [6–8].

Während sich bei der systemischen Sklerose, sowie der Gruppe der Myopathien und „Mixed Connective Tissue Disease“ sehr häufig eine Lungenbeteiligung findet, gilt ein Lungenparenchyembefall bei der Lupus-Erkrankung als eher selten (Tabelle 2). Die rheumatoide Arthritis weist in einigen Studien eine Prävalenz von bis zu 60 % auf, eine manifeste RA-ILD findet sich aber in deutlich weniger Fällen (ca. 10 %) [19].

■ Ausgewählte rheumatologische Krankheitsbilder

Rheumatoide Arthritis (RA)

Die rheumatoide Arthritis stellt eine sehr häufige Erkrankung mit einer globalen Prävalenz von ca. 1 % dar [19]. Charakterisiert ist die RA durch das klinische Bild einer Polyarthrit, insbesondere durch den Befall der kleinen Fingergelenke. Die Lungenbeteiligung der RA gilt als eine der häufigsten extra-artikulären Manifestationen einer RA und erreicht je nach Studie eine Prävalenz von ca. 10–60 % [7, 8, 19]. Die pulmonale Beteiligung ist assoziiert mit erhöhter Mortalität und Morbidität und daher von großer klinischer Relevanz [19].

Das typische radiologische Muster der RA-ILD ist das Vorliegen eines UIP-Musters. Dieses ist durch radiologischen Nachweis einer Fibrose mit einer basalen Dominanz charakterisiert. Typische Befunde sind „Honeycombing“, Traktionsbronchiektasien sowie das Fehlen von ausgeprägtem Milchglas. Das radiologische Muster hat insbesondere für die Prognose eine große Bedeutung, da eine RA-ILD mit UIP-Muster mit einem schlechteren Überleben als eine RA-ILD mit NSIP-Muster assoziiert ist [19, 20].

Aufgrund der schlechten Prognose ist eine Früherkennung einer möglichen Lungenbeteiligung bei Patienten mit rheumatoider Arthritis elementar, das optimale Screening einer RA-ILD derzeit jedoch noch unklar. Screeningtools sind Gegenstand der medizinischen Forschung und umfassen neben der klinischen Symptomatik das Vorliegen von Risikofaktoren sowie Lungenfunktion und HR-CT [9, 12, 13, 19].

Ein rezent publizierter Screening-Algorithmus von Narváez et al. aus 2023 [13] schlägt vor, bei Vorliegen von „velcro

sounds“ jedenfalls ein HR-CT durchzuführen. Ebenso sollte bei persistierender respiratorischer Symptomatik sowie Vorliegen mehrerer klinischer Risikofaktoren eine weitere Abklärung erfolgen. Wang et al. schlagen einen weiteren Algorithmus basierend auf pathologischen Befunden im Lungenultraschall (B-Lines) sowie erhöhten KL-6-Werten vor [12].

Klinische Risikofaktoren sind u.a. das männliche Geschlecht, ein höheres Alter (> 65 Jahre), positive ACPA- und Rheumafaktor-Titer, ein Nikotinabusus sowie eine hohe Krankheitsaktivität [19, 21].

Die frühzeitige Diagnose einer RA-ILD ist im klinischen Alltag aufgrund fehlender validierter Screeningtools jedoch weiterhin schwierig und führt konsekutiv zur späten Diagnose und Therapie. Als therapeutische Optionen steht neben der Therapie der rheumatischen Grunderkrankung die antifibrotische Therapie mit Nintedanib zur Verfügung [19, 22].

Systemische Sklerose (SSc)

Die systemische Sklerose stellt eine Autoimmunerkrankung dar, die durch eine Bindegewebsvermehrung zur Sklerose von Haut und inneren Organen führt. Das Leitsymptom ist eine Verdickung der Haut der Finger. Die korrekte Diagnose einer systemischen Sklerose wird gemäß den aktuellen EULAR-Kriterien gestellt und umfasst neben der klinischen Symptomatik auch das Vorliegen von Auto-Antikörpern wie Anti-Centromer-Antikörper, Anti-Topoisomerase I oder Anti-RNA-Polymerase-III-Antikörper [10, 23].

Die Lungenbeteiligung der systemischen Sklerose ist bereits seit langem bekannt und mit einer erhöhten Mortalität verbunden. So stellen die pulmonale Hypertonie und fibrotische Veränderungen die Hauptursachen der SSc-assoziierten Todesfälle dar [24]. Aus diesem Grund ist das Vorliegen einer ILD oder einer pulmonalen Hypertonie bereits Bestandteil der aktuellen EULAR-Diagnosekriterien für eine systemische Sklerose [19]. Jeder Patient mit einer systemischen Sklerose muss demnach auf Vorliegen einer SSc-ILD gescreent werden [10, 24].

Die typische Lungenbeteiligung der systemischen Sklerose manifestiert sich radiologisch im HR-CT als milchglasartige Veränderungen, vereinbar mit einem NSIP-Muster [6, 7, 25]. Eine pulmonal-arterielle Hypertonie wird ebenfalls häufig beobachtet. Aufgrund der erhöhten Mortalität ist eine engmaschige Observanz der SSc-ILD wichtig. Der Progress kann sich unterschiedlich manifestieren und ist von vielen verschiedenen Faktoren abhängig, wie beispielsweise einer niedrigen Ausgangs-FVC oder DLCO. Weiters sind eine diffus kutane SSc (dc-SSc), ein höheres Alter zu Erkrankungsbeginn sowie ein größeres Ausmaß der pathologischen Lungenveränderungen im HR-CT mit einem erhöhten Risiko für eine rasche Pro-

gression der Lungenerkrankung assoziiert. Insgesamt fehlen hier jedoch große prospektive Studien [24, 26].

Sjögren-Syndrom (SS)

Das Sjögren-Syndrom ist eine chronische Autoimmunerkrankung mit gestörter Funktion der Tränen- und Speicheldrüsen. Das Leitsymptom der Sjögren-Erkrankungen stellt die Sicca-Symptomatik bestehend aus einer Mund- und Augentrockenheit dar. Man kann zwischen dem primären Sjögren-Syndrom (unbekannte Ursache) und der sekundären Form im Rahmen von anderen (rheumatologischen) Erkrankungen wie beispielsweise der RA unterscheiden. Extraglanduläre Symptome sind häufig und umfassen u.a. Gelenksbeschwerden bzw. respiratorische Beschwerden [27].

Im Lungenparenchym finden sich klassischerweise Zeichen einer lymphozytären Alveolitis sowie milchglasartige Veränderungen. Das NSIP-Muster gilt als häufigste Form der Lungenbeteiligung des Sjögren-Syndroms [6, 7, 28, 29], jedoch findet sich in einigen Fällen im Rahmen der lymphozytären Alveolitis das Bild einer lymphozytären interstitiellen Pneumonie (LIP). Die LIP ist charakterisiert durch zystische Lungenveränderungen sowie Vorliegen von Milchglas und kleinen retikulo-nodulären Veränderungen und stellt eine wichtige Differentialdiagnose bei anderen zystischen Lungenerkrankungen dar [28, 29].

Beim übrigen Befallsmuster sind insbesondere die Atemwege von Bedeutung. Aufgrund der Exokrinopathie und damit einhergehenden trockenen Atemwegen ist das Risiko für Atemwegsinfektionen, Pneumonien und in weiterer Folge Bronchiektasien erhöht [6, 29].

Systemischer Lupus erythematoses (SLE)

Der systemische Lupus erythematoses kennzeichnet eine chronisch-entzündliche Autoimmunerkrankung, die im Gegensatz zur kutanen Form auch die inneren Organe befällt. Die korrekte Diagnose wird gemäß der ACR/EULAR-Kriterien aus dem Jahr 2019 gestellt [30]. Obligatorisch ist das Vorliegen eines positiven ANA-Titers ($> 1:80$). Weiterer Bestandteil der Diagnostik sind laborchemische Befunde, wie beispielsweise erniedrigte Komplementfaktoren, dermatologische Befunde wie eine Alopezie oder Schleimhautulzera oder systemische Zeichen wie eine Gelenkbeteiligung oder Vorliegen neurologischer Symptome. Es müssen insgesamt 10 Punkte zur Diagnosestellung erreicht werden [30].

Eine ILD im Rahmen des SLE gilt vor allem im Vergleich zu anderen rheumatologischen Erkrankungen als eher selten und wird in der Literatur meist mit unter 10 % angegeben und liegt wohl bei ca. 5 % [6–8]. Als radiologisches Muster findet sich auch hier meistens ein NSIP-Muster, UIP- oder OP-Muster sind jedoch ebenfalls möglich. Der Befall der Pleura im Sinne eines Pleuraergusses oder Pleuritis ist deutlich häufiger und erreicht eine Prävalenz von ca. 50 % [7, 31, 32].

Eine seltene Form der Lungenbeteiligung stellt die akute Lupus-Pneumonitis dar, die in 1–4 % der Patienten auftritt. Klinisch ist eine Lupus-Pneumonitis durch Fieber, Husten und akute Dyspnoe charakterisiert, insgesamt jedoch im Erscheinungsbild sehr variabel. Das Ausmaß der Dyspnoe reicht von

einer subjektiv milden Atemnot mit geringem Sauerstoffbedarf bis hin zur massiven Dyspnoe mit ARDS. Die Diagnose gilt als schwierig, v.a. aufgrund der vielen möglichen Differentialdiagnosen insbesondere zu bakteriellen oder viralen Pneumonien. Die Therapie besteht aus Glukokortikoiden und ggf. Gabe von Immunglobulinen oder Immunsuppressiva. Aufgrund der hohen Mortalität und der schlechten Prognose ist die Lupus-Pneumonitis eine wichtige Differentialdiagnose zu infektiösen Pneumonien bei SLE-Patienten [32].

Idiopathische entzündliche Myopathien (IIM)

Die idiopathischen entzündlichen Myopathien (engl. IIM = *idiopathic inflammatory myopathies*) stellen eine heterogene Gruppe an systemischen Autoimmunerkrankungen dar, die klassischerweise durch muskuläre Beschwerden sowie durch eine histopathologische Inflammation der Muskulatur charakterisiert sind. Die Einteilung der Myositiden kann aufgrund des klinischen Phänotyps erfolgen. Hier lassen sich die Polymyositis, Dermatomyositis, Einschlusskörper-Myopathie, nekrotisierende Myositis sowie das Antisynthetase-Syndrom unterscheiden [33]. In den letzten Jahren gibt es zunehmende Evidenz über die Bedeutung der unterschiedlichen Auto-Antikörper, welche relevant für Prognose und Krankheitsverlauf sind. Die heutige Einteilung der IIM bezieht sich daher zunehmend mehr auf klinisch-serologische Subtypen, geprägt von unterschiedlichen Antikörper-Konstellationen [34].

Auch bei den IIM gilt die ILD als einer der wichtigsten prognostischen Faktoren, da auch hier eine signifikant erhöhte Mortalität vorliegt. Die berichteten Prävalenzen der IIM-ILD reichen von 20 bis 50 % [6–8, 35], variieren jedoch stark je nach Studiendesign und geographischen Unterschieden. So findet sich beispielsweise in Asien eine höhere Prävalenz einer IIM-ILD als in Amerika oder Europa [34].

Die Detektion von Myositis-assoziierten Antikörpern ist wegweisend für die Diagnose einer IIM sowie IIM-ILD. Insgesamt lassen sich derzeit 3 serologische Haupttypen charakterisieren: einerseits der Anti-Synthetase-Subtyp, charakterisiert durch verschiedene Autoantikörper mit dem Zielantigen der intrazytoplasmischen Amino-Acyl-tRNA-Synthetase. Radiologisch zeigt sich hauptsächlich ein NSIP-Muster, ebenso möglich auch UIP oder OP. Ein weiterer Subtyp ist der Anti-MDA5-Subtyp, radiologisch geprägt durch eine AIP oder NSIP. Als dritter wichtiger Subtyp stellt sich der Anti-PMSc-Subtyp dar, der klinisch ein Überlappungssyndrom aus Myositis und systemischer Sklerose ist. Im HR-CT finden sich Zeichen einer OP oder NSIP. Relevant ist analog zur systemischen Sklerose das Voranschreiten der fibrotischen Veränderungen [34].

„Mixed connective tissue disease“ (MCTD)

Eine MCTD (dt. Mischkollagenose) bezeichnet eine rheumatische Autoimmunerkrankung mit Symptomen und Zeichen aus verschiedenen anderen rheumatischen Erkrankungen (SLE, RA, SSc, Myopathien etc.) [36]. Die Erstbeschreibung geht auf das Jahr 1982 zurück [37]. Seither wird diskutiert, inwieweit die MCTD eine eigenständige Krankheitsentität darstellt oder eine Vorstufe bzw. Variante einer anderen CTD ist. Das klinische Bild sowie Klassifikation und diagnostische Kriterien der

MCTD haben sich daher fortlaufend geändert. Es gibt derzeit keine allgemeingültigen diagnostischen Kriterien. Die exakte Diagnose und Therapie sind daher derzeit unklar [36, 38].

Die Lungenbeteiligung wird in der Literatur sehr unterschiedlich angegeben, da insgesamt wenig Daten zur Lungenbeteiligung bei MCTD vorliegen. Dies ist in erster Linie auf die unklare Diagnose MCTD zurückzuführen. Radiologisch findet sich vor allem ein NSIP-Muster [8].

Polymyalgia rheumatica (PMR)

Die Polymyalgia rheumatica stellt eine häufige Erkrankung des rheumatischen Formenkreises dar und ist insbesondere bei älteren Menschen (> 50 Jahre) eine wichtige Differentialdiagnose zur seronegativen rheumatoiden Arthritis (RA) [39, 40]. Die Diagnose einer PMR gilt als schwierig besonders im Hinblick auf die Abgrenzung zu weiteren rheumatischen Erkrankungen. Obligatorisch für die Diagnose sind gemäß der EULAR/ACR-Kriterien ein Alter > 50, bilaterale Schulterschmerzen und laborchemisch erhöhte Entzündungswerte (CRP oder BSG) [39].

Die Lungenbeteiligung bei einer PMR ist derzeit erst wenig erforscht, die exakte Prävalenz aufgrund fehlender großer Studien unklar. Kinoshita et al. [41] untersuchten in einer Studie mit HR-CTs die CT-morphologischen Veränderungen bei Patienten mit einer PMR und konnten bei fast 70 % aller PMR-Patienten Abnormalitäten in der Computertomographie nachweisen. Milchglasstrübungen (70 %) und Retikulationen (35 %) waren die häufigsten CT-morphologischen Veränderungen bei Patienten mit einer PMR. Sambataro et al. konnten in einer 2018 publizierten „Case Series“ von 10 Patienten mit einer PMR eine NSIP in 50 % der Fälle nachweisen [40].

Therapie

Die Therapie von Lungenfibrosen bestand lange in Versuchen der Immunmodulation bzw. Immunsuppression. Die idiopathische Lungenfibrose wurde initial häufig mit einer Kombination aus Kortison, Azathioprin und N-Acetylcystein behandelt [42]. 2012 wurde das Panther-IPF-Trial publiziert, in dem deutlich gezeigt werden konnte, dass der damalige Therapiestandard verglichen mit Placebo keine positiven Effekte hatte. Die Therapie führte im Gegenteil zu einer erhöhten Rate an Hospitalisationen und unerwünschten Ereignissen [43].

Diese Beobachtungen führten zur Entwicklung von antifibrotischen Medikamenten und änderten die Therapie der idiopathischen Lungenfibrose drastisch. Heute sind in Europa 2 Medikamente zur Behandlung der idiopathischen Lungenfibrose zugelassen [42]: Sowohl Pirfenidon (Esbriet®), als auch Nintedanib (Ofev®) konnten in den Zulassungsstudien eine Reduktion des FVC-Verlusts zeigen [44–47]. Zur Zeit laufen weitere Phase-I–III-Studien zu weiteren antifibrotischen Medikamenten mit dem Ziel, den Verlust der Lungenfunktion weiter zu reduzieren [42].

In den letzten Jahren hat die Lungenfibrose als Endstrecke unterschiedlicher rheumatologischer / pulmologischer Grunderkrankungen an Bedeutung zugenommen. Das Konzept der progressiven pulmonalen Fibrose (PPF) wurde 2022 von Raghu et al. etabliert [3]: Es ist durch eine fortschreitende

Fibrose unabhängig von der systemischen oder pulmonalen Grunderkrankung trotz adäquat eingeleiteter Therapie der Grunderkrankung charakterisiert. Eine PPF wird definiert durch Vorhandensein von (1) zunehmenden respiratorischen Beschwerden, (2) Verschlechterung der Lungenfunktion und (3) radiologischer Zunahme der fibrotischen Veränderungen. Zwei von 3 Kriterien müssen für die Diagnose einer PPF vorliegen [3].

Die optimale Therapie ist derzeit noch Gegenstand aktueller Forschung. Die Basis der Therapie besteht in der optimalen Behandlung der Grunderkrankung mit Fokus auf die systemische Inflammation (immunmodulatorische, antiinflammatorische oder immunsuppressive Therapie). Falls es trotz adäquat eingeleiteter Therapie zu einem Fortschreiten der Fibrose kommt, sollte eine antifibrotische Therapie begonnen werden. In bestimmten Ausnahmefällen kann ein sofortiger Beginn mittels antifibrotischer Therapie, eventuell in Kombination mit (immunsuppressiver) Therapie der Grunderkrankung, erwogen werden. Ein 2023 veröffentlichter Expert-Konsensus erwähnt diesbezüglich die SSc-ILD bzw. möglicherweise die RA-ILD mit UIP-Muster. Abgesehen von diesen Fällen ist die antifibrotische Therapie aber nicht als Erstlinientherapie anzusehen [22].

Relevanz für die Praxis

Rheumatologische Erkrankungen stellen eine heterogene Gruppe an Systemerkrankungen dar, die durch eine variable Symptomatik und unterschiedliche Organmanifestationen gekennzeichnet sind. Ein optimales Screening zur Früherkennung einer Lungenbeteiligung ist aufgrund der erhöhten Morbidität und Mortalität von besonderer Relevanz. Suspekta Befunde, die eine weitere Abklärung durch Pulmologen bedürfen, umfassen:

1. Klinische Befunde

- Knisterrasseln in der Lungenauskultation („velcro sounds“),
- eine persistierende, länger andauernde respiratorische Symptomatik (chron. Husten, Dyspnoe),
- Vorliegen von mehreren Risikofaktoren wie höheres Alter, ausgeprägter Nikotinabusus, hohe Krankheitsaktivität der rheumatischen Grunderkrankung etc.,
- pathologische Befunde in der Lungenfunktionsuntersuchung, insbesondere Reduktion der FVC oder DLCO.

2. Suspekta radiologische Befunde (Tabelle 2)

- Thoraxröntgen: interstitielles Verschattungsmuster
- Computertomographie: interstitielle Veränderungen wie u.a. Retikulationen, Milchglas, Traktionsbronchiektasien, Fibrose etc.

Interessenkonflikt

Keiner.

Literatur:

1. Jeganathan N, Sathananthan M. Connective tissue disease-related interstitial lung disease: prevalence, patterns, predictors, prognosis, and treatment. *Lung* 2020; 198: 735–59.
2. Peters M. Rheuma – rechtzeitig erkennen. 8. Auflage. Deutsche Rheuma-Liga Bundesverband e.V., Bonn, 2020.
3. Raghu G et al. Idiopathic pulmonary fibrosis (an update) and progressive pulmonary fibrosis in adults: an official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med* 2022; 205: e18–e47.
4. Antoniou KM, Margaritopoulos GA, Tomassetti S, Bonella F, Costabel U, Poletti V.

- Interstitial lung disease. *Eur Respir Rev* 2014; 23: 40–54.
5. Willis VC et al. Sputum autoantibodies in patients with established rheumatoid arthritis and subjects at risk of future clinically apparent disease. *Arthritis Rheum* 2013; 65: 2545–54.
6. Ewig S, Bollow M. [Pulmonary manifestations in adult rheumatic diseases]. *Z Rheumatol* 2021; 80 (Suppl 1): 13–32.
7. Mathai SC, Danoff SK. Management of interstitial lung disease associated with connective tissue disease. *BMJ* 2016; 352: h6819.
8. Lee CT, Strek ME. The other connective tissue disease-associated interstitial lung diseases: Sjögren's syndrome, mixed connective tissue disease, and systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Pulm Med* 2021; 27: 388–95.
9. Manfredi A et al. Diagnostic accuracy of a velcro sound detector (VECTOR) for interstitial lung disease in rheumatoid arthritis patients: the InSPIRATe validation study (INterStitial pneumonia in rheumatoid Arthritis with an electronic device). *BMC Pulm Med* 2019; 19: 111.
10. van den Hoogen F et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American college of rheumatology/European league against rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis* 2013; 72: 1747–55.
11. Kuwana M, Bando M, Kawahito Y, Sato S, Suda T, Kondoh Y. Identification and management of connective tissue disease-associated interstitial lung disease: evidence-based Japanese consensus statements. *Expert Rev Respir Med* 2023; 17: 71–80.
12. Wang Y et al. The role of lung ultrasound B-lines and serum KL-6 in the screening and follow-up of rheumatoid arthritis patients for an identification of interstitial lung disease: review of the literature, proposal for a preliminary algorithm, and clinical application. *Arthritis Res Ther* 2021; 23: 212.
13. Narváez J et al. Screening criteria for interstitial lung disease associated to rheumatoid arthritis: Expert proposal based on Delphi methodology. *Reumatol Clin* 2023; 19: 74–81.
14. Yang SC, Wu HD, Yang SP. Lung volume, diffusing capacity, chest roentgenogram and dyspnea index in interstitial lung disease. *J Formos Med Assoc* 1991; 90: 244–9.
15. Dawson JK, Fewins HE, Desmond J, Lynch MP, Graham DR. Fibrosing alveolitis in patients with rheumatoid arthritis as assessed by high resolution computed tomography, chest radiography, and pulmonary function tests. *Thorax* 2001; 56: 622–7.
16. Saketkoo LA et al. Connective tissue disease related interstitial lung diseases and idiopathic pulmonary fibrosis: provisional core sets of domains and instruments for use in clinical trials. *Thorax* 2014; 69: 428–36.
17. Hamblin MJ, Horton MR. Rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: diagnostic dilemma. *Pulm Med* 2011; 87: 2120.
18. Suliman YA et al. Brief report: pulmonary function tests: high rate of false-negative results in the early detection and screening of scleroderma-related interstitial lung disease. *Arthritis Rheumatol* 2015; 67: 3256–61.
19. Kadura S, Raghu G. Rheumatoid arthritis-interstitial lung disease: manifestations and current concepts in pathogenesis and management. *Eur Respir Rev* 2021; 30: 210011.
20. Yamakawa H et al. Decision-making strategy for the treatment of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease (RA-ILD). *J Clin Med* 2021; 10: 3806.
21. Doyle TJ et al. Detection of rheumatoid arthritis-interstitial lung disease is enhanced by serum biomarkers. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 191: 1403–12.
22. Rajan SK et al. Progressive pulmonary fibrosis: an expert group consensus statement. *Eur Respir J* 2023; 61: 2103187.
23. Volkman ER, Andréasson K, Smith V. Systemic sclerosis. *Lancet* 2023; 401: 304–18.
24. Cottin V, Brown KK. Interstitial lung disease associated with systemic sclerosis (SSc-ILD). *Respir Res* 2019; 20: 13.
25. Ruaro B et al. High-resolution computed tomography: lights and shadows in improving care for SSc-ILD patients. *Diagnostics (Basel)* 2021; 11: 1960.
26. Distler O et al. Predictors of progression in systemic sclerosis patients with interstitial lung disease. *Eur Respir J* 2020; 55: 1902026.
27. Ramos-Casals M et al. EULAR recommendations for the management of Sjögren's syndrome with topical and systemic therapies. *Ann Rheum Dis* 2020; 79: 3–18.
28. Luppi F et al. Interstitial lung disease in Sjögren's syndrome: a clinical review. *Clin Exp Rheumatol* 2020; 38 (Suppl 126): 291–300.
29. Flament T, Bigot A, Chaigne B, Henique H, Diot E, Marchand-Adam S. Pulmonary manifestations of Sjögren's syndrome. *Eur Respir Rev* 2016; 25: 110–23.
30. Aringer M et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2019; 78: 1151–9.
31. Hannah JR, D'Cruz DP. Pulmonary complications of systemic lupus erythematosus. *Semin Respir Crit Care Med* 2019; 40: 227–34.
32. Amarnani R, Yeoh SA, Denneny EK, Wincup C. Lupus and the lungs: the assessment and management of pulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus. *Front Med* 2020; 7: 610257.
33. Ceribelli A, Tonutti A, Isailovic N, De Santis M, Selmi C. Interstitial lung disease associated with inflammatory myositis: Autoantibodies, clinical phenotypes, and progressive fibrosis. *Front Med* 2023; 10: 1068402.
34. Mehta P, Aggarwal R, Porter JC, Gunawardena H. Management of interstitial lung disease (ILD) in myositis syndromes: A practical guide for clinicians. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2022; 36: 101769.
35. Vu TTT, Brown KK, Solomon JJ. Myositis-associated interstitial lung disease. *Curr Opin Pulm Med* 2023; 29: 427–35.
36. Alves MR, Isenberg DA. 'Mixed connective tissue disease': a condition in search of an identity. *Clin Exp Med* 2020; 20: 159–66.
37. Sharp GC, Irvin WS, Tan EM, Gould RG, Holman HR. Mixed connective tissue disease – an apparently distinct rheumatic disease syndrome associated with a specific antibody to an extractable nuclear antigen (ENA). *Am J Med* 1972; 52: 148–59.
38. Wanzanried A, Garaiman A, Jordan S, Distler O, Maurer B. The enigma of mixed connective tissue disease – challenges in routine care. *Clin Rheumatol* 2022; 41: 3503–11.
39. Dasgupta B et al. 2012 provisional classification criteria for polymyalgia rheumatica: a European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology collaborative initiative. *Ann Rheum Dis* 2012; 71: 484–92.
40. Sambataro G et al. interstitial lung disease in patients with polymyalgia rheumatica: a case series. *Respir Med Case Rep* 2019; 26: 126–30.
41. Kinoshita S et al. Thin-section chest-CT findings in polymyalgia rheumatica: a comparison between with and without rheumatoid arthritis. *Clin Imaging* 2016; 40: 382–5.
42. Glass DS et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: current and future treatment. *Clin Respir J* 2022; 16: 84–96.
43. Raghu G, Anstrom KJ, King TEJ, Lasky JA, Martinez FJ. Prednisone, azathioprine, and N-acetylcysteine for pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2012; 366: 1968–77.
44. Richeldi L et al. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2014; 370: 2071–82.
45. King TEJ et al. A phase-3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2014; 370: 2083–92.
46. Noble PW et al. Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomised trials. *Lancet* 2011; 377: 1760–9.
47. Noble PW et al. Pirfenidone for idiopathic pulmonary fibrosis: analysis of pooled data from three multinational phase-3 trials. *Eur Respir J* 2016; 47: 243–53.
48. Santacruz JC et al. Interstitial lung disease in mixed connective tissue disease: an advanced search. *Cureus* 2023; 15: e36204.

Diagnostischer Algorithmus bei Verdacht auf Lungenhochdruck

T. Sassmann, P. Douschan

Kurzfassung: Die pulmonale Hypertonie geht mit einer hohen Morbidität und Mortalität einher. Umso wichtiger ist es, diese Erkrankung frühzeitig zu erkennen. Die Echokardiographie stellt dabei die bedeutendste Screening-Untersuchung dar, um Zeichen des Rechtsherzversagens und der pulmonalen Hypertonie zu detektieren. Patienten mit hoher Wahrscheinlichkeit für eine pulmonal-arterielle Hypertonie, eine chronische thromboembolische pulmonale Hypertonie oder sonstige schwere Formen des Lungenhochdrucks sollten zügig einem Ex-

pertenzentrum zugewiesen werden, um den Betroffenen eine optimale Therapie anbieten zu können.

Schlüsselwörter: Pulmonale Hypertonie, Screening-Methoden, Echokardiographie, Experten-zentrum

Abstract: Diagnostic algorithm in pulmonary hypertension. Pulmonary hypertension is associated with increased morbidity and mortality. Hence, an early diagnosis is fundamental. Echocardiography

is the most important screening tool to find signs of right heart failure and pulmonary hypertension. Patients with a high probability for pulmonary arterial hypertension, chronic thromboembolic pulmonary hypertension or any kind of severe pulmonary hypertension require health care at an expert center to provide optimized therapy. *J Pneumolog* 2024; 12 (1): 11–5.

Keywords: pulmonary hypertension, screening methods, echocardiography, expert center

■ Einleitung

Im Jahr 2023 erschienen die neuen Leitlinien der ESC/ERS für die Diagnose und Behandlung der pulmonalen Hypertonie (PH). In diesem Artikel möchten wir den diagnostischen Algorithmus im klinischen Alltag bei Verdacht auf pulmonale Hypertonie (PH) basierend auf diesen neuen Leitlinie zusammenfassen [1].

■ Definition und Klassifikation

Die PH ist eine Erkrankung, bei der es aus unterschiedlichen Gründen zu einer Erhöhung des Drucks im Lungenkreislauf kommt. Sie ist definiert als eine Erhöhung des mittleren pulmonal-arteriellen Drucks (mPAP) > 20 mmHg. Die Diagnose wird mittels Rechtsherzkatheteruntersuchung gestellt. Basierend auf den invasiven Messwerten kann die PH in eine präkapilläre PH (die Ursache des Lungenhochdrucks liegt vor dem kapillaren Gefäßbett, also in den Pulmonalarterien) vs. postkapilläre PH (Ursache des Lungenhochdrucks liegt hinter dem kapillaren Gefäßbett, in Form eines Rückstaus aus dem linken Atrium in die Pulmonalvenen) vs. eine Kombination aus beiden eingeteilt werden. Die jeweiligen hämodynamischen Kriterien sind in Tabelle 1 dargestellt. Bitte beachten Sie, dass die Einteilung in primäre und sekundäre PH heutzutage nicht mehr gebräuchlich ist.

Wie Tabelle 2 zu entnehmen ist, wird die PH basierend auf den zugrunde liegenden Krankheitsbildern klassifiziert. Die Prävalenz aller Formen wird mit 1 % global angegeben.

Am häufigsten kommt eine PH aufgrund von Linksherzerkrankungen vor, gefolgt von Lungenkrankheiten. Die „klassische“ PAH (pulmonal-arterielle Hypertonie, Gruppe 1), die chronisch-thromboembolische Erkrankung (Gruppe 4) und unklare bzw. multifaktorielle PH kommen hingegen nur selten

vor. Besonders Patienten der Gruppe 1 und 4 bedürfen jedoch besonderer Aufmerksamkeit, da der Verlauf rasch progredient sein kann und gezielte Therapien zur Verfügung stehen.

■ Awareness schaffen

Einige Erkrankungen haben eine erhöhte Wahrscheinlichkeit, mit einer PH einherzugehen oder diese hervorzurufen. Patienten mit Linksherzerkrankungen wie Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion oder höhergradiger Mitralklappeninsuffizienz sowie Patienten mit COPD oder fortgeschrittener interstitieller Lungenerkrankung haben eine hohe Wahrscheinlichkeit, auch eine PH zu entwickeln, welche den Verlauf der Grunderkrankung negativ beeinflusst. Hier steht jedoch primär die Behandlung der Grundkrankheit im Vordergrund. Besonderes Augenmerk sollte auf Risikogruppen für die Entstehung einer pulmonal-arteriellen Hypertonie (PAH) oder einer chronisch thromboembolischen PH gelegt werden.

■ Zeichen der pulmonalen Hypertonie

Eine PH zu erkennen, ist nicht leicht, da die Symptome unspezifisch sind und denen einer „gewöhnlichen“ Herzinsuffizienz oder Lungenerkrankung gleichen. Die Patienten präsentieren sich häufig mit Dyspnoe bei Belastung, wobei eine Aggravierung der Atemnot in gebückter Körperhaltung, etwa dem Schuhe zubinden, als pathognomonisch für die fortgeschrittene PH angesehen wird. Weiters kann es zu Druckgefühl auf der Brust bei

Tabelle 1: Gültige hämodynamische Definitionen der PH (nach [1])

Definition der pulmonalen Hypertonie	Hämodynamische Rechtsherz-katheter-Befunde
Präkapilläre PH	mPAP > 20 mmHg, PAWP ≤ 15 mmHg, PVR ≥ 3 WU
Isolierte postkapilläre PH (ipcPH)	mPAP > 20 mmHg, PAWP > 15 mmHg, PVR < 3 WU
Kombinierte prä- und postkapilläre PH (cpcPH)	mPAP > 20 mmHg, PAWP > 15 mmHg, PVR ≥ 3 WU

PH: Pulmonale Hypertonie, PAWP: pulmonal-arterieller Verschlussdruck, PVR: pulmonaler Gefäßwiderstand, WU: Wood-Einheiten

Aus der Klinischen Abteilung für Pulmonologie, LKH-Univ.-Klinikum Graz, Zentrum für Pulmonale Hypertonie

Korrespondenzadresse: Dr. Teresa Sassmann, Klinische Abteilung für Pulmonologie, Medizinische Universität Graz, A-8036 Graz, Auenbruggerplatz 15, E-mail: Teresa.Sassmann@medunigraz.at

Belastung, bis hin zu pektanginösen Schmerzen ähnlich einer KHK, kommen. Dennoch sollte eine KHK in der Diagnostik bei entsprechendem Verdacht immer vorab abgeklärt werden. Weitere Symptome können Husten mit und ohne Auswurf, Hämoptysen, Leistungsminderung, Synkopen, Palpitationen, Müdigkeit, Beinödeme, Hepatomegalie und Aszites sein. Klinisch können sich Zeichen der Herzinsuffizienz mit Ödemen, gestauten Jugularvenen, Zyanose, Uhrglasnägel zeigen.

Tabelle 2: Klassifikation der pulmonalen Hypertonie nach den aktuellen Leitlinien (nach [1])

1. Pulmonal arterielle Hypertonie (PAH)
1.1 Idiopathische PAH (IPAH)
1.2 Erbliche (hereditäre) PAH (HPAH)
1.3 Medikamentös- und toxisch induzierte PAH
1.4 PAH assoziiert mit:
1.4.1 Bindegewebserkrankungen
1.4.2 HIV-Infektion
1.4.3 Portale Hypertension
1.4.4 Kongenitaler Herzerkrankung
1.4.5 Schistosomiasis
1.5 PAH-Langzeitresponder auf Kalziumkanalblocker
1.6 PAH mit Zeichen der venösen/kapillären (PVOD/PCH) Beteiligung
1.7 Syndrom der persistierenden PH der Neugeborenen
2. PH durch Linksherzerkrankung
2.1 PH aufgrund von Herzinsuffizienz mit erhaltener LVEF
2.2 PH aufgrund von Herzinsuffizienz mit reduzierter LVEF
2.3 Herzklappenerkrankungen
2.4 Kongenitale/erworbene kardiovaskuläre Störungen, die zu einer postkapillären PH führen
3. PH infolge von Lungenkrankheiten und/oder Hypoxie
3.1 Obstruktive Lungenkrankheit
3.2 Restriktive Lungenkrankheit
3.3 Andere Lungenkrankheit mit gemischt restriktivem/obstruktivem Muster
3.4 Hypoxie ohne Lungenkrankheit
3.5 Angeborene pulmonale Störungen
4. PH infolge von pulmonal-arterieller Obstruktion
4.1 Chronisch thromboembolische PH (CTEPH)
4.2 Andere pulmonal-arterielle Obstruktionen
5. PH mit unklaren und/oder multifaktoriellen Mechanismen
5.1 Hämatologische Störung
5.2 Systemische und metabolische Störungen
5.3 Andere
5.4 Komplexe kongenitale Herzerkrankung

Tabelle 3: Medikamente, die im Verdacht stehen, eine PH auszulösen (nach [1])

Definitiver Zusammenhang mit PH	Möglicher Zusammenhang mit PH
Aminorex	Alkylierende Stoffe (Cyclophosphamide, Mitomycin C)
Benfluorex	Amphetamine
Dasatinib	Bosutinib
Dexfenfluramin	Kokain
Fenfluramin	Diazoxid
Methamphetamine	Direkt antiviral wirkende Medikamente gegen das Hepatitis-C-Virus (Sofosbuvir)
Toxisches Rapsöl	Indirubin
	Interferon alpha und beta
	Leflunomid
	L-Tryptophan
	Phenylpropanolamin
	Ponatinib
	Selektive Proteasom-Inhibitoren (Carfilzomib)
	Lösungsmittel (Trichloroethylen)
	Johanniskraut

Doch bei welchen Patienten sollte man an eine PH denken?

- Patienten mit Risikofaktoren wie Kollagenosen und Autoimmunerkrankungen (Sklerodermie und Lupus), Lebererkrankungen mit portalem Hypertonus oder einer positiven Familienanamnese hinsichtlich PH/bzw. PAH,
- junge Patienten,
- bei thrombophilen Gerinnungsstörungen oder stattgehabten thromboembolischen Geschehen,
- Patienten mit Grunderkrankung (COPD, ILD, Herzinsuffizienz), die unter optimaler Therapie stehen und dennoch unter Beschwerden leiden, die im Rahmen dieser Grunderkrankung nicht erklärbar sind.

Weiters gibt es Medikamente/Drogen, die mit dem Vorkommen einer PH assoziiert sind. Das bekannteste Beispiel sind Appetitzügler mit dem Wirkstoff „Aminorex“, ein Amphetamin-Abkömmling, der in den 1960er Jahren bei vielen Betroffenen eine schwere PH ausgelöst hat. In Tabelle 3 sind weitere Medikamente und Toxine aufgelistet, die im Verdacht stehen, eine PH auslösen zu können.

Welcher Patient soll an ein PH-Zentrum überwiesen werden?

Nicht jeder Patient mit Verdacht auf PH muss einem Expertenzentrum vorgestellt werden. In der Leitlinie heißt es, dass Patienten mit hoher Wahrscheinlichkeit für eine PAH, eine CTEPH oder sonstige schwere PH (z. B. schwere PH bei Lungenerkrankungen) zügig einem Zentrum mit Erfahrung in der Diagnostik und Therapie von Lungengefäßerkrankungen zugewiesen werden sollen.

■ Diagnostik

Da eine PH bei verschiedenen Erkrankungen vorkommen kann, ist eine Reihe von Untersuchungen entscheidend, um die richtige Diagnose stellen und die Patienten korrekt klassifizieren zu können. In der Leitlinie werden zwei Ziele definiert: zum einen eine PH im niedergelassenen Setting frühzeitig zu erkennen, um die Patienten rasch an ein PH-Expertenzentrum zu überweisen; zum anderen die zugrunde liegende Erkrankung sowie Komorbiditäten zu eruieren, um den Betroffenen eine optimale Therapie anbieten zu können.

Auskultation

Bei der Auskultation können ein betonter 2. Herzton, ein Systolikum über der Trikuspidalklappe und ein Diastolikum über der Pulmonalklappe auffallend sein.

EKG

Im Elektrokardiogramm können andere Ursachen für die Beschwerden aufgezeigt werden, wie Zeichen der Linksherzhypertrophie oder Arrhythmien. Eine PH geht häufig mit einem Rechtstyp, überdrehten Rechtstyp oder SIQIII-Typ einher. Auch ein kompletter oder incompletter Rechtsschenkelblock, ein P pulmonale (P > 0,25 mV in Ableitung II), rechtsventrikuläre Belastungszeichen (ST-Senkung/T-Welleninversion in den rechts-präkordialen [V1–V4] und inferioren [II, III, aVF] Ableitungen) sowie Zeichen der Rechtsherzhypertrophie können für eine PH sprechen.

Labor und Biomarker

Laut Leitlinie sollen folgende Werte bestimmt werden: Blutbild, Serumelektrolyte, Nierenretentionsparameter (Kreatinin, eGFR, Harnstoff), Harnsäure, Leberparameter, Eisenstatus sowie BNP bzw. NT-proBNP. Das NT-pro BNP ist ein Marker der kardialen Belastung. Bei dem Vorliegen einer PH ist der Marker in aller Regel erhöht, wenngleich er bei linkskardialen Erkrankungen höher ansteigt. Ein normales NT-pro BNP und ein normales EKG machen das Vorliegen einer PH äußerst unwahrscheinlich [2].

Bei schwerer und über einen längeren Zeitraum anhaltender PH, insbesondere bei Vitien und in Verbindung mit Lungenerkrankungen, ist eine Polyglobulie keine Seltenheit.

Für eine bessere Klassifizierung sind darüber hinaus serologische und immunologische Untersuchungen auf Hepatitis-Viren und HIV, sowie antinukleäre Antikörper, Anti-Zentromer-Antikörper und Anti-Ro notwendig. Bei chronischen thromboembolischen Prozessen sollte auf das Vorliegen eines Antiphospholipid-Syndroms gescreent werden.

Thorax-Röntgen

Hier können eine verbreiterte retrosternale Kontaktfläche, prominente Hili und eine vermehrte periphere Gefäßzeichnung auffallen. Auch kann sich das sogenannte „Water Bottle Sign“ zeigen, eine vergrößerte Herzsilhouette, die durch die Dilatation des rechten Atriums, des rechten Ventrikels und der Pulmonalarterie entsteht.

Ein normales Röntgen schließt eine PH jedoch nicht aus.

Lungenfunktionstests

Eine vollständige Lungenfunktion (Spirometrie, Bodyplethysmographie und Diffusionskapazitätsmessung für Kohlenstoffmonoxid) ist erforderlich, um eine etwaige PH korrekt zu klassifizieren und pulmonale Komorbiditäten zu finden. Hiermit ist eine Unterscheidung zwischen Gruppe 1 und Gruppe 3 möglich, wenngleich dies in manchen Fällen eine große Herausforderung darstellt.

Obwohl in der aktuellen Leitlinie keine Grenzwerte angegeben werden, kann davon ausgegangen werden, dass Patienten mit PH und schwerer obstruktiver und/oder restriktiver Ventilationsstörung als Gruppe 3 zu klassifizieren sind, während solche mit nur milden Ventilationsstörungen eher als Komorbidität gezählt werden, vorausgesetzt, andere Ursachen für eine PH sind wahrscheinlicher. Eine DLCO < 45 % wird eher einer schweren PH-Lunge zugeordnet, allerdings können auch Patienten mit PAH etwa bei Sklerodermie oder CTEPH stark reduzierte DLCO-Werte aufweisen.

Arterielle Blutgasanalyse

Eine arterielle Blutgasanalyse ist zur Entscheidungshilfe hinsichtlich Langzeit-Sauerstoffbedarf sinnvoll. Sie liefert einige Informationen über die Genese einer PH. Beispielsweise kann ein niedriger PaO₂ in Verbindung mit einem erniedrigten PaCO₂ für eine kompensatorische alveoläre Hyperventilation bei Shuntvitium oder restriktiver Lungenerkrankung sprechen. Hingegen spricht ein erniedrigter PaO₂ und ein erhöhter PaCO₂ für das Vorliegen einer Obstruktion, Restriktion oder

Kyphoskoliose. Bei entsprechendem Verdacht (Schlafapnoe-syndrom) sollten eine nächtliche Pulsoxymetrie und Polygraphie durchgeführt werden.

Echokardiographie

Die echokardiographische Untersuchung gilt als wichtigste Untersuchung in der nicht-invasiven Diagnostik der PH, da damit Rechtsherzbelastungszeichen dargestellt werden können. Weiters bietet die Echokardiographie Aufschluss über die Genese der PH. Besonders postkapilläre Ursachen für eine PH können häufig schon mittels Echokardiographie nachgewiesen werden.

Mit Hilfe der Echokardiographie kann die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer PH (niedrig, intermediär und hoch) eingeschätzt werden. Sie dient somit als Entscheidungshilfe für den Zuweiser und Untersucher hinsichtlich der weiteren diagnostischen Schritte (Abbildung 1).

In einem ersten Schritt soll mittels Dopplerechokardiographie die trikuspidale Regurgitationsgeschwindigkeit (TRV) bestimmt werden (Tabelle 4). Sie spiegelt den Druckgradienten zwischen rechtem Ventrikel und rechtem Vorhof wider und dient somit auch der Abschätzung des systolischen pulmonal-arteriellen Drucks (sPAP). Die TRV allein reicht allerdings nicht zur Einschätzung der echokardiographischen Wahr-

Tabelle 4: Echokardiographische Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer PH (nach [1])

TRV m/s (sPAP mmHg)	Andere Zeichen der RH-Belastung	Echokardiographische Wahrscheinlichkeit
≤ 2,8 m/s (≤ 36 mmHg) oder nicht messbar	Nein	Niedrig
≤ 2,8 m/s (≤ 36 mmHg) oder nicht messbar	Ja	Intermediär*
2,9–3,4 m/s (37–50 mmHg)	Nein	
2,9–3,4 m/s (37–50 mmHg)	Ja	Hoch
> 3,4 m/s (> 50 mmHg)	Nicht notwendig	

TRV – trikuspidale Regurgitationsgeschwindigkeit, sPAP – systolischer pulmonal-arterieller Druck

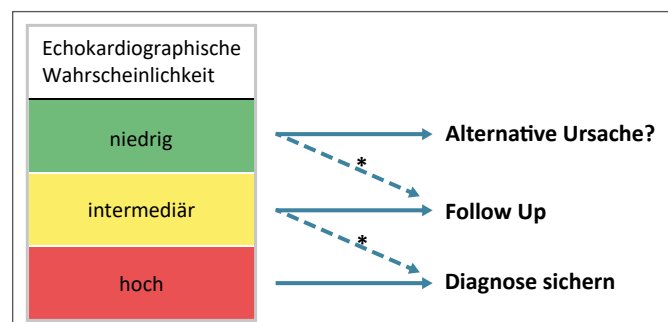


Abbildung 1: Echokardiographische Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer PH; * betrifft Patienten mit Risikofaktoren für PAH oder CTEPH (nach [1])

Tabelle 5: Echokardiographische Zeichen, die für eine PH sprechen (nach [1])

A: Ventrikel	B: Pulmonalarterie	C: Vena cava inferior u. RA
RV/LV-Verhältnis > 1,0	Akzelerationszeit < 105 ms, ggf. mittelsystolisches Notching	VCI > 21 mm mit vermindertem inspiratorischem Kollaps
D-Sign	Frühe diastolische pulmonale Regurgitationsgeschwindigkeit > 2,2 m/s	RA-Fläche (endsystol.) > 18 cm ²
TAPSE/sPAP-Ratio < 0,55 mm/mmHg	PA-Durchmesser > AR-Durchmesser PA-Durchmesser > 25 mm	
RV – rechter Ventrikel, LV – linker Ventrikel, TAPSE – tricuspid systolic excursion, sPAP – systolischer pulmonal arterieller Druck, PA – Pulmonalarterie, VCI – Vena cava inferior, RA – rechtsatriale Fläche		

scheinlichkeit einer PH aus, da sie den tatsächlichen Druck in der Pulmonalarterie häufig unterschätzen (etwa bei großer Trikuspidalklappeninsuffizienz) oder überschätzen kann, etwa in einer hyperdynamischen Kreislagsituation (z. B. bei Leberzirrhose oder auch Anämie).

Daher sollen weitere indirekte Zeichen der PH bei der Erstellung einer Verdachtsdiagnose einfließen (Tabelle 5). Es muss aus mindestens zwei der drei Kategorien (A/B/C) je ein Zeichen vorhanden sein, um den Grad der Wahrscheinlichkeit einer PH zu erhöhen. Hier werden drei Kategorien unterschieden: Unter Punkt A sind Rechtsherzbelastungszeichen vermerkt. Hierzu zählen die Größe der Herzkammern sowie das Verhältnis und die Form der Ventrikeldurchmesser. Eine Abflachung des interventrikulären Septums (sogenanntes D-Sign) in der parasternal kurzen Achse, ein rechtsventrikulärer basaler Durchmesser > 41 mm und ein RV:LV-Verhältnis < 1,0 sprechen für eine Rechtsherzbelastung. Neu in den Leitlinien ist die Empfehlung der Berechnung der TAPSE/sPAP-Ratio, ein validierter Surrogat-Parameter für das rechtsventrikuläre pulmonal-arterielle Coupling. Das Coupling berücksichtigt das dynamische Zusammenspiel aus systolischer rechtsventrikulärer Funktion (TAPSE) und der rechtsventrikulären Nachlast (sPAP) [3].

Im nächsten Schritt (Punkt B) werden die Pulmonalarterie sowie die Strömungsverhältnisse in dieser beurteilt. Eine verkürzte pulmonale Akzelerationszeit und ein sogenanntes mittelsystolisches Notching des PW-Flussprofils im rechtsventrikulären Ausflusstrakt (RVOT) können auf eine PH hinweisen. In einem letzten Schritt (Punkt C) sollen noch Informationen hinsichtlich des zentralvenösen Drucks gesammelt werden. Ist mindestens ein Kriterium aus zwei unterschiedlichen Kategorien erfüllt, so besteht ein zusätzlicher Verdacht auf das Vorliegen einer PH.

Darüber hinaus kann die Echokardiographie, wie zuvor erwähnt, wichtige Informationen hinsichtlich der Genese der PH liefern. Bei pathologischem E/A, E', E/E', linksventrikulären Hypertrophiezeichen oder dilatierten linken Atrium ist das Vorliegen einer postkapillären PH wahrscheinlich. Darüber hinaus soll nach intrakardialen Vitien/Shunts gesucht werden. Die nicht-invasive Abschätzung des RAP ist nach wie vor Bestandteil der Diagnostik, um den Flüssigkeitshaushalt abschätzen zu können.

Ventilations-Perfusionsszintigraphie

Zum Ausschluss einer Lungenembolie oder einer chronischen thromboembolischen pulmonalen Erkrankung (CTEPD) oder Hypertonie (CTEPH) ist die Durchführung einer Ventilations-/Perfusions- (V/Q-) Szintigraphie entweder in planarer Form oder mittels Single-Photon-Emissions-Computertomographie (SPECT) bei der initialen Abklärung erforderlich. Eine normale V/Q-Szintigraphie schließt eine CTEPH bei fehlender Lungenparenchymerkrankung mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit aus. Patienten mit PAH zeigen typischerweise eine normale V/Q-Szintigraphie. Dennoch kann es in etwa 10 % der Patienten mit PAH und pulmonaler venookklusiver Erkrankung (PVOD)/pulmonaler Kapillarhämangiomatose (PCH) zu Perfusionsdefekten kommen, wie sie bei der CTEPD typisch sind. Auch Patienten mit pulmonalen Erkrankungen können Auffälligkeiten in der V/Q Szintigraphie aufweisen.

Computertomographie (CT) und digitale Subtraktionsangiographie

Die CT-Thorax-Untersuchung spielt eine große Rolle bei Verdacht auf eine akute Lungenarterienembolie. Sie kann aber auch indirekte Zeichen auf Rechtsherzbelastung liefern, wie eine dilatierte Pulmonalarterie mit pathologischem Verhältnis zur Aorta ascendens > 0,9 und eine Vergrößerung des rechten Vorhofs und Ventrikels.

Darüber hinaus ist die CT-Thorax-Untersuchung zur Differentialdiagnose sinnvoll. Etwa können pulmonale Parenchymveränderungen auf eine interstitielle Lungenerkrankung hinweisen, während eine sogenannte Mosaikperfusion bei einer CTEPH vorkommen kann.

Abdomensonographie

Im Rahmen der Abklärung bei Verdacht auf PH wird eine abdominelle Sonographie aus differentialdiagnostischen Gründen empfohlen. Dabei gilt es gegebenenfalls, Lebererkrankungen und/oder portale Hypertonie oder portokavale Shunts (Abernethy-Malformation) zu finden. In fortgeschrittenen Stadien kann es zu einem Rückstau des Blutes in die Leber kommen. Perihepatischer Aszites kann auch bei Rechtsherzversagen auftreten.

Spiroergometrie

Kardiopulmonale Belastungstests (CPET) wie die Spiroergometrie eignen sich nicht nur im Screening, um Differentialdiagnosen auszuschließen, sondern dienen auch der Überwachung und Prognosebestimmung von PH-Patienten. Patienten mit PAH können typische Veränderungen zeigen, wie einen niedrigen endtidalen Kohlenstoffdioxid- (CO₂-) Druck (PET-CO₂), ein hohes ventilatorisches Äquivalent für CO₂ (VE/VCO₂), einen erniedrigten Sauerstoffpuls (VO₂/HF) und eine geringe maximale Sauerstoffaufnahme (peakVO₂). Patienten mit CTEPH hingegen können indirekte Hinweise für Perfusionsinhomogenitäten aufweisen.

Rechtsherzkatheteruntersuchung

Sollte sich anhand der Echokardiographie und weiterer Screening-Untersuchungen der Verdacht auf das Vorliegen einer PH erhärten, muss die Diagnose gesichert werden. Goldstandard in der Diagnosesicherung einer suspektierten PH ist nach wie vor der Rechtsherzkatheter, bei dem ein Ballonka-

theter über eine große Vene (V. femoralis oder V. jugularis) in das rechte Herz und schließlich in die Pulmonalarterie eingeschwenkt wird. Hier kann der mittlere pulmonal-arterielle Druck bestimmt werden (mPAP). In der sogenannten „Wedge-Position“ wird zudem der pulmonal-arterielle Verschlussdruck (PAWP) bestimmt, um eine etwaige linkskardiale Genese der PH (pulmonal-venöse Stauung) zu finden. Das Herzminutenvolumen (CO) kann sowohl mittels Thermodilution als auch mit der direkten Fick'schen-Methode ermittelt werden.

Die Messungen finden in Rückenlage statt. Die Ausrichtung des Druckaufnehmers ist auf die mittleren Thoraxebene einzustellen. Eine Blutgasanalyse (BGA) sollte in jedem Fall arteriell bzw. aus dem Ohrläppchen abgenommen werden; je eine weitere BGA aus dem Schenkel, welcher sich im rechten Atrium befindet, und aus dem distalen Schenkel aus der Pulmonalarterie werden abgenommen, um die zentralvenöse und die gemischt-venöse Sättigung zu bestimmen. Anhand der genannten Messungen lassen sich alle erforderlichen Parameter, wie der totale Lungenwiderstand (TPR), der periphere vaskuläre Widerstand (PVR) und der Cardiac Index (CI) berechnen. Schließlich kann eine hämodynamische Einteilung des Lungenhochdrucks erfolgen (Tabelle 1). Die Komplikationsrate ist gering (1,1 % unerwünschte Ereignisse, verfahrensbedingte Sterblichkeit 0,055 %). Kontraindikationen sind Thrombus oder Tumor in den rechten Herzhöhlen, neu implantierter (< 1 Monat) Herzschrittmacher, mechanische Trikuspidalklappe, TriClip und eine akute Infektion.

Eine Vasoreagibilitätstestung wird bei jenen Patienten durchgeführt, die eine präkapilläre PH aufweisen, die vereinbar mit einer PAH ist. Ziel ist es, sogenannte „Responder“ zu identifizieren. Diese Patienten fallen unter inhalativem Iloprost und inhalativem Stickstoffmonoxid (prinzipiell auch zugelassen intravenöses Epoprostenol via Perfusor) „relevant“ mit den pulmonalen Druck- und Widerstandswerten ab und kommen in weiterer Folge für eine hochdosierte Kalziumkanalblockertherapie in Frage. Als „relevant“ ist ein Abfall des mPAP um ≥ 10 mmHg bis zu einem Wert von ≤ 40 mmHg bei gleichzeitig unverändertem oder steigendem Herzminutenvolumen zu werten.

Zudem kann ein Belastungs-Rechtsherzkatheter mittels Ergometrie bei Patienten mit unklarer Belastungsdyspnoe, aber normaler Ruhe-Hämodynamik durchgeführt werden, um eine frühe pulmonal-vaskuläre Erkrankung (PVD) oder Linksherz-

insuffizienz zu demaskieren. Es wird empfohlen ein Stufenprotokoll zu verwenden. Auf jeder Belastungsstufe sollten die pulmonal-arteriellen Drücke, der PAWP, das Herzminutenvolumen, die Herzfrequenz und der Blutdruck gemessen werden. Der rechtsatriale Druck und die zentralvenöse sowie arterielle Sauerstoffsättigung sollten zusätzlich in Ruhe und bei Spitzenbelastung gemessen werden. Patienten mit einem mPAP/CO-Slope von über 3 mmHg/L/min erfüllen die Kriterien einer Belastungs-PH. Das Vorliegen einer Belastungs-PH ist von klinischer Bedeutung und geht mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko einher [4–6]. Die therapeutischen Konsequenzen sind jedoch noch nicht geklärt. Ein PAWP/CO-Slope von über 2 mmHg/L/min spricht zusätzlich für eine linkskardiale Komponente der Belastungs-PH.

Zusammenfassung

Obwohl der mPAP in der neuen Leitlinie von 25 mmHg auf 20 mmHg gesenkt wurde, bleibt der echokardiographische TRV-Grenzwert von 2,8 m/s bzw. 3,4 m/s für die Wahrscheinlichkeit einer PH bestehen. Auf Patienten mit Risikofaktoren für eine PAH oder CTEPH sollte im Screening besonders geachtet werden. Die Belastungs-PH rückt immer mehr in den Fokus der Wissenschaft, ist aber derzeit noch ohne therapeutische Konsequenz.

Interessenkonflikt

Keiner.

Literatur:

- Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, Badagliacca R, Berger RMF, Brida M, et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2023; 61: 2200879.
- Kovacs G, Avian A, Foris V, Tscherner M, Kqiku X, Douschan P, et al. Use of ECG and other simple non-invasive tools to assess pulmonary hypertension. *PLoS ONE* 2016; 11: e0168706.
- Tello K, Wan J, Dalmer A, Vanderpool R, Ghofrani HA, Naeije R, et al. Validation of the tricuspid annular plane systolic excursion/systolic pulmonary artery pressure ratio for the assessment of right ventricular-arterial coupling in severe pulmonary hypertension. *Circ Cardiovasc Imaging* 2019; 12: e009047.
- Ho JE, Zern EK, Lau ES, Wooster L, Bailey CS, Cunningham T, et al. Exercise pulmonary hypertension predicts clinical outcomes in patients with dyspnea on effort. *J Am Coll Cardiol* 2020; 75: 17–26.
- Douschan P, Avian A, Foris V, Sassmann T, Bachmaier G, Rosenstock P, et al. Prognostic value of exercise- as compared to resting pulmonary hemodynamics in patients with normal or mildly elevated pulmonary arterial pressure. *Am J Respir Crit Care Med* 2022; 206: 1418–23.
- Sassmann T, Douschan P, Foris V, Tröster N, Zeder K, Bric L, et al. Abnormal pulmonary hemodynamics during exercise is associated with exercise capacity in COPD. *Respir Res* 2022; 23: 331.

Fallquiz

T. Klemm, A. Valipour

Karl-Landsteiner-Institut für Lungenforschung und Pneumologische Onkologie, Wien

Anamnese

Eine 82 Jahre alter männlicher Patient mit einer Körpergröße von 1,66 m und einem Körpergewicht von 73 kg (BMI 26 kg/m²) wird mit zunehmender Belastungsdyspnoe und Husten seit einigen Tagen stationär aufgenommen.

Bei Aufnahme zeigt sich auskultatorisch ein expiratorisches Giemen über der gesamten Lunge („wheezing“), die Herzaktion ist rhythmisch und normofrequent, der RR liegt bei 160/90 mmHg. Laborchemisch besteht ein erhöhtes NT-pro-BNP. In der arteriellen Blutgasanalyse findet sich eine ausreichende Oxygenierung sowie normokapnische Ventilation.

Der Patient ist Raucher mit kumulativ 60 py, aktuell 10 Zigaretten/d. An relevanten Begleiterkrankungen bestehen eine arterielle Hypertonie, eine Linksherzventrikelhypertrophie I-II° bei Mitralklappeninsuffizienz I° sowie eine cAVK. Die aktuellen Medikamente beinhalten Thrombo-ASS, Nebilan, Valsartan sowie Exforge-HCT.

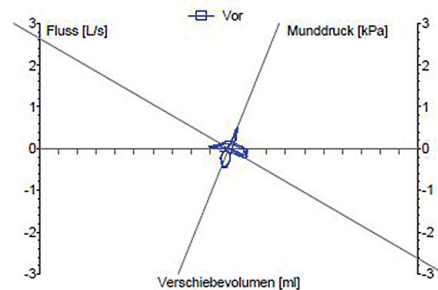
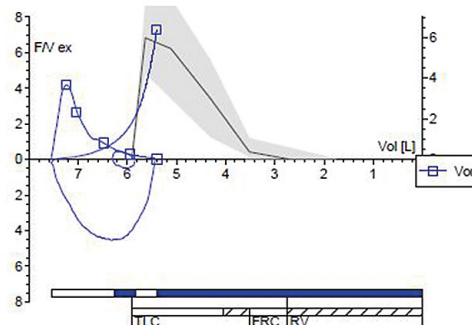
Im durchgeführten Thorax-Röntgen bei Aufnahme zeigt sich ein vergrößerter Herzschatten bei Zeichen einer zentralvenösen Stauung mit basalem Pleuraerguss rechtsseitig. Der Patient erhält eine intensivierte Diurese und Etablierung einer Herzinsuffizienztherapie.

Die hierorts kurz vor Entlassung durchgeführte Lungenfunktion zeigte einen FEV₁ von 57 %, eine FEV₁/FVC-Ratio von knapp 64 % (85 % Soll) und ein Residualvolumen von 197 %. Wenige Wochen nach Entlassung kommt der Patient zu einer lungenfachärztlichen Kontrolle im niedergelassenen Bereich, wo keine Atemflussobstruktion mehr nachgewiesen werden konnte (FEV₁/FVC-Ratio von 74 %).

Befunde

In den Abbildungen 1 bis 4 sind Lungenfunktion, aBGA, EKG sowie radiologische Befunde bei stationärer Aufnahme angeführt.

Bodyplethysmographie



		LLN	ULN	Soll	Vor	%(V/S)	Z-Score	Z-Score
Substanz								
Messzeit					09:28			
VC MAX	L	2.26	4.10	3.18	2.14	67 %	-1.86	
IVC	L	2.26	4.10	3.18	2.01	63 %	-2.09	
FVC	L	2.32	4.17	3.24	2.14	66 %	-1.97	
FEV1	L	1.66	3.11	2.42	1.37	57 %	-2.23	
FEV1%FVC	%	60.00	89.06	75.21	63.92	85 %	-1.24	
FEV1%VC MAX	%	60.00	89.06	75.21	63.92	85 %	-1.24	
IC	L	2.40	2.40	2.40	1.72	72 %		
ERV	L	0.78	0.78	0.78	0.42	54 %		
PEF	L/s	4.83	8.81	6.82	4.18	61 %	-2.18	
FEF25	L/s	3.40	9.03	6.22	2.62	42 %	-2.10	
FEF50	L/s	1.23	5.57	3.40	0.91	27 %	-1.89	
FEF75	L/s	0.13	1.19	0.41	0.27	65 %	-0.64	
FEF25-75	L/s	0.64	3.38	1.74	0.70	40 %	-1.52	
sR eff	kPa*s	1.18	1.18	1.18	1.20	102 %		
R eff	kPa/(L/s)	0.30	0.30	0.30	0.20	66 %		
TLC	L	5.03	7.33	6.18	7.55	122 %	1.95	
FRCpl	L	2.55	4.52	3.53	5.83	165 %	3.83	
FRCpl%	%	49.93	72.11	61.02	77.23	127 %	2.41	
RV	L	2.07	3.42	2.75	5.41	197 %	6.49	
RV%TLC	%	36.96	54.92	45.94	71.64	156 %	4.71	

Abbildung 1: Lungenfunktion

		1	2	3
Belastung		Ruhe		
Leistung	W		50	50
O2-Gabe	L/min		1.00	1.00
FI _{O2}	%	21.00	21.00	24.00
pH		7.32	7.30	7.29
PCO ₂	mmHg	36.49	40.89	39.29
PO ₂	mmHg	61.79	50.99	59.99
SBE	mmol/L	-8.00	-6.90	-7.80
HCO ₃ std	mmol/L	18.50	19.00	18.50
Lac	mmol(Lac)/L	0.8	2.0	3.1
Hb	g(Hb)/dL	13.70	14.40	14.60
COHb	Vol%	3.80	3.80	3.70
sO ₂	%	92	86	90
AaDO ₂	mmHg	44.19		

Abbildung 2: Blutgasanalyse

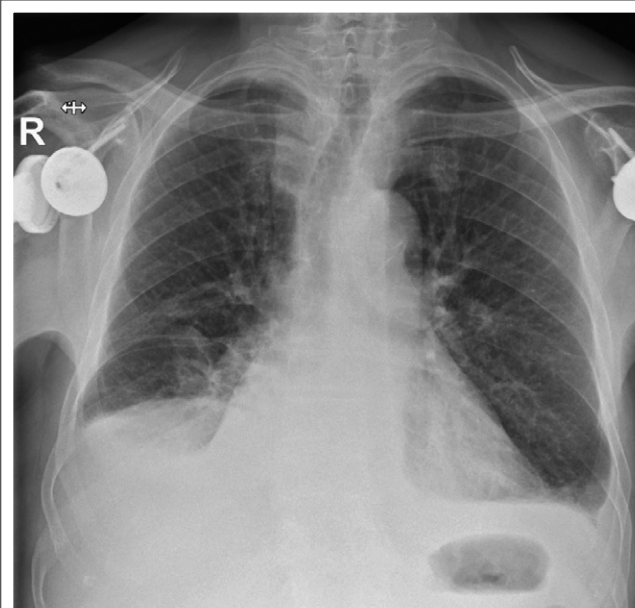


Abbildung 4: Cor Pulmo

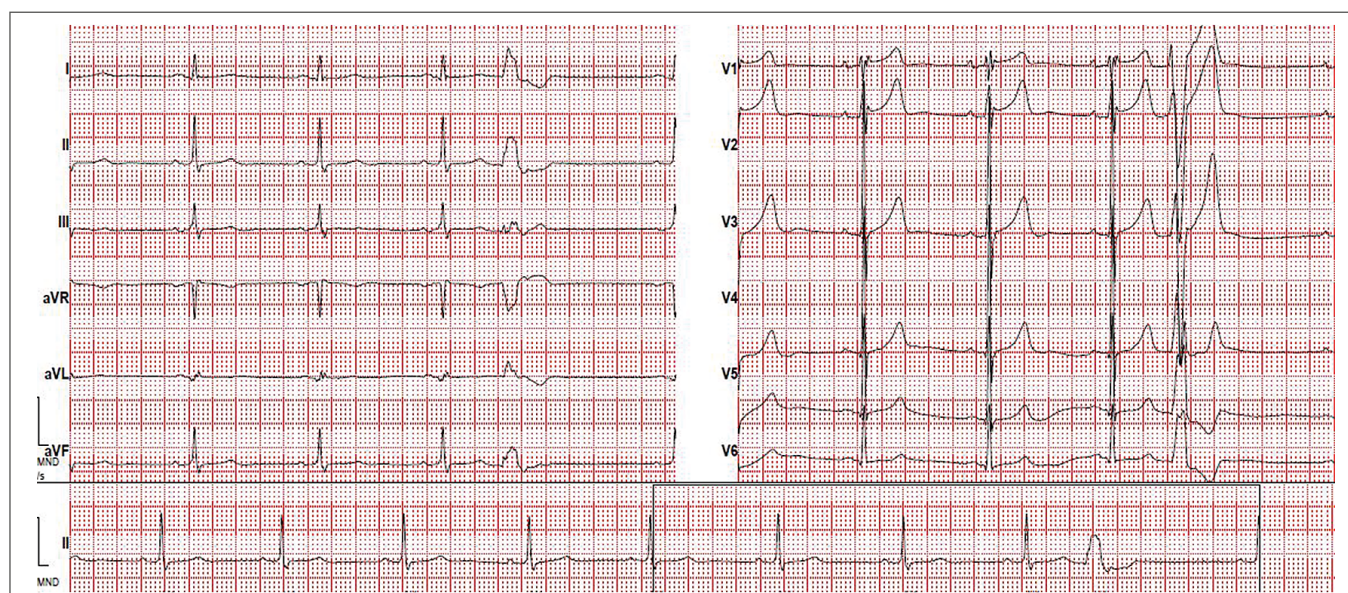


Abbildung 3: EKG

Radiologischer Befund (Abb. 4)

Beidseits moderate Stauungszeichen mit akzentuiert perihilärer Gefäßzeichnung. Basale Pleuraergüsse (rechts mehr als links) sowie insbesondere rechts eine kompressionsbedingte Minderbelüftung im Unterlappen. Winkelerguss links. Keine eindeutigen entzündlichen Infiltrationen.

Wie lässt sich die im Zuge des stationären Aufenthaltes und dann reversible Atemflusobstruktion am ehesten erklären?

- Akute exazerbierte COPD
- Asthma bronchiale
- Pneumonie
- „Asthma cardiale“ (Atemflusobstruktion bei kardialer Dekompensation)

■ Beschreibung und Falldiskussion

Das zentrale Thema bei diesem Fallbeispiel: reversible Atemflussobstruktion bei Patienten mit Herzinsuffizienz. Wie oft werden Patienten durch eine kardial bedingte Atemwegsobstruktion falsch-positiv mit COPD diagnostiziert, obwohl die Verschlechterung der Lungenfunktion nach Besserung der kardialen Beschwerden „reversibel“ ist?

Bei einer kardialen Dekompensation können die dynamischen Lungenfunktionsparameter (FEV₁ und FVC) akut vermindert sein. Geht die akut dekompensierte Herzinsuffizienz mit einem hörbaren Atemnebengeräusch („wheezing“) einher, wird dies als „cardiac asthma“ oder „Asthma cardiale“ bezeichnet [1].

Pathophysiologisch entsteht die Obstruktion der Atemwege hauptsächlich durch peribronchiale Kongestion und Bronchialwandödem. Klinisch äußert sich die bronchiale Hyperaktivität mit obstruktiver Ventilationsstörung und Wheezing. Dadurch kann es passieren, dass die Diagnose COPD fälschlicherweise gestellt bzw. der Schweregrad der COPD fälschlich eingeschätzt wird [2]. Mehrere Studien konnten eine Verbesserung des FEV₁ nach Behandlung (z. B. diuretische Therapie) der dekompensierten Herzinsuffizienz belegen [3–5].

So auch bei unserem Fallbeispiel: Die obstruktiven Beschwerden und der verringerte FEV₁-Wert entstanden am ehesten als Folge der akuten kardialen Dekompensation. Nach Einleitung adäquater antiobstruktiver und diuretischer Therapie besserten sich sowohl die Beschwerden als auch die Lungenfunktion. Eine zuvor unentdeckte, nun akut exazerbierte COPD ist daher als Ursache für die verringerte FEV₁ unwahrscheinlich, sollte aber bei entsprechendem Risiko (chronischer Nikotinabusus) durch lungenfachärztliche Kontrollen im weiteren Verlauf reevaluiert werden.

Pathogenese

Der Zusammenhang zwischen Herzerkrankungen und COPD ist komplex, beide Erkrankungen beeinflussen sich oft wechselseitig. Verschiedene Studien beschreiben das gehäufte gemeinsame Auftreten der COPD und CVD (engl. cardiovascular diseases, Herz-Kreislauf-Erkrankungen wie beispielsweise KHK, Herzinsuffizienz oder Arrhythmien). Patienten mit COPD leiden bis zu 5-fach häufiger an kardiovaskulären Grunderkrankungen als jene ohne COPD [6].

Als pathophysiologisches Bindeglied zwischen COPD und Herzinsuffizienz gilt unter anderem die endotheliale Dysfunktion durch chronische Inflammation. Gemeinsame Risikofaktoren – allen voran das Rauchen – verursachen bzw. verschlimmern die Erkrankungen. Einerseits führt Nikotinabusus zu einer chronischen Entzündung der Atemwege, andererseits werden die Blutgefäße sukzessive geschädigt. Knapp 70 % der COPD-Patienten besitzen mindestens eine kardiovaskuläre Komorbidität [7]. Die Folgen sind eine erhöhte Prävalenz und Inzidenz für Herzinsuffizienz und Myokardinfarkte [6, 8]. So führen häufige COPD-Exazerbationen zu einem erhöhten Risiko für Myokardinfarkte [9, 10]. Besonders in den ersten 3 Monaten nach akuter Exazerbation steigt das Risiko für einen Myokardinfarkt deutlich an [11].

Zusätzlich kann das Vorhandensein eines Lungenemphysems die Herzauswurfleistung massiv beeinträchtigen: Bronchiale Obstruktion und Lungenüberblähung verhindern eine ausreichende Füllung des linken Ventrikels und vermindern die Auswurfleistung [12]. Die COPD kann auch zum sogenannten Cor pulmonale mit Druckerhöhung im kleinen Kreislauf und rechtsventrikulärer Dilatation führen.

Diagnostik

Im klinischen Alltag kann die Frage, ob die Dyspnoe kardial oder pulmonal bedingt ist, nicht immer so leicht beantwortet werden – besonders bei älteren Patienten mit Raucheranamnese. Eine genaue Differentialdiagnostik ist daher umso wichtiger.

Optimalerweise sollte die Diagnostik sowohl die Lungen- als auch die Herzfunktion ausreichend berücksichtigen, um frühzeitig Hinweise auf Komorbiditäten zu finden. Für beide Erkrankungen gibt es klare Diagnosekriterien. Neben den Standards von Anamnese, klinischer Untersuchung, Labor und arteriellen Blutgaswerten sollten ebenso eine Spirobodyplethysmographie, Diffusionskapazität und bei unklarem Befund auch fakultativ eine Spiroergometrie durchgeführt werden. Nach Möglichkeit sollte jeder Patient mit schwerer COPD echokardiografisch untersucht werden, um frühzeitig Hinweise auf eine pulmonale Hypertonie und/oder linksventrikuläre Hypertonie zu erhalten.

Therapie

Therapeutisch sollte der Teufelskreis einer sich gegenseitig bedingenden Verschlechterung sowohl durch kardiale als auch pulmonale Behandlungsstrategien durchbrochen werden. Da die Funktionsverbesserung des einen Organs auch zur Verbesserung des anderen führt, erfordert die Behandlung die interdisziplinäre Zusammenarbeit von Kardiologie und Pulmologie. Neben Raucherentwöhnung, Lebensstiländerungen sowie (kardio-) pulmonalen Rehabilitationsprogrammen sollte stets eine leitliniengerechte medikamentöse Einstellung der Grunderkrankung erfolgen.

Hier zeigten insbesondere die Gruppe der inhalativen Bronchodilatoren einen Benefit im klinischen Outcome: Durch eine Abnahme der Lungenüberblähung kommt es zu einer Verbesserung des Preload und in Folge der kardialen Auswurfleistung [13]. Auch die inhalative Triple-Kombination mit einem Kortikosteroid konnte zwei rezenten Studien zufolge eine Senkung der kardiovaskulären Mortalität und Morbidität zeigen [14–16]. Der Mechanismus hier ist vermutlich vielfältig, allen voran jedoch mit einer Reduktion der Exazerbationsrate verbunden, welche wiederum mit kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität einhergehen kann.

Die gegensätzliche pharmakologische Wirkung von Beta-Agonisten und Beta-Blockern führt im klinischen Alltag oft zu einer Zurückhaltung in der Verschreibung der Wirkstoffgruppen [17]. Eine gute Differenzialdiagnostik zwischen Asthma bronchiale und COPD ist somit auch therapeutisch gesehen essenziell: Während Betablocker bereits in niedriger Dosierung einen Asthmaanfall triggern können [18] und daher (relativ) kontraindiziert sind, können und sollen sie bei COPD bei entsprechender Indikation eingesetzt werden: In verschiede-

nen Studien konnte eine geringere Mortalität und erniedrigte Exazerbationsfrequenz bei COPD-Patienten nachgewiesen werden [19]. Vor allem die Gabe kardioselektiver Betablocker wird in den aktuellen Leitlinien für Patienten mit obstruktiven Atemwegserkrankungen empfohlen.

Fazit

Dyspnoe ist eines der häufigsten Symptome in der Notaufnahme und das führende Symptom bei einer Lungen- oder Herz-erkrankung und kann ein Warnzeichen sowohl für eine COPD als auch eine Herzerkrankung wie Herzinsuffizienz sein. Beide Erkrankungen sind leicht zu verwechseln und nicht selten kommt es vor, dass die Ursache der Dyspnoe entweder allein der Herzschwäche oder der COPD zugeschrieben wird. Für die Prognose ist es daher umso relevanter, beide Krankheitsaspekte im Auge zu behalten und sich nicht allein auf die pulmonale Grundkrankheit zu fokussieren.

Literatur:

1. Fishman AP. Cardiac asthma – a fresh look at an old wheeze. *N Engl J Med* 1989; 320: 1346–8.
2. Hawkins NM, Virani S, Ceconi C. Heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: the challenges facing physicians and health services. *Eur Heart J* 2013; 34: 2795–807.
3. Pison C, Malo JL, Rouleau JL, Chalaoui J, Ghezzo H, Malo J. Bronchial hyperresponsiveness to inhaled methacholine in subjects with chronic left heart failure at a time of exacerbation and after increasing diuretic therapy. *Chest* 1989; 96: 230–5.
4. Light RW, George RB. Serial pulmonary function in patients with acute heart failure. *Arch Intern Med* 1983; 143: 429–33.
5. Petermann W, Barth J, Entzian P. Heart failure and airway obstruction. *Int J Cardiol* 1987; 17: 207–9.
6. Feary JR, Rodrigues LC, Smith CJ, Hubbard RB, Gibson JE. Prevalence of major comorbidities in subjects with COPD and incidence of myocardial infarction and stroke: a comprehensive analysis using data from primary care. *Thorax* 2010; 65: 956–62.
7. Laforest L, et al. Frequency of comorbidities in chronic obstructive pulmonary disease, and impact on all-cause mortality: A population-based cohort study. *Respir Med* 2016; 117: 33–9.
8. Koblizek V et al. Phenotypes of COPD patients with a smoking history in Central and Eastern Europe: the POPE Study. *Eur Respir J* 2017; 49: 1601446.
9. Chen W, Thomas J, Sadatsafavi M, Fitzgerald JM. Risk of cardiovascular comorbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir Med* 2015; 3: 631–9.
10. Celli B, Decramer M, Leimer I, Vogel U, Kesten S, Tashkin DP. Cardiovascular safety of tiotropium in patients with COPD. *Chest* 2010; 137: 20–30.
11. Rothnie KJ, et al. Risk of myocardial infarction (MI) and death following MI in people with chronic obstructive pulmonary disease (COPD): a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2015; 5: e007824.
12. Vassaux C et al. Effects of hyperinflation on the oxygen pulse as a marker of cardiac performance in COPD. *Eur Respir J* 2008; 32: 1275–82.
13. Hohlfield JM, Vogel-Claussen J, Biller H, Berliner D, et al. Effect of lung deflation with indacaterol plus glycopyrronium on ventricular filling in patients with hyperinflation and COPD (CLAIM): a double-blind, randomised, crossover, placebo-controlled, single-centre trial. *Lancet Respir Med* 2018; 6: 368–78.
14. Rabe KF, Martinez FJ, Ferguson GT, Wang C, et al; ETHOS Investigators. Triple inhaled therapy at two glucocorticoid doses in moderate-to-very-severe COPD. *N Engl J Med* 2020; 383: 35–48.
15. Rabe KF, Martinez FJ, Ferguson GT, Wang C, et al. A phase III study of triple therapy with budesonide/glycopyrrolate/formoterol fumarate metered dose inhaler 320/18/9.6 µg and 160/18/9.6 µg using co-suspension delivery technology in moderate-to-very severe COPD: The ETHOS study protocol. *Respir Med* 2019; 158: 59–66.
16. Kato M et al. The IMPACT Study – single inhaler triple therapy (FF/UMEC/VI) versus FF/VI and UMEC/VI in patients with COPD: efficacy and safety in a Japanese population. *Int J Chron Obstruct Pulm Dis* 2019; 14: 2849–61.
17. Hawkins NM, Petrie MC, Macdonald MR, Jhund PS, Fabbri LM, Wikstrand J, McMurray JJ. Heart failure and chronic obstructive pulmonary disease the quandary of beta-blockers and beta-agonists. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57: 2127–38.
18. Morales DR, et al. Adverse respiratory effect of acute -blocker exposure in asthma: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Chest* 2014; 145: 779.
19. Rutten FH, Zuithoff NP, Hak E, Grobbee DE, Hoes AW. Beta-blockers may reduce mortality and risk of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Intern Med* 2010; 170: 880–7.

Korrespondenzadresse:

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

Prim. Univ.-Prof. Dr. Ernst Eber

G. Krumschnabel

Was sind die wichtigsten Keime, auf die bei Menschen mit CF (pwCF) geachtet werden sollte? Hat sich das Bild seit der Pandemie geändert?

E. Eber: Die typischen bei pwCF gefundenen Keime unterscheiden sich je nach Alter und Krankheitsfortschritt, sodass etwa bei Kleinkindern v.a. *Staphylococcus aureus* und *Haemophilus influenzae* zu finden sind, während bei älteren Kindern und Erwachsenen *Pseudomonas aeruginosa*, *Achromobacter* spp., *Stenotrophomonas maltophilia* sowie Arten des *Burkholderia cepacia*-Komplexes überwiegen [1].

Durch eine SARS-CoV-2-Infektion scheint sich die bakterielle Diversität im Mund-Nasenraum zu vermindern und auch die relative Häufigkeit von *Haemophilus* und *Neisseria* mit dem Schweregrad der Erkrankung abzunehmen. Zudem scheint die Zusammensetzung des Mikrobioms auf noch nicht verstandene Weise mit der jeweiligen Immunantwort in einem Zusammenhang zu stehen [2]. Allerdings ist bei vielen dieser Beobachtungen nicht klar, ob COVID-19 für die Veränderung des Mikrobioms ursächlich ist oder umgekehrt, oder ob die Veränderungen auf die Anwendung von Medikamenten zurückgeführt werden können [2]. Insgesamt konnte kein bedeutsamer Zusammenhang zwischen bestimmten Bakterienstämmen und der Gefährlichkeit einer SARS-CoV-2-Infektion belegt werden, allerdings besteht für Patienten mit besonders eingeschränkter Lungenfunktion und für Post-Transplant-Patienten ein erhöhtes Risiko für einen schweren Krankheitsverlauf [3].

Wie sind Ihre Erfahrungen mit „highly effective modulator therapy“ (HEMT) in Kombination mit inhalativen Antibiotika? Wo sehen Sie den Stellenwert der inhalativen Antibiotika-Therapie bzw. sind auch Unterschiede zwischen einzelnen inhalativen Antibiotika-Therapien und Kombinationstherapien zu erwarten?

E. Eber: Eine HEMT und dabei v.a. die Wirkstoffkombination Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor (ETI) zeigt eine sehr gute Wirksamkeit und führt zu Veränderungen des Mikrobioms, bedingt aber in der Regel keine dauerhafte Reduktion oder gar Eradikation von Keimen [4–7]. Dementsprechend ist eine fortwährende Behandlung chronischer Infektionen selbst bei gutem Ansprechen auf eine HEMT sehr wichtig, zumal die entsprechenden Studiendaten zur HEMT von mit inhalativen Antibiotika behandelten pwCF stammen.

Der Stellenwert inhalativer Antibiotika in der Therapie von pwCF ist daher nach wie vor sehr hoch, obwohl bei pwCF unter HEMT oft nur mehr eingeschränkt Sputum gewonnen werden kann, um die Keime nachzuweisen [8]. Letztere sind trotz HEMT noch vorhanden, selbst wenn Patienten mit pwCF dies nicht wahrnehmen und es ihnen unter einer HEMT sehr gut geht.

Betreffend die Wirksamkeit verschiedener inhalativer Antibiotika-Therapien oder Kombinationstherapien sind derzeit noch keine signifikanten Unterschiede belegt [9, 10], es werden aber durchaus Überlegungen zum optimalen Gebrauch dieser Therapien im Zusammenhang mit einer HEMT angestellt, deren Resultate in zukünftige Leitlinien Eingang finden werden [11].



Prim. Univ.-Prof.
Dr. Ernst Eber

Welche Optionen zur Sputumgewinnung gibt es, wenn spontanes Abhusten nicht möglich ist? Haben Sie Erfahrung mit alternativen Methoden?

E. Eber: Der gegenwärtige Goldstandard zum Nachweis von Keimen bleibt die bronchoalveoläre Lavage (BAL), insbesondere jene unter Einbeziehung aller Lungenlappen [12, 13]. Eine alternative Methode ist die Sputum-Induktion mittels inhalierter hypertoner Kochsalzlösung, die im Vergleich mit einer BAL gleichwertig oder sogar überlegen und im Vergleich einem Hustenabstrich zum Nach-

weis von Krankheitserregern weit überlegen ist [13]. Manche Autoren schätzen diese Methode als sehr zeitaufwendig und für die klinische Routine zu teuer ein [14].

Meine eigenen Erfahrungen mit der Sputum-Induktion sind demgegenüber sehr gut. Wir führen die Sputum-Induktion im Grazer CF-Zentrum seit Jahren durch erfahrene Atemphysiotherapeutinnen u.a. bei pwCF bereits ab dem ersten Lebensjahr durch und der gewisse Zeitaufwand wird durch die hohe mikrobiologische Ausbeute offensichtlich relativiert.

Der Nachweis sogenannter flüchtiger organischer Verbindungen aus dem Atemkondensat scheint eine besonders schonende Methode zu sein, die in Studien klinisch akzeptable Resultate gezeigt hat [15, 16], vor einem routinemäßigen Einsatz aber noch weiterer Untersuchungen bedarf.

Literatur:

1. Blanchard AC, Waters VJ. Cystic fibrosis: advances in understanding and treatment: microbiology of cystic fibrosis airway disease. *Semin Respir Crit Care Med* 2019; 40: 727.
2. Merenstein C, Bushman FD, Collman RG. Alterations in the respiratory tract microbiome in COVID-19: current observations and potential significance. *Microbiome* 2022; 10: 1–14.
3. Biondo C, Midiri A, Gerace E, Zummo S, Mancuso G. SARS-CoV-2 infection in patients with cystic fibrosis: what we know so far. *Life* 2022; 12: 2087.
4. Heltshe SL, Mayer-Hamblett N, Burns JL, et al. *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis patients with G551D-CFTR treated with ivacaftor. *Clin Infect Dis* 2015; 60: 703–12.
5. Sosinski LM, H CM, Neugebauer KA, et al. A restructuring of microbiome niche space is associated with Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor therapy in the cystic fibrosis lung. *J Cyst Fibros* 2022; 21: 996–1005.
6. Jeppesen M, Jensen-Fangel S, Jensen CB, et al. EPS6.03 Pulmonary pathogen prevalence 12 months after elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor introduction: results from the Danish National Cystic Fibrosis Cohort. *J Cyst Fibros* 2023; 22: S53.
7. Singh P, Nichols D, Drufey S, et al. EPS6.04 Elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (ETI) reduces sputum pathogen density and lung inflammation, but infection and inflammation persist. *J Cyst Fibros* 2023; 22: S53.
8. Morris A, Duckers J, Dhillon R, Addy C. P246 Being positive: Assessing the effect of CFTR modulator therapy on sputum sampling and bacterial growth at the All Wales Adult Cystic Fibrosis Centre. *J Cyst Fibros* 2023; 22: S140–1.
9. Nichols DP, Singh PK, Baines A, et al. Testing the effects of combining azithromycin with inhaled tobramycin for *P. aeruginosa* in cystic fibrosis: a randomised, controlled clinical trial. *Thorax* 2022; 77: 581–8.
10. Elborn JS, Vataire AL, Fukushima A, et al. Comparison of inhaled antibiotics for the treatment of chronic *Pseudomonas aeruginosa* lung infection in patients with cystic fibrosis: systematic literature review and network meta-analysis. *Clin Ther* 2016; 38: 2204–26.
11. Cogen JD, Nichols DP, Goss CH, Somayaji R. Drugs, drugs, drugs: current treatment paradigms in cystic fibrosis airway infections. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2022; 11 (Supplement 2): S32–9.
12. Eyns H, Piérard D, De Wachter E, Eeckhout L, Vaes P, Malfroot A. Respiratory bacterial culture sampling in expectorating and non-expectorating patients with cystic fibrosis. *Front Pediatr* 2018; 6: 380003.
13. Ronchetti K, Tame JD, Paisley C, et al. The CF-Sputum Induction Trial (CF-SpIT) to assess lower airway bacterial sampling in young children with cystic fibrosis: a prospective internally controlled interventional trial. *Lancet Respir Med* 2018; 6: 461–71.
14. Nasr SZ. Inducing sputum in patients with cystic fibrosis could be helpful, but is time-consuming and expensive. *J Pediatr* 2011; 158: 862.
15. Kos R, Brinkman P, Neerincx AH, et al. Targeted exhaled breath analysis for detection of *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis patients. *J Cyst Fibros* 2022; 21: e28–34.
16. Sethi S, Nanda R, Chakraborty T. Clinical application of volatile organic compound analysis for detecting infectious diseases. *Clin Microbiol Rev* 2013; 26: 462–75.

■ TRITRIAL: The impact of fixed triple therapy with beclometasone/formoterol/glycopyrronium on health status and adherence in chronic obstructive pulmonary disease in an Italian context of real life

Richeldi L, et al. *Int J Chron Obstr Pulm Dis* 2024; 19: 475–87

Hintergrund

Trimbow®-pMDI (Dreifach-Fixkombination mit Beclometason-Dipropionat/ Formoterol-Fumarat/ Glycopyrronium, BDP/FF/G 87/5/9 µg) ist zugelassen für die Erhaltungstherapie bei erwachsenen moderaten bis schweren COPD-Patienten, die mit LABA/ICS oder LABA/LAMA nicht ausreichend kontrolliert sind.

In Ergänzung zu den Resultaten aus den drei großen Zulassungsstudien (TRILOGY, TRINITY, TRIBUTE) evaluiert diese Studie die Effekte von Trimbow® bei einer Real-world-Population und erlaubt damit Einblicke in Faktoren, die Patienten im alltäglichen Ablauf beeinflussen können. Im Unterschied zu klinischen Ergebnissen werden „Patient Reported Outcomes“ (PROs), wie z. B.

Lebensqualität, Schlaf, Energie- bzw. Aktivitätslevel von den Patienten selbst eingeschätzt und regelmäßig dokumentiert (hier via digitale Fragebögen).

Methoden & Design

Real-life-Setting:

- Behandlung der Patienten in 47 respiratorischen Zentren in Italien von August 2019 bis März 2022
- Studiendauer 12 Monate
- 3 Visiten: Baseline / Visite 2 nach 6 ± 1 Monaten / Visite 3 nach 12 ± 1 Monat
- Dokumentation der PROs mittels elektronischer Fragebögen

Patientencharakteristika:

Eingeschlossen wurden 656 Patienten > 40 Jahre mit moderater bis schwerer COPD & mind. 1 Exazerbation im vergangenen Jahr, die in den letzten 14 Tagen eine Therapie mit Trimbow® gestartet haben (COPD Assessment Test [CAT] ≥ 10 bei Start). Die Verschreibung erfolgte wegen anhaltenden Symptomen (74,5 %) bzw. persistierenden Exazerbationen (55,6 %) trotz bisheriger Therapie.

Baseline:

68,2 % männlich; mittleres Alter 71,2 Jahre; 62,7 % Ex-Raucher; 25,6 % Raucher; mittlerer CAT Baseline = 22,5

77 % mind. 1 Komorbidität, großer Anteil an Patienten mit kardiovaskulären Komorbiditäten (kardial 25,3 %; vaskulär 42,6 %)

89 % mind. 1 moderate bzw. 27 % mind. 1 schwere Exazerbation im vergangenen Jahr (GOLD-Definition: moderat = kurz-wirksamer Bronchodilatator plus Antibiotika &/oder OCS; schwer = Hospitalisation /EBA)

Vortherapie: 25 % ICS/LABA, 20 % LABA/LAMA, 24 % offene Tripletherapie (Abb. 1)

Endpunkte:

- Gesundheitsstatus via CAT-Score über 12 Monate
- Exazerbationsstatus über 12 Monate
- PROs („Patient Reported Outcomes“): u.a. Lebensqualität (CAT & EQ-5D) / Effekte auf Schlaf (CASSIS-Score & CAT-Subkategorien) / Patienten-Zufriedenheit

	Patients (n=655)
Medical history	
Time (years) since first COPD diagnosis, mean (SD)	9.8 (8.0)
CAT score at baseline, mean (SD)	22.5 (7.5)
Severity of last exacerbation*, n (%)	
Moderate	583 (89.0%)
Severe	177 (27.0%)
Number of prior exacerbations per patients*, mean (SD)	
Moderate	1.8 (0.8)
Severe	1.1 (0.4)
All	1.9 (0.9)
Patients with at least one prior exacerbation*, n (%)	652 (99.5%)
Previous therapies	
SITT	62 (9.5%)
MITT	162 (24.7%)
LABA+LAMA	47 (7.20%)
LABA/LAMA	140 (21.40%)
ICS+LABA	27 (4.10%)
ICS/LABA	168 (25.60%)
Others	49 (7.50%)

Note: *In the previous year.
Abbreviations: MITT, multiple-inhaler triple therapy; SITT, single-inhaler triple therapy.

Abbildung 1: Patientencharakteristika – Vortherapien (Nachdruck aus Richeldi L et al. Richeldi L, et al. *Int J Chron Obstr Pulm Dis* 2024; 19: 475–87, Open Access licensed by Creative Commons Attribution – Non Commercial, v3.0)

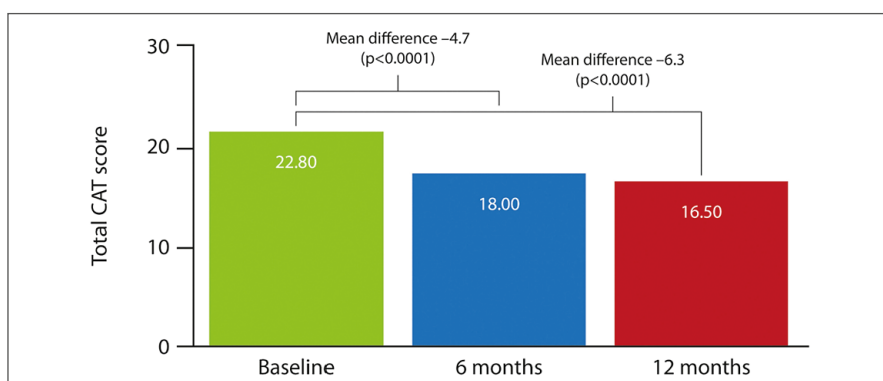


Abbildung 2: CAT-Score (Nachdruck aus Richeldi L et al. Richeldi L, et al. *Int J Chron Obstr Pulm Dis* 2024; 19: 475–87, Open Access licensed by Creative Commons Attribution – Non Commercial, v3.0)

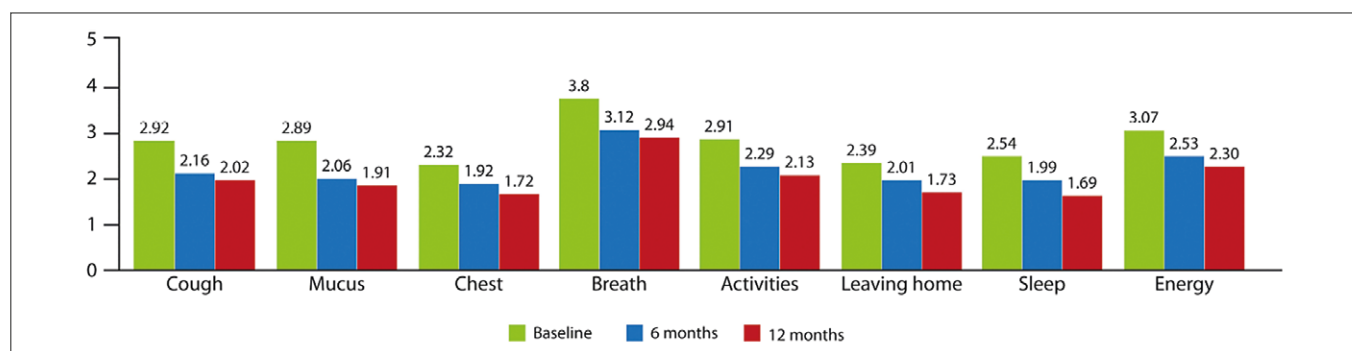


Abbildung 3: CAT-Subkategorien (Nachdruck aus Richeldi L et al. Richeldi L, et al. Int J Chron Obstr Pulm Dis 2024; 19: 475–87, Open Access licensed by Creative Commons Attribution – Non Commercial, v3.0)

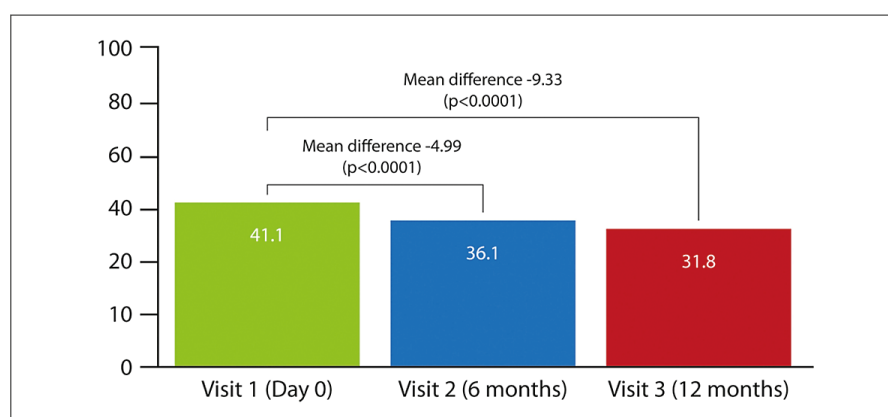


Abbildung 4: CASIS-Score (Nachdruck aus Richeldi L et al. Richeldi L, et al. Int J Chron Obstr Pulm Dis 2024; 19: 475–87, Open Access licensed by Creative Commons Attribution – Non Commercial, v3.0)

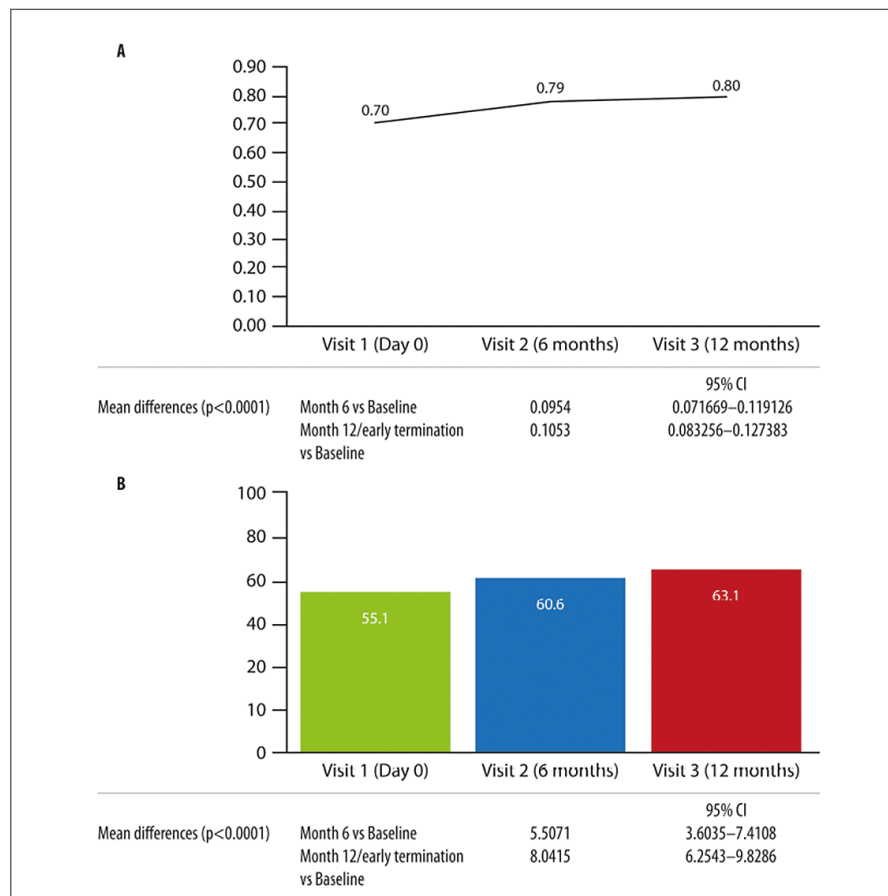


Abbildung 5: Lebensqualität, gemessen durch EQ-5D & EQ-5D- VAS bzw. CAT-Score & CAT-Subkategorien (Nachdruck aus Richeldi L et al. Richeldi L, et al. Int J Chron Obstr Pulm Dis 2024; 19: 475–87, Open Access licensed by Creative Commons Attribution – Non Commercial, v3.0)

Resultate

Signifikante Verbesserung des CAT-Scores (Abbildung 2):

Baseline vs. Monat 6: -4,7 Punkte (mittlere Differenz; p < 0,0001)

Baseline vs. Monat 12: -6,3 Punkte (mittlere Differenz; p < 0,0001)

75,4 % Patienten zeigen eine Verbesserung um mind. 2 Punkte im mittleren CAT (=MCID von 25-2,0) ab Monat 6; 75 % Patienten auch nach 12 Monaten

Signifikante Verbesserung der CAT-Subkategorien (Abbildung 3):

8 CAT-Subkategorien: Husten / Schleim / Brustenge-Gefühl / Atemlosigkeit / Aktivitätslevel / Zufriedenheit / Schlaf / Energielevel

Baseline vs. Monat 6 & 12: durchschnittlich -0,5 bis 0,9 Punkte für alle Subkategorien (p < 0,0001 @ Monat 6 & 12)

Signifikante Verbesserung des Schlags gemessen durch CASIS-Score (COPD and Asthma Sleep Impact Scale) & CAT-Subkategorie „Schlaf“ (Abbildung 4):

Baseline vs. Monat 6: -0,55 Punkte (mittlere Differenz; p < 0,0001)

Baseline vs. Monat 12: -0,85 Punkte (mittlere Differenz; p < 0,0001)

CASIS-Score (Abbildung 4): zeigt den Einfluss von COPD-Symptomen auf Schlaf & Schlafqualität, Skala 0–100, hohe Punktzahl bedeutet den schlechtesten Schlaf.

Die Anzahl der Exazerbationen im vorangegangenen Jahr ist ein wichtiger Faktor assoziiert mit schlechtem Schlaf bei COPD-Patienten; umgekehrt gibt

ein hoher CASIS-Score ein mögliches Signal für erhöhte Exazerbationsanfälligkeit von COPD-Patienten wieder.

Baseline vs. Monat 6: -4,99 (mittlere Differenz; $p < 0,0001$)

Baseline vs. Monat 12: -9,33 (mittlere Differenz; $p < 0,0001$)

Signifikante Verbesserung der Lebensqualität (Abbildung 5) gemessen durch EQ-5D & EQ-5D-VAS bzw. CAT-Score & CAT-Subkategorien:

Die im CAT-Test gezeigte Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität durch die Erholung der COPD-assoziierten Symptomlast wie u.a. Husten, Schleimbildung, Energie- oder Aktivitätslevel (gemessen durch CAT-Score bzw. CAT-Subkategorien) wurde auch durch den EQ-5D bzw. EQ-5D-VAS bestätigt.

EQ-5D (Abbildung 5A): Erhebung der Lebensqualität basierend auf Beweglichkeit/Mobilität, Fähigkeit sich selbst zu versorgen, alltägliche Tätigkeiten, Schmerzen, Angst.

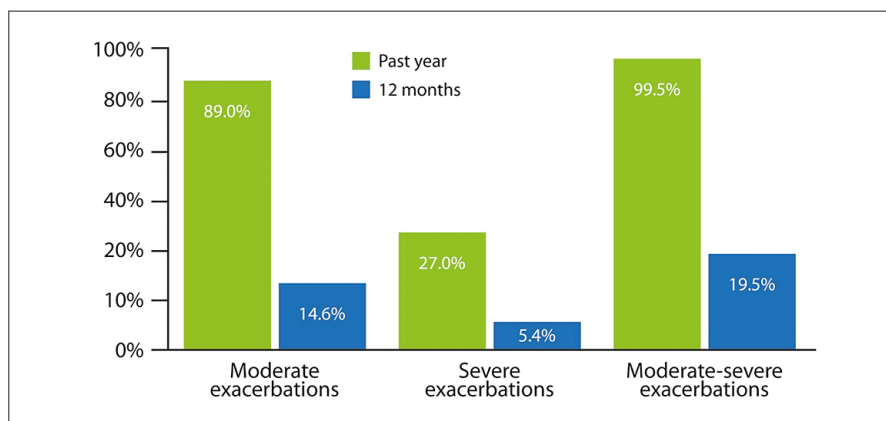


Abbildung 6: Anzahl Exazerbationen (Nachdruck aus Richeldi L et al. Richeldi L, et al. Int J Chron Obstr Pulm Dis 2024; 19: 475–87, Open Access licensed by Creative Commons Attribution – Non Commercial, v3.0)

Baseline vs. Monat 6: + 0,09 (mittlere Differenz; $p < 0,0001$)

Baseline vs. Monat 12: + 0,10 (mittlere Differenz; $p < 0,0001$)

EQ-5D-VAS (Abbildung 5B): Einschätzung des aktuellen Gesundheitszustands auf einer visuellen Skala (VAS) 0–100; je höher, desto besser der eingeschätzte Zustand.

Baseline vs. Monat 6: + 5,50 (mittlere Differenz; $p < 0,0001$)

Baseline vs. Monat 12: + 8,04 (mittlere Differenz; $p < 0,0001$)

Signifikant weniger Exazerbationen (Abbildung 6)

Massive Abnahme der Exazerbationsrate (moderat – schwer) von 99,5 % im vorangegangenen Jahr auf 19,5 % @ Monat 12. Die Anzahl der Exazerbationen im vorangegangenen Jahr ist ein wichtiger Faktor, assoziiert mit schlechtem Schlaf bei COPD-Patienten.

KEY FACTS:

Multizentrische, prospektive Real-world-Beobachtungsstudie in Italien bei moderat bis schwer COPD-Betroffenen mit Trimbow® über 12 Monate.

Besonderheiten der Studie:

Fokus auf PROs („Patient Reported Outcomes“): Lebensqualität / Adhärenz / Schlaf / Energie- bzw. Aktivitätslevel etc.

Großer Anteil an Patienten mit kardiovaskulären Komorbiditäten

Signifikante Ergebnisse:

Reduktion des CAT-Scores um -6,3 Punkte nach 12 Monaten

Verbesserung der Lebensqualität & der COPD-spezifischen Symptome

Signifikant weniger Exazerbationen (Abfall der Exazerbationsrate von 99,5 % im vorangegangenen Jahr auf 19,5 % @ Monat 12)

Verbesserte Schlafqualität (CASIS-Score & CAT-Subkategorie „Schlaf“)

Schlussfolgerung

Patienten mit moderater bis schwerer COPD und einer Exazerbationshistorie profitieren durch eine Therapie mit Trimbow® u.a. von einer signifikanten Reduktion des CAT-Scores, einer Verbesserung der Lebensqualität und COPD-spezifischer Symptome, weniger Exazerbationen und verbesserter Schlafqualität.

Unter dem Vorsitz von Prim. Ass.-Prof. Dr. Marie-Kathrin Breyer (Wien), Univ.-Prof. Dr. Roland Buhl (Mainz) und Prof. Dr. Claus Franz Vogelmeier (Marburg) gab eine hochkarätige Expertenrunde im Rahmen dieser von Chiesi Pharmaceuticals unterstützten Veranstaltung bereits zum vierzehnten Mal umfassende Updates zu aktuellen, pneumologisch relevanten Themen.

Cystische Fibrose im Wandel der Zeit

Dr. Andrea Lakatos-Krepcik, Abteilung für Atmungs- und Lungenerkrankungen, Krankenhaus Hietzing, Wien

Die ersten Beschreibungen von Mekoniumperitonitis bzw. Mekoniumileus finden sich 1838 (Karl Freiherr von Rokitansky) bzw. 1905 (Karl Landsteiner). Der Zusammenhang zwischen Erkrankungen des Darms, der Bauchspeicheldrüse und der Lunge wurde erstmals 1936 von Guido Fanconi erkannt und 1938 gab Dorothy H. Andersen der Krankheit den Namen Cystische Fibrose (CF).

Die Lebenserwartung der betroffenen Kinder lag damals nur bei wenigen Jahren; dank der Entwicklung der diagnostischen Möglichkeiten und der Therapieoptionen hat sich das mittlerweile sehr zum Positiven geändert [1]. Laut Frau Dr. Lakatos-Krepcik sind genaue Prognosen zur Lebenserwartung schwierig, aber für jenseits der Jahrtausendwende Geborene mit CF ist es nicht unrealistisch, das 60. Lebensjahr zu erreichen.

Österreich führte 1997 als eines der ersten Länder ein flächendeckendes Neugeborenen-Screening-Programm für CF ein. Dies ermöglicht eine frühe leitlinienkonforme Behandlung in spezialisierten Zentren durch multiprofessionelle Teams (Pädiatrie/Pulmologie, Gastroenterologie, Diabetologie, HNO, Pflege, Mikrobiologie, Diätologie, Physiotherapie, Psychologie, Sozialarbeit, Funktionsdiagnostik, Transplantzentrum). Neben Neugeborenen-Screening-Programmen und modernen Therapieoptionen sind auch die großen Patientenregister, die demographische und klinische Daten sammeln und analysie-

ren, sowie höchst aktive Patientenorganisationen als weitere Faktoren für die Steigerung der Lebenserwartung und Lebensqualität von CF-Betroffenen zu nennen [2].

Die Inzidenz von CF liegt für Kaukasier bei 1: 3500, im Europäischen CF-Register sind ca. 900 Betroffene in Österreich erfasst. Über 50 % der Betroffenen sind erwachsen [3]. 1989 wurde ein Defekt im CFTR-Gen als Ursache der Erkrankung identifiziert, der autosomal-rezessiv vererbt wird [4, 5]. Mittlerweile sind über 2000 Mutationen bekannt, ca. 300 davon gelten als CF-verursachende Mutationen [6].

Bei CF handelt es sich um eine Multisystemerkrankung, da die betroffenen Ionenkanäle in nahezu allen Organen lokalisiert sind. So sind neben der Lunge auch Gastrointestinaltrakt, Pankreas, Nase/Nasennebenhöhlen, Schweißdrüsen und Fortpflanzungsorgane betroffen [7]. In der Lunge kommt es bei CF aufgrund der abnormen Schleimproduktion zu Infektionen, chronischer Keimbesiedlung und chronischer Entzündung und infolgedessen zu Destruktion mit Bronchiektasen und zystischen Veränderungen.

Im Erwachsenenalter führt CF zur Zunahme an CF-assoziierten Komorbiditäten wie Diabetes, mikrovaskulären Komplikationen, Leber- und Nierenerkrankungen und Osteoporose. Weitere mögliche Begleiterkrankungen sind Depressionen und chronische Schmerzen. Personen mit CF haben auch ein erhöhtes Risiko für Krebserkrankungen. Weiters kommt es vermehrt zu pneumologischen Komplikationen (respiratorische Insuffizienz, Hämoptysen, ABPA) sowie zur Zunahme der Medikamententoxizität (renale Insuffizienz, Allergien), auch multiresistente Keime können zum Problem werden.

Die Therapie der CF bestand lange Zeit aus den drei Säulen Ernährung, Sekretförderung und Antiinfektiva. Die Ernährung wird optimiert durch Enzymsubstitution mit hochdosierten Pankreasenzymen und Zusatznahrung bei mangelernährten Patienten. Die Therapien zum Sekretmanagement sind für die Patienten sehr aufwendig und umfassen Inhalationen von Betamimetika, hypertoner Kochsalzlösung und DNase zur Mukus-Verflüssigung, intensive Atem-Physiotherapie, sowie regelmäßiges Ausdauer-, Kraft- und Atemmuskeltraining. Bei akuten oder chronischen Infektionen kommen systemische oder inhalative Antibiotika zum Einsatz.

Abkürzungen:

ABPA:	Allergische bronchopulmonale Aspergillose
ALMI:	Appendicular lean mass index (Index für Muskelmasse)
BMI:	Body mass index
CFTR:	Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator
DXA:	Dual energy X-ray absorptiometry
FMI:	Fat mass index (Index für Fettmasse)
FVC:	Forced vital capacity
LEAD:	Lung (Lunge), hEart (Herz), sociAl (Gesellschaft), boDy (Körperkomposition)
TLC:	Totale Lungenkapazität

Als weitere Säule und Meilenstein in der CF-Therapie kam im letzten Jahrzehnt die Therapie mit CFTR-Modulatoren hinzu: Hier wird unterschieden zwischen Potentiatoren und Korrektoren: Während Potentiatoren den Chlorid-Transport durch die betroffenen Ionenkanäle erhöhen, indem sie deren Funktionsfähigkeit verbessern, steigern Korrektoren den Chlorid-Transport über die Erhöhung der Menge an funktionsfähigem CFTR-Protein an der Zelloberfläche [8, 9]. Die Wahl der ge-

eigneten Modulatoren hängt vom vorliegenden Mutationstyp ab, Korrektoren alleine sind nicht wirksam genug und müssen jedenfalls immer mit einem Potentiator kombiniert werden. Mittlerweile stehen je nach Region für 85–90 % der Betroffenen wirksame Modulatoren zur Verfügung. Wie massiv die Modulatoren-Therapie die Lebensqualität von Personen mit CF verbessern kann, zeigte Dr. Lakatos-Krecpek abschließend eindrucksvoll anhand von zwei Fallbeispielen.

Update Epidemiologie – The Austrian LEAD Study

Prim. PD Dr. Marie-Kathrin Breyer, Abteilungsvorständin der Abteilung für Atemwegs- und Lungenerkrankungen, Leiterin des Ludwig-Boltzmann-Institut für Lungengesundheit, Klinik Penzing, Wien

Das Ziel der LEAD-Studie ist es, die Zusammenhänge zwischen Genetik, Umwelteinflüssen, Entwicklungs- und Alterungsfaktoren zu untersuchen, welche die Atemwegsgesundheit und damit assoziierte Erkrankungen im Laufe des Lebens beeinflussen [10], wie Dr. Breyer einleitend erklärte.

Es handelt sich um eine longitudinal aufgesetzte Kohortenstudie, die Probanden wurden randomisiert und repräsentativ für die österreichische Allgemeinbevölkerung über das Melderegister eingeladen. Zwischen 2012 und 2016 wurden 11.426 Probanden eingeschlossen (insgesamt bis heute über 15.000), alle 4 Jahre wird eine Beurteilung des Gesundheitszustands mittels Interview-basierter Fragebögen durchgeführt [10].

Das Untersuchungsprogramm beinhaltet zusätzlich eine umfassende Diagnose der Lungenfunktion (Spirometrie und Bodyplethysmographie) und des kardialen Status. Erfasst werden zudem Körperzusammensetzung (DXA-Scan), soziodemografischer Status, psychosoziale Faktoren und Schadstoffbelastung am Wohn- und Arbeitsort. Das Untersuchungsprotokoll umfasst Blut- und Urinproben, die für später geplante Analysen in der Biobank der Medizinischen Universität Wien eingelagert werden. Insgesamt beinhaltet jeder Datensatz mehr als 1.500 Einzelparameter [11]. Die Phase 2 (4-Jahres-Nachuntersuchung) wurde 2017 begonnen und 2021 mit mehr als 8.000 Teilnehmern abgeschlossen. Im Sommer 2021 startete die 3. Phase (8-Jahres-Nachuntersuchung).

Es zeigte sich, dass die Prävalenz von subnormaler Lungenfunktion im Kindesalter (6–15 Jahre) bei 6,6 % liegt; hier erwies sich eine diagnostizierte Atemwegserkrankung als Haupteinflussfaktor. Aber auch die Muskelmasse, nämlich ein niedriger „low fat free mass index“ (FFMI), spielt offenbar schon bei Kindern und Jugendlichen eine entscheidende Rolle. Lebensstilfaktoren wurden ebenfalls als relevant identifiziert: So sind neben Rauchen und Alkoholkonsum auch wenig Obst und Gemüse in der Ernährung mit einer subnormalen Lungenfunktion im Kindesalter (6–15 Jahre) assoziiert [12].

Ungefähr 3% der Probanden hatten eine supranormale Lungenfunktion. Die überdurchschnittliche Lungenleistung ging einher mit erhöhtem statischem Lungenvolumen und reduziertem Atemwegswiderstand und war assoziiert mit weiblichem Geschlecht, hoher Muskelmasse (hoher FFMI) und dem Feh-

len von Komorbiditäten [13]. Eine Analyse von Körperkomposition und Lungenfunktion im Langzeitvergleich zeigte, dass eine hohe Muskelmasse während der Lungenentwicklung mit einer Erhöhung von FVC und TLC assoziiert ist [14]. Mithilfe der im Rahmen der LEAD-Studie erhobenen Daten konnte auch bestätigt werden, dass der BMI nicht die tatsächliche körperliche Konstitution abbildet. Die Körperzusammensetzung mithilfe präziserer Analysetechniken zu bestimmen, wäre aus vielen Gründen sinnvoll. So zeigte sich in der LEAD-Studie beispielsweise auch, dass Kinder und Jugendliche mit hohem ALMI-FMI, also hoher Muskel-, aber auch hoher Fettmasse, häufig Dyslipidämie und ein ungünstiges kardiovaskuläres Risikoprofil haben [15].

Die LEAD-Studie lieferte auch erstmals umfassende Daten zur Prävalenz von Prädiabetes und Diabetes in der österreichischen Allgemeinbevölkerung, wie Frau Dr. Breyer erläuterte. Überraschenderweise liegt die Prävalenz von Prädiabetes bei 6- bis 10-Jährigen bei 4,6 % und beginnt bereits zwischen dem 30. und 40. Lebensjahr rasch anzusteigen [16]. Innerhalb von 4 Jahren entwickelt sich in 10 % der Fälle aus dem Prädiabetes ein Diabetes. 25 % der Probanden mit Diabetes waren zuvor „undiagnosed“ und wurden erst im Rahmen der LEAD-Studie diagnostiziert [17].

Eine weitere Fragestellung waren Faktoren, die mit einer Erhöhung der eosinophilen Granulozyten assoziiert sind – und auch hier spielen Komorbiditäten wieder eine entscheidende Rolle: Asthma und COPD, aber auch metabolisches Syndrom und Übergewicht stehen in Zusammenhang mit Eosinophilie. Darüber hinaus haben auch Alter, Rauchen und ein positiver Skin-Prick-Test großen Einfluss auf die Erhöhung der Eosinophilen [18].

Die Gesamtprevalenz von Asthma liegt in der LEAD-Population bei 4,6 % und ist bei Männern und Frauen sehr ähnlich; bei etwa 8 % der Betroffenen ist das Asthma eigenen Angaben zufolge unkontrolliert. Auch die unterschiedlichen Asthma-Phänotypen und Charakteristika wurden untersucht [13].

Umfassende, nationale Gesundheitsstudien wie die LEAD-Studie sind von großer Wichtigkeit, wie Frau Dr. Breyer abschließend zusammenfasste, auch weil sie die Basis für Prävention bilden und gleichzeitig aufzeigen, wie wichtig es ist, damit schon im Kindes- und Jugendalter zu beginnen.

Literatur:

1. Cystic Fibrosis Trust 2022. <https://www.cysticfibrosis.org.uk/> [Letzter Aufruf: 27.01.2024]
2. Allen L, et al. Future therapies for cystic fibrosis. *Nat Commun* 2023; 14: 693.
3. Zolin A, et al. ECFSPR Annual Report 2021. European Cystic Fibrosis Society, Karup, Dk, 2023.
4. Rowe SM, Miller S, Sorscher EJ. Cystic fibrosis. *N Engl J Med* 2005; 352: 1992–2001.
5. Naehrig S, et al. Cystic fibrosis. *Dtsch Arztebl Int* 2017; 114: 564–74.
6. The Clinical and Functional Translation of CFTR (CFTR2); <http://www.cftr2.org>
7. O'Sullivan BP, Freedman SD. Cystic fibrosis. *Lancet* 2009; 373: 1891–904.
8. Derichs N. Targeting a genetic defect: cystic fibrosis transmembrane conductance regulator modulators in cystic fibrosis. *Eur Respir Rev* 2013; 22: 58–65.
9. Barry PJ, et al. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator modulators: the end of the beginning. *Semin Respir Crit Care Med* 2015; 36: 287–98.
10. ClinicalTrials.gov; NCT01727518
11. Breyer-Kohansal R, et al. The LEAD (Lung, Heart, Social, Body) study: objectives, methodology, and external validity of the population-based cohort study. *J Epidemiol* 2019; 29: 315–24.
12. Breyer-Kohansal R, et al. Factors associated with low lung function in different age bins in the general population. *Am J Respir Crit Care Med* 2020; 202: 292–6.
13. Schiffrers C, et al. Asthma prevalence and phenotyping in the general population: the LEAD (Lung, hEart, sociAl, boDy) study. *J Asthma Allergy* 2023; 16: 367–82.
14. Ofenheimer A, et al. The effect of body compartments on lung function in childhood and adolescence. *Clin Nutr* 2023; 43: 476–81.
15. Ofenheimer A, et al. Using body composition groups to identify children and adolescents at risk of dyslipidemia. *Children (Basel)* 2021; 8: 1047.
16. Breyer MK, et al. Marked differences in pre-diabetes- and diabetes-associated comorbidities between men and women-Epidemiological results from a general population-based cohort aged 6–80 years-The LEAD (Lung, hEart, sociAl, boDy) study. *Eur J Clin Invest* 2020; 50: e13207.
17. DalGrande A, et al. Data on file; submitted 2024.
18. Hartl S, et al. Blood eosinophil count in the general population: typical values and potential confounders. *Eur Respir J* 2020; 55: 1901874.

Korrespondenzadresse:

Dr. Iris Hoch

A-1140 Wien

E-Mail: office@hoch-consult.at

Fachkurzinformation zum Inserat auf der 2. Umschlagseite

FOSTER NEXThaler 100 Mikrogramm/6 Mikrogramm pro Inhalation. Zusammensetzung (arzneilich wirksame Bestandteile nach Art und Menge): Jede gemessene Einzeldosis (10 mg) des Pulvers zur Inhalation enthält: 100 Mikrogramm wasserfreies Beclometasondipropionat und 6 Mikrogramm Formoterolfumarat-Dihydrat. Dies entspricht einer über das Mundstück abgegebenen Dosis von 81,9 Mikrogramm wasserfreiem Beclometasondipropionat und 5 Mikrogramm Formoterolfumarat-Dihydrat. Wirkstoffgruppe: ATC-Code R03AK08. **Anwendungsgebiete:** *Asthma:* Foster NEXThaler ist angezeigt für die regelmäßige Behandlung von Asthma, bei der die Anwendung eines Kombinationsprodukts (aus inhalativem Kortikosteroid und lang wirkendem Beta-2-Agonisten) geeignet ist: – Patienten, die mit inhalativen Kortikosteroiden und inhalativen kurz wirkenden Beta-2-Agonisten zur ‚bedarfswisen‘ Inhalation nicht ausreichend eingestellt sind, oder – Patienten, die mit inhalativen Kortikosteroiden und lang wirkenden Beta-2-Agonisten in Kombination bereits ausreichend eingestellt sind. Foster NEXThaler wird bei Erwachsenen angewendet. *COPD:* Symptomatische Behandlung von Patienten mit schwerer COPD (FEV1 < 50% vom Normwert) mit wiederholten Exazerbationen in der Anamnese, die trotz regelmäßiger Behandlung mit lang wirkenden Bronchodilatoren eine ausgeprägte Symptomatik zeigen. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe Beclometasondipropionat und Formoterolfumarat-Dihydrat oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. Hilfsstoffe: Lactose-Monohydrat (mit geringen Anteilen an Milchprotein), Magnesiumstearat. **Name oder Firma und Anschrift des pharmazeutischen Unternehmers:** Chiesi Pharmaceuticals GmbH, A-1010 Wien. **Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Mitteln, Nebenwirkungen sowie Gewöhnungseffekten sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen. Abgabe:** Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. **Erstellungsdatum/Änderungsdatum:** 21.10.2020

Foster® 100/6 Mikrogramm/Sprühstoß, Druckgasinhalation, Lösung. Zusammensetzung (arzneilich wirksame Bestandteile nach Art und Menge): Jeder Sprühstoß (aus dem Dosierventil) enthält 100 Mikrogramm Beclometasondipropionat und 6 Mikrogramm Formoterolfumarat-Dihydrat. Dies entspricht einer über das Mundstück abgegebenen Dosis von 84,6 Mikrogramm Beclometasondipropionat und 5,0 Mikrogramm Formoterolfumarat-Dihydrat. Wirkstoffgruppe: ATC-Code R03AK08. **Anwendungsgebiete:** *Asthma:* Foster ist indiziert für die regelmäßige Behandlung von Asthma, bei der die Anwendung eines Kombinationsprodukts (inhalatives Kortikosteroid und lang wirkender Beta-2-Agonist) angezeigt ist: – Patienten, die mit inhalativen Kortikosteroiden und inhalativen schnell wirkenden Beta-2-Agonisten zur bedarfsweisen Inhalation nicht ausreichend eingestellt sind oder – Patienten, die mit inhalativen Kortikosteroiden und lang wirkenden Beta-2-Agonisten in Kombination bereits ausreichend eingestellt sind. *COPD:* Symptomatische Behandlung von Patienten mit schwerer COPD (FEV1 < 50% vom Normwert) mit wiederholten Exazerbationen in der Anamnese, die trotz regelmäßiger Behandlung mit lang wirkenden Bronchodilatoren eine ausgeprägte Symptomatik zeigen. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen Beclometasondipropionat, Formoterolfumarat-Dihydrat oder einen der in Abschnitt 6.1 gelisteten sonstigen Bestandteile des Arzneimittels. Hilfsstoffe: Norfluran (HFA-134a), Ethanol wasserfrei, Salzsäure. **Name oder Firma und Anschrift des pharmazeutischen Unternehmers:** Chiesi Pharmaceuticals GmbH, A-1010 Wien. **Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Mitteln, Nebenwirkungen sowie Gewöhnungseffekten sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen. Abgabe:** rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. **Erstellungsdatum/Änderungsdatum:** 15.01.2019

Fachkurzinformation zum Inserat auf der 4. Umschlagseite

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

Hinweise für Autoren

Richtlinien für die Abfassung von Manuskripten

1. Allgemeines

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

2. Aufbau des Manuskripts

Das Manuskript sollte folgende Teile beinhalten:

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

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

Zeitschriften:

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

Bücher:

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

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

3. Abbildungen, Tabellen, Filmsequenzen, externe Links

Bitte verzichten Sie auf Abbildungen, die bereits in anderen Medien publiziert wurden. Wenn dies nicht möglich ist, so fragen wir gerne für Sie wegen einer Nachdruck-

genehmigung an; diese kann kostenpflichtig sein!

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

- **Tabellen und Abbildungen:** Werden auf gesonderten Blättern, fortlaufend nummeriert, dazu gesondert die entsprechenden Legenden eingereicht. Alle verwendeten Abkürzungen und Symbole müssen in den Legenden erklärt sein. Bei Übersendung von Abbildungen per E-Mail müssen diese mind. 300 dpi Auflösung aufweisen und in eigenen Dateien als *.jpg, *.tif oder *.eps abgespeichert sein.

- **Abbildungen mit Filmsequenzen:** Bei Übersendung von Filmsequenzen per E-Mail oder auf CD-ROM sollen diese als *.avi abgespeichert sein, das Standbild zur jeweiligen Sequenz als *.jpg, *.tif oder *.eps. Wichtige Stellen ggf. mit Hinweispfeilen kennzeichnen.

- Für die Inhalte von verlinkten Seiten sind ausschließlich deren Betreiber verantwortlich. Bei passwortgeschützten Seiten obliegt die Erbringung des Passwortes dem Leser.

4. Korrekturfahren

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

5. Autorenexemplare

Der federführende Autor erhält 10 komplette Belegexemplare.

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

Trimbow®

Die einzige extrafeine
Dreifachfixkombination für
Asthma & COPD zugelassen.¹

